

УДК 616.12-008

LPS-опосредованное воспаление при сердечно-сосудистых заболеваниях

Федотов И.В., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В., Бородулин В.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Возникновение и развитие сердечной недостаточности как проявление атеросклеротического процесса или первичного поражения кардиомиоцитов при кардиомиопатиях может быть связано с накоплением в крови эндотоксинов — компонентов бактериальных клеток, в частности липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий. ЛПС при связывании с TOLL-подобными рецепторами (TLR) запускают сигнальные пути, вследствие чего происходит синтез провоспалительных цитокинов, выработка активных форм кислорода и азота, развитие окислительного стресса и воспаления в месте атеросклеротического поражения. Активация ЛПС-TLR4-сигнальных путей в тромбоцитах способствует развитию тромбоза. При ишемии миокарда и сердечной недостаточности наблюдается дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантными механизмами. Миокард имеет эндогенные восстановительные механизмы, в том числе системы тиоредоксина (Trx) и глутатиона (GSH), которые направлены на удаление активных форм кислорода и восстановление окисленных белков, часть из которых участвует в ЛПС-TLR4-сигнальных путях. Например, GSH способен модифицировать адапторный белок MyD88, а Trx является прямым ингибитором протеинкиназы ASK1, способствуя подавлению проапоптотических сигнальных путей во время острого воспаления в кардиомиоцитах. Кроме того, Trx предотвращает дисфункцию митохондрий, увеличивает производство АТФ, ингибирует апоптоз и тем самым оказывает кардиопротекторное действие.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; липополисахарид; ЛПС-TLR4-сигнальные пути; окислительный стресс; воспаление; тиоредоксин; глутатион.

Для цитирования: Федотов И.В., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В., Бородулин В.Б. LPS-опосредованное воспаление при сердечно-сосудистых заболеваниях. Патогенез. 2018; 16(3): 14–22

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.14-22

Для корреспонденции: Русецкая Наталья Юрьевна, e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.06.2018

LPS-mediated inflammation in cardiovascular diseases

Fedotov I.V., Rusetskaya N.Y., Bobileva E.V., Borodulin V.B.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachyja Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

Emergence and development of heart failure as a manifestation of atherosclerotic process or primary lesion to cardiomyocytes in cardiomyopathies can be caused by blood accumulation of endotoxins, components of bacterial cells, such as lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative bacterial cell wall. LPS binding to TOLL-like receptors (TLR) triggers signaling pathways to induce synthesis of pro-inflammatory cytokines, production of reactive oxygen and nitrogen species, and development of oxidative stress and inflammation at the site of atherosclerotic lesion. Activation of LPS-TLR4-signaling pathways in platelets contributes to development of thrombosis. An imbalance between oxidative stress and antioxidant mechanisms is observed in myocardial ischemia and heart failure. The myocardium has endogenous restorative mechanisms, including the systems of thioredoxin (Trx) and glutathione (GSH) designed for removing active oxygen species and reducing oxidized proteins, some of which are involved in LPS-TLR4 signaling pathways. For example, GSH is able to modify the adaptor protein MyD88 while Trx is a direct inhibitor of protein kinase ASK1, to facilitate suppression of proapoptotic signaling pathways during acute inflammation in cardiomyocytes. In addition, Trx prevents mitochondrial dysfunction, increases ATP production, inhibits apoptosis and, thereby, exerts a cardioprotective effect.

Key words: cardiovascular diseases; lipopolysaccharide; LPS-TLR4-signaling pathways; oxidative stress; inflammation; thioredoxin; glutathione.

For citation: Fedotov I.V., Rusetskaya N.Y., Bobileva E.V., Borodulin V.B. [LPS-mediated inflammation in cardiovascular diseases]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 14–22 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.14-22

For correspondence: Rusetskaya Natalya Yuryevna, e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 03.06.2018

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве европейских популяций. Согласно данным Росстата, в 2016 году смертность от ССЗ составила 615 на 100 000 населения, а абсолютные потери — около 900 000 человек [1]. Основными этиологическими факторами ССЗ являются атеросклероз, который проявляется образованием атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке, что влечет за собой широкий спектр различных патологий, среди которых можно выделить ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, ишемические поражения головного мозга, а также сердечную недостаточность, обусловленную первичным поражением сердечной мышцы [2].

Патогенез атеросклеротического поражения сосудов достаточно многообразен, однако внутриклеточные механизмы, обуславливающие развитие атеросклероза, до сих пор требуют детального изучения. В последнее время появились сообщения об участии в развитии различных патологий бактериальных токсинов, среди которых наиболее изучен липополисахарид (ЛПС, LPS) грамотрицательных бактерий [3].

Бактериальные эндотоксины способны проникать из кишечника в кровь и связываться со специальными рецепторами на поверхности различных клеток, включая кардиомиоциты, и вызывать развитие воспаления в них. Сердце имеет один из самых высоких уровней поглощения кислорода в организме человека, потребляющего около 0,1 мл O_2 /г в минуту. Для удовлетворения спроса на синтез АТФ путем окислительного метаболизма, кардиомиоциты обладают самым высоким содержанием митохондрий во всем организме, являются максимально детерминированными клетками, и, следовательно, наиболее уязвимыми для токсинов и воспалительных реакций [4].

В норме эпителиальные клетки кишечника формируют эффективный полупроницаемый барьер, который позволяет поглощать питательные вещества и воду, но ограничивает проникновение токсинов, аллергенов и патогенов из просвета кишечника в ткань слизистой оболочки и кровотока. Для поддержания барьерной функции эпителиальных клеток кишечника необходим строгий баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом. Однако стрессовые состояния, включая окислительный стресс, могут нарушить кишечный барьер и привести к увеличению проникновения токсинов и аллергенов [5].

Недавние экспериментальные и клинические исследования доказали участие кишечной микробиоты в развитии атеросклероза [6]. В частности, установлено, что продукт жизнедеятельности микробных клеток N-оксид-триметиламин, который образуется из холина, фосфатидилхолина и L-карнитина, обладает проатерогенной и протромботической активностью, следовательно, связан с риском ССЗ. Другие продукты микробиоты кишечника, такие, как LPS, являются основными компонентами наружного слоя клеточной стенки грамотрицательных бактерий и также могут быть вовлечены в процесс атеротромбоза [7].

В крови здоровых людей концентрации ЛПС составляет приблизительно 15–200 пг/мл [8]. Ранее было вы-

сказано предположение, что ЛПС попадают в кровоток человека, благодаря участию апополипротеина В48 (компонента хиломикронной плазмы крови), поэтому потребление богатой липидами пищи сопровождается увеличением содержания ЛПС в крови. Кроме того, повышенное содержание ЛПС в крови наблюдается при ряде патологий, связанных с атеросклерозом, таких, как диабет типа II, ожирение и гипертония. Проатерогенную роль ЛПС подтверждают эксперименты, демонстрирующие меньшие размеры атеросклеротических бляшек у животных с генетической делецией TLR4 (Toll-Like Receptor 4) и ускорение образования бляшек у животных, которым вводили ЛПС. В связи с этим можно предположить гипотетическую взаимосвязь между содержанием ЛПС в крови и развитием атеросклероза у человека. Более того, ЛПС может способствовать тромботическому процессу даже при нормальных концентрациях. Недавнее исследование показало, что ЛПС усиливают реакцию тромбоцитов на общие агонисты при взаимодействии с рецептором TLR4 [9]. Можно предположить, что попадая в кровоток, ЛПС могут проникнуть в субэндотелиальное пространство и вызвать там провоспалительный ответ [7].

Однако важно заметить, что в здоровых артериях не обнаруживаются антитела к LPS, что указывает на обязательное участие комплекса макрофаг-ЛПС в развитии атеросклероза [10]. Маркерами активации макрофагов являются морфологические изменения, такие, как формирование ламеллоподий и филоподий, необходимых для прикрепления к внеклеточному матриксу, последующей адгезии клеток и миграции к местам воспаления [11].

Randay с коллегами сообщили, что в активированных ЛПС моноцитах запускаются TLR4-сигнальные пути, повышающие регуляцию Nox2, которая, как известно, является одним из наиболее важных клеточных продуцентов супероксид-радикала [7, 12]. Последний вызывает окислительное повреждение многих молекул, включая ЛПНП. Таким образом, ЛПС клеточной стенки кишечной палочки опосредованно через TLR4-сигнальные пути вызывает окислительный стресс в месте атеросклеротического поражения. В связи с этим ЛПС-TLR4-опосредованное воспаление можно рассматривать как новый потенциальный маркер развития атеросклероза [7].

TLR4-сигнальные пути

Первой функцией, описанной для TLR4, было распознавание экзогенных молекул, в частности молекулы ЛПС грамотрицательных бактерий. К настоящему моменту выявлен широкий спектр лигандов TLR4. Среди них можно выделить как экзогенные вещества бактериального происхождения, так и эндогенные молекулы, включая компоненты внеклеточного матрикса, белки теплового шока, фибриноген, кальциневрин B, амилоид- β и другие [13].

TLR4 экспрессируется на поверхности как гематопозитических, так и негематопозитических клеток, включая эндотелиальные клетки [14], кардиомиоциты [15] и клетки центральной нервной системы (ЦНС) [16]. TLR4 состоит из внеклеточного домена, включающего 608 остатков, и внутриклеточного домена, содержащего 187 остатков, которые участвуют во внутриклеточном сигнальном каскаде. Было показано, что трансфекции TLR4 недостаточно для распо-

знавания LPS и физической ассоциации TLR4 с белком MD2 на поверхности клетки. MD2 лишен трансмембранных и внутриклеточных доменов и нековалентно связан с внеклеточным доменом TLR4 через взаимодействие с ЛПС, образуя рецепторный комплекс TLR4/MD2 [13].

Другие вспомогательные молекулы, которые усиливают чувствительность ЛПС, представляют собой LPS-связывающий белок (LBP) и CD14, способствующие переносу мономеров ЛПС в MD2 и TLR4 [17]. После связывания ЛПС происходит димеризация двух комплексов TLR4/MD2, приводя к конформационным изменениям гомодимера TLR4 с последующим вовлечением адапторных белков, содержащих рецептор-подобные домены Toll/интерлейкин-1 (TIR). Эти адапторы ассоциируются с кластером TLR4 через гомофильные взаимодействия между доменами TIR в цитоплазматический хвост TLR4. К настоящему моменту описаны четыре адапторных белка, участвующих в двух различных внутриклеточных сигнальных путях: белок первичного ответа миелоидной дифференциации 88 (MyD88), MyD88-подобный адапторный белок (MAL), также известный как домен TIR-содержащий адапторный белок (TIRAP), адаптор, содержащий TIR-домен, индуцирующий интерферон- β (TRIF), также известный как TIR-содержащая адапторная молекула-1 (TICAM-1), и связанная с TRIF адапторная молекула (TRAM). Сигнальный путь MyD88 происходит, главным образом, в цитоплазматической мембране и включает быстрое вовлечение белков MyD88 и MAL [13]. Участие этих адапторных молекул стимулирует активацию интерлейкин-1R-ассоциированных киназ (IRAKs) путем фосфорилирования, связывание фактора, ассоциированного с TNF-рецептором 6 (TNF-receptor-associated factor, TRAF6) и последующую активацию трансформирующего фактора роста β -активированной киназы 1 (transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1), опосредованного адапторными белками, TAK1-связывающим белком 2 и TAK1-связывающим белком 3 (TAB2 и TAB3). TAK1, в свою очередь, активирует митоген-активированные протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases, MAPK), JUN N-терминальная киназа (JNK), p38, внеклеточный сигнал-регулируемые киназы (ERK1/2) и киназный комплекс I κ B (IKK), ведущий к активации важных факторов транскрипции, в частности ядерный фактор- κ B (NF- κ B) и активаторный белок-1 (AP-1), которые способствуют производству провоспалительных цитокинов, таких, как цитокины, хемокины, TNF α , NO-синтаза (NOS), НАДФН-оксидаза (NOX), циклооксигеназы (COX) и липоксигеназы (LOX) (рисунок).

Активность MAP-киназы регулируется тиоредоксином (Trx1) и глутаредоксином (Grx1) и в конечном итоге активирует транскрипционный фактор AP1, который имеет два Cys-остатка в его ДНК-связывающем домене, для восстановления которых требуется Trx1. Субъединицы NF κ B (p50 и p60) хранятся в ингибирующем I κ B/NF κ B-комплексе в цитозоле. Восстановленный Trx1 ингибирует диссоциацию этого комплекса. При диссоциации I κ B фосфорилируется и разрушается протеасомой. NF- κ B транслоцирует в ядро, где он связывается с ДНК. Этот процесс зависит от восстановления Cys62 и регулируется Trx1, Grx1 и/или Nrx.

В TLR4-сигнальном пути существует дополнительный путь, включающий апоптозную сигнальную киназу 1

(Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1). ASK1 хранится в неактивном комплексе с Trx1. При активации TLR Trx1 окисляется, комплекс диссоциирует и активный ASK1 регулирует активность JNK (рисунок) [18].

Активация MyD88-независимого пути происходит в эндосомальном компартменте после интернализации комплекса TLR4-MD2.

Следовательно, жесткая регуляция передачи сигналов TLR4 важна для гомеостаза тканей, чтобы избежать чрезмерного воспаления и вызвать восстановление тканей после инфекции или травмы. TLR4-сигналинг характерен и для тромбоцитов, хотя этот сигнальный путь в тромбоцитах имеет ряд особенностей.

ЛПС-обусловленное тромбообразование

ЛПС-TLR4-сигнальные пути в тромбоцитах способствуют образованию атеросклеротической бляшки и развитию тромбоза. Тромбы представляют собой значительный системный риск, поскольку их образование в суженном кровеносном сосуде может повлечь за собой полную закупорку сосуда и вызвать инфаркт миокарда или ишемический инсульт. Ведущую роль в гемостазе и тромбозе играют тромбоциты, которые представляют собой небольшие, безъядерные и недолговечные клетки крови [19].

Тромбоциты содержат все белки (например, MyD88 и регуляторный фактор 3 интерферона (IRF3)), необходимые для трансдукции сигнала через TLR4, и поэтому на первый взгляд кажется, что тромбоциты используют те же механизмы, что и ядерные клетки. Однако в тромбоцитах реализация TLR4-сигнала невозможна, поскольку конечным итогом сигнального пути является активация и ядерная транслокация факторов транскрипции, и этот шаг невозможен в безъядерных тромбоцитах [19, 20].

Ранее сообщалось, что количество TLR4 на поверхности тромбоцитов является переменным [19, 21]. Большая разница в сигналинге TLR4 между тромбоцитами и ядерными клетками заключается в отсутствии в тромбоцитах некоторых внеклеточных компонентов (например, CD14) [19, 20]. Мембранный CD14 отсутствует в тромбоцитах, но его концентрация в плазме крови достаточная. Более того, отсутствие мембран-связанного CD14, также может влиять на независимую от MyD88 сигнализацию, которая требует CD14 для эндцитоза TLR4 и LPS [19].

Clark с соавторами продемонстрировали, что высокие концентрации ЛПС приводили к взаимодействию между тромбоцитами и нейтрофилами, способствуя образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек [22]. Взаимодействие тромбоцитов с ЛПС стимулирует высвобождение фактора некроза опухоли α (TNF- α), молекулы, образующейся в MyD88-зависимом пути в ядерных клетках [19, 23]. Хотя у тромбоцитов отсутствует геномная ДНК, они все еще содержат транскрипты мРНК, которые могут быть сплайсированы после стимуляции тромбоцитов ЛПС или тромбином [24]. В частности, это могут быть транскрипты IL-1 β (провоспалительного цитокина) и циклооксигеназы-2 (продуцирует агонист тромбоцитов, TxA 2) [24]. Также было показано, что мРНК IL-1 β сплайсируется в тромбоцитах TLR4-зависимым образом с JNK и протеинкиназой B (PKB) (нижележащего компонента MyD88-зависимого пути) [25]. Напротив, сплайсинг

IL-1 β уменьшается в присутствии ингибиторов JNK или протеникиназы B (PKB). [19, 25].

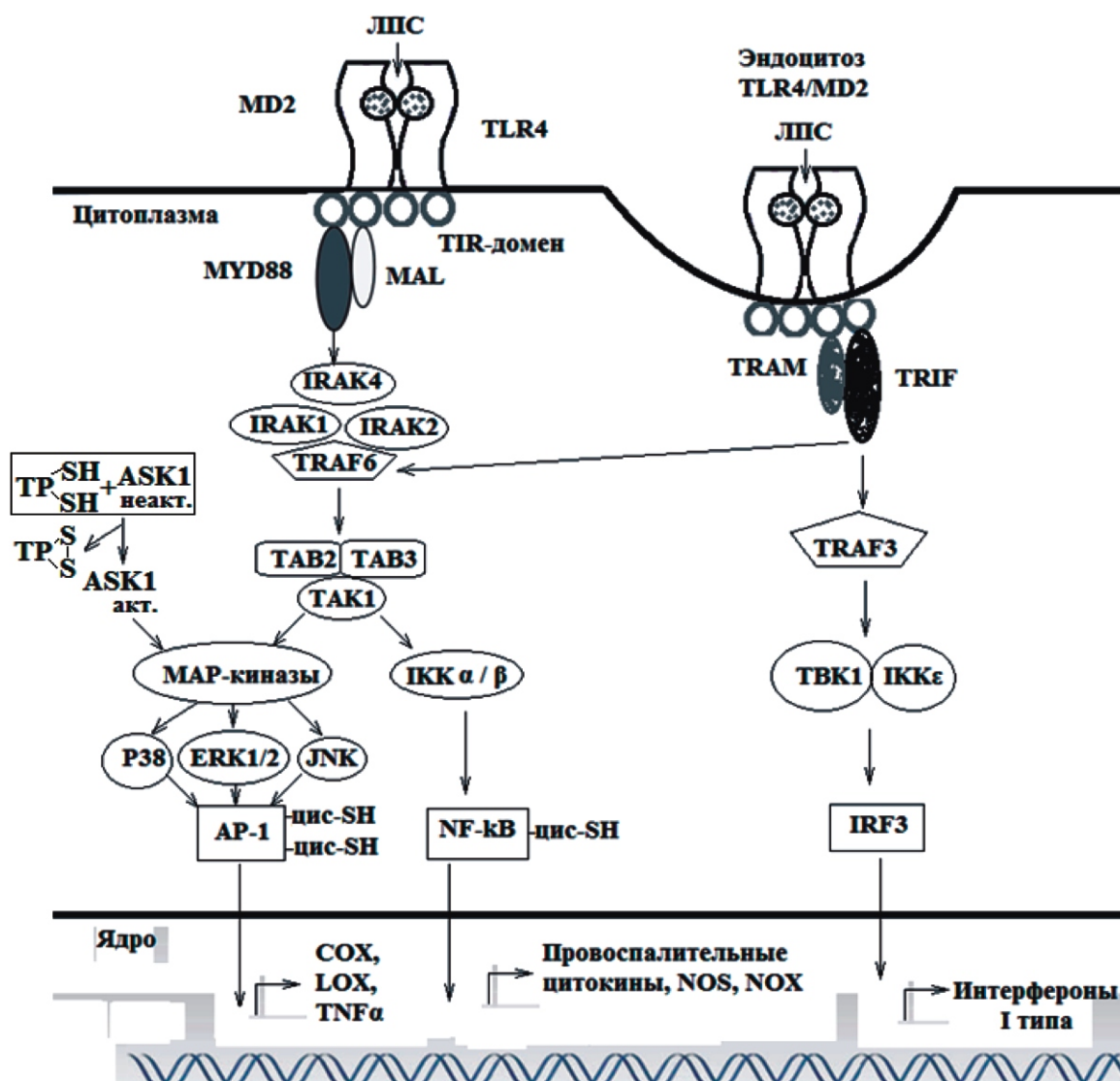
Не ясно, влияют ли лиганды TLR4-сигнальных путей на функцию тромбоцитов. В опытах на мутантных по MyD88 $-/-$ мышинных тромбоцитах показано, что этот белок необходим для усиления агрегации и секреции гранул в тромбоцитах. Кроме того, некоторые эффекты MyD88 опосредуются гуанилатциклазным сигнальным путем при участии циклического гуанозинмонофосфата (сGMP, цГМФ) [26]. Однако недавние исследования доказали, что MyD88 практически не играет роли в модуляции функции тромбоцитов при грамотрицательной (*Klebsiella pneumoniae*) бактериальной инфекции [19, 27].

Следовательно, тромбоциты представляют собой клетки крови, участвующие в широком спектре физиологических и патологических функций. Однако их основная роль заключается в опосредовании гемостаза и тромбоза.

В дополнение к этим классическим функциям, тромбоциты стали важными участниками врожденной иммунной системы. В частности, они взаимодействуют с лейкоцитами, выделяют про- и противовоспалительные факторы, а также синтезируют широкий спектр воспалительных рецепторов, включая TLR4. Последний распознает ЛПС и способен запускать как MyD88-зависимые, так и MyD88-независимые сигнальные пути. Таким образом, TLR4 оказывает заметное функциональное влияние на активность тромбоцитов, гемостаз и тромбоз.

Роль TLR4 в миокарде

TLR распознают эндогенные, связанные с повреждением молекулярные структуры, такие, как редокс-регулируемый белок группы высокой подвижности 1 (HMGB1) или метаболиты, например, АТФ, который также изве-



TLR4 внутриклеточные сигнальные пути. Связывание ЛПС с рецептором инициирует димеризацию рецепторов TLR4 и MD2. Происходит образование активного комплекса, содержащего домены TIR TLR4, белки-адапторы домена TIR MyD88 и MAL (MyD88-зависимый путь) или TRIF и TRAM (MyD88-независимый путь). MyD88-зависимый путь включает в себя набор и активацию IRAK (IRAK1, IRAK2 и IRAK4) и TRAF6, которые индуцируют активацию TAK1. TAK1, в свою очередь, приводит к активации MAP-киназ (p38, JNK и ERK1/2) и активации комплекса IKK. MAPK и IKK индуцируют активацию и транслокацию в ядро транскрипционных факторов, таких, как NF- κ B и AP-1. MyD88-независимый путь включает TRIF и TRAM-переходные белки, а через TRAF3 – набор TBK1/IKK ϵ , за которым следует активация и транслокация в ядро транскрипционного фактора IRF3. MyD88-зависимый путь индуцирует производство провоспалительных цитокинов, а MyD88-независимый путь способствует образованию интерферонов I типа. Адаптировано на русский язык по [13, 54].

стен как сигнал опасности. TLR участвуют в производстве активных форм кислорода (АФК, ROS). Интересно, что ЛПС-активированные нейтрофилы продуцируют H_2O_2 , который индуцирует экспрессию TLR в эндотелиальных клетках, способствуя иммунной защите посредством редокс-регулируемых сигнальных каскадов [28]. H_2O_2 образуется из супероксид-радикала, поставщиком которого служит НАДФН-оксидаза (Nox). Различные компоненты этого пути восприимчивы к окислительно-восстановительной регуляции при участии белков семейства тиоредоксина (Trx, TP). К редокс-регулируемым белкам можно отнести NFκB, фактор транскрипции, который контролирует, например, экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, простагландинов, молекул адгезии, а также ферментов НАДФН-оксидазы (Nox2) и NO-синтазы (iNOS и nNOS) (рисунок), способствуя рекрутированию лейкоцитов и активации окружающей ткани [29, 30].

Среди секретируемых белков были обнаружены тиоредоксины Trx1, Trx80, пероксиредоксины Prx1 и Prx2, которые имеют цитокиновые и/или хемокиноподобные функции [17]. Недавно был описан глутатионилированный пероксиредоксин Prx2, функционирующий как сигнал опасности. Помимо этого, связанный с макрофагом фактор ингибирования (MIF-1) обладает иммуномодулирующими функциями [18, 31–33].

Повышенное образование активных форм кислорода и азота (АФК и АФА) вызывает редокс-стресс в клетках и способствует посттрансляционной окислительной модификации белков, приводя к изменениям в их структуре и функциях. Это, в свою очередь, может нарушить нормальное функционирование клетки и в дальнейшем привести к ее гибели путем некроза, апоптоза, аутоза и некроптоза [34]. В клетке присутствует несколько эндогенных восстановительных механизмов для противодействия этому окислительному повреждению, включая системы тиоредоксина (Trx) и глутатиона [35]. Ключевым белком, который регулирует окислительный стресс в сердце, является тиоредоксин Trx [36].

При ишемии/реперфузии миокарда и сердечной недостаточности наблюдается дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантными механизмами. Миокард имеет эндогенные восстановительные механизмы, в том числе системы тиоредоксина (Trx) и глутатиона, которые действуют для удаления АФК (ROS) и восстановления окисленных белков. Система Trx состоит из Trx, Trx-редуктазы (TrxR) и электронного донора NADPH, где Trx поддерживается в восстановленном состоянии в присутствии TrxR и NADPH. Trx1, основная изоформа Trx, обильно экспрессируется в сердце и проявляет свою активность оксидоредуктазы через консервативные остатки цистеина Cys32 и Cys35, восстанавливая их до сульфгидрильных групп в окисленных белках [36].

Роль Trx в сердце *in vivo*

Системы тиоредоксина и глутаредоксина обладают широким спектром биологической активности в клетках млекопитающих, включая защиту от окислительного стресса, регуляцию синтеза ДНК, клеточного цикла и опосредование апоптоза. Система тиоредоксина, состоящая из NADPH, тиоредоксинредуктазы (TrxR) и тиоредоксина (Trx), проявляет свою активность посредством

окислительно-восстановительной реакции по месту сульфгидрильных групп (дисульфид-дителиол) [37].

Редокс-активность цитозольного Trx1 представляет собой эндогенный механизм для защиты сердца от ишемии миокарда. [38]. Trx1 связывается с мишенями и оказывает кардиопротекторное действие, предотвращая дисфункцию митохондрий, увеличивая производство АТФ и биогенез митохондрий, ингибируя апоптоз и предотвращая сердечную гипертрофию и сердечный фиброз. Основным механизмом регуляции является восстановление дисульфидных связей в молекулах-мишенях. Однако Trx1 также может участвовать в других посттрансляционных модификациях, таких, как S-нитрозилирование и метилирование [36].

Более ранние исследования продемонстрировали, что у мутантных мышей с повышенной экспрессией Trx1 при ишемическом повреждении миокарда обнаружен значительно меньший размер инфаркта по сравнению с немутантными мышами [36, 39, 40]. Таким образом, вполне вероятно, что Trx1 опосредует эндогенный механизм защиты от ишемии миокарда. Полученные ранее результаты показывают, что Trx1 является отрицательным регулятором сердечной гипертрофии [36, 41].

Тиоредоксин 2 (Trx2) является основным митохондриальным белком, который регулирует окислительно-восстановительную сигнализацию. Митохондриальный Trx2 экспрессируется повсеместно, но его концентрация максимальна в метаболически активных тканях, таких, как сердце. Поэтому Trx2 необходим для поддержания сердечной функции путем подавления генерации митохондриальных АФК и ингибирования ASK1-зависимого апоптоза при сердечной недостаточности [42, 43].

Trx2 связывается с ASK1 в митохондриях, предотвращая транслокацию ASK1 в ядро и последующую стимуляцию апоптотических путей. В результате сверхэкспрессия Trx2 может увеличить пролиферацию клеток путем ингибирования ASK1 и проапоптотической сигнализации [44–46].

Основной клеточной антиоксидантной и антиапоптотической системы является тиоредоксин-взаимодействующий белок (TXNIP), действующий как эндогенный ингибитор и регулятор тиоредоксина (Trx). TXNIP может связывать Trx и тем самым регулировать его экспрессию и антиоксидантную активность *in vivo* [47, 48]. Экспрессия гена TXNIP может быть вызвана многими факторами стресса, такими как повышенная концентрация пероксида водорода, тепловой шок и голодание. Кроме того, экспрессия TXNIP могут ингибировать оксид азота, инсулин и транскрипционный фактор FOXO1 [49, 50].

Недавнее исследование показало, что Верапамил (препарат, оказывающий антиангинальное, антигипертензивное, антиаритмическое действие) предотвращает экспрессию TXNIP и фосфорилирование MAPK p38, подавляя, тем самым развитие редокс-стресса и воспаления в кардиомиоцитах [51].

Das и коллеги сообщили о снижении тяжести и длительности гипертензии у мышей с повышенным уровнем Trx за счет поддержания сосудистого редокс-гомеостаза и восстановления нативной функции вазорегуляторных белков [52].

Следовательно, в физиологических условиях низкие концентрации реакционноспособных видов кислорода и азота (АФК и АФА), поддерживаемые активностью эндо-

генной антиоксидантной системы, допускают обратимые окислительно-нитросативные модификации ключевых редокс-чувствительных остатков в регуляторных белках. Обратимость окислительно-восстановительных модификаций, таких как S-сульфенирование/S-глутатионилирование/S-нитрозилирование/S-персульфидация по остаткам цистеина и образование дисульфидной связи, или нитрование остатка тирозина, которые происходят посредством электрофильной атаки АФК и АФА на нуклеофильные группы в аминокислотных остатках, обеспечивают редокс-переключатели в активности сигнальных белков. Основным требованием для включения окислительно-восстановительных модификаций в сигнализацию АФК и АФА, в частности, сигнализацию АФК-МАРК, АФК-PI3K/Akt и АФА-TNF- α /NF- κ B, является их специфичность, обеспечиваемая микроокружением остатков и кинетикой реакции. Глутатион, глутатионпероксидазы, пероксиредоксины, тиоредоксин, глутатионредуктазы и глутаредоксины модулируют уровень АФК и АФА и клеточную сигнализацию, в то время как некоторые из модуляторов (глутатион, глутатионпероксидазы и пероксиредоксины) сами являются мишенями для окислительно-восстановительных модификаций. Кроме того, генная экспрессия, активность транскрипционных факторов и эпигенетические пути также регулируются окислительно-восстановительными реакциями [53].

Into с соавторами [54] обнаружили, что глутатион (GSH) способен модифицировать нитрозилированные формы адапторного белка MyD88 в TLR4-сигнальных путях во время острого воспаления и приводит к изменению экспрессии IL-8 и IL-6. Кроме того, ASK1 представляет собой промежуточное соединение МАРК, которая активирует последующие провоспалительные и проапоптотические сигнальные каскады [55]. Тгх млекопитающих является прямым ингибитором киназы ASK1 и отрицательным регулятором экспрессии гена ASK1 (рисунок) [54]. Было обнаружено, что взаимодействие между ASK1 и Тгх сильно зависит от окислительно-восстановительного статуса, поскольку окисление Тгх с помощью АФК приводит к активации ASK1. Напротив, восстановленный Тгх блокирует ASK1-зависимую сигнализацию, указывая на защитную роль Тгх в регуляции апоптоза во время окислительного стресса [56].

В связи с этим можно заключить, что тиоредоксин (TR) — важный регулятор экспрессии многих транскрипционных факторов в кардиомиоцитах, благодаря чему TR предотвращает дисфункцию митохондрий, увеличивает производство АТФ и биогенез митохондрий, ингибирует апоптоз и тем самым предотвращает сердечную гипертрофию и сердечный фиброз.

Заключение

Следовательно, ЛПС-TLR4-сигнальный путь способствует образованию АФК, развитию воспаления и апоптоза, которые усиливают передачу сигнала по ЛПС-TLR4-сигнальному пути, замыкая порочный круг окислительного стресса и воспаления как в месте атеросклеротического поражения, так и в кардиомиоцитах. Вместе с тем, антиоксиданты, такие, как тиоредоксин и глутатион подавляют окислительный стресс, участвуют в редокс-регуляции белков TLR4-сигнального пути, действуют как противовоспалительные переключатели и по-

тому способны предотвратить развитие сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы

1. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерёгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 3(28): 5-22.
2. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; (1): 45-52. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52
3. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Эндотоксин (ЛПС) в патогенезе атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; (11): 15-26.
4. Schmidt R.F., Thews G., Antoni H. Function of the heart. In: *Human physiology* / ed.: Schmidt R.F., Thews G. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1991.
5. Tang X.I.D., Liu B., Wang X., Yu Q., Fang R. Epidermal growth factor, through alleviating oxidative stress, protect IPEC-J2 cells from lipopolysaccharides-induced apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 848. DOI:10.3390/ijms19030848
6. Sanduzzi Zamparelli M., Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O.M., Marrone G., Gasbarrini A., Grieco A., Nardone G., Miele L. The metabolic role of gut microbiota in the development of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(8): E1225. DOI: 10.3390/ijms17081225
7. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci. Rep.* 2018; 8: 3598. DOI:10.1038/s41598-018-22076-4
8. Saad M.J.A., Santos A., Prada P.O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology*. 2016; 31(4): 283-293. DOI:10.1152/physiol.00041.2015
9. Nocella C., Carnevale R., Bartimoccia S., Novo M., Cangeми R., Pastori D., Calvieri C., Pignatelli P., Violi F. Lipopolysaccharide as trigger of platelet aggregation via eicosanoid over-production. *Thromb. Haemost.* 2017; 117(8): 1558-1570. DOI:10.1160/TH16-11-0857
10. Bosisio D., Polentarutti N., Sironi M., Bernasconi S., Miyake K., Webb G.R., Martin M.U., Mantovani A., Muzio M. Stimulation of toll-like receptor 4 expression in human mononuclear phagocytes by interferon-gamma: a molecular basis for priming and synergism with bacterial lipopolysaccharide. *Blood*. 2002; 99(9): 3427-3431.
11. Pi J., Li T., Liu J., Su X., Wang R., Yang F., Bai H., Jin H., Cai J. Detection of lipopolysaccharide induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages using atomic force microscope. *Micron*. 2014; 65: 1-9. DOI: 10.1016/j.micron.2014.03.012
12. Panday A., Sahoo M.K., Osorio D., Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol. Immunol.* 2015; 12: 5-23. DOI: 10.1038/cmi.2014.89
13. Molteni M., Gemma S., Rossetti C. The Role of Toll-Like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation. *Mediators of Inflamm.* 2016; Article ID 6978936: 9 pages. DX.DOI.ORG/10.1155/2016/6978936
14. Taylor K.R., Trowbridge J.M., Rudisill J.A., Termeer C.C., Simon J.C., Gallo R.L. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(17): 17079-17084. DOI: 10.1074/jbc.M310859200
15. Frantz S., Kobzik L., Kim Y.-D., Fukazawa R., Medzhitov R., Lee R.T., Kelly R.A. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J. Clin. Invest.* 1999; 104(3): 271-280. DOI: 10.1172/JCI6709
16. Kielian T. Toll-like receptors in CNS glial inflammation and homeostasis. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83(5): 711-730. DOI:10.1002/jnr.20767

17. Zanoni I., Ostuni R., Marek L.R., Barresi S., Barbalat R., Barton G.M., Granucci F., Kagan J.C. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of toll-like receptor 4. *Cell*. 2011; 147(4): 868-880. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.051
18. Lorenzen I., Mullen L., Bekeschus S., Hanschmann E.-M. Redox Regulation of inflammatory processes is enzymatically controlled. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017; 2017: 8459402. DOI: 10.1155/2017/8459402
19. Vallance T.M., Zeuner M.-T., Williams H.F., Widera D., Vaiyapuri S. Toll-Like receptor 4 signalling and its impact on platelet function, thrombosis, and haemostasis. *Mediators of Inflamm*. 2017; 2017: 13 pages. [HTTPS://DOI.ORG/10.1155/2017/9605894](https://doi.org/10.1155/2017/9605894)
20. Berthet J., Damien P., Hamzeh-Cognasse H., Pozzetto B., Garraud O., Cognasse F. Toll-like receptor 4 signal transduction in platelets: novel pathways. *Br. J. Haematol*. 2010; 151(1): 89-92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08292.x
21. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Delezay O., Pozzetto B., McNicol A., Garraud O. Toll-like receptor 4 ligand can differentially modulate the release of cytokines by human platelets. *Br. J. Haematol*. 2008; 141(1): 84-91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.06999.x
22. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M., Patel K.D., Chakrabarti S., McAvoy E., Sinclair G.D., Keys E.M., Allen-Vercoe E., Devinney R., Doig C.J., Green F.H., Kuberski P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med*. 2007; 13(4): 463-469. DOI: 10.1038/nm1565
23. Zeuner M.T., Kruger C.L., Volk K., Bieback K., Cottrell G.S., Heilemann M., Widera D. Biased signalling is an essential feature of TLR4 in glioma cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(12): 3084-3095. DOI: 10.1016/j.bbamer.2016.09.016
24. Shashkin P.N., Brown G.T., Ghosh A., Marathe G.K., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide is a direct agonist for platelet RNA splicing. *J. Immunol*. 2008; 181(5): 3495-3502.
25. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1 β -rich microparticles. *J. Immunol*. 2011; 186(9): 5489-5496. DOI: 10.4049/jimmunol.1001623
26. Zhang G., Han J., Welch E.J., Ye R.D., Voyno-Yasenetskaya T.A., Malik A.B., Du X., Li Z. LPS stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway. *J. Immunol*. 2009; 182(12): 7997-8004. DOI: 10.4049/jimmunol.0802884
27. de Stoppelaar S.F., Claushuis T.A., Jansen M.P., Hou B., Roelofs J.J., van't Veer C., van der Poll T. The role of platelet MyD88 in host response during gram-negative sepsis. *J. Thromb. Haemost*. 2015; 13(9): 1709-1720. DOI: 10.1111/jth.13048
28. Fan J., Frey R.S., Malik A.B. TLR4 signaling induces TLR2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase. *J. Clin. Invest*. 2003; 112(8): 1234-1243. DOI: 10.1172/JCI18696
29. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol*. 2009; 1(6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651
30. Morgan M.J., Liu Z. Cross talk of reactive oxygen species and NF-kB signaling. *Cell Res*. 2011; 21(1): 103-115. DOI: 10.1038/cr.2010.178
31. Hanschmann E.-M., Godoy J.R., Berndt C., Hudemann C., Lillig C.H. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins — molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid. Redox. Signal*. 2013; 19(13): 1539-1605. DOI: 10.1089/ars.2012.4599
32. Mullen L., Hanschmann E.-M., Lillig C.H., Herzenberg L.A., Ghezzi P. Cysteine oxidation targets peroxiredoxins 1 and 2 for exosomal release through a novel mechanism of redox-dependent secretion. *Mol. Med*. 2015; 21: 98-108. DOI: 10.2119/molmed.2015.00033
33. Salzano S.P., Checconi E., Hanschmann M., Lillig C.H., Bowler L.D., Chan P., Vaudry D., Mengozzi M., Coppo L., Sacre S., Atkuri K.R., Sahaf B., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A., Mullen L., Ghezzi P. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111(33): 12157-12162. DOI: 10.1073/pnas.1401712111
34. Ibanez B., Heusch G., Ovize M., Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65(14): 1454-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.032
35. Berndt C., Lillig C.H., Holmgren A. Thiol-based mechanisms of the thioredoxin and glutaredoxin systems: implications for diseases in the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007; 292(3): H1227-H1236. DOI: 10.1152/ajpheart.01162.2006
36. Nagarajan N., Oka S., Sadoshima J. Modulation of signaling mechanisms in the heart by thioredoxin I. *Free Radic. Biol. Med*. 2017; 109: 125-131. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.020
37. Ouyang Y., Peng Y., Holmgren A., Lu J. Modulation of thiol-dependent redox system by metal ions via thioredoxin and glutaredoxin systems. *Metalomics*. 2018; 10(2): 218-228. DOI: 10.1039/c7mt00327g
38. Shao D., Oka S., Liu T., Zhai P., Ago T., Sciarretta S., Li H., Sadoshima J. A redox-dependent mechanism for regulation of ampk transgenic mice overexpressing cardiac thioredoxin-1. *Cell Metab*. 2014; 19(2): 232-245. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.013
39. Das D.K. Thioredoxin regulation of ischemic preconditioning. *Antioxid. Redox. Signal*. 2004; 6(2): 405-412. DOI: 10.1089/152308604322899477
40. D'Annunzio V., Perez V., Mazo T., Munoz M.C., Domini F.P., Carreras M.C., Poderoso J.J., Sadoshima J., Gelpi R.J. Loss of myocardial protection against myocardial infarction in middle-aged transgenic mice overexpressing cardiac thioredoxin-1. *Oncotarget*. 2016; 7(11): 11889-11898. DOI: 10.18632/oncotarget.7726
41. Yang Y., Ago T., Zhai P., Abdelatif M., Sadoshima J. Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/let-7. *Circ. Res*. 2011; 108(3): 305-313. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.228437
42. Chen C., Chen H., Zhou H.J., Ji W., Min W. Mechanistic role of thioredoxin 2 in heart failure. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 982: 265-276. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_14
43. Li Y.Y., Xiang Y., Zhang S., Wang Y., Yang J., Liu W., Xue F.T. Thioredoxin-2 protects against oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes. *Am. J. Transl. Res*. 2017; 9(3): 1471-1482. PMID: PMC5376037
44. Adesina S.E., Wade B.E., Bijli K.M., Kang B.-Y., Williams C.R., Ma J., Go Y.-M., Hart C.M., Sutliff R.L. Hypoxia inhibits expression and function of mitochondrial thioredoxin 2 to promote pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2017; 312(5): L599-L608. DOI: 10.1152/ajplung.00258.2016
45. Huang Q., Zhou H.J., Zhang H., Huang Y., Hinojosa-Kirschbaum F., Fan P., Yao L., Belardinelli L., Tellides G., Giordano F.J., Budas G.R., Min W. Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function. *Circulation*. 2015; 131: 1082-1097. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012725
46. Zhang R., Al-Lamki R., Bai L., Streb J.W., Miano J.M., Bradley J., Min W. Thioredoxin-2 inhibits mitochondria-located ASK1-mediated apoptosis in a JNK-independent manner. *Circ. Res*. 2004; 94: 1483-1491. DOI: 10.1161/01.RES.0000130525.37646.a7
47. Spindel O.N., Burke R.M., Yan C., Berk B.C. Thioredoxin-interacting protein is a biomechanical regulator of Src activity: key role in endothelial cell stress fiber formation. *Circ. Res*. 2014; 114(7): 1125-1132. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301315
48. Zhou R., Tardivel A., Thorens B., Choi I., Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat. Immunol*. 2010; 11(2): 136-140. DOI: 10.1038/ni.1831
49. De Candia P., Blekhman R., Chabot A.E., Oshlack A., Gilad Y. A combination of genomic approaches reveals the role of FOXO1a in regulating an oxidative stress response pathway. *PLoS One*. 2008; 3: e1670. DOI: 10.1371/journal.pone.0001670
50. Zhang Y., Huang J., Yang X., Sun X., Xu Q., Wang B., Zhong P., Wei Z. Altered Expression of TXNIP in the peripheral leukocytes of patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(49): e9108. DOI: 10.1097/MD.00000000000009108
51. Melone M.A.B., Dato C., Paladino S., Coppola C., Trebini C., Giordana M.T., Perrone L. Verapamil Inhibits Ser202/Thr205 phosphorylation of tau by blocking TXNIP/ROS/p38 MAPK pathway. *Pharm. Res*. 2018; 35(2): 44. DOI: 10.1007/s11095-017-2276-2
52. Das K.C., Kundumani-Sridharan V., Subramani J. Role of Thioredoxin in age-related hypertension. *Curr. Hypertens. Rep*. 2018; 20(1): 6. DOI: 10.1007/s11906-018-0815-9
53. Moldogazieva N.T., Mokhsoev I.M., Feldman N.B., Lutsenko S.V. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches through oxidative/nitrosative protein modifications. *Free Radic. Res*. 2018; 19: 1-37. DOI: 10.1080/10715762.2018.1457217
54. Into T., Inomata M., Nakashima M., Shibata K., Hacker H., Matsushita K. Regulation of MyD88-dependent signaling events by S-nitrosylation retards toll-like receptor signal transduction and initiation

tion of acute-phase immune responses. *Mol. Cell Biol.* 2008; 28: 1338-1347. DOI:

55. Kataoka K., Tokutomi Y., Yamamoto E., Nakamura T., Fukuda M., Dong Y.F., Ichijo H., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S. Apoptosis signal-regulating kinase 1 deficiency eliminates cardiovascular injuries induced by high-salt diet. *J. Hypertens.* 2011; 29(1): 76-84. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833fc8b0

56. Mattmiller S.A., Carlson B.A., Sordillo L.M. Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *J. Nutr. Science.* 2013; 2(e28): 13. DOI:10.1017/jns.2013.17

References

1. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M., Bazhan S.S., Balahonova T.V., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eryogin S.Y.A., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Martynov A.I., Nebieridze D.V., Pokrovskij S.N., Ragino Yu.I., Skibickij V.V., Smolenskaya O.G., Chazova I.E., Shal'nova S.A., Shaposhnik I.I., Khararchuk V.V. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision]. *Ateroskleroz i lipidemia. [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2017; 3(28): (in Russian).

2. Khokhlov A.L., Yavorsky A.N., Pozdnyakov N.O., Rybachkova Yu.V., Emelyanov E.S., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. [Clinical and genetic aspects of therapy of patients with atherosclerosis]. *Archiv vnutrenney meditsiny. [Archive of internal medicine]*. 2018; (1): 45-52. (in Russian) DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

3. Konev Yu.V., Lazebnik L.B. [Endotoxin (LPS) in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia. [Experimental and clinical gastroenterology]*. 2011; (11): 15-26. (in Russian).

4. Schmidt R.F., Thews G., Antoni H. Function of the heart. In: *Human physiology* / ed.: Schmidt R.F., Thews G. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1991.

5. Tang X.I.D., Liu B., Wang X., Yu Q., Fang R. Epidermal growth factor, through alleviating oxidative stress, protect IPEC-J2 cells from lipopolysaccharides-induced apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 848. DOI:10.3390/ijms19030848

6. Sanduzzi Zamparelli M., Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O.M., Marrone G., Gasbarrini A., Grieco A., Nardone G., Miele L. The metabolic role of gut microbiota in the development of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(8): E1225. DOI: 10.3390/ijms17081225

7. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci. Rep.* 2018; 8: 3598. DOI:10.1038/s41598-018-22076-4

8. Saad M.J.A., Santos A., Prada P.O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology.* 2016; 31(4): 283-293. DOI:10.1152/physiol.00041.2015

9. Nocella C., Carnevale R., Bartimoccia S., Novo M., Cange mi R., Pastori D., Calvieri C., Pignatelli P., Violi F. Lipopolysaccharide as trigger of platelet aggregation via eicosanoid over-production. *Thromb. Haemost.* 2017; 117(8): 1558-1570. DOI:10.1160/TH16-11-0857

10. Bosisio D., Polentarutti N., Sironi M., Bernasconi S., Miyake K., Webb G.R., Martin M.U., Mantovani A., Muzio M. Stimulation of toll-like receptor 4 expression in human mononuclear phagocytes by interferon-gamma: a molecular basis for priming and synergism with bacterial lipopolysaccharide. *Blood.* 2002; 99(9): 3427-3431.

11. Pi J., Li T., Liu J., Su X., Wang R., Yang F., Bai H., Jin H., Cai J. Detection of lipopolysaccharide induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages using atomic force microscope. *Micron.* 2014; 65: 1-9. DOI: 10.1016/j.micron.2014.03.012

12. Panday A., Sahoo M.K., Osorio D., Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol. Immunol.* 2015; 12: 5-23. DOI: 10.1038/cmi.2014.89

13. Molteni M., Gemma S., Rossetti C. The Role of Toll-Like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation. *Mediators of Inflamm.* 2016; Article ID 6978936: 9 pages. DX.DOI.ORG/10.1155/2016/6978936

14. Taylor K.R., Trowbridge J.M., Rudisill J.A., Termeer C.C., Simon J.C., Gallo R.L. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(17): 17079-17084. DOI: 10.1074/jbc.M310859200

15. Frantz S., Kobzik L., Kim Y.-D., Fukazawa R., Medzhitov R., Lee R.T., Kelly R.A. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J. Clin. Invest.* 1999; 104(3): 271-280. DOI: 10.1172/JCI6709

16. Kielian T. Toll-like receptors in CNS glial inflammation and homeostasis. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83(5): 711-730. DOI: 10.1002/jnr.20767

17. Zanoni I., Ostuni R., Marek L.R., Barresi S., Barbalat R., Barton G.M., Granucci F., Kagan J.C. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of toll-like receptor 4. *Cell.* 2011; 147(4): 868-880. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.051

18. Lorenzen I., Mullen L., Bekeschus S., Hanschmann E.-M. Redox Regulation of inflammatory processes is enzymatically controlled. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 8459402. DOI: 10.1155/2017/8459402

19. Vallance T.M., Zeuner M.-T., Williams H.F., Wiedera D., Vaiyapuri S. Toll-Like receptor 4 signalling and its impact on platelet function, thrombosis, and haemostasis. *Mediators of Inflamm.* 2017; 2017: 13 pages. [HTTPS://DOI.ORG/10.1155/2017/9605894](https://doi.org/10.1155/2017/9605894)

20. Berthet J., Damien P., Hamzeh-Cognasse H., Pozzetto B., Garraud O., Cognasse F. Toll-like receptor 4 signal transduction in platelets: novel pathways. *Br. J. Haematol.* 2010; 151(1): 89-92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08292.x

21. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Delezay O., Pozzetto B., McNicol A., Garraud O. Toll-like receptor 4 ligand can differentially modulate the release of cytokines by human platelets. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(1): 84-91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.06999.x

22. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M., Patel K.D., Chakrabarti S., McAvoy E., Sinclair G.D., Keys E.M., Allen-Vercoe E., Devinney R., Doig C.J., Green F.H., Kubers P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13(4): 463-469. DOI: 10.1038/nm1565

23. Zeuner M.T., Kruger C.L., Volk K., Bieback K., Cottrell G.S., Heilemann M., Wiedera D. Biased signalling is an essential feature of TLR4 in glioma cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1863(12): 3084-3095. DOI: 10.1016/j.bbamer.2016.09.016

24. Shashkin P.N., Brown G.T., Ghosh A., Marathe G.K., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide is a direct agonist for platelet RNA splicing. *J. Immunol.* 2008; 181(5): 3495-3502.

25. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1 β -rich microparticles. *J. Immunol.* 2011; 186(9): 5489-5496. DOI: 10.4049/jimmunol.1001623

26. Zhang G., Han J., Welch E.J., Ye R.D., Voyno-Yasenetskaya T.A., Malik A.B., Du X., Li Z. LPS stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway. *J. Immunol.* 2009; 182(12): 7997-8004. DOI: 10.4049/jimmunol.0802884

27. de Stoppelaar S.F., Claushuis T.A., Jansen M.P., Hou B., Ruelofs J.J., van't Veer C., van der Poll T. The role of platelet MyD88 in host response during gram-negative sepsis. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(9): 1709-1720. DOI: 10.1111/jth.13048

28. Fan J., Frey R.S., Malik A.B. TLR4 signaling induces TLR2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 2003; 112(8): 1234-1243. DOI: 10.1172/JCI18696

29. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2009; 1(6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651

30. Morgan M.J., Liu Z. Cross talk of reactive oxygen species and NF-kB signaling. *Cell Res.* 2011; 21(1): 103-115. DOI: 10.1038/cr.2010.178

31. Hanschmann E.-M., Godoy J.R., Berndt C., Hudemann C., Lillig C.H. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins — molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid. Redox. Signal.* 2013; 19(13): 1539-1605. DOI: 10.1089/ars.2012.4599

32. Mullen L., Hanschmann E.-M., Lillig C.H., Herzenberg L.A., Ghezzi P. Cysteine oxidation targets peroxiredoxins 1 and 2 for exosomal release through a novel mechanism of redox-dependent secretion. *Mol. Med.* 2015; 21: 98-108. DOI:10.2119/molmed.2015.00033

33. Salzano S.P., Checconi E., Hanschmann M., Lillig C.H., Bowler L.D., Chan P., Vaudry D., Mengozzi M., Coppo L., Sacre S.,

- Atkuri K.R., Sahaf B., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A., Mullen L., Ghezzi P. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111(33): 12157-12162. DOI: 10.1073/pnas.1401712111
34. Ibanez B., Heusch G., Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65(14): 1454-71. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.032
35. Berndt C., Lillig C.H., Holmgren A. Thiol-based mechanisms of the thioredoxin and glutaredoxin systems: implications for diseases in the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007; 292(3): H1227-H1236. DOI:10.1152/ajpheart.01162.2006
36. Nagarajan N., Oka S., Sadoshima J. Modulation of signaling mechanisms in the heart by thioredoxin 1. *Free Radic. Biol. Med*. 2017; 109: 125-131. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.020
37. Ouyang Y., Peng Y., Holmgren A., Lu J. Modulation of thiol-dependent redox system by metal ions via thioredoxin and glutaredoxin systems. *Metallomics*. 2018; 10(2): 218-228. DOI: 10.1039/c7mt00327g
38. Shao D., Oka S., Liu T., Zhai P., Ago T., Sciarretta S., Li H., Sadoshima J. A redox-dependent mechanism for regulation of ampk activation by thioredoxin1 during energy starvation. *Cell Metab*. 2014; 19(2): 232-245. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.013
39. Das D.K. Thioredoxin regulation of ischemic preconditioning. *Antioxid. Redox Signal*. 2004; 6(2): 405-412. DOI: 10.1089/152308604322899477
40. D Annunzio V., Perez V.J., Mazo T., Munoz M.C., Dominiaci F.P., Carreras M.C., Poderoso J.J., Sadoshima J., Gelpi R.J. Loss of myocardial protection against myocardial infarction in middle-aged transgenic mice overexpressing cardiac thioredoxin-1. *Oncotarget*. 2016; 7(11): 11889-11898. DOI: 10.18632/oncotarget.7726
41. Yang Y., Ago T., Zhai P., Abdellatif M., Sadoshima J. Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/let-7. *Circ. Res*. 2011; 108 (3): 305-313. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.228437
42. Chen C., Chen H., Zhou H.J., Ji W., Min W. Mechanistic role of thioredoxin 2 in heart failure. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 982: 265-276. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_14
43. Li Y.Y., Xiang Y., Zhang S., Wang Y., Yang J., Liu W., Xue F.T. Thioredoxin-2 protects against oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes. *Am. J. Transl. Res*. 2017; 9(3): 1471-1482. PMID: PMC5376037
44. Adesina S.E., Wade B.E., Bijli K.M., Kang B.-Y., Williams C.R., Ma J., Go Y.-M., Hart C.M., Sutliff R.L. Hypoxia inhibits expression and function of mitochondrial thioredoxin 2 to promote pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2017; 312(5): L599-L608. DOI: 10.1152/ajplung.00258.2016
45. Huang Q., Zhou H.J., Zhang H., Huang Y., Hinojosa-Kirschbaum F., Fan P., Yao L., Belardinelli L., Tellides G., Giordano F.J., Budas G.R., Min W. Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function. *Circulation*. 2015; 131: 1082-1097. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012725
46. Zhang R., Al-Lamki R., Bai L., Streb J.W., Miano J.M., Bradley J., Min W. Thioredoxin-2 inhibits mitochondria-located ASK1-mediated apoptosis in a JNK-independent manner. *Circ. Res*. 2004; 94: 1483-1491. DOI:10.1161/01.RES.0000130525.37646.a7
47. Spindel O.N., Burke R.M., Yan C., Berk B.C. Thioredoxin-interacting protein is a biomechanical regulator of Src activity: key role in endothelial cell stress fiber formation. *Circ. Res*. 2014; 114(7): 1125-1132. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301315
48. Zhou R., Tardivel A., Thorens B., Choi I., Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat. Immunol*. 2010; 11(2): 136-140. DOI: 10.1038/ni.1831
49. De Candia P., Blekhan R., Chabot A.E., Oshlack A., Gilad Y. A combination of genomic approaches reveals the role of FOXO1a in regulating an oxidative stress response pathway. *PLoS One*. 2008; 3: e1670. DOI: 10.1371/journal.pone.0001670
50. Zhang Y., Huang J, Yang X, Sun X, Xu Q, Wang B, Zhong P, Wei Z. Altered Expression of TXNIP in the peripheral leukocytes of patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(49): e9108. DOI: 10.1097/MD.00000000000009108
51. Melone M.A.B., Dato C., Paladino S., Coppola C., Trebini C., Giordana M.T., Perrone L. Verapamil Inhibits Ser202/Thr205 phosphorylation of tau by blocking TXNIP/ROS/p38 MAPK pathway. *Pharm. Res*. 2018; 35(2): 44. DOI: 10.1007/s11095-017-2276-2
52. Das K.C., Kundumani-Sridharan V., Subramani J. Role of Thioredoxin in age-related hypertension. *Curr. Hypertens. Rep*. 2018; 20(1): 6. DOI: 10.1007/s11906-018-0815-9
53. Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Feldman N.B., Lutsenko S.V. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches through oxidative/nitrosative protein modifications. *Free Radic. Res*. 2018; 19: 1-37. DOI: 10.1080/10715762.2018.1457217
54. Into T., Inomata M., Nakashima M., Shibata K., Hacker H., Matsushita K. Regulation of MyD88-dependent signaling events by S-nitrosylation retards toll-like receptor signal transduction and initiation of acute-phase immune responses. *Mol. Cell Biol*. 2008; 28: 1338-1347. DOI:
55. Kataoka K., Tokutomi Y., Yamamoto E., Nakamura T., Fukuda M., Dong Y.F., Ichijo H., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S. Apoptosis signal-regulating kinase 1 deficiency eliminates cardiovascular injuries induced by high-salt diet. *J. Hypertens*. 2011; 29(1): 76-84. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833fc8b0
56. Mattmiller S.A., Carlson B.A., Sordillo L.M. Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *J. Nutr. Science*. 2013; 2(e28): 13. DOI:10.1017/jns.2013.17

Сведения об авторах

Федотов Илья Владимирович — соискатель кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Русецкая Наталья Юрьевна — доктор биологических наук, доцент, доцент кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бобылева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бородулин Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации