

О.С. ТАСАКОВА, Н.Н. ГОЛУБЦОВА, А.Г. ГУНИН

ТИОРЕДОКСИНОВАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА И РЕПЛИКАТИВНОЕ СТАРЕНИЕ ФИБРОБЛАСТОВ – АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ И РОЛИ В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА*

Ключевые слова: дерма, фибробласты, тиоредоксин, тиоредоксин-редуктаза, тиоредоксинсвязывающий протеин, старение.

Одним из ключевых звеньев защиты клетки от окислительного повреждения является тиоредоксиновая система, включающая тиоредоксин, тиоредоксин-редуктазу и тиоредоксинсвязывающий протеин. Убедительных данных, подтверждающих роль окислительного стресса в развитии естественного старения, на сегодняшний день нет, поэтому данное направление исследований сохраняет свою актуальность.

Цель исследования – проанализировать взаимосвязь возрастных изменений экспрессии белков системы тиоредоксина и активности пролиферации фибробластов дермы в период внутриутробного развития и естественного старения кожи человека.

Материалы и методы. Материалами исследования были аутопсии кожи плодов и людей обоих полов. Иммуногистохимия использовалась для идентификации экспрессии тиоредоксина, тиоредоксин-редуктазы, тиоредоксинсвязывающего протеина и ядерного антигена пролиферирующих клеток.

Результаты. Во внутриутробный период содержание фибробластов с ИГХ-выявляемыми белками системы тиоредоксина составляет не более 2%, в то время как около половины дермальных фибробластов экспрессируют PCNA. По всей видимости, в коже плодов тиоредоксиновая система не оказывает влияния на пролиферацию фибробластов дермы. Сразу после рождения и до 85 лет доля фибробластов дермы, содержащих белки системы тиоредоксина, достоверно увеличивается ($p < 0,05$). Возрастное увеличение числа фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин можно рассматривать в качестве адаптационного процесса в ответ на появление в клетках субстратов тиоредоксина. Однако прогрессивное нарастание влияния тиоредоксиновых белков в дерме от рождения до 85 лет в целом обратно пропорционально пролиферативной активности фибробластов. Тем не менее, вероятно, в каждый возрастной период имеет значение соотношение тиоредоксиновых белков в дермальных фибробластах, которое является решающим для регуляции пролиферации/апоптоза основных клеток дермы.

Выводы. 1. Репликативное старение фибробластов дермы человека обратно коррелирует с экспрессией белков тиоредоксинового комплекса. 2. Во внутриутробный период наблюдается наиболее интенсивная пролиферация фибробластов дермы, не регулируемая тиоредоксин-опосредованными механизмами. 3. Увеличение экспрессии белков системы тиоредоксина в постнатальный период совпадает со снижением пролиферативной активности фибробластов дермы. 4. Результативный эффект тиоредоксиновой системы на пролиферацию в каждый возрастной период связан с активностью компонентов системы тиоредоксина в фибробласте.

Введение. Способность клетки регулировать концентрацию активных форм кислорода (АФК) является определяющим продолжительность жизни фактором. Однако есть мнение, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Убедительных данных, подтверждающих роль окислительного стресса

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

в развитии естественного старения, на сегодняшний день нет, поэтому данное направление исследований сохраняет свою актуальность.

Одним из ключевых звеньев защиты клетки от окислительного повреждения является тиоредоксиновая система [15], включающая тиоредоксин (TRX), тиоредоксин-редуктазу (TRXR) и тиоредоксинсвязывающий протеин (TRXR-IP). Не вызывает сомнений связь тиоредоксинзависимой системы с ростом, пролиферацией и апоптозом. Многочисленные литературные сведения демонстрируют активирующее влияние тиоредоксина на пролиферацию и угнетающее – на апоптоз [8, 13]. Большой уровень тиоредоксина обнаруживается практически во всех изученных опухолях – тканях с высокой пролиферативной активностью. Гиперэкспрессия тиоредоксина характерна для опухолевых тканей головного мозга, молочной железы, легких, полости рта и языка [9, 11]. Увеличение синтеза тиоредоксина способствует активации пролиферации клеток различных опухолей [5].

Данные по тиоредоксин-редуктазе показывают, что она способствует пролиферации тканей и ингибированию апоптоза [16]. Блокирование тиоредоксин-редуктазы имеет обратный эффект. Блокаторы тиоредоксин-редуктазы используются для лечения онкологических заболеваний [2]. В клетках млекопитающих были идентифицированы две основные изоформы TRX/ TRXR: TRX1/ TRXR1 в цитозоле и ядре и TRX2/ TRXR2 в митохондриях [3]. Хотя TRXR1 и TRXR2 млекопитающих локализованы в отдельных регионах клетки, их каталитические процессы похожи [18]. Многочисленные клинические наблюдения и лабораторные исследования показали, что дисфункция TRXR тесно связана с возникновением и прогрессированием таких заболеваний, как рак и нейродегенерация [4].

Имеющиеся сведения по тиоредоксинсвязывающему протеину однозначно свидетельствуют о том, что он тормозит пролиферацию и активирует апоптоз [6], следовательно, есть основание предполагать, что в процессе развития и естественного старения важным звеном является согласованная функция белков, составляющих тиоредоксин-опосредованную антиоксидантную систему защиты.

Активация фибробластов является ключевым событием в процессе нормального восстановления тканей кожи после травматического повреждения [17]. Кроме того, фибробласты определяют не только регенеративные изменения в коже, но и возрастные превращения, ассоциированные с количеством, пролиферативным потенциалом и биосинтетической активностью этих клеток. Десятилетия наблюдений *in vitro* дали основание считать, что фибробласты также могут способствовать врожденной иммунной защите [7]. Иммунодействующие фибробласты играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе кожи [1]. Фибробласты играют важную роль и в развитии некоторых патологических процессов, включая рак, где они составляют часть стромы опухоли и секретируют различные факторы роста и цитокины, которые влияют на рост опухоли и метастазирование [12]. В отношении кожи, являющейся барьерным органом, который напрямую демонстрирует результаты повреждающего действия эндо- и экзогенных факторов в течение жизни человека появлением видимых признаков старения, изучение роли системы тиоредоксина является на сегодняшний день актуальной, но так и не решенной задачей.

Цель исследования – проанализировать взаимосвязь возрастных изменений экспрессии белков системы тиоредоксина и активности пролиферации

фибробластов дермы в период внутриутробного развития и естественного старения кожи человека.

Материалы и методы. Материалами исследования были кожные фрагменты, взятые с нижней части передней поверхности шеи у 124 людей обоих полов при патологоанатомическом исследовании в БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии (Протокол локального этического комитета № 4 от 15.11.2021).

Иммуногистохимия использовалась для идентификации экспрессии тиоредоксина, тиоредоксин-редуктазы, тиоредоксинсвязывающего протеина и ядерного антигена пролиферирующих клеток в аутопсиях кожи человека. Образцы органа фиксировали, заливали парафином и делали срезы толщиной 3–5 мкм с помощью микротомы Thermo Fisher Scientific HM 340E. Депарафинированные срезы кожи промывали в 3%-й перекиси водорода в течение 10 мин для блокирования эндогенной пероксидной активности, а также в воде и TBS-буфере. После срезы инкубировали с первичными антителами к тиоредоксину (GeneTex, 1:50), тиоредоксин-редуктазе (GeneTex, 1:50), тиоредоксинсвязывающему протеину (Novus Biologicals, 1:50) и ядерному антигену пролиферирующих клеток (AbD Serotec, 1:100) в течение ночи. Затем инкубировали с соответствующими вторичными антителами, контрастно окрашивали ядра гематоксилином, дегидратировали и монтировали в соответствии с инструкциями производителя. Структуры, содержащие белки системы тиоредоксина и ядерный антиген пролиферирующих клеток, положительно окрашивались в коричневый цвет, ядра докрашивали гематоксилином. Окрашенные срезы фотографировали в трех полях зрения с помощью микроскопа Nikon Eclipse 200, цифровой камеры DS-Ri2, персонального компьютера и программы NIS-Elements Br (Nikon, Япония). В каждом случае рассчитывали отношение числа положительно окрашенных фибробластов к общему числу фибробластов на 1 мм² площади дермы. Полученное значение выражали в процентах. После количественных измерений проводили дешифровку образцов, в результате было выделено 5 групп по возрастному принципу: группа 1 – образцы кожи плодов от 20 до 40 недель внутриутробного развития, группа 2 – образцы кожи людей от рождения до 20 лет, группа 3 – образцы кожи людей от 21 до 40 лет, группа 4 – от 41 до 60 лет и группа 5 – от 61 до 85 лет.

Статистический метод применяли для расчета средних арифметических величин (M) и их стандартных ошибок (m). Достоверность отличий между содержанием положительно окрашенных фибробластов в разных возрастных группах оценивали по t -критерию Стьюдента. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты получены при анализе большого массива количественных данных о численности и распределении иммунопозитивных и иммунонегативных фибробластов кожи людей в широком возрастном диапазоне от 20 нед. гестации до 85 лет, что позволяет рассуждать о закономерностях развития кожи в период антенатального и постнатального роста, физиологической регенерации, старения и роли белков системы тиоредоксина в указанных процессах.

В группе 1, объединяющей образцы кожи плодов 20–40 нед. внутриутробного развития, для фибробластов кожи была характерна наименьшая экспрессия белков системы тиоредоксина (рис. 1, а), при этом содержание фибробластов с ИГХ-выявляемыми белками системы тиоредоксина не превышало 2%.

В то же время около половины дермальных фибробластов плодов экспрессировали ядерный антиген пролиферирующих клеток (рис. 2, а и г). По всей видимости, в фибробластах кожи плодов тиоредоксин-опосредованные механизмы не вовлечены в регуляцию пролиферативной активности фибробластов.

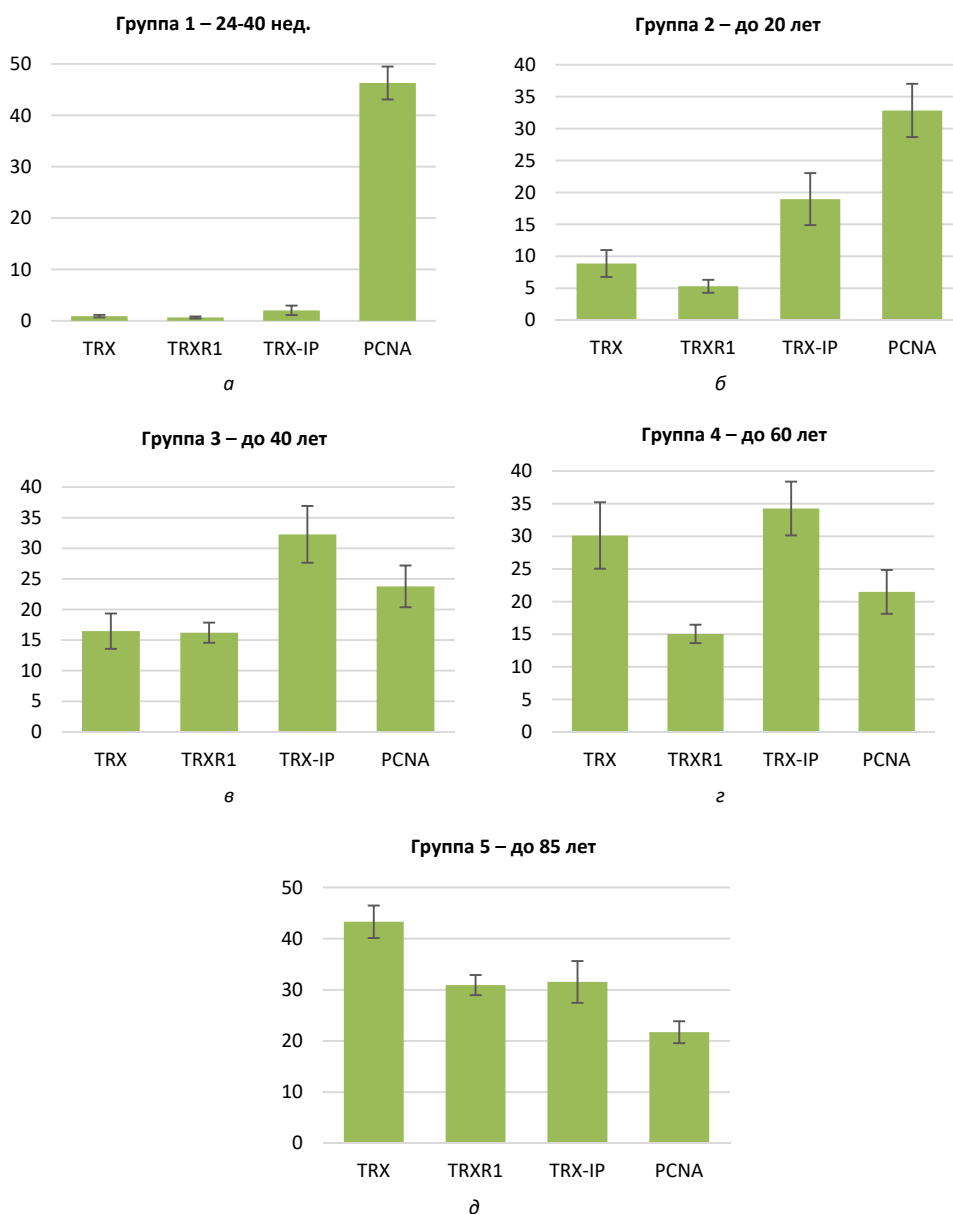


Рис. 1. Изменение доли фибробластов, имеющих положительное ИГХ-окрашивание к маркерам системы тиоредоксина и пролиферации (по оси ординат – доля иммунопозитивных фибробластов по отношению к общей численности фибробластов дермы для каждого возрастного периода, %)

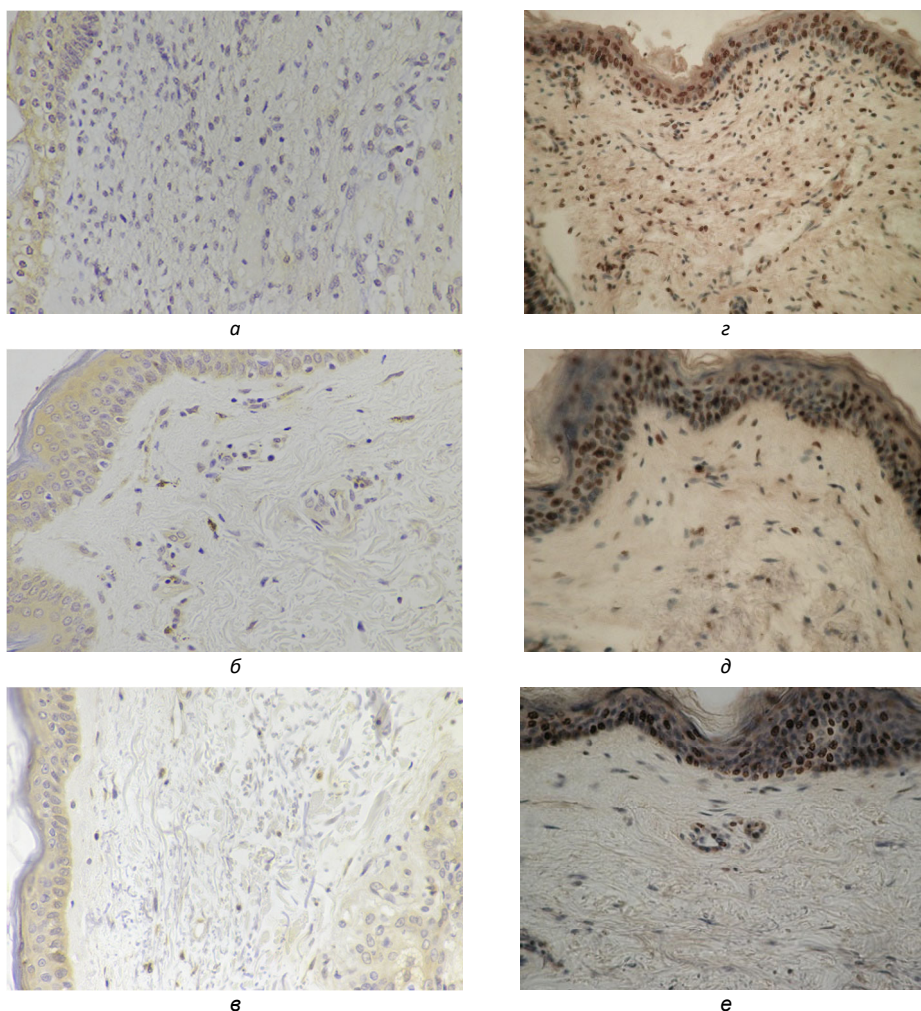


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического окрашивания на тиоредоксин (а–в) и ядерный антиген пролиферирующих клеток (г–е):

а и г – данные группы 1 (от 20 до 40 нед. внутриутробного развития);

б и д – данные группы 3 (от 21 до 40 лет);

в и е – данные группы 5 (от 61 до 85 лет). Ув. $\times 400$

В возрастной группе 2, в которую вошли фрагменты кожи людей от рождения до 20-летнего возраста, доля TRX+ фибробластов превышала значение, характерное для антенатального периода, в 10 раз, а доля TRXR1+ и TRXR-IP+ фибробластов – в 9 раз ($p < 0,05$) (рис. 1, б). Указанные изменения сопровождались снижением доли пролиферирующих фибробластов кожи до 32%. Увеличение содержания фибробластов, экспрессирующих белки системы тиоредоксина, наблюдаемое сразу после рождения, происходит вследствие повышения в клетках содержания субстратов тиоредоксина, в том числе АФК. Это предположение согласуется с литературными данными, которые демонстрируют возрастное увеличение содержания компонентов системы тиоредоксина и возрастание уровня активных метаболитов кислорода в различных

тканях, включая дерму [10]. Среди изученных белков-тиоредоксинов в этой возрастной группе превалирует TRXR-IP, что оказывает влияние на сдвиг процессов пролиферации/апоптоза в сторону апоптоза.

По результатам нашего исследования в группе 3, объединяющей образцы кожи 21–40-летних, было отмечено увеличение доли TRX+ фибробластов в 1,8 раза, доли TRXR1+фибробластов – в 3 раза и доли TRXR-IP+ фибробластов – в 1,7 раза ($p < 0,05$) по отношению к предыдущему возрастному периоду (рис. 1, е), при этом сохранилась тенденция преобладания экспрессии TRXR-IP. Как известно из литературы, увеличение содержания тиоредоксинсвязывающего протеина приводит к торможению их роста и пролиферации [14], как следствие, наблюдалось уменьшение экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток и уменьшение доли PCNA+ фибробластов в 1,4 раза (рис. 2, б и д).

В группе 4 (41–60 лет) и в группе 5 (61–85 лет) было выявлено нарастание содержания TRX+ фибробластов в 1,8 и 1,4 раза соответственно (рис. 1, г и д), что создало условия для стимулирования пролиферации. Однако недостаточная активность TRXR1 в данном возрастном сегменте не позволила восстановить весь окисленный тиоредоксин. Вместе с тем до 60-летнего возраста определяется по-прежнему много TRX-IP+ фибробластов. Все это приводит к преобладанию процессов апоптоза над пролиферацией фибробластов дермы 41–60-летних, и экспрессия PCNA в коже продолжается снижаться. Результаты исследования позволяют предположить, что низкая активность тиоредоксин-редуктазы, наблюдаемая от 20 до 60-летнего возраста, приводит к необратимым изменениям в популяции фибробластов, связанным с их репликативным старением. Поэтому наступающее с 60 лет возрастание активности тиоредоксин-редуктазы и уровня тиоредоксина (рис. 1, д и рис. 2, в и е) не может вновь способствовать активации пролиферации фибробластов и увеличению численности их популяции в дерме.

Таким образом, результаты проведенных исследований и данные литературы показывают, что тиоредоксин и тиоредоксин-редуктаза активируют пролиферативные процессы в тканях, тиоредоксинсвязывающий протеин способствует угнетению пролиферации. Прогрессивное нарастание влияния тиоредоксиновых белков в дерме от рождения до 85 лет в целом обратно пропорционально пролиферативной активности фибробластов, но в каждый возрастной период имеет значение соотношение тиоредоксиновых белков в дермальных фибробластах, которое является решающим для регуляции пролиферации/апоптоза основных клеток дермы. Представленная работа является первой, которая продемонстрировала роль тиоредоксиновой системы в регуляции развития и естественного старения кожи человека.

Выводы: 1. Репликативное старение фибробластов дермы человека обратно коррелирует с экспрессией белков тиоредоксинового комплекса. 2. Во внутриутробный период наблюдается наиболее интенсивная пролиферация фибробластов дермы, не регулируемая тиоредоксин-опосредованными механизмами. 3. Увеличение экспрессии белков системы тиоредоксина в постнатальный период совпадает со снижением пролиферативной активности фибробластов дермы. 4. Результативный эффект тиоредоксиновой системы на пролиферацию в каждый возрастной период связан с активностью компонентов системы тиоредоксина в фибробласте.

Литература

1. Кожа и иммунная система (обзор литературы) / Ю.А. Кузьмин, Ж.Б. Испаева, Г.Н. Маегаенова и др. // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019. № 2. С. 296–300.
2. Budak B., Kalin S.N., Yarpca O.E. Antiproliferative, antimigratory, and apoptotic effects of difractal and vulpinic acids as thioredoxin reductase 1 inhibitors on cervical cancer. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2023, vol. 397, pp. 1525–1535.
3. Cai W., Zhang L., Song Y. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, vol. 52, pp. 257–265.
4. Chupakhin E., Krasavin M. Thioredoxin reductase inhibitors: Updated patent review (2017–present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2021, vol. 31, pp. 745–758.
5. Cui X.Y., Park S.H., Park W.H. Auranofin inhibits the proliferation of lung cancer cells via necrosis and caspase-dependent apoptosis. *Oncol. Rep.*, 2020, vol. 44, pp. 2715–2724.
6. Dagdeviren S., Lee R.T., Wu N. Physiological and pathophysiological roles of thioredoxin interacting protein: A perspective on redox inflammation and metabolism. *Antioxid. Redox Signal.*, 2023, vol. 38, no. 4–6, pp. 442–460.
7. Davidson S., Coles M., Thomas T. et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 704–717.
8. Garcia-Hernandez B., Moran J. Txnip expression promotes JNK-mediated neuronal death in response to reactive oxygen species. *Front. Mol. Neurosci.*, 2023, vol. 16, 1210962.
9. Hasan A.A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. The Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757.
10. Jankovic A., Saso L., Korac A., Korac B. Relation of redox and structural alterations of rat skin in the function of chronological aging. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, 2471312.
11. Jia J.J., Geng W.-S., Wang Z.-Q. et al. The role of thioredoxin system in cancer: strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2019, vol. 84, no. 3, pp. 453–470.
12. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2016, vol. 16, pp. 582–598.
13. Liu X., Dong X., Hu Y., Fang Y. Identification of thioredoxin-1 as a biomarker of lung cancer and evaluation of its prognostic value based on bioinformatics analysis. *Front. Oncol.*, 2023, vol. 13, 1080237.
14. Liu Y., Xue N., Zhang B. et al. Role of thioredoxin-1 and its inducers in human health and diseases. *Europ. J. Pharmacol.*, 2022, vol. 919, 174756.
15. Liu Z. Antioxidant activity of the thioredoxin system. *Biophys. Rep.*, 2023, vol. 9, no. 1, pp. 26–32.
16. Oberacker T., Kraft L., Schanz M. et al. The importance of thioredoxin-1 in health and disease. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 5, p. 1078.
17. Schuster R., Rockel J. S., Kapoor M., Hinz B. The inflammatory speech of fibroblasts. *Immunol Rev.*, 2021, vol. 302, no. 1, pp. 126–146.
18. Zhang J., Zhang B., Li X. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase as potential anticancer agents: An update. *Med. Res. Rev.*, 2019, vol. 39, pp. 5–39.

ТАСАКОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА – врач-кардиолог кардиологического отделения № 3, Республиканский кардиологический диспансер, Россия, Чебоксары (olya.tasakova@mail.ru; ORCID: <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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

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

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

THIOREDOXIN ANTIOXIDANT SYSTEM AND REPLICATIVE AGING OF FIBROBLASTS – ANALYSIS OF INTERCONNECTION AND ROLE IN HUMAN SKIN

Key words: dermis, fibroblasts, thioredoxin, thioredoxin reductase, thioredoxin-binding protein, aging.

One of the key components of cell protection against oxidative damage is the thioredoxin system, which includes thioredoxin, thioredoxin reductase, and thioredoxin-binding protein.

To date, there is no convincing evidence confirming the role of oxidative stress in the development of natural aging, so this area of research remains relevant.

The aim of the study was to analyze the relationship between age-related changes in the expression of thioredoxin system proteins and the proliferation activity of dermal fibroblasts during intrauterine development and natural aging of human skin.

Material and methods. The research material was autopsies of fetal skin and of people of both sexes. Immunohistochemistry was used to identify the expression of thioredoxin, thioredoxin reductase, thioredoxin-binding protein and proliferating cell nuclear antigen.

Results. In the intrauterine period, the content of fibroblasts with IHC-detectable proteins of the thioredoxin system is no more than 2%, while about half of dermal fibroblasts express PCNA. Apparently, the thioredoxin system in fetal skin has no effect on proliferation of dermal fibroblasts. Immediately after birth and up to 85 years of age, the proportion of dermal fibroblasts containing proteins of the thioredoxin system increases significantly ($p < 0.05$). The age-related increase in the number of fibroblasts with a positive thioredoxin stain can be considered as an adaptive process in response to the appearance of thioredoxin substrates in cells. However, progressive increase in the effect of thioredoxin proteins in the dermis from birth to 85 years of age is generally inversely proportional to the proliferative activity of fibroblasts. Nevertheless, it is likely that the ratio of thioredoxin proteins in dermal fibroblasts is important in each age period, which is crucial for regulating proliferation/apoptosis of the main dermis cells.

Conclusions. 1. The replicative aging of human dermal fibroblasts is inversely correlated with the expression of thioredoxin complex proteins. 2. In the intrauterine period, the most intense proliferation of dermal fibroblasts is observed, which is not regulated by thioredoxin-mediated mechanisms. 3. An increase in the expression of thioredoxin system proteins in the postnatal period coincides with a decrease in the proliferative activity of dermal fibroblasts. 4. The useful effect of the thioredoxin system on proliferation in each age period is associated with the activity of the thioredoxin system components in a fibroblast.

Литература

1. Kuz'min Yu.A., Ispaeva Zh.B., Maemgenova G.N. et al. *Kozha i immunnaya sistema (obzor literatury)* [The skin and immune system (literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*, 2019, no. 2, pp. 296–300.
2. Budak B., Kalin S.N., Yapca O.E. Antiproliferative, antimigratory, and apoptotic effects of diffractaic and vulpinic acids as thioredoxin reductase 1 inhibitors on cervical cancer. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2023, vol. 397, pp. 1525–1535.
3. Cai W., Zhang L., Song Y. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, vol. 52, pp. 257–265.
4. Chupakhin E., Krasavin M. Thioredoxin reductase inhibitors: Updated patent review (2017-present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2021, vol. 31, pp. 745–758.
5. Cui X.Y., Park S.H., Park W.H. Auranofin inhibits the proliferation of lung cancer cells via necrosis and caspase-dependent apoptosis. *Oncol. Rep.*, 2020, vol. 44, pp. 2715–2724.
6. Dagdeviren S., Lee R.T., Wu N. Physiological and pathophysiological roles of thioredoxin interacting protein: A perspective on redox inflammation and metabolism. *Antioxid. Redox Signal.*, 2023, vol. 38, no. 4–6, pp. 442–460.
7. Davidson S., Coles M., Thomas T. et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 704–717.
8. Garcia-Hernandez B., Moran J. Txnip expression promotes JNK-mediated neuronal death in response to reactive oxygen species. *Front. Mol. Neurosci.*, 2023, vol. 16, 1210962.
9. Hasan A.A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. The Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757.
10. Jankovic A., Saso L., Korac A., Korac B. Relation of redox and structural alterations of rat skin in the function of chronological aging. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, 2471312.
11. Jia J.J., Geng W.-S., Wang Z.-Q. et al. The role of thioredoxin system in cancer: strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2019, vol. 84, no. 3, pp. 453–470.
12. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2016, vol. 16, pp. 582–598.
13. Liu X., Dong X., Hu Y., Fang Y. Identification of thioredoxin-1 as a biomarker of lung cancer and evaluation of its prognostic value based on bioinformatics analysis. *Front. Oncol.*, 2023, vol. 13, 1080237.
14. Liu Y., Xue N., Zhang B. et al. Role of thioredoxin-1 and its inducers in human health and diseases. *Europ. J. Pharmacol.*, 2022, vol. 919, 174756.
15. Liu Z. Antioxidant activity of the thioredoxin system. *Biophys. Rep.*, 2023, vol. 9, no. 1, pp. 26–32.

16. Oberacker T., Kraft L., Schanz M. et al. The importance of thioredoxin-1 in health and disease. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 5, p. 1078.
17. Schuster R., Rockel J. S., Kapoor M., Hinz B. The inflammatory speech of fibroblasts. *Immunol Rev.*, 2021, vol. 302, no. 1, pp. 126–146.
18. Zhang J., Zhang B., Li X. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase as potential anticancer agents: An update. *Med. Res. Rev.*, 2019, vol. 39, pp. 5–39.

OLGA S. TASAKOVA – Cardiologist, Cardiology Department No. 3, Republican Cardiology Dispensary, Russia, Cheboksary (olya.tasakova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

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

ANDREI G. GUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after G.M. Vorontzova, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (drgunin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

Формат цитирования: Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г. Тиоредоксиновая антиоксидантная система и репликативное старение фибробластов – анализ взаимосвязи и роли в коже человека [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 31–39. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-31-39.