

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ
ТИОРЕДОКСИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ (обзор литературы)***

Ключевые слова: тиоредоксин, тиоредоксин-редуктаза, тиоредоксин-связывающий протейн, кожа, старение.

Тиоредоксин представляет собой низкомолекулярный белок, присутствующий во всех организмах. Он связан с регуляцией множества клеточных процессов, таких как экспрессия генов, антиоксидантный ответ, апоптоз и пролиферация. У человека тиоредоксин представлен двумя функционально различными формами – Trx1 и Trx2. В обзоре собраны результаты исследований, посвященных вопросам биологической роли тиоредоксина, особое внимание уделено его роли в регуляции процесса физиологического старения. **Цель** – изучить доступные литературные источники, публикуемые материалы о биологической роли тиоредоксина, уделив особое внимание его значению в регуляции процесса физиологического старения. **Материалы и методы.** Использованы методы анализа, обобщения, сравнения и систематизации данных публикаций отечественных и зарубежных авторов. **Результаты.** Основной функцией тиоредоксин-зависимой системы является антиоксидантная активность. Trx и глутатион (GSH) играют центральную роль в противодействии окислительному стрессу. В дополнение к своим антиоксидантным свойствам Trx в отличие от других антиоксидантных ферментов играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного состояния клеток и в регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов. В литературе имеется много подтверждений, которые показывают стимулирующее влияние тиоредоксина на пролиферацию тканей. Предполагается, что система Trx способствует развитию и распространению рака с помощью различных механизмов, включая ингибирование апоптоза, стимулирование роста клеток и поддержание ангиогенеза. Также имеются данные о важной роли системы тиоредоксина в старении. **Выводы.** Таким образом, имеются данные об участии системы тиоредоксина в процессах старения, канцерогенеза, регуляции пролиферации и апоптоза. Однако роль тиоредоксина в возрастных изменениях органов изучена недостаточно, поэтому необходимы дополнительные исследования.

Введение. Тиоредоксин (Trx) впервые обнаружен у млекопитающих в 60-х гг. прошлого века и представляет собой белок с молекулярной массой 12 кДа, который биосинтезируется в виде пропептида из 105 аминокислот, в процессе активации подвергается удалению N-концевого метионина, что приводит к образованию активного белка из 104 аминокислот. Ген TRX человека расположен на хромосоме 9 (9q31), а кодирующая последовательность TRX состоит из пяти экзонов. Промоторная область содержит несколько регуляторных элементов, таких как антиоксидант-чувствительный элемент (ARE), которые позволяют гену реагировать на различные внешние раздражители [16]. У человека существует две функционально различные формы Trx: изоформа Trx1 локализуется в цитозоле, иногда – в ядре, Trx2 – митохондриальная изоформа [26]. Trx1 и Trx2 являются небольшими редуктазами, которые катализируют реакции цистеин-тиол-дисульфидного обмена посредством мо-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00374, <https://rscf.ru/project/22-25-00374>.

тива Cys-Gly-Pro-Cys в своих активных центрах [15]. Значительная биологическая роль Trx была дополнительно подтверждена исследованиями, которые показали, что мыши, не содержащие ни Trx1, ни Trx2, были эмбрионально летальными [17, 22].

Цель – изучить доступные литературные источники, публикующие материалы о биологической роли тиоредоксина, уделив особое внимание его значению в регуляции процесса физиологического старения.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования использованы методы анализа, обобщения, сравнения и систематизации данных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Основной функцией тиоредоксин-зависимой системы является антиоксидантная активность [15]. Trx и глутатион (GSH) играют центральную роль в противодействии окислительному стрессу, но их способность делать это зависит от НАДФН, который поддерживает оба вещества в восстановленном состоянии [5]. Помимо сказанного системы Trx и GSH млекопитающих способны перекрестно обеспечивать электроны и служить резервной системой друг для друга [15]. Во время старения наблюдается пониженная экспрессия этих системных белков, приводящая к ослаблению антиоксидантной активности [24]. В дополнение к своим антиоксидантным свойствам Trx в отличие от других антиоксидантных ферментов играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного состояния клеток и в регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов [12].

Внутриклеточно Trx взаимодействует с рядом сигнальных молекул редокс-зависимым образом. Тиоредоксин-связывающий белок (Txnip) был идентифицирован как негативный регулятор Trx [27]. Было показано, что сверхэкспрессия Txnip в сочетании с тиоредоксином ингибирует его антиоксидантные функции, тем самым усиливая окислительный стресс. Интересно, что Txnip связывается с восстановленным Trx, но не с окисленным [27]. Txnip непосредственно участвует в активации воспаления путем взаимодействия с инфламмасомой Nod-подобного рецепторного белка 3 [9].

Trx является донором водорода для ферментов, участвующих в восстановительных реакциях рибонуклеотидов (рибонуклеотинредуктазы), пероксидов (пероксиредоксины), метионинсульфоксидов (метионинсульфоксидредуктазы) и обеспечивающих защиту клеток и тканей от окислительного стресса [26].

Trx играет регуляторную роль в поддержании окислительно-восстановительных факторов транскрипции, включая ядерный фактор каппа В (NF κB), AP-1 и NRF2 [18]. Поскольку многие из этих факторов транскрипции важны во время развития, Trx-опосредованный контроль редокс-чувствительных факторов транскрипции является центральной функцией. Однако его роль как оксидоредуктазы выходит за рамки базовой регуляции окислительно-восстановительных факторов транскрипции. В сочетании с семейством белков пероксиредоксинов Trx могут детоксифицировать АФК и напрямую смягчать окислительный стресс, тем самым регулируя доступность важных вторичных мессенджеров окислительного процесса, таких как H₂O₂ [25].

Тиоредоксин-опосредованная регуляция пролиферации и апоптоза. Являясь основным регулятором окислительно-восстановительных процессов, Trx-зависимая система связана с пролиферацией и выживанием клеток.

Тиоредоксин участвует в регуляции апоптоза через АФК-зависимые и независимые механизмы [7]. Регулятор апоптоза киназа-1 (ASK1), член семейства MAPKK, активирует апоптоз посредством JNK-зависимого пути. Было

показано, что окислительно-восстановительная реакция с участием Trx1 играет решающую роль в этом пути апоптоза [20], при этом сверхэкспрессия Trx1 приводит к усилению восстановления ASK1, нарушению активации c-Jun N-концевых киназ (JNK) и в конечном счете – к снижению апоптоза с минимальным влиянием на уровни активации ASK1 [23]. Восстановленная форма Trx1 напрямую взаимодействует с N-концом ASK1 и ингибирует его киназную активность. Окислительное повреждение приводит к окислению Trx1, который диссоциирует ASK1, а ASK1 затем активирует сигнальные каскады SEK1-JNK и MKK3/MKK6-p38, вызывая запрограммированную гибель клеток. Кроме того, Trx1 способствует убиквитинированию и деградации ASK1, а ассоциация Trx1/ASK1 не может быть заблокирована АФК или другими сигнальными стимулами апоптоза [16]. Несколько линий доказательств показали, что Trx1 регулирует активность p53. Trx может подавлять апоптоз, катализируя S-нитрозирование прокаспазы-3 и каспазы-3 в клетках Jurkat [19].

В литературе имеется много подтверждений, которые показывают стимулирующее влияние тиоредоксина на пролиферацию тканей [7, 13]. Trx-система также является одним из основных регуляторов пролиферативного потенциала клеток за счет восстановления ключевых белков. При гипоксии подавление Trx1 значительно замедляло пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и экспрессию PI3Kp85, фосфо-Akt и регулятора апоптоза Bcl-2, в то же время заметно увеличивая апоптоз фибробластоподобных синовиальных клеток и экспрессию активной каспазы-3 и bcl-2-подобного белка 4 (Bax). При нормоксии сверхэкспрессия Trx1 способствовала пролиферации фибробластоподобных синовиоцитах и экспрессии PI3Kp85, фосфо-Akt и Bcl-2, но ингибировала апоптоз фибробластоподобных синовиоцитах и экспрессию активных каспазы-3 и Bax в фибробластоподобных синовиоцитах [14].

Компоненты системы Trx участвуют в высокоскоростной пролиферации и активации механизмов выживания в раковых клетках, особенно в тех, которые сталкиваются с повышенным окислительным стрессом. Предполагается, что система Trx способствует развитию и распространению рака с помощью различных механизмов, включая ингибирование апоптоза, стимулирование роста клеток и поддержание ангиогенеза [11]. Гиперпролиферация опухолевых клеток сопровождается высокой продукцией АФК, но они приспособлены к процветанию в условиях, когда эта окислительная нагрузка отталкивает окислительно-восстановительный баланс от восстановленного состояния; опухолевые клетки достигают этого за счет повышения своего антиоксидантного статуса для оптимизации пролиферации, управляемой АФК, и в то же время избегают порогов АФК, которые могут вызвать старение, апоптоз или ферроптоз [3, 23].

Сверхэкспрессия как цитоплазматических, так и митохондриальных изоформ Trx обнаружена при различных типах злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, легких, полости рта и плоскоклеточный рак [4, 8]. Гиперэкспрессия изоформ Trx в опухолевых клетках направлена на утилизацию избыточного количества продуцируемых ими активных форм кислорода (АФК) и тесно связана со степенью роста опухоли [21]. Поскольку было показано, что Trx-зависимая система может способствовать как усилению ангиогенеза и роста опухоли, так и апоптозу опухолевых клеток, поиск соединений, которые ингибируют уровень/активность Trx активно продолжается. Zhang J. [28, 29] и его коллеги представили четыре класса ингибиторов TrxR:

1) металлосодержащие ингибиторы (Au, Pt, Sn, Ru, Rho, La, Si, Fe); 2) натуральные продукты и их синтетические аналоги (фенилпропаноиды и полифенолы, хиноновые соединения, терпеноиды, нитрозомочевины и хромены); 3) Se-, S-, Te- и As-содержащие соединения; 4) разные ингибиторы [15, 3].

Недавние исследования рака приняли TgR1 в качестве диагностического маркера для противоопухолевой терапии из-за его сверхэкспрессии в различных типах раковых клеток, поскольку повышенное количество АФК в раковых клетках, которое не устраняется TgR1, вызывает окислительный стресс, ведущий к росту, прогрессированию и развитию опухоли [10].

Роль тиоредоксин-опосредованной регуляции в физиологическом старении. Физиологическое старение всех многоклеточных организмов, изученных к настоящему времени, сопровождается окислительным повреждением макромолекул. Окислительно-восстановительный стресс также способствует почти всем патологическим изменениям, связанным со старением, включая диабет, болезни сердца и нейродегенеративные заболевания [2].

Роль TgR1 в биологическом старении и долголетию была исследована лабораторией J. Yodoi et al., которая успешно создала тиоредоксин (кодируемый геном TRX1) трансгенных мышей (Tg (act-TRX1) +/0 и Tg (TXN) +/0) с помощью повышенной экспрессии ДНК TRX1 человека, управляемой промотором β-актина. Мыши TgR1 Tg продемонстрировали увеличение продолжительности жизни на 35% по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе и оказались более устойчивыми к различным воспалительным и иммунным повреждениям. Кроме того, мыши TgR1 Tg показали более высокую активность теломеразы, которая широко рассматривается как замена «биологическим часам». Эти данные предполагают, что TgR1, помимо функции окислительно-восстановительного гомеостаза, может играть также важную роль в таких процессах, как дифференцировка/обновление стволовых клеток, клеточное старение и продолжительность жизни организма [18].

Лаборатория Y. Ikeno опубликовала первое долгосрочное исследование выживаемости для дальнейшего изучения влияния сверхэкспрессии TgR1 на старение и патологию, связанную со старением [6]. Команда Ikeno клонировала тот же самый трансген TgR1 человека, описанный выше, для получения мышей с трансгеном TRX1 (Tg, act-TRX1 +/0), но с более длительным сроком наблюдения (29–30 месяцев) в оптимальных условиях. Они обнаружили, что сверхэкспрессия TgR1 имеет преимущества как на клеточном, так и на органном уровне, а увеличение продолжительности жизни происходит в основном в более раннем возрасте с ограниченными эффектами в более позднем возрасте. Кроме того, молодые трансгенные мыши TgR1 по сравнению с контрольной группой продемонстрировали заметное улучшение иммунной функции, воспалительной реакции и устойчивости к окислительному повреждению. Было также отмечено, что старые трансгенные мыши TgR1 по сравнению с мышами дикого типа показали более высокую частоту общих фатальных опухолей и фатальной лимфомы [6, 25].

Эти результаты продемонстрировали важную роль TXN1 в старении, а TgR1 является одним из очень немногих антиоксидантов, которые, как обнаружено, увеличивают продолжительность жизни трансгенных мышей [18].

Повышенные уровни TgR1 в течение жизни у мышей Tg(TXN)+/0 не оказывали значительного положительного влияния на максимальную продолжительность жизни, возможно, из-за усиленного развития опухоли у старых мышей [26].

Местное применение белков Trx может быть многообещающей терапевтической стратегией для предотвращения различных воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек. У Trx-трансгенных мышей аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит и дерматит, индуцированный ультрафиолетовым светом, были подавлены [27]. На сегодняшний день известно, что доля дермальных фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин в коже человека увеличивается на период от 20 недель беременности до 85 лет. Наибольший прирост процента фибробластов с позитивной окраской на тиоредоксин наблюдается в группе людей в возрастном интервале от рождения до 20 лет, что можно рассматривать в качестве адаптационного процесса в ответ на появление в клетках субстратов тиоредоксина [1]. Вероятно, что количество таких субстратов, включая АФК, увеличивается с возрастом и увеличение уровня тиоредоксина сочетается с угнетением пролиферации фибробластов дермы [1]. Окислительный стресс эпидермиса имеет решающее значение в патогенезе псориаза, а местное применение рекомбинантного человеческого тиоредоксина 1 (rhTRX) подавляет воспаление, вызванное имиквимодом, ингибируя местную продукцию цитокинов, особенно IL-6 и IL-1β, из кератиноцитов на самой ранней стадии и после активации дермальных дендритных клеток и Т-лимфоцитов [26]. На основе этих выводов разрабатываются продукты по уходу за кожей, в которых используется антиаллергическое и омолаживающее действие Trx [15].

Выводы. Таким образом, имеются данные об участии системы тиоредоксина в процессах старения, канцерогенеза, регуляции пролиферации и апоптоза. Однако роль тиоредоксина в возрастных изменениях органов изучена недостаточно, поэтому необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. Тиоредоксин в фибробластах дермы человека в процессе старения / А.Г. Гунин, Н.Н. Голубцова, В.Ю. Емельянов и др. // Успехи геронтологии. 2022. № 3. С. 341–350.
2. Bradshaw P.C. Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 3, p. 504. DOI: 10.3390/nu11030504.
3. Dodson M., Castro-Portuguez R., Zhang D.D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.*, 2019, vol. 23, p. 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
4. Hasan, A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757. DOI: 10.3390/biomedicines10071757.
5. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 167–197. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
6. Ikeno Y. Thioredoxin-a magic bullet or a double-edged sword for mammalian aging? *Aging Pathobiol. Ther.*, 2021; vol. 3, no. 2, pp.17–19. DOI: 10.31491/APT.2021.06.056.
7. Jastrzab A., Skrzydlewska E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 362–371. DOI: 10.1080/14756366.2020.1867121.
8. Jia J.J., Geng W.S., Wang Z.Q., Chen L., Zeng X.S. The role of thioredoxin system in cancer: Strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2019, vol. 84, pp. 453–470. DOI: 10.1007/s00280-019-03869-4.
9. Jiang N., Liu J., Guan C., Ma C., An J., Tang X. Thioredoxin-interacting protein: A new therapeutic target in bone metabolism disorders? *Front Immunol.* 2022, vol. 13, 955128. DOI: 10.3389/fimmu.2022.955128.
10. Kalin S.N., Altay A., Budak H. Diffractaic acid, a novel TrxR1 inhibitor, induces cytotoxicity, apoptosis, and antimigration in human breast cancer cells. *Chem Biol Interact.*, 2022, vol. 361, 109984. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109984.
11. Karlenius T.C., Tonissen K.F. Thioredoxin and cancer: a role for thioredoxin in all states of tumor oxygenation. *Cancers*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 209–232. DOI: 10.3390/cancers2020209.
12. Lisa C. Flores, Madeline G.R., Geneva M.C. et al. Continuous overexpression of thioredoxin 1 enhances cancer development and does not extend maximum lifespan in male C57BL/6. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*, 2018, vol. 8, no. 1, 1533754. DOI: 10.1080/20010001.2018.1533754.

13. Liu R.X., Tang W., Zheng B.Y. et al. YAP/miR-524-5p axis negatively regulates TXNIP expression to promote chondrosarcoma cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022, vol. 590, pp. 20–26. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.12.052.
14. Lu T., Zong M., Fan S., Lu Y., Yu S., Fan L. Thioredoxin 1 is associated with the proliferation and apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Rheumatol.*, 2018, vol. 37, no. 1, pp. 117–125. DOI: 10.1007/s10067-017-3832-1.
15. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med.*, 2014, vol. 66, pp. 75–87. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036.
16. Masutani H., Hirota K., Sasada T. et al. Transactivation of an inducible anti-oxidative stress protein, human thioredoxin by HTLV-I Tax. *Immunol. Lett.*, 1996, vol. 54, pp. 67–71. DOI: 10.1016/s0165-2478(96)02651-x.
17. Matsui M., Oshima M., Oshima H. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Dev Biol.*, 1996, vol. 178, no. 1, pp. 179–185. DOI: 10.1006/dbio.1996.0208.
18. Matthews J.R., Wakasugi N., Virelizier J.L., Yodoi J., Hay R.T. Thioredoxin regulates the DNA binding activity of NF-kappa B by reduction of a disulphide bond involving cysteine 62. *Nucleic Acids Res.*, 1992, vol. 20, no. 15, pp. 3821–3830. DOI: 10.1093/nar/20.15.3821.
19. Mitchell D.A., Morton S.U., Fernhoff N.B., Marletta M.A. Thioredoxin is required for S-nitrosation of procaspase-3 and the inhibition of apoptosis in Jurkat cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, vol. 104, pp. 11609–11614. DOI: 10.1073/pnas.0704898104.
20. Nadeau P.J., Charette S.J., Toledano M.B., Landry J. Disulfide bond-mediated multimerization of Ask1 and its reduction by thioredoxin-1 regulate H2O2-induced c-Jun NH2-terminal kinase activation and apoptosis. *Mol. Biol. Cell.*, 2007, vol. 18, pp. 3903–3913. DOI: 10.1091/mbc.e07-05-0491.
21. Ningfei A.N., Kang Y. Thioredoxin and hematologic malignancies. *Adv. Cancer Res.*, 2014, vol. 122, pp. 245–279. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00007-4.
22. Nonn L., Williams R.R., Erickson R.P., et al. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and embryonic lethality in homozygous mice. *Mol Cell Biol.*, 2003, vol. 23, no. 3, pp. 916–922. DOI: 10.1128/MCB.23.3.916-922.2003.
23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, vol. 1863, pp. 2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
24. Ren X., Zou L., Zhang X., Branco V., Wang J., Carvalho C., Holmgren A., Lu J. Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System. *Antioxid Redox Signal.*, 2017, vol. 27, no. 13, pp. 989–1010. DOI: 10.1089/ars.2016.6925.
25. Rossler O.G., Thiel G. Specificity of stress-responsive transcription factors Nrf2, ATF4, and AP-1. *J. Cell. Biochem.*, 2017, vol. 118, no. 1, pp. 127–140. DOI: 10.1002/jcb.25619.
26. Sakurai K., Teruki Dainichi T., Matsumoto R. et al. Topical thioredoxin inhibits IL-6 and IL-1beta production from keratinocytes and is effective for psoriasis-like dermatitis in mice. *Journal of Dermatological Science*, 2016, vol. 84, e15. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.08.053.
27. Yodoi J., Matsuo Y., Tian H., Masutani H., Inamoto T. Anti-Inflammatory Thioredoxin Family Proteins for Medicare, Healthcare and Aging Care. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 10. DOI: 10.3390/nu9101081.
28. Zhang J., Li X., Han X., Liu R., Fang J. Targeting the Thioredoxin System for Cancer Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 9, pp. 79–808. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.001.
29. Zhang X., Selvaraju K., Saei A.A. et al. Repurposing of auranofin: Thioredoxin reductase remains a primary target of the drug. *Biochimie*, 2019, vol. 162, pp. 46–54. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.03.015.

ТАСАКОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА – ординатор 1-го года обучения по специальности 31.08.49 «Терапия», Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (olya.tasakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

ГУНИН АНДРЕЙ ГЕРМАНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (drgunin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8383-5190>).

Olga S. TASAKOVA, Natalia N. GOLUBTSOVA, Andrei G. GUNIN

BIOLOGICAL ROLE OF THIOREDOXIN-MEDIATED INTRACELLULAR SIGNALING DURING PHYSIOLOGICAL AGING (Literature Review)

Key words: thioredoxin, thioredoxin-reductase, thioredoxin-binding protein, skin, aging.

Thioredoxin is a low molecular weight protein found in all organisms. It is associated with the regulation of numerous cellular processes such as gene expression, antioxidant response, apoptosis, and proliferation. In humans, thioredoxin is represented by two functionally different forms, Trx1 and Trx2. The review contains the results of studies on the biological role of thioredoxin, with special attention paid to its role in the regulation of the physiological aging process. The aim of the study was to study the available literature sources that publish materials on the biological role of thioredoxin, paying special attention to its significance in the regulation of the physiological aging process. **Materials and methods.** To achieve the goal of the study, methods of analysis, generalization, comparison and systematization of these publications of domestic and foreign authors were used. **Results.** The main function of the thioredoxin-dependent system is antioxidant activity. Trx and glutathione (GSH) play a central role in counteracting oxidative stress. In addition to its antioxidant properties, Trx, unlike other antioxidant enzymes, plays an important role in maintaining the redox state of cells and in regulating redox signaling. There is a lot of evidence in the literature that shows the stimulating effect of thioredoxin on tissue proliferation. The Trx system is hypothesized to promote the development and spread of cancer through various mechanisms, including inhibition of apoptosis, promotion of cell growth, and maintenance of angiogenesis. There is also evidence of an important role of the thioredoxin system in aging. **Conclusions.** Thus, there are data on the participation of the thioredoxin system in the processes of aging, carcinogenesis, regulation of proliferation, and apoptosis. However, the role of thioredoxin in age-related changes in organs has not been studied enough, so additional studies are needed.

References

1. Gunin A.G., Golubtsova N.N., Emel'yanov V.Yu. et al. *Tioredoksin v fibroblastakh dermy cheloveka v protsesse stareniya* [Thioredoxin in Fibroblasts of Human Dermis in the Process of Aging]. *Uspekhi gerontologii*, 2022, no. 3, pp. 341–350.
2. Bradshaw P.C. Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 3, p. 504. DOI: 10.3390/nu11030504.
3. Dodson M., Castro-Portuguez R., Zhang D.D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.*, 2019, vol. 23, p. 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
4. Hasan, A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757. DOI: 10.3390/biomedicines10071757.
5. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 167–197. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
6. Ikeno Y. Thioredoxin—a magic bullet or a double-edged sword for mammalian aging? *Aging Pathobiol. Ther.*, 2021; vol. 3, no. 2, pp.17–19. DOI: 10.31491/APT.2021.06.056.
7. Jastrzab A., Skrzydlewska E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2021, vol. 36, no.1, pp. 362–371. DOI: 10.1080/14756366.2020.1867121.
8. Jia J.J., Geng W.S., Wang Z.Q., Chen L., Zeng X.S. The role of thioredoxin system in cancer: Strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2019, vol. 84, pp. 453–470. DOI: 10.1007/s00280-019-03869-4.
9. Jiang N., Liu J., Guan C., Ma C., An J., Tang X. Thioredoxin-interacting protein: A new therapeutic target in bone metabolism disorders? *Front Immunol.* 2022, vol. 13, 955128. DOI: 10.3389/fimmu.2022.955128.
10. Kalin Ş.N., Altay A., Budak H. Diffractaic acid, a novel TrxR1 inhibitor, induces cytotoxicity, apoptosis, and antimigration in human breast cancer cells. *Chem Biol Interact.*, 2022, vol. 361, 109984. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109984.
11. Karlén T.C., Tonissen K.F. Thioredoxin and cancer: a role for thioredoxin in all states of tumor oxygenation. *Cancers*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 209–232. DOI: 10.3390/cancers2020209.
12. Lisa C. Flores, Madeline G.R., Geneva M.C. et al. Continuous overexpression of thioredoxin 1 enhances cancer development and does not extend maximum lifespan in male C57BL/6. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*, 2018, vol. 8, no. 1, 1533754. DOI: 10.1080/20010001.2018.1533754.
13. Liu R.X., Tang W., Zheng B.Y. et al. YAP/miR-524-5p axis negatively regulates TXNIP expression to promote chondrosarcoma cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022, vol. 590, pp. 20–26. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.12.052.

14. Lu T., Zong M., Fan S., Lu Y., Yu S., Fan L. Thioredoxin 1 is associated with the proliferation and apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Rheumatol.*, 2018, vol. 37, no. 1, pp. 117–125. DOI: 10.1007/s10067-017-3832-1.
15. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med.*, 2014, vol. 66, pp. 75–87. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036.
16. Masutani H., Hirota K., Sasada T. et al. Transactivation of an inducible anti-oxidative stress protein, human thioredoxin by HTLV-I Tax. *Immunol. Lett.*, 1996, vol. 54, pp. 67–71. DOI: 10.1016/s0165-2478(96)02651-x.
17. Matsui M., Oshima M., Oshima H. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Dev Biol.*, 1996, vol. 178, no. 1, pp. 179–185. DOI: 10.1006/dbio.1996.0208.
18. Matthews J.R., Wakasugi N., Virelizier J.L., Yodoi J., Hay R.T. Thioredoxin regulates the DNA binding activity of NF-kappa B by reduction of a disulphide bond involving cysteine 62. *Nucleic Acids Res.*, 1992, vol. 20, no. 15, pp. 3821–3830. DOI: 10.1093/nar/20.15.3821.
19. Mitchell D.A., Morton S.U., Fernhoff N.B., Marletta M.A. Thioredoxin is required for S-nitrosation of procaspase-3 and the inhibition of apoptosis in Jurkat cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, vol. 104, pp. 11609–11614. DOI: 10.1073/pnas.0704898104.
20. Nadeau P.J., Charette S.J., Toledano M.B., Landry J. Disulfide bond-mediated multimerization of Ask1 and its reduction by thioredoxin-1 regulate H₂O₂-induced c-Jun NH₂-terminal kinase activation and apoptosis. *Mol. Biol. Cell.*, 2007, vol. 18, pp. 3903–3913. DOI: 10.1091/mbc.e07-05-0491.
21. Ningfei A.N., Kang Y. Thioredoxin and hematologic malignancies. *Adv. Cancer Res.*, 2014, vol. 122, pp. 245–279. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00007-4.
22. Nonn L., Williams R.R., Erickson R.P., et al. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and embryonic lethality in homozygous mice. *Mol Cell Biol.*, 2003, vol. 23, no. 3, pp. 916–922. DOI: 10.1128/MCB.23.3.916-922.2003.
23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, vol. 1863, pp. 2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
24. Ren X., Zou L., Zhang X., Branco V., Wang J., Carvalho C., Holmgren A., Lu J. Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System. *Antioxid Redox Signal.*, 2017, vol. 27, no. 13, pp. 989–1010. DOI: 10.1089/ars.2016.6925.
25. Rossler O.G., Thiel G. Specificity of stress-responsive transcription factors Nrf2, ATF4, and AP-1. *J. Cell. Biochem.*, 2017, vol. 118, no. 1, pp. 127–140. DOI: 10.1002/jcb.25619.
26. Sakurai K., Teruki Dainichi T., Matsumoto R. et al. Topical thioredoxin inhibits IL-6 and IL-1beta production from keratinocytes and is effective for psoriasis-like dermatitis in mice. *Journal of Dermatological Science*, 2016, vol. 84, e15. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.08.053.
27. Yodoi J., Matsuo Y., Tian H., Masutani H., Inamoto T. Anti-Inflammatory Thioredoxin Family Proteins for Medicare, Healthcare and Aging Care. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 10. DOI: 10.3390/nu9101081.
28. Zhang J., Li X., Han X., Liu R., Fang J. Targeting the Thioredoxin System for Cancer Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 9, pp. 79–808. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.001.
29. Zhang X., Selvaraju K., Saei A.A. et al. Repurposing of auranofin: Thioredoxin reductase remains a primary target of the drug. *Biochimie*, 2019, vol. 162, pp. 46–54. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.03.015.

OLGA S. TASAKOVA – 1st year Resident in the Specialty 31.08.49 «Therapy», Chuvash State University, Russia, Cheboksary (olya.tasakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

NATALIA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

ANDREI G. GUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named by G.M. Vorontzova, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (drgunin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8383-5190>).

Формат цитирования: Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г. Биологическая роль тиоредоксин-опосредованной внутриклеточной сигнализации при физиологическом старении (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 139–146. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/16>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-139-146.