

Для цитирования: *Марковский А.В.* Особенности метаболизма аминотиолов и прогрессирование рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 128–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-128-134

For citation: *Markovsky A. V.* Features of aminothiol metabolism and progression of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 128–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-128-134

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОТИОЛОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Марковский

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39А. E-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Аннотация

Введение. Дисбаланс аминотиолового обмена – потенциальный фактор риска злокачественной трансформации клеток и развития онкологических заболеваний, в том числе опухоли молочной железы с лидирующей мировой позицией в структуре онкологической заболеваемости. **Цель исследования** – обобщение имеющихся данных об особенностях метаболизма тиолов как одной из причин, способствующих развитию и прогрессированию рака молочной железы. **Материал и методы.** По базам данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, PubMed производился поиск литературных источников, опубликованных с 1999 по 2022 г., содержащих сведения по данной проблеме и дающих возможность оценить роль тиолзависимых метаболических нарушений регуляции тканевого окислительно-восстановительного равновесия в онкогенезе рака молочной железы. **Результаты.** В обзоре рассмотрены результаты как собственных, так и международных исследований по раку молочной железы, которые свидетельствуют о том, что дисбаланс тиоловых соединений, необходимых для поддержания умеренно восстановительной клеточной среды, противодействующей окислительному стрессу в ходе клеточного метаболизма и детоксикации, в условиях опухолевого прогрессирования может спровоцировать перепрограммирование ведущих звеньев антибластомной резистентности, способствующих онкопрогрессированию. **Заключение.** Более детальное исследование механизмов метаболизма аминотиолов в условиях рака молочной железы подчеркивает их особое значение для стабилизации клеточного генома и обеспечения антиоксидантной защиты клетки, а также понимания важной роли тиолов как координационного центра в окислительно-восстановительной сигнализации. Нарушения на любом этапе метаболизма тиолов могут играть этиологическую роль в онкогенетических патологиях, при этом роль тиолов как сигнальных молекул и особенности регуляции их метаболизма не стоит обобщать в отношении всей группы заболеваний. Определение сывороточных маркеров редокс-состояния у больных раком молочной железы, особенно при проведении противоопухолевой терапии, может служить для объективной оценки эффективности лечения и адаптационных возможностей организма, а также прогнозирования опухолевого роста и оптимизации программы скрининга и профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболизм аминотиолов, окислительный стресс, пролиферация, канцерогенез.

FEATURES OF AMINOTHIOLE METABOLISM AND PROGRESSION OF BREAST CANCER

A.V. Markovsky

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russia
39A, Gorky St., 672090, Chita, Russia. E-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Abstract

Background. Imbalance of aminothiol metabolism is a potential risk factor for malignant transformation of cells and cancer development, including breast cancer, which is the most commonly diagnosed cancer in the world. **The purpose of the study** was to summarize the available data on the characteristics of thiol metabolism as one of the factors contributing to the progression of breast cancer. **Material and Methods.**

Data were searched from 1999 to 2022 using the Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, PubMed databases, which made it possible to assess the role of thiol-dependent metabolic disturbances in the regulation of tissue redox balance in breast cancer genesis. **Results.** The review considers the results of both our own data and international studies on breast cancer, which suggest that an imbalance of thiol compounds necessary to maintain a moderately reducing cellular environment that counteracts oxidative stress during cellular metabolism and detoxification under conditions of tumor progression can provoke reprogramming of the leading links of antitumor resistance, contributing to cancer progression. **Conclusion.** A more detailed study of the mechanisms of aminothiols metabolism in breast cancer emphasizes their particular importance for stabilizing the cellular genome and providing antitoxic protection of the cell, as well as understanding the important role of thiols as a coordination center in redox signaling. Disturbances at any stage of thiol metabolism can play an etiological role in oncogenetic pathologies, while the role of thiols as signaling molecules and the regulation of their metabolism should not be generalized for the entire group of diseases. Determination of serum markers of the redox state in patients with breast cancer, especially during antitumor therapy, can serve for an objective assessment of the effectiveness of treatment and the adaptive capabilities of the body, as well as predicting tumor growth and optimizing the program for screening and preventing cancer.

Key words: breast cancer, aminothiol metabolism, oxidative stress, proliferation, carcinogenesis.

Несмотря на заметные улучшения в ранней диагностике и лечении онкологической патологии, по данным ВОЗ, к 2020 г. темпы снижения заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), наблюдаемые в последние десятилетия, замедлились [1]. Рак молочной железы является наиболее распространенным типом злокачественных опухолей среди женщин (21,2 %) и занимает 4-е место (7,4 %) по причинам смертности среди всех новообразований у населения России [2].

Одним из наиболее частых механизмов канцерогенеза РМЖ является окислительный стресс [3], развивающийся вследствие повышенного образования свободных радикалов и снижения механизма антиоксидантной защиты. В организме существует окислительный баланс между скоростью образования и удаления свободных радикалов, выполняющий регуляторную функцию и имеющий определенное значение в канцерогенезе [4]. Метаболиты окислительного стресса, в частности активные формы кислорода (АФК), синтезируются различными метаболическими путями, включая аэробное дыхание в митохондриях [5], и действуют как проканцерогены, повреждая компоненты клетки, такие как липиды, белки и ДНК [6].

Другим не менее важным участником оксидативного стресса является система тканевых антиоксидантов – аминотиолов и их производных. Это низкомолекулярные ингибиторы процессов окислительной деструкции органических систем в клетках, такие как глутатион, гомоцистеин, цистеин, цистеинилглицин и γ -глутамилцистеин [7], обладающие высокой реакционной активностью [8]. Функциональные сульфгидрильные группы (SH) в тиолах (в окисленной форме) действуют как субстраты для антиоксидантных ферментов и как поглотители свободных радикалов. В условиях, отличных от окислительного стресса, аминотиолы находятся в состоянии динамического тиол-дисульфидного гомеостаза (ТДГ) [9] – равновесия между своими восстановленными и окисленными до дисульфидов формами [10], которое выражается

линейной связью между соотношениями восстановленного/общего гомоцистеина, цистеина и глутатиона.

Однако исследования тиолового дисбаланса как одной из причин прогрессирования РМЖ показывают противоречивые результаты. Это, возможно, обусловлено отсутствием точного описания роли и характера изменений как низкомолекулярных тиолов, так и окисленных белков в процессах инициации и опухолевого прогрессирования, а также изменением устойчивости к химиотерапии РМЖ на каждом этапе, что подтверждается отсутствием результата или в ряде случаев обратным лечебному эффектом при использовании антиоксидантов для предотвращения данной патологии.

Функциональная двойственность активных форм кислорода и глутатиона, ограничивающих онкогенез РМЖ, с одной стороны, и провоцирующих его прогрессирование – с другой, также не добавляет понимания в этом вопросе. Отдельно стоит сказать о недостаточной изученности антиоксидантно-независимых функций аминотиолов в раковых клетках, а также взаимодействия между метаболизмом тиолов в опухоли и микроокружением карциномы молочной железы.

Аминотиолы и оксидативный стресс

Окислительно-восстановительный статус сульфгидрильных групп белков и низкомолекулярных аминотиолов является важной характеристикой редокс-состояния не только в нормальных, но и в раковых клетках, испытывающих мощный окислительный стресс вследствие кумуляции внутренних нарушений метаболизма. Для выживания раковые клетки используют тиоловые редокс-медиаторы, контролируемые пролиферативную активность иммортализованных клеток, что играет важную роль в модуляции опухолевого роста.

Динамический ТДГ поддерживается посредством реакций окисления АФК с SH-группой в тиолах [11] на клеточном уровне и играет важную роль в антиоксидантной защите, модуляции актив-

ности ферментов, апоптозе, детоксикации, клеточных сигнальных механизмах и иммунном ответе в организме [12]. Окисление аминокислот и образование дисульфидов как динамичный и обратимый процесс является ранней клеточной реакцией на окислительный стресс [13, 14], оценка которой имеет решающее значение для контроля внутриклеточного окисления при опухолевых заболеваниях различной локализации.

АФК играют важную роль в качестве вторичного посредника при низких концентрациях в регуляции многих клеточных функций и ферментативных реакций и тем самым могут увеличивать выживаемость клеток, а также стимулировать пролиферацию клеток. Однако превышение АФК физиологического уровня приводит к нарушениям окислительно-восстановительного гомеостаза, клеточной регуляции и может вызывать нестабильность генома, что приводит к неконтролируемому росту клеток и провокации канцерогенеза [15, 16]. Это доказывает клеточный окислительно-восстановительный дисбаланс, обнаруженный в различных раковых клетках по сравнению с нормальными. Следовательно, АФК носят двойственный характер, с одной стороны, как вторичные мессенджеры во внутриклеточных сигнальных каскадах, которые индуцируют и поддерживают онкогенный фенотип раковых клеток, и с другой – как противоопухолевые эффекторы, вызывающие клеточное старение и апоптоз.

Изменение состояния ТДГ у пациенток с РМЖ может происходить из-за окислительно-восстановительных реакций, индуцированных АФК, которые участвуют в регуляции редокс-сигнализации клетки и окислительных модификаций белков через общий уровень глутатиона в клетке или соотношения его форм. При этом отмечается способность последних к активизации процесса необратимого нитрования белков, сопряженного с образованием реактивных форм азота и усилением эффекта нитрозирующего стресса и, как следствие, изменением уровня тиоловых групп в белках плазмы [17], а также преобразованию окислительно-восстановительного сигнального пути (PI3K/AKT/mTOR) и модификации генов пролиферации [18].

Аминокислоты и опухолевые клетки

В большинстве клеток основным компонентом антиоксидантной защиты из аминокислотного пула является глутатион, существующий преимущественно (95–98 %) в восстановленной форме в миллимолярных концентрациях (от 1 до 10 мМ) [19]. Следовательно, увеличение количества окисленного глутатиона в клетках и тканях может указывать на окислительный стресс, например при РМЖ [20]. Этот трипептид продуцируется путем биосинтеза *de novo*, включающего двухстадийную АТФ-зависимую ферментативную реакцию,

которая катализируется глутамат-цистеинлигазой и связывает цистеин с глутаматом с образованием γ -глутамилцистеина. Затем этот дипептид объединяется с глицином с помощью глутатион-синтетазы с образованием глутатиона [21]. Помимо синтетического пути, описанного выше, клетки могут преобразовывать глутатион-дисульфид в глутатион с помощью глутатион-редуктазы, которая требует НАДФН в качестве субстрата и, таким образом, связывает уровни НАДФН непосредственно с синтезом глутатиона. Поэтому высокое соотношение глутатиона и глутатион-дисульфида в раковых клетках также можно объяснить интенсификацией пентозофосфатного пути, который продуцирует НАДФН [22, 23] и играет решающую роль в регуляции роста раковых клеток, снабжая клетки не только рибозо-5-фосфатом, но и НАДФН для детоксикации внутриклеточных АФК.

Гамма-глутамилтрансфераза (γ ГТ) – ключевой фермент катаболизма восстановленного глутатиона. Этот мембраносвязанный фермент катализирует деградацию внеклеточного глутатиона, способствуя выработке составляющих глутамата и цистеина для синтеза внутриклеточного глутатиона, а также перенос глутамильного фрагмента глутатиона, связанного через глутамат- γ -карбоновую кислоту, к молекулам-акцепторам (аминокислоты и пептиды). γ -глутамиловый цикл [24] является альтернативой пути биосинтеза *de novo* и играет важную роль в поддержании уровня внутриклеточного глутатиона и цистеина [25].

Содержание γ ГТ значительно повышается при окислительном стрессе, особенно в раковых клетках с высокой метаболической активностью [26], а истощение γ ГТ приводит к дефициту цистеина, лимитирующего скорость образования глутатиона. Так, по данным проекта «Атлас генома рака» (The Cancer Genom Atlas), повышенный уровень γ ГТ обнаруживается в биопсийных образцах светлоклеточного рака почки (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) по сравнению с соседними нормальными тканями, а его экспрессия в сыворотке пациентов коррелирует с худшими показателями выживаемости [27, 28].

У пациенток с РМЖ высокий уровень γ ГТ коррелирует с терапевтической резистентностью и худшим прогнозом, так как, например, распространенный противоопухолевый препарат (цисплатин) образует аддукты с побочным продуктом активности γ ГТ – цистеинилглицином – намного быстрее, чем с глутатионом [29]. Следовательно, γ ГТ сверхэкспрессируется в раковых клетках, отличающихся по устойчивости к алкилирующим агентам или прооксидантным терапевтическим средствам, и снижение доступности внутриклеточного уровня глутатиона и цистеина путем ингибирования γ ГТ может использоваться для повышения сенсibilизации опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим средствам,

таким как аналоги глутамата. Однако при таких типах опухолей, как рак яичников, толстой кишки, печени, астроцитарной глиоме, саркоме мягких тканей, меланоме и лейкемии активность γ ГТ не изменяется [30].

Токсичность гомоцистеина объясняется образованием свободных радикалов при его окислении в дисульфидные формы, что в условиях гипергомоцистеинемии и перегруженности антиоксидантных систем ведет к окислительному стрессу, в том числе через связь гомоцистеина с глутаматными рецепторами опухолевых клеток с последующей активацией внутриклеточного потока Ca^{2+} по градиенту концентрации. Это также способствует оксидативной митохондриальной дисфункции с возможной репрессией генов-супрессоров опухолей, что приводит к злокачественной трансформации или прогрессированию РМЖ. При этом стойкая гипергомоцистеинемия, а, следовательно, и персистирующий оксидативный стресс приводят к развитию резистентности к апоптозу в клетках карциномы молочной железы, что может провоцировать отбор клеток с устойчивым к апоптозу фенотипом (например, с выключенным геном *p53*) [31], что снижает эффективность противоопухолевой терапии РМЖ, основанной на индукции апоптоза опухолевых клеток.

Другие компоненты редокс-системы опухолевых клеток, в частности восстановленный глутатион и тиоредоксин, также оказывают антиапоптотическое действие с формированием множественной лекарственной устойчивости [32] и, согласно данным Е.В. Шахристовой и соавт., вносят вклад в нарушение пролиферации клеток эпителия молочной железы [33]. Исследование редокс-зависимой модуляции функционирования внутриклеточных белков, регулирующих пролиферацию, является перспективным для разработки персонализированной диагностики при РМЖ [34].

Аминотиолы при пролиферативных заболеваниях молочной железы

Согласно результатам наших исследований [35, 36], при пролиферативных заболеваниях молочной железы наблюдается явный дисбаланс сывороточных тиолов преимущественно за счет увеличения концентрации гомоцистеина, причем в случае с РМЖ это также сопровождалось повышением уровня глутатиона и глутамилцистеина, а при доброкачественных образованиях молочной железы – снижением цистеинилглицина. В отличие от показателей сыворотки, в опухолевой ткани молочной железы значительный дисбаланс тиолов был преимущественно за счет увеличения концентрации всех фракций глутатиона и глутамилцистеина, в том числе окисленных, которые очень токсичны для биологических молекул.

Высокий уровень сывороточных тиолов наблюдался и при оценке межтиповых различий

метаболизма аминотиолов, а именно гомоцистеина, глутатиона и глутамилцистеина, варьируя у больных с различными гистологическими и молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. При этом стоит отметить наличие максимальных значений концентрации данных тиолов в группе с редкими формами и HER2neu+ подтипом РМЖ, а также разнонаправленную корреляционную зависимость экспрессии иммуногистохимических маркеров и концентрации тиолов в сыворотке, где онкопротеин HER2-neu имел прямую, а антиген Ki67 обратную связь с гомоцистеином и глутатионом. Изменения тиол-дисульфидного гомеостаза в опухолевой ткани молочной железы относительно гистологического и молекулярно-биологического типа РМЖ отражались высоким уровнем всех форм глутатиона, с максимумом при смешанном гистотипе и базальном подтипе РМЖ, а также глутамилцистеина у больных с инфильтративно-протоковым и люминальным В подтипом РМЖ [37, 38].

Аминотиолы и эстрогензависимый РМЖ

Исследования роли основного канцерогенного фактора – эстрогена и его рецепторов (ER, существует два вида рецепторов – α и β) – в развитии и прогрессировании рака молочной железы демонстрируют низкий уровень общих тиолов в сыворотке пациенток с ER-положительным в сравнении с ER-отрицательным РМЖ [39, 40], что отражается на уровне риска рецидива и выживаемости [41]. В данном случае предполагается, что активация ER α увеличивает пролиферацию клеток РМЖ (вследствие усиленной транскрипции гена *CCND1*, который кодирует белок циклин D1, специфически регулирующий фазовый переход G1/S-фаза в клеточном цикле), а, следовательно, и рост окислительного стресса, влияющего на уровень сывороточных тиолов. Это может изменить структуру и функцию рецепторов и аминотиолов, что повлияет на клинические последствия ER-положительного РМЖ, хотя прямой взаимосвязи между клинико-патологическими факторами и параметрами ТДГ не описано. Также стоит отметить, что эстрогены и их метаболиты способны изменять редокс-баланс (в органах и крови) посредством усиленного генерирования супероксидных радикалов с их сигнальными и повреждающими эффектами, а у женщин, получающих эстрогены в постменопаузе или использующих гормональные контрацептивы, часто наблюдается низкий уровень гомоцистеина.

Специфичный для РМЖ лактопероксидазный метаболизм эстрогенов потенцирует увеличение продукции АФК (феноксильного радикала), которые способствуют изменению энергетического метаболизма и модулируют несколько окислительно-восстановительных белков, ответственных за пролиферацию клеток и антиапоптоз, а также способствуют мутациям в митохондриальной ДНК, что в конечном итоге приводит к эстроген-

опосредованному канцерогенезу и злокачественной трансформации [42].

Эстрогены могут активировать антиоксидантный ответ с помощью редокс-чувствительной сигнальной системы факторов транскрипции – Keap1/Nrf2/ARE, которая защищает раковые клетки от потенциальных цитотоксических эффектов собственных эстроген-опосредованных АФК и зависит от окислительно-восстановительного баланса в клетках. Keap1 (Kelch-like ECH associating protein 1) – это полипептид, содержащий 27 остатков цистеина, представляющих своеобразный «цистеиновый код», которые подвергаются окислительной модификации и тем самым играют ключевую роль в снятии репрессии транскрипционного фактора Nrf2. Так, *Keap1* является геном-супрессором опухоли и метастазирования, а Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) защищает клетки и ткани от токсинов, окислительного стресса и канцерогенов посредством регуляции экспрессии генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-респонсивный элемент ARE (antioxidant responsive element) [43, 44].

Заключение

Выявленные особенности дисбаланса тиолового обмена при РМЖ, без сомнения, имеют определенное патофизиологическое значение. Тиол-зависимые редокс-изменения играют важную роль в инициации и сохранении прогрессирования РМЖ, где гомоцистеин и активные формы кислорода оказывают повреждающее действие на ДНК и системы ее репарации, а механизм антиоксидантной динамической защиты из низкомолекулярных тиолов обуславливает устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии. Расстройство регуляции радикалами окислительно-восстановительной

системы, которую могут использовать опухолевые клетки молочной железы, инициирует aberrантную индукцию внутриклеточных сигнальных сетей, провоцирующих онкогенез и прогрессирование РМЖ.

Однако стоит учитывать различный характер таких изменений в зависимости от типа клеток и их метаболических особенностей, а также ферментативной активности систем выработки и утилизации свободных радикалов в тканях карциномы молочной железы, где степень морфологической дифференцировки опухоли играет не последнюю роль. Так, в частности, интенсивное образование активных метаболитов кислорода и продуктов оксидативного стресса способствует метастазированию опухоли, влияя на агрессивность РМЖ, а выраженность антиоксидантной активности тиолов и активация нейтрализации АФК не всегда оказывают однозначное влияние на продолжительность жизни.

Несмотря на явное фундаментальное и прикладное значение биохимии тиолов, до сих пор не разработано каких-либо значимых способов детектирования в этой области, и поэтому равновесие между тиолами и их окисленными формами, дисульфидами, можно оценить только с помощью двух методов, разработанных G. Ellman, H. Lysko (1979) и S. Neselioglu, O. Erel (2014) [45]. Определение показателей тиолового гомеостаза в диагностируемых биосубстратах при РМЖ может дать ценную информацию о различных патофизиологических и биохимических процессах, что улучшит понимание роли тиолов и путей коррекции редокс-системы в онкогенезе для разработки более эффективных подходов к ограничению роста не только опухоли данной локализации, но и любой другой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7–30. doi:10.3322/caac.21590.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2020. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2020. 250 p. (in Russian)].
3. Ramirez-Expósito M.J., Sánchez-López E., Cueto-Ureña C., Dueñas B., Carrera-González P., Navarro-Cecilia J., Mayas M.D., Arias de Saavedra J.M., Sánchez-Agosta R., Martínez-Martos J.M. Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy. *Exp Gerontol.* 2014; 58: 34–42. doi: 10.1016/j.exger.2014.07.006.
4. Jelic M.D., Mandic A.D., Maricic S.M., Srdjenovic B.U. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021; 17(1): 22–8. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.
5. Alpay M., Backman L.R., Cheng X., Dukel M., Kim W.J., Ai L., Brown K.D. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(1): 75–87. doi: 10.1007/s10549-015-3368-5.
6. Sönmez M.G., Kozanhan B., Deniz Ç.D., Göğ'er Y.E., Kiliç M.T., Neşelioglu S., Ere Ö. Is oxidative stress measured by thiol/disulphide homeostasis status associated with prostate adenocarcinoma? *Cent Eur J Immunol.* 2018; 43(2): 174–9. doi:10.5114/ceji.2017.72285.
7. Turell L., Radi R., Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65: 244–53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050.

8. Wang P., Li C.G., Qi Z., Cui D., Ding S. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Exp Physiol.* 2016; 101(3): 410–20. doi: 10.1113/EP085493.
9. Cremers C.M., Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem.* 2013; 288(37): 26489–96. doi: 10.1074/jbc.R113.462929.
10. Watson W.H., Greenwell J.C., Zheng Y., Furmanek S., Torres-Gonzalez E., Ritzenthaler J.D., Roman J. Impact of sex, age and diet on the cysteine/cystine and glutathione/glutathione disulfide plasma redox couples in mice. *J Nutr Biochem.* 2020; 84. doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108431.
11. Hampton M.B., O'Connor K.M. Peroxiredoxins and the Regulation of Cell Death. *Mol Cells.* 2016; 39(1): 72–6. doi: 10.14348/molcells.2016.2351.
12. Jitcă G., Ōsz B.E., Tero-Vescan A., Miklos A.P., Rusz C.M., Bătrînu M.G., Vari C.E. Positive Aspects of Oxidative Stress at Different Levels of the Human Body: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(3): 572. doi: 10.3390/antiox11030572.
13. Demirseren D.D., Cicek C., Alisik M., Demirseren M.E., Aktaş A., Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017; 36(3): 278–82. doi: 10.1080/15569527.2016.1268150.
14. Kayaçan Y., Çetinkaya A., Yazar H., Makaracı Y. Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Arch Physiol Biochem.* 2021; 127(6): 504–8. doi: 10.1080/13813455.2019.1651868.
15. Oliveira P.V.S., Laurindo F.R.M. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(12): 1257–80. doi: 10.1042/CS20180157.

16. Rajendran P., Abdelsalam S.A., Renu K., Veerarahgavan V., Ben Ammar R., Ahmed E.A. Polyphenols as Potent Epigenetics Agents for Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11712. doi: 10.3390/ijms231911712.
17. Kedzierska M., Olas B., Wachowicz B., Jeziorski A., Piekarski J. Relationship between thiol, tyrosine nitration and carbonyl formation as biomarkers of oxidative stress and changes of hemostatic function of plasma from breast cancer patients before surgery. *Clin Biochem.* 2012; 45(3): 231–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.12.002.
18. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012; 24(5): 981–90. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
19. Bachhawat A.K., Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the γ -glutamyl cycle. *IUBMB Life.* 2018; 70(7): 585–92. doi: 10.1002/iub.1756.
20. Sateesh R., Rao Bitla A.R., Budugu S.R., Mutheeswariah Y., Narendra H., Phaneendra B.V., Lakshmi A.Y. Oxidative stress in relation to obesity in breast cancer. *Indian J Cancer.* 2019; 56(1): 41–4. doi: 10.4103/ijc.IJC_247_18.
21. Lu M.C., Ji J.A., Jiang Y.L., Chen Z.Y., Yuan Z.W., You Q.D., Jiang Z.Y. An inhibitor of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction protects NCM460 colonic cells and alleviates experimental colitis. *Sci Rep.* 2016; 6. doi: 10.1038/srep26585.
22. Li B., Qiu B., Lee D.S.M., Walton Z.E., Ochocki J.D., Mathew L.K., Mancuso A., Gade T.P.F., Keith B., Nissim I., Simon M.C. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature.* 2014; 513: 251–5. doi: 10.1038/nature13557.
23. Zhang Z.Z., Lee E.E., Sudderth J., Yue Y., Zia A., Glass D., Deberardinis R.J., Wang R.C. Glutathione depletion, pentose phosphate pathway activation, and hemolysis in erythrocytes protecting cancer cells from vitamin C-induced oxidative stress. *J Biol Chem.* 2016; 291: 22861–7. doi: 10.1074/jbc.C116.748848.
24. Traverso N., Ricciarelli R., Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L., Pronzato M.A., Marinari U.M., Domenicotti C. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2013. doi: 10.1155/2013/972913.
25. Калинин Е.В., Гаврилюк Л.А. Синтез глутатиона в опухолевых клетках. *Биохимия.* 2020; 85(8): 1051–65. [Kalinina E.V., Gavriluk L.A. Glutathione synthesis in cancer cells. *Biochemistry.* 2020; 85(8): 1051–65. (in Russian)]. doi: 10.31857/S0320972520080059.
26. Alanazi A.M., Mostafa G.A.E., Al-Badr A.A. Glutathione. *Profiles Drug Subst. Excip Relat Methodol.* 2015; 40: 43–158. doi: 10.1016/bs.pdrsm.2015.02.001.
27. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013; 499(7456): 43–9. doi: 10.1038/nature12222.
28. Hofbauer S.L., Stangl K.I., M. de Martino, Lucca I., Haitel A., Shariat S.F., Klatt T. Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014; 111(8): 1526–31. doi: 10.1038/bjc.2014.450.
29. Pompella A., Corti A., Visvikis A. Redox Mechanisms in Cisplatin Resistance of Cancer Cells: The Twofold Role of Gamma-Glutamyltransferase 1 (GGT1). *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.920316.
30. Corti A., Franzini M., Paolicchi A., Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting. *Anticancer Res.* 2010; 30(4): 1169–81.
31. Hecht F., Pessoa C.F., Gentile L.B., Rosenthal D., Carvalho D.P., Fortunato R.S. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol.* 2016; 37(4): 4281–91. doi: 10.1007/s13277-016-4873-9.
32. Gurer-Orhan H., Ince E., Konyar D., Saso L., Suzen S. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. *Curr Med Chem.* 2018; 25(33): 4084–101. doi: 10.2174/0929867324666170711114336.
33. Шахристова Е.В., Степнова Е.А., Рудиков Е.В., Сушицкая О.С., Родионова Д.О., Новицкий В.В. Участие редокс-белков в блокировании пролиферации клеток эпителия молочной железы в условиях окислительного стресса. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018; 73(5): 289–93. [Shakhristova E.V., Stepnovaya E.A., Rudikov E.V., Sushitskaya O.S., Rodionova D.O., Novitskiy V.V. The Role of Redox Proteins in Arresting Proliferation of Breast Epithelial Cells Under Oxidative Stress. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018; 73(5): 289–93. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn1030.
34. Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; 73: 112–24. [Barskova L.S., Vitkina T.I. Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2019; 73: 112–24. (in Russian)]. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124.
35. Марковский А.В., Страббовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(2): 50–5. [Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum markers of folate metabolism deficiency in patients with proliferative breast disease and breast cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(2): 50–5. (in Russian)]. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55.
36. Марковский А.В. Аминотиолы и рак молочной железы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020; 4: 162–70. [Markovsky A.V. Aminothiols and breast cancer. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2020; 4: 162–70. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2020_4_162.
37. Марковский А.В. Роль полиморфизма генов фолатного метаболизма и сывороточных аминотиолов в формировании различных гистологических типов рака молочной железы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2019; 2: 40–7. [Markovsky A.V. The role of folate metabolism genes polymorphism and serum aminothiols in the formation of various histological types of breast cancer. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2019; 2: 40–7. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2019_2_40.
38. Марковский А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и злокачественные новообразования. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018; 1: 164–71. [Markovsky A.V. Polymorphism of folate metabolism genes and malignant diseases. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2018; 1: 164–71. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2018_1_164.
39. Farhood B., Najafi M., Salehi E., Hashemi Goradel N., Nashtaei M.S., Khanlarkhani N., Mortezaee K. Disruption of the redox balance with either oxidative or anti-oxidative overloading as a promising target for cancer therapy. *J Cell Biochem.* 2019; 120(1): 71–6. doi: 10.1002/jcb.27594.
40. Daher B., Vučetić M., Pouysségur J. Cysteine Depletion, a Key Action to Challenge Cancer Cells to Ferroptotic Cell Death. *Front Oncol.* 2020; 10: 723. doi: 10.3389/fonc.2020.00723.
41. Hampton M.B., Vick K.A., Skoko J.J., Neumann C.A. Peroxiredoxin Involvement in the Initiation and Progression of Human Cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 28(7): 591–608. doi: 10.1089/ars.2017.7422.
42. Bratt D., Vaghela Kh., Patel S., Zaveri M. Role of oxidative stress in breast cancer. *Pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2016; 5(11): 366–79.
43. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень. *Биохимия.* 2013; 78(1): 27–47. [Zenkov N.K., Mentshchikova E.B., Tkachev V.O. Keap1/Nrf2/ARE redox sensitive signaling system as a pharmacological target. *Biochemistry.* 2013; 78(1): 27–47. (in Russian)].
44. Yalcin S., Kurt O., Cifci A., Erel O. Is Thiol-Disulphide Homeostasis an Indicative Marker in Prediction of Metastasis in Lung Cancer Patients. *Clin Lab.* 2020; 66(8). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200418.
45. Ergin M., Cendek B.D., Neselioglu S., Avsar A.F., Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol.* 2015; 35(10): 788–92. doi: 10.1038/jp.2015.81.

Поступила/Received 23.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 28.07.2023

Принята к публикации/Accepted 14.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Марковский Александр Викторович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). E-mail: sorcerer-asy@mail.ru. SPIN-код: 2064-9000. Researcher ID (WOS): AAO-7759-2020. Author ID (Scopus): 57200545719. ORCID: 0000-0001-9918-4417.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Alexandr V. Markovsky, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). E-mail: sorcerer-asy@mail.ru. Researcher ID (WOS): AAO-7759-2020. Author ID (Scopus): 57200545719. ORCID: 0000-0001-9918-4417.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.