



Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Pi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы C45

Е. И. Сурикова^{1✉}, Е. М. Франциянц¹, И. В. Каплиева¹, И. В. Нескубина¹, Е. Г. Шакарян²,
А. В. Снежко^{1,2}, Е. Н. Колесников¹, В. А. Бандовкина¹, Л. К. Трепятаки¹, Ю. А. Петрова¹,
Н. С. Лесовая¹, М. А. Енгибарян¹, В. Л. Волкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить динамику содержания тиоредоксина 1 (Trx1), тиоредоксинредуктазы 1 (TR1), глутатион-S-трансферазы Pi (GST Pi) в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования C45 (1–2 недели после перевивки опухоли).

Материалы и методы. Эксперимент проведен на белых нелинейных самцах крыс ($n = 28$). Создавали модель гематогенного метастазирования в печень, перевивая саркому 45 (C45) в селезенку, предварительно дислоцированную под кожу за 3 нед. до этого. Группы: 1-я – интактная ($n = 7$), 2-я – контрольная – селезенка дислоцирована под кожу ($n = 7$), 3-я – крысы через 1 нед. ($n = 7$) и 4-я – крысы через 2 нед. ($n = 7$) после перевивки C45 в селезенку, дислоцированную под кожу. В гомогенатах селезенки и печени методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание Trx1, TR1, GST Pi.

Результаты. В 1-й группе уровень Trx1 и TR1 в печени выше в 8,3 и 3,4 раза ($p \leq 0,01$), чем в селезенке, а уровень GST Pi не различался. Во 2-й группе отмечен более высокий TR1 в селезенке и более низкие Trx1 и TR1 в печени, чем в 1-й группе. В селезенке в 3-й группе Trx1 и TR1 возросли и в 4-й группе были выше, чем в 1-й в 1,7 ($p \leq 0,05$) и 5,5 ($p \leq 0,001$) раза соответственно, а GST Pi была ниже в среднем в 2,3 раза ($p \leq 0,05$) в 3-й и 4-й группах, чем в 1-й. В печени в 3-й группе Trx1 и TR1 были ниже в 4,6 и 1,8 раза ($p \leq 0,001$), чем в 1-й, в 4-й группе Trx1 сохранялся более низким (в 2,9 раза, $p \leq 0,01$), а TR1 восстанавливалась до уровня в 1-й группе, как и GST Pi.

Заключение. Очевидна исходно большая значимость Trx-системы для гомеостаза печени, чем селезенки. В латентный период роста и метастазирования C45 в селезенке отмечалась активация антиоксидантной и редокс-регулирующей функций Trx-системы, а в печени – ее подавление, нарушающее антиоксидантный и редокс-гомеостаз органа. Активность процессов детоксикации и глутатионилирования, регулируемые GST Pi, в латентный период в селезенке снижалась, а в печени соответствовала уровню в интактном органе. Результаты отражают возможный механизм формирования дисбаланса в защитных метаболических системах печени в латентный период метастазирования, формируя почву для него.

Ключевые слова:

злокачественные опухоли, метастазирование, латентный период, экспериментальная модель, саркома 45, селезенка, печень, тиоредоксин 1, тиоредоксинредуктаза 1, глутатион-S-трансфераза Pi, редокс-регуляция

Для цитирования: Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Е. Г., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Бандовкина В. А., Трепятаки Л. К., Петрова Ю. А., Лесовая Н. С., Енгибарян М. А., Волкова В. Л. Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Pi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы C45. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 40-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-3> EDN: WHSPFS

Для корреспонденции: Сурикова Екатерина Игоревна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, директивой 2010/63/EU от 22.09.2010 г. по защите животных, используемых для научных целей. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 14/23 от 14.09.2023 г.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 23.10.2024; одобрена после рецензирования 21.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Е. Г., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Бандовкина В. А., Трепятаки Л. К., Петрова Ю. А., Лесовая Н. С., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., 2025

Dynamics of thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1 and glutathione-S-transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and metastasis of sarcoma C45

E. I. Surikova¹✉, E. M. Frantsiyants¹, I. V. Kaplieva¹, I. V. Neskubina¹, E. G. Shakaryan², A. V. Snezhko^{1,2}, E. N. Kolesnikov¹, V. A. Bandovkina¹, L. K. Trepitaki¹, Yu. A. Petrova¹, N. S. Lesovaya¹, M. A. Engibaryan¹, V. L. Volkova¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To examine the dynamics of the content of thioredoxin 1 (Trx1), thioredoxin reductase 1 (TR1), and glutathione-S-transferase Pi (GST Pi) in the spleen and liver during the latent period of growth and metastasis of C45, which occurs approximately one to two weeks after tumor transplantation.

Materials and methods. The experiment was conducted on 28 male rats of a white, nonlinear strain. A model of hematogenous metastasis to the liver was created by transplanting sarcoma 45 (C45) into the spleen, which was previously dislocated under the skin three weeks prior to the commencement of the experiment. The experimental Groups were as follows: Group 1 ($n = 7$) comprised intact rats; Group 2 ($n = 7$) comprised rats in which the spleen was dislocated under the skin; Group 3 ($n = 7$) comprised rats one week later; and Group 4 ($n = 7$) comprised rats two weeks later. In each case, the rats had undergone transplantation of C45 into the spleen, which had been dislocated under the skin. The concentrations of Trx1, TR1, and GST Pi were quantified in spleen and liver homogenates through the use of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Group 1 exhibited a significantly elevated ($p \leq 0.01$) Trx1 and TR1 level in the liver, at 8.3 and 3.4 times higher, respectively, in comparison to the spleen. Conversely, the GST Pi level did not demonstrate a notable discrepancy between the two organs. Group 2 exhibited elevated TR1 levels in the spleen and diminished TR1 and Trx1 levels in the liver relative to Group 1. In Group 3, spleen Trx1 and TR1 increased, while in Group 4, these levels were elevated by 1.7 ($p \leq 0.05$) and 5.5 ($p \leq 0.001$) times, respectively, compared to Group 1. Additionally, Group 4 exhibited lower GST Pi levels on average by 2. The results demonstrated a statistically significant increase in Trx1 and TR1 levels in Groups 3 and 4, with a threefold increase ($p \leq 0.05$) in Groups 3 and 4 compared to Group 1. In the liver, Trx1 and TR1 levels were found to be 4.6 and 1.8 times lower ($p \leq 0.001$) in Group 3 compared to Group 1. In Group 4, Trx1 remained lower (2.9 times, $p \leq 0.01$), while TR1 levels were restored to the level observed in Group 1, along with GST Pi.

Conclusion. The initially greater significance of the Trx system for liver homeostasis than that of the spleen is obvious. During the latent period of C45 growth and metastasis, the antioxidant and redox-regulating functions of the Trx system were activated in the spleen, while in the liver, it was inhibited, disrupting the antioxidant and redox homeostasis of the organ. The activity of detoxification and glutathionylation processes regulated by GST Pi decreased in the latent period in the spleen, while in the liver it corresponded to the level in the intact organ. The results reflect the possible mechanism of an imbalance in the protective metabolic systems of the liver during the latent period of metastasis, forming the basis for it.

Keywords:

malignant tumors, metastasis, latent period, experimental model, sarcoma 45, spleen, liver, thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1, glutathione-S-transferase Pi, redox regulation

For citation: Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shakaryan E. G., Snezhko A. V., Kolesnikov E. N., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Petrova Yu. A., Lesovaya N. S., Engibaryan M. A., Volkova V. L. Dynamics of thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1 and glutathione-S-transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and metastasis of sarcoma C45. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 40-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-3> EDN: WHSPFS

For correspondence: Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Compliance with ethical standards: during this study, all manipulations with laboratory animals were carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration on Ethical Principles of Medical Research, Directive 2010/63/EC of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health (Protocol No. 14/23 dated 14.09.2023).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 23.10.2024; approved after reviewing 21.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метастатическое поражение печени – наиболее частое опухолевое поражение этого органа, встречающееся до 30 раз чаще, чем гепатоцеллюлярная карцинома. До 70 % больных с злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, поджелудочной, молочной, предстательной желез, легких, мочевого пузыря, меланомы при постановке диагноза имеют метастазы в печень (одиночные/множественные), а у значительного числа больных после противоопухолевого лечения развиваются метастазы в печень. Метастатическое поражение печени ухудшает прогноз, уменьшает эффективность противоопухолевого лечения и выживаемость больных [1, 2]. В связи с этим, сохраняется важность понимания механизмов метастазирования в печень – метаболически очень активный, полифункциональный орган, имеющий сложный клеточный состав, уникальную иммунную систему. Ключевой ее особенностью является иммунотолерантный/противовоспалительный иммунный статус при постоянно активированном состоянии иммунных клеток печени в связи с воздействием низких концентраций различных антигенов [3, 4]. Физиология здоровой печени характеризуется цикличностью иммуногенного и иммунотолерантного состояний, баланс которых биохимически поддерживается через жесткий контроль окислительных процессов и создание восстановительной среды, обеспечивающей чувствительность механизмов редокс-регуляции [5, 6]. Система редокс-контроля связана со всеми основными клеточными программами, модулируя сигналы выживания клеток, а дисбаланс в ней приводит к окислительно-восстановительному стрессу, вносящему значительный вклад в патогенез тяжелых заболеваний печени, в том числе первичное и вторичное опухолевое поражение. Воздействие на механизмы редокс-контроля в патологически измененной печени в настоящее время рассматривается как основа новых терапевтических стратегий, поэтому необходимо более глубокое понимание их функционирования в здоровом и патологически измененном органе [7].

В поддержании восстановительной среды участвует высокое молярное соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона, обеспечиваемое глутатионредуктазой (GR), при этом важную роль играет и множество других тиолсодержащих компонентов системы редокс-регуляции, например, пероксиредоксины, тиоредоксины (Trx), глутаредоксины [5, 8].

Trx является многофункциональным белком, тиоловые группы в активном центре которого участвуют в циклических реакциях окисления-восстановления, например, при детоксикации перекиси водорода H_2O_2

системой «пероксиредоксины – тиоредоксины – глутаредоксины – восстановленный глутатион» или при восстановлении тиоловых групп в белках в процессе редокс-сигналикации. Окисленная форма Trx восстанавливается специфическим НАДФН-зависимым ферментом тиоредоксинредуктазой (TR) или при его недостатке глутаредоксином, таким образом обеспечивая связь с системой «восстановленный глутатион/глутатионредуктаза». Система Trx/глутатион является центральной метаболической системой удаления или модификации эндогенных электрофильных соединений, в частности активных форм кислорода (АФК), и ключевым редокс-компонентом, участвующим в реакциях дитиол-дисульфидного обмена с множеством белков, контролируя основные сигнально-каталитические функции клетки в ответ на изменения редокс-состояния при различных физиологических условиях [9]. Trx является воспалительно-индуцируемым белком, действующим как внутриклеточно – в цитозоле (Trx1) и в митохондриях (Trx2), так и внеклеточно. Участвуя в поддержании редокс-гомеостаза, в модуляции факторов транскрипции, система Trx играет важную роль не только в антиоксидантной защите, но и в иммунном ответе, в регуляции программ гибели клеток, их пролиферации и синтезе ДНК. Модуляция экспрессии гена Trx или активности Trx различными механизмами может вызывать переход клеток и органов от физиологического состояния к патологическим, способствуя развитию злокачественных опухолей, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Важным посредником клеточной детоксикации и регуляции редокс-гомеостаза является глутатион-S-трансфераза Pi (GST Pi), осуществляющая соединение глутатиона с молекулами многочисленных субстратов (гидрофобными, электрофильными промежуточными продуктами метаболизма, продуктами окислительного стресса), тем самым снижая их токсичность и облегчая экспорт из клетки, а также модифицируя макромолекулы белков (S-глутатионилирование), таким образом защищая их активные тиоловые группы от воздействия окислительного стресса и участвуя в поддержании редокс-гомеостаза [10]. Кроме этих каталитических функций GST, в частности классы pi и mu, через прямое взаимодействие с c-Jun N-терминальной киназой 1 (JNK1) и киназой, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1) участвует в регуляции стресс-индуцированных сигнальных путей, которые управляют пролиферацией и апоптозом клеток, связывая лиганды, активирующие эти клеточные программы в условиях стресса [11, 12]. Исследования показали, что GST Pi экспрессируется в многочисленных опухолях и тесно связана с канцерогенезом и резистентностью к химиотерапии [11].

Механизмы развития сложных патологических процессов, в том числе онкологического, исследуются с использованием экспериментального моделирования различных клинических ситуаций [13]. Ранее нами для изучения этапов метастазирования была создана экспериментальная модель метастазирования в печень саркомы 45 (C45), растущей в селезенке, дислоцированной под кожу, в которой опухоль появляется на 5-й, а метастазы в печени – на 7-й неделе после трансплантации опухолевых клеток [1]. На этой модели в латентный период роста и метастазирования опухоли (1–2 недели после трансплантации опухоли) была показана одновременная активация окислительных процессов в селезенке и печени и неполноценность антиоксидантной защиты в печени, что проявлялось противоположно направленными изменениями содержания антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности малонового диальдегида. Такие изменения могут способствовать формированию прооксидантных условий, подготавливая почву для метастазирования [14]. Все сказанное обуславливает важность оценки срока возникновения и выраженности нарушений механизмов редокс-контроля в патогенезе метаболических нарушений, приводящих к возникновению метастазов. Т.е. важно определить, является ли редокс-контроль патогномичным фактором развития метастазов в печень.

Цель исследования – изучить динамику содержания Trx1, TR1, GST Pi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования C45 (1–2 недели после перевивки опухоли).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили с использованием нелинейных белых самцов крыс ($n = 28$) массой 180–220 г разведения собственного вивария. Использовали созданную ранее модель гематогенного метастазирования в печень опухоли, перевитой в селезенку, предварительно дислоцированную под кожу брюшной стенки. Через 3 нед. после операции по дислокации селезенки в нее инокулировали 0,1 мл суспензии клеток злокачественной опухоли C45 в концентрации 1 млн клеток в 1 мл физиологического раствора [15]. Исходный штамм C45 был получен из банка опухолевых штаммов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). Материал для перевивки получали на 12–16-е сутки подкожного роста C45 у крыс. Ранее было установлено, что в селезенке опухоль появляется через 5 нед., а метастатические узлы в печени – через 7 нед. после перевивки [1].

Экспериментальные группы: интактная ($n = 7$) – 1-я группа; контрольная – прооперированные животные через 3 нед. после дислокации селезенки под кожу ($n = 7$) – 2-я группа; основная – крысы с перевитой C45 в дислоцированную под кожу селезенку ($n = 14$) – 3 и 4-я группы. Животным контрольной группы эвтаназию проводили через 3 нед. после дислокации селезенки, животным основной группы – через 1 нед. (3-я группа, $n = 7$) и 2 нед. (4-я группа, $n = 7$) после перевивки C45 в селезенку, т.е. в латентный период роста и метастазирования опухоли. При некропсии извлекали селезенку и печень, из них готовили на льду 10 % гомогенаты с использованием 0,1 М калий-фосфатного буфера (pH 7,4), содержащего 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина. В гомогенатах методом ИФА определяли содержание Trx1 (BioVendor, Чехия), TR1 (AbFrontier, Республика Корея), GST Pi (Immunodiagnostik, Германия), анализатор TECAN infinite F50 (Австрия).

Статистический анализ

С помощью пакета программ Statistica 6.0 проводили статистический анализ результатов. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро – Уилка, значимость различий – t -критерий Стьюдента, критический уровень значимости $p \leq 0,05$. В таблице 1 данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика ряда изученных показателей редокс-состояния в органе-опухоленосителе (селезенке) и в органе-мишени (печени) в латентный период метастазирования опухоли представлены в таблице 1. Следует обратить внимание на то, что у интактных крыс уровень некоторых показателей различался в селезенке и печени: в печени было выше содержание Trx1 и TR1 в 8,3 и 3,4 раза ($p < 0,01$) соответственно, чем в селезенке, а содержание GST Pi статистически значимо не различалось. В контрольной группе, т.е. через 3 нед. после дислокации селезенки под кожу – перед перевивкой опухоли, в селезенке изменялся только уровень TR1 – возрастал в 2,1 раза по сравнению с уровнем в интактной группе, в то время как в печени отмечен более низкий уровень Trx1 и TR1 в среднем в 2,8 раза и GST Pi в 1,8 раза ($p = 0,0669$), чем в интактной группе.

В основной группе в селезенке через 1 нед. после перевивки опухоли содержание Trx1 было выше в 2,8 раза, чем у интактных животных, снижаясь через 2 нед. до уровня в контроле. При этом содержание TR1 возрастало в 1,6 раза через 1 нед. и в 5,5 раза через 2 нед. после перевивки. Динамика содержания

GST Pi была противоположной – отмечено его снижение в среднем в 1,5 и 2,5 раза соответственно через 1 и 2 нед. после перевивки по сравнению с уровнем в интактной и контрольной группах.

В основной группе в печени через 1 нед. после перевивки опухоли содержание Trx1 и TR1 было ниже в 4,6 и 1,8 раза соответственно, чем в интактной группе, а через 2 нед. сохранялся более низкий уровень Trx1 – в 2,9 раза, а уровень TR1 восстанавливался до значений в интактной группе. Содержание GST Pi увеличилось в среднем в 2,4 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе, достигнув уровня у интактных крыс.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что дислокация селезенки под кожу (контрольная группа) не вызывает статистически значимых изменений содержания Trx1 и GST Pi, но приводит к статистически значимому увеличению содержания TR1 в селезенке, одновременно с этим в печени происходит значимое снижение содержания всех изученных ферментов. Через 1 нед. после перевивки опухоли селезенка характеризовалась более высоким, чем у интактных крыс, содержанием Trx1 и TR1 (на уровне

не в контрольной группе), содержание GST Pi было ниже, чем в контроле, при этом в печени сохранялся более низкий, чем у интактных крыс, уровень Trx1 и TR1 (на уровне в контрольной группе), а уровень GST Pi значительно увеличивался по сравнению с контрольной группой. Через 2 нед. в селезенке содержание Trx1 было ниже, чем на предыдущем сроке, но выше, чем в интактной группе, уровень TR1 был максимально высоким за весь период наблюдения, а GST Pi, наоборот, максимально низким. Одновременно в печени сохранялось низкое содержание Trx1, высокое содержание GST Pi и возрастало содержание TR1 до уровня у интактных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует понимание центральной роли печени в адаптации организма к стрессу, что связано с изменением метаболизма и функциональности органа в ответ на меняющиеся входные (с током крови) сигналы. В связи с этим для поддержания гомеостаза в печени усиливаются метаболические процессы, направленные на ограничение

Таблица 1. Динамика ряда показателей редокс-состояния в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы 45

Table 1. Dynamics of several indicators of the redox state in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and sarcoma 45 metastasis

Показатели/ Группы	Интактная группа / Intact group, <i>n</i> = 7	Контрольная группа / Control group, <i>n</i> = 7	Основная группа – после перевивки опухоли / The main group – after tumor grafting	
			через 1 нед / in 1 week, <i>n</i> = 7	через 2 нед / in 2 weeks, <i>n</i> = 7
Селезенка / Spleen				
Trx 1, нг/г ткани / Trx 1, ng/g of tissue	1,15 ± 0,16	1,98 ± 0,53	3,24 ± 0,27 <i>p</i> ₁ = 0,0000 <i>p</i> ₂ = 0,0278	2,01 ± 0,34 <i>p</i> ₁ = 0,0205
TR1, нг/г ткани / TR1, ng/g of tissue	0,82 ± 0,05	1,76 ± 0,38 <i>p</i> ₁ = 0,0152	1,31 ± 0,22 <i>p</i> ₁ = 0,0253	4,52 ± 0,55 <i>p</i> ₁ = 0,0000 <i>p</i> ₂ = 0,0007
GST Pi, нг/г ткани / GST Pi, ng/g of tissue	9,10 ± 1,53	7,22 ± 0,97	5,44 ± 0,65 <i>p</i> ₂ = 0,0767	3,21 ± 0,24 <i>p</i> ₁ = 0,0013 <i>p</i> ₂ = 0,0009
Печень/ Liver				
Trx 1, нг/г ткани / Trx 1, ng/g of tissue	9,53 ± 1,84	3,29 ± 1,09 <i>p</i> ₁ = 0,0064	2,05 ± 0,46 <i>p</i> ₁ = 0,0010	3,32 ± 0,88 <i>p</i> ₁ = 0,0051
TR1, нг/г ткани / TR1, ng/g of tissue	2,76 ± 0,26	1,05 ± 0,20 <i>p</i> ₁ = 0,0001	1,53 ± 0,16 <i>p</i> ₁ = 0,0008	2,79 ± 0,81 <i>p</i> ₂ = 0,0295
GST Pi, нг/г ткани/ GST Pi, ng/g of tissue	6,35 ± 1,79	3,45 ± 0,22 <i>p</i> ₁ = 0,0669	8,78 ± 1,77 <i>p</i> ₂ = 0,0057	8,06 ± 2,36 <i>p</i> ₂ = 0,0378

Примечание: статистически значимые отличия от показателя: ¹ – в интактной группе, ² – в контрольной группе ($p < 0,05–0,001$).

Note: statistically significant differences from the indicator: ¹ – in the intact group, ² – in the control group ($p < 0,05–0,001$).

и ликвидацию патологических изменений в органе, связанных с нарушением баланса цитокинов и активацией локальной иммунной системы печени [4]. Длительное воздействие на печень и нарушения регуляции активированных иммунных механизмов приводят к хроническому воспалению, активации свободнорадикального окисления (СРО), связанному с нарушением процессов редокс-регуляции – патофизиологической основе хронических заболеваний печени различной этиологии, в том числе и канцерогенеза [4, 16]. Нарушения в других органах, например, пищеварительной системы, селезенки, почек, легких, часто сопровождаются метаболическими изменениями в печени, что обусловлено анатомическими и функциональными связями между этими органами. Являясь крупнейшим иммунным органом, селезенка производит множество цитокинов, которые транспортируются в печень кровью [4].

Ранее было показано, что даже спустя 3 нед. после изменения локализации селезенки – ее дислокации под кожу – в ткани печени отмечались изменения в содержании ряда гормонов, биогенных аминов, различных факторов роста, изменения в фибринолитической системе [1]. В тех же условиях в селезенке наблюдалась некоторая активация процессов СРО, а в печени при этом не было отмечено значимых изменений содержания продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы 1 и глутатионпероксидазы 1, за исключением значительного снижения содержания GR, что говорит о сохранении контроля над СРО в печени при вероятном дисбалансе в системе глутатиона, поддержание восстановленной формы которого обеспечивает GR [14]. Восстановленный глутатион обладает прямым антиоксидантным действием, а его высокий уровень играет ключевую роль в поддержании восстановительной среды и чувствительности путей редокс-сигналикации в печени. При этом установлено, что система глутатиона тесно взаимодействует с тиоредоксиновой системой в процессе восстановления тиоловых групп [17]. В целом эти результаты свидетельствуют об изменении метаболических процессов в печени на фоне длительных изменений в функционально связанном с ней органе.

В нашем исследовании показано, что дислокация селезенки под кожу сопровождается только более высоким содержанием TR1 в ткани селезенки, что обеспечивает регенерацию окисленной формы Trx1, который, как и глутатион, может оказывать прямое антиоксидантное действие. Эти результаты подтверждают предположение об усилении процессов СРО в ткани селезенки при изменении ее локализации [14]. Наши результаты показали, что одновременно с изменениями в селезенке в печени крыс отмечалось снижение содержания Trx1 и TR1. Эти из-

менения в совокупности со снижением уровня GR в печени, показанные нами в работе [14], вероятно, можно расценить как уменьшение активности второй линии антиоксидантной защиты органа, что может обусловить усиление восприимчивости к процессам СРО и изменение редокс-состояния печени [8, 18].

Установлена роль системы Trx в регуляции редокс-чувствительных сигнальных путей и защите клетки от воздействия окислительного стресса, приводящего в итоге к апоптозу, а изменение экспрессии гена Trx или модуляция активности белка может вызвать переход клеток и органов от физиологического состояния к патологии. Однако до сих пор степень вклада системы Trx в сигнальные каскады клетки мало изучена [9, 19]. Обнаружено, что у мышиных эмбрионов с конститутивным нокаутом гена Trx1 наблюдалась ранняя эмбриональная летальность, что связано со значительной потерей пролиферативной способности [19]. Аналогичное снижение пролиферации (без признаков активации апоптоза) всех типов клеток было обнаружено и у эмбрионов с дефицитом TR1, но при этом развитие продолжалось, сопровождаясь уменьшением размера эмбриона и резким дисморфогенезом большинства органов [19]. Однако, как было установлено в работе Prigge J. R. и соавт., органоспецифичный тройной нокаут генов Trx1, TR1 и GR в печени вызывал гиперпролиферацию гепатоцитов, что объяснялось возможностью компенсаторной активации синтеза глутатиона, обеспечивающего необходимый синтез дезоксирибонуклеотидов [20].

Гомеостаз клеток обеспечивается реакциями восстановления дисульфидов (окисленных тиолов) белков в цитозоле. При дефиците цитозольных дисульфидредуктаз (TR1 и GR) в печени активируется неканонический (альтернативный) механизм восстанавливающей способности и стратегия выживания, основанная на гиперпролиферации и быстром обороте клеток, т.е. раковый фенотип, как предположили авторы [20].

В свете этих данных интересно показанное в нашем исследовании более низкое, чем у здоровых крыс, содержание в ткани печени Trx1 и TR1 и показанное ранее снижение GR [14] у крыс с дислокацией селезенки, а также на протяжении 2 нед. после перевивки в нее опухоли, что, вероятно, может в течение длительного периода создавать условия, благоприятствующие пролиферации.

Однако дефицит системы Trx1/TR1 может противоположным образом сказываться на состоянии иммунной системы: модели со специфичным для Т-клеток нокаутом TR1 показали недостаточность их пролиферации, связанной с нарушением целого ряда механизмов и путей, имеющих ключевое значение для активации и выживания Т-клеток [19], а также важность TR1 как регулятора воспаления печени и ак-

тивации макрофагов [21]. На модели специфичного для печени дефицита TR1 исследователи Iverson S. V. и соавт. отмечали подавление липогенных генов и накопление гликогена в печени, что свидетельствовало об изменении энергетического метаболизма. Кроме этого наблюдалась активация механизмов синтеза глутатиона, вероятно, обуславливающая усиление способности к детоксикации, которая обеспечивает защиту в условиях активации окислительных процессов. Такие метаболические изменения являются адаптивными и могут способствовать повышению устойчивости печени в определенных патологических состояниях [22].

Детоксикация и удаление окисленных биомолекул связаны с третьей линией антиоксидантной защиты, представленной, в частности, пулом ферментов GST [8]. Важной функцией этого фермента является ковалентная конъюгация глутатиона с токсичными электрофильными соединениями, которые затем выводятся из организма, и с остатками цистеина белков, обеспечивая их защиту в окислительной среде через обратимое образование смешанных дисульфидов (S-глутатионилирование) [23, 24].

В нашем исследовании обнаружено, что после дислокации селезенки в ее ткани не происходило значимых изменений содержания фермента детоксикации GST Pi, однако в печени оно статистически значимо снижалось уже на этом этапе.

Помимо защитной роли S-глутатионилирование обеспечивает регуляцию функционирования различных белков: например, модифицированная форма белка теплового шока 70 (Hsp70) имитирует состояние связывания субстрата, а модифицированный фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) теряет свою активность [24]. Приведенные примеры демонстрируют значимость снижения активности процесса S-глутатионилирования в печени, т.к. GAPDH является одним из ключевых ферментов гликолиза (процесс производства энергии), а также выполняет множество клеточных функций, не связанных с гликолизом [25], а Hsp70 – стресс-белок, один из основных компонентов системы цитопroteкции, оказывает стимулирующее воздействие на ряд компонентов врожденного иммунитета, действуя как «сигнал опасности» для организма, участвуя в регуляции активности локальной иммунной системы [26]. Таким образом, можно предположить, что выявленное в нашем исследовании уменьшение содержания GST Pi в печени при дислокации селезенки под кожу может способствовать ослаблению активности S-глутатионилирования ряда белков, изменяя их функциональность и создавая условия для активации защитных программ и изменения метаболического состояния печени.

Известно, что TR1 является единственным восстанавливающим Trx1 ферментом, поэтому сохранение баланса в содержании этих двух белков необходимо для поддержания функциональности Trx1 [19]. При этом TR1 обладает широкой субстратной специфичностью в отношении, например, ряда тиол-содержащих белков и небелковых субстратов (дегидроаскорбат, липоевая кислота, убихинон, цитохром C и пр.), в связи с чем увеличение содержания TR1 способствует усилению антиоксидантной защиты клеток вследствие активации CPO [27].

Среди наших результатов обращает на себя внимание, что в селезенке через 1 и 2 нед. после инокуляции в нее C45 наблюдалось более высокое содержание Trx1 и одновременно длительное увеличение содержания TR1 как в контрольной группе, так и через 1 нед. и максимально выраженное через 2 нед. после инокуляции C45 по сравнению с уровнем у здоровых (интактных) крыс. Зная об иерархической природе редокс-цепи от TR1 к Trx1 и Trx-зависимым восстановительным ферментам (пероксиредуктазам, рибонуклеотидредуктазе, метионинсульфоксидредуктазе) [28, 29], можно предположить, что в срок через 1 и 2 нед. после инокуляции C45 в селезенке происходит активация восстановления пероксидов (детоксикация АФК), рибонуклеотидов (синтез нуклеиновых кислот), редокс-чувствительных факторов транскрипции (AP-1, NF-κB, p21, p53, HIF-1 альфа и пр.) и ключевых сигнальных белков-регуляторов апоптоза (ASK1, PTEN). В связи с вышесказанным, выявленные нами изменения содержания TR1 и Trx1 в селезенке подтверждают предположение об активации воспаления и CPO в ней в результате внесения чужеродного материала (опухолевых клеток), высказанное нами в работе [14]. При этом в печени, анатомически и функционально связанной с селезенкой, после инокуляции C45 уже с 1-й недели отмечается рост содержания GST Pi, и через 2 нед. – восстановление содержания TR1 и GST Pi до уровня у здоровых крыс, что можно расценить как восстановление детоксикационной и антиоксидантной активности в печени. Однако высокое содержание продуктов ПОЛ, низкое содержание GR [14] и Trx1 в печени на этих сроках может свидетельствовать о сохранении дисбаланса в тиолзависимой системе, возможно, истощении ряда звеньев антиоксидантной защиты в результате активации CPO и усилении воспалительного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют об исходно большей значимости Trx-системы для гомеостаза печени, чем селезенки, что обусловлено сложной функциональ-

ностью печени и ее локальной иммунной системы, а также значительной метаболической активностью органа. Дислокация селезенки под кожу не вызывает значительных изменений изученных показателей редокс-состояния в селезенке, за исключением роста содержания TR1, но одновременно с этим приводит к значительному снижению содержания всех изученных ферментов в печени, функционально с ней связанной. Вероятно, это может повлечь за собой изменение редокс-состояния и метаболического состояния печени еще до внесения в организм опухолевых клеток и способствовать дисбалансу в про- и противовоспалительных механизмах, ослабляя иммунную защиту органа. В латентный период роста и метастазирования C45 в селезенке нарастают изменения в содержании редокс-регулирующих факторов, видимо, отражая

процессы активации восстановления пероксидов (детоксикация АФК), рибонуклеотидов (синтез нуклеиновых кислот), редокс-чувствительных факторов транскрипции, а также ослабления активности процессов тиолдисульфидной регуляции. В эти же сроки в печени (мишень метастазирования) сохраняется низкое содержание Trx1 и TR1 и высокое GST Pi, вероятно свидетельствуя о длительном подавлении антиоксидантной и редокс-регулирующей функций Trx-системы и активации защитно-регуляторного S-глутатионилирования. В целом, результаты подтверждают и дополняют полученные ранее данные об активации СРО и неполноценности антиоксидантной защиты в селезенке (органе-опухоленосителе) и печени (мишени метастазирования), о формировании метаболического состояния, благоприятствующего развитию опухоли и метастазов.

Список источников

- Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Кит О. И. Патогенетические аспекты метастатического поражения печени (экспериментальное исследование). М.: Общество с ограниченной ответственностью «Кредо»; 2022, 356 с. EDN: <https://elibrary.ru/CCLUYR>
- Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Бондаренко О. К., Дашков А. В. Современные хирургические стратегии лечения метастатического колоректального рака (обзор литературы). Южно-Российский онкологический журнал. 2024;5(3):102–110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-9>
- Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jun;18(6):1375–1386. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>
- Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Front Immunol*. 2022 Aug 16;13:941721. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941721>
- Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 28;10(3):364. <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>
- Parlar YE, Ayar SN, Cagdas D, Balaban YH. Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol*. 2023 Jan 27;15(1):52–67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.52>
- Lee J, Kim J, Lee R, Lee E, Choi TG, Lee AS, et al. Therapeutic strategies for liver diseases based on redox control systems. *Biomed Pharmacother*. 2022 Dec;156:113764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113764>
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- Oberacker T, Kraft L, Schanz M, Latus J, Schricker S. The Importance of Thioredoxin-1 in Health and Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 11;12(5):1078. <https://doi.org/10.3390/antiox12051078>
- Mazari AMA, Zhang L, Ye ZW, Zhang J, Tew KD, Townsend DM. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules*. 2023 Apr 18;13(4):688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>
- Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H. et al. Glutathione S-transferase π: a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>
- Zhang J, Ye Z-W, Singh S, Townsend DM, Tew KD. An evolving understanding of the S-glutathionylation cycle in pathways of redox regulation. *Free. Radic. Biol. Med*. 2018;120:204–216. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.038>
- Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитакки Л. К., и др. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
- Франциянц Е. М., Сурикова Е. И., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Э. Г., Снежко А. В., и др. Динамика свободно-радикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень. Уральский медицинский журнал. 2024;23(5):89–103. <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>
- Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bull Exp Biol Med*. 2014 Oct;157(6):773–775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2664-0>

16. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress - a narrative review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;15(9):1021–1035. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1949289>
17. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016 Jun;95:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>
18. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 22;10:1124275. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1124275>
19. Shcholak T, Eftekharpour E. Insights into the Multifaceted Roles of Thioredoxin-1 System: Exploring Knockout Murine Models. *Biology (Basel)*. 2024 Mar 12;13(3):180. <https://doi.org/10.3390/biology13030180>
20. Prigge JR, Coppo L, Martin SS, Ogata F, Miller CG, Bruschwein MD, et al. Hepatocyte Hyperproliferation upon Liver-Specific Co-disruption of Thioredoxin-1, Thioredoxin Reductase-1, and Glutathione Reductase. *Cell Rep*. 2017 Jun 27;19(13):2771–2781. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.019>
21. Shearn CT, Anderson AL, Miller CG, Noyd RC, Devereaux MW, Balasubramaniyan N, et al. Thioredoxin reductase 1 regulates hepatic inflammation and macrophage activation during acute cholestatic liver injury. *Hepatol Commun*. 2023 Jan 10;7(1):e0020. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000020>
22. Iverson SV, Eriksson S, Xu J, Prigge JR, Talago EA, Meade TA, et al. A Txnrd1-dependent metabolic switch alters hepatic lipogenesis, glycogen storage, and detoxification. *Free Radic Biol Med*. 2013 Oct;63:369–380. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.028>
23. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants*. 2021;10(5):701. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>
24. Georgiou-Siafis SK, Tsiftoglou AS. The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates. *Antioxidants*. 2023;12(11):1953. <https://doi.org/10.3390/antiox12111953>
25. Косова А. А., Ходырева С. Н., Лаврик О. И. Роль глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) в репарации ДНК. *Биохимия*. 2017;82(6):859–872.
26. Гарбуз Д. Г., Зацепина О. Г, Евгеньев М. Б. Основной стрессовый белок человека (HSP70) как фактор белкового гомеостаза и цитокин-подобный регулятор. *Молекулярная биология*. 2019;53(2):200–217. <https://doi.org/10.1134/S0026898419020058>
27. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and thioredoxin target proteins: from molecular mechanisms to functional significance. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Apr 1;18(10):1165–1207. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4322>
28. Chakraborty S, Sircar E, Bhattacharyya C, Choudhuri A, Mishra A, Dutta S. et al. S-Denitrosylation: A Crosstalk between Glutathione and Redoxin Systems. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Sep 28;11(10):1921. <https://doi.org/10.3390/antiox11101921>
29. Zhang J, Li X, Zhao Z, Cai W, Fang J. Thioredoxin Signaling Pathways in Cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2023 Feb;38(4-6):403–424. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0074>

References

1. Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Kit OI. Pathogenetic aspects of metastatic liver damage (experimental study). Moscow: "Kredo" Publ., 2022, 356 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/CCLUYR>
2. Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, Kolesnikov VE, Bondarenko OK, Dashkov AV. Modern strategy of metastatic colorectal cancer treatment (literature review). *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(3):102–110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-9>
3. Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jun;18(6):1375–1386. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>
4. Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Front Immunol*. 2022 Aug 16;13:941721. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941721>
5. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 28;10(3):364. <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>
6. Parlar YE, Ayar SN, Cagdas D, Balaban YH. Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol*. 2023 Jan 27;15(1):52–67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.52>
7. Lee J, Kim J, Lee R, Lee E, Choi TG, Lee AS, et al. Therapeutic strategies for liver diseases based on redox control systems. *Biomed Pharmacother*. 2022 Dec;156:113764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113764>
8. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
9. Oberacker T, Kraft L, Schanz M, Latus J, Schrick S. The Importance of Thioredoxin-1 in Health and Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 11;12(5):1078. <https://doi.org/10.3390/antiox12051078>
10. Mazari AMA, Zhang L, Ye ZW, Zhang J, Tew KD, Townsend DM. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules*. 2023 Apr 18;13(4):688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>

11. Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H. et al. Glutathione S-transferase π : a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>
12. Zhang J, Ye Z-W, Singh S, Townsend DM, Tew KD. An evolving understanding of the S-glutathionylation cycle in pathways of redox regulation. *Free. Radic. Biol. Med.* 2018;120:204–216. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.038>
13. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandoikina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer.* 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
14. Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Neskubina IV, Shakaryan EG, Snezhko AV, et al. Dynamics of Free Radical Oxidative Processes During the Latent Period of Experimental Metastasizing to the Liver. *Ural Medical Journal.* 2024;23(5):89–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>
15. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bull Exp Biol Med.* 2014 Oct;157(6):773–775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2664-0>
16. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress - a narrative review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;15(9):1021–1035. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1949289>
17. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun;95:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>
18. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 22;10:1124275. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1124275>
19. Shcholak T, Eftekharpour E. Insights into the Multifaceted Roles of Thioredoxin-1 System: Exploring Knockout Murine Models. *Biology (Basel).* 2024 Mar 12;13(3):180. <https://doi.org/10.3390/biology13030180>
20. Prigge JR, Coppo L, Martin SS, Ogata F, Miller CG, Bruschwein MD, et al. Hepatocyte Hyperproliferation upon Liver-Specific Co-disruption of Thioredoxin-1, Thioredoxin Reductase-1, and Glutathione Reductase. *Cell Rep.* 2017 Jun 27;19(13):2771–2781. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.019>
21. Shearn CT, Anderson AL, Miller CG, Noyd RC, Devereaux MW, Balasubramanian N, et al. Thioredoxin reductase 1 regulates hepatic inflammation and macrophage activation during acute cholestatic liver injury. *Hepatol Commun.* 2023 Jan 10;7(1):e0020. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000020>
22. Iverson SV, Eriksson S, Xu J, Prigge JR, Talago EA, Meade TA, et al. A Txnrd1-dependent metabolic switch alters hepatic lipogenesis, glycogen storage, and detoxification. *Free Radic Biol Med.* 2013 Oct;63:369–380. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.028>
23. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants.* 2021;10(5):701. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>
24. Georgiou-Siafis SK, Tsiftoglou AS. The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates. *Antioxidants.* 2023;12(11):1953. <https://doi.org/10.3390/antiox12111953>
25. Kosova AA, Khodyreva SN, Lavrik OI. Role of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in DNA repair. *Biochemistry (Moscow).* 2017;82(6):643–654.
26. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgenyev MB. The major human stress protein HSP70 as a factor of protein homeostasis and a cytokine-like regulator. *Molecular Biology.* 2019;53(2):176–191. <https://doi.org/10.1134/s0026898419020058>
27. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and thioredoxin target proteins: from molecular mechanisms to functional significance. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Apr 1;18(10):1165–1207. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4322>
28. Chakraborty S, Sircar E, Bhattacharyya C, Choudhuri A, Mishra A, Dutta S. et al. S-Denitrosylation: A Crosstalk between Glutathione and Redoxin Systems. *Antioxidants (Basel).* 2022 Sep 28;11(10):1921. <https://doi.org/10.3390/antiox11101921>
29. Zhang J, Li X, Zhao Z, Cai W, Fang J. Thioredoxin Signaling Pathways in Cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2023 Feb;38(4-6):403–424. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0074>

Информация об авторах:

Сурикова Екатерина Игоревна [✉] – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Surikova E. I.[✉], Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shakaryan E. G., Snezhko A. V., Kolesnikov E. N., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Petrova Yu. A., Lesovaya N. S., Engibaryan M. A., Volkova V. L. Dynamics of thiorodoxin 1, thiorodoxin reductase 1 and glutathione-S-transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and metastasis of sarcoma C45

Шакарян Элионора Григорьевна – аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Трепитакти Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Лесовая Наталья Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>, SPIN: 6995-9917, Author ID: 706102, Scopus Author ID: 57218210795, Researcher ID WoS: AAS-2717-2020

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, Author ID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Information about authors:

Ekaterina I. Surikova ✉ – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Elionora G. Shakaryan – PhD student, Oncology department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

Aleksandr V. Snezhko – Dr. Sci. (Medicine), Surgeon at the Abdominal Oncology Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Evgeniy N. Kolesnikov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Сурикова Е. И.[✉], Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Е. Г., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Бандовкина В. А., Трепитики Л. К., Петрова Ю. А., Лесовая Н. С., Енгибарян М. А., Волкова В. Л. Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Р1 в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы С45

Yulia A. Petrova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Nataliya S. Lesovaya – Junior Research at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>, SPIN: 6995-9917, Author ID: 706102, Scopus Author ID: 57218210795, Researcher ID WoS: AAS-2717-2020

Marina A. Engibaryan – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Head and Neck Tumors Department National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, Author ID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Viktoriya L. Volkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist at the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Участие авторов:

Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация результатов, написание текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство и концепция исследования, разработка методологии, научное редактирование;
Каплиева И. В. – разработка методологии, дизайн эксперимента, научное редактирование;
Нескубина И. В. – анализ и интерпретация результатов, доработка текста;
Шакарян Э. Г. – подбор литературы, оформление библиографии;
Снежко А. В. – концепция исследования, научное редактирование;
Колесников Е. Н. – концепция исследования, научное редактирование;
Бандовкина В. А. – анализ и интерпретация результатов, научное редактирование;
Трепитики Л. К. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Петрова Ю. А. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Лесовая Н. С. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Енгибарян М. А. – концепция исследования, научное редактирование;
Волкова В. Л. – концепция исследования, научное редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Surikova E. I. – analysis and interpretation of results, text writing;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance and research concept, methodology development, scientific editing;
Kaplieva I. V. – methodology development, experiment design, scientific editing;
Neskubina I. V. – analysis and interpretation of the results, revision of the text;
E. G. Shakaryan – selection of literature, bibliography design;
Snezhko A. V. – research concept, scientific editing;
Kolesnikov E. N. – research concept, scientific editing;
Bandovkina V. A. – analysis and interpretation of results, scientific editing;
Trepitaki L. K. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Petrova Yu. A. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Lesovaya N. S. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Engibaryan M. A. – research concept, scientific editing;
Volkova V. L. – research concept, scientific editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.