

Л. Алхаддад^{1,2}, А.Н. Осипов^{1,3}, С.В. Леонов^{1,4}

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

¹Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет),
Московская область, Долгопрудный

²Университет Дамаска, Дамаск, Сирия

³Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

⁴Институт биофизики клетки РАН, Московская область, Пушкино

Контактное лицо: Андреян Николаевич Осипов, e-mail: andreyan.osipov@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Факторы и механизмы секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением

Морфологические и транскрипционные сигнатуры секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением

Радиационно-индуцированные сигнальные пути, ассоциированные с преждевременным старением

Заключение

Ключевые слова: ионизирующее излучение, преждевременное старение, стресс, опухолевые клетки

Для цитирования: Алхаддад Л., Осипов А.Н., Леонов С.В. Радиационно-индуцированное преждевременное старение опухолевых клеток // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 5–10. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-5-10

Lina Alhaddad^{1,2}, Andreyan N. Osipov^{1,3}, Sergey Leonov^{1,4}

Radiation-Induced Premature Senescence of Tumor Cells

¹School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

²Department of Environmental Sciences, Faculty of Science, Damascus University, Damascus, Syria

³A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁴Institute of Cell Biophysics, Pushchino, Russia

Contact person: Andreyan N. Osipov, e-mail: andreyan.osipov@gmail.com

CONTENTS

Introduction

Factors and mechanisms of Stress-Associated Secretory Phenotype (SASP)

Morphological and transcriptional signatures of SASP

Radiation-induced signaling pathways associated with premature senescence

Conclusion

Keywords: ionizing radiation, premature senescence, stress, tumor cells

For citation: Alhaddad L, Osipov AN, Leonov S. Radiation-Induced Premature Senescence of Tumor Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):5–10. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-5-10

Введение

Клеточное старение – это состояние остановки клеточного цикла, при котором пролиферирующие клетки становятся устойчивыми к факторам, стимулирующим рост. Однако «стареющие клетки» остаются долгое время метаболически активными [1]. Важный этап исследования клеточного старения датируется началом 1970-х гг., когда Алексей Матвеевич Оловников описал проблему концевой недорепликации ДНК [2]. Согласно этой гипотезе, при каждом клеточном делении происходит укорочение 5'-концевой дочерней цепи ДНК, что в конечном итоге приводит к достижению лимита Хейфлика. Как следствие, была сформулирована теломерная теория, согласно которой именно укорочение теломер

опосредует репликативное старение клеток [2]. Примерно в это же время стали появляться работы, свидетельствующие о существовании другого типа старения, независимого от длины теломер. Этот тип старения носит название стресс-индуцированного преждевременного старения (англ. – Stress-Induced Premature Senescence, SIPS), так как признаки старения проявляются в клетках на ранних пассажах задолго до наступления репликативного старения клеток под воздействием разнообразных стрессорных факторов, а также сверхэкспрессии онкогенов [3, 4].

Интересно, что репликативное старение клеток и SIPS являются схожими по морфологическим признакам и молекулярно-клеточным биомаркерам старения. Однако

разница между репликативным старением клеток и SIPS, по-видимому, связана со временем проявления этих признаков. При этом репликативное старение клеток программируется в определенное время, когда обнажаются концы теломерной ДНК, в то время как SIPS не программируется, а является реакцией на данный стресс [5, 6].

Факторы и механизмы секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением

Как облученные, так и стареющие клетки теряют способность удваивать ДНК и блокируются в G1/S фазе клеточного цикла [7]. Несмотря на снижение пролиферативного потенциала, стареющие клетки проявляют высокую метаболическую активность. Было показано, что в стареющих клетках превалирует гликолиз даже в присутствии высоких уровней кислорода [8].

Стареющие клетки приобретают ассоциированный со старением секреторный фенотип (от англ. – Senescence Associated Secretary Phenotype, SASP) [9]. Термин SASP впервые использовали в 2008 г. для обозначения факторов, секретируемых стареющими клетками, включая цитокины, хемокины и факторы роста, вызывающие изменения в микроокружении клеток (например, изменения в составе внеклеточного матрикса и иммунного микроокружения. По молекулярным механизмам факторы SASP можно разделить на следующие группы [10]:

Факторы рецептор-опосредованного действия

В состав данной группы входят растворимые сигнальные молекулы, к которым относятся цитокины, хемокины и ростовые факторы. Эти факторы могут влиять на клетки микроокружения опухоли, взаимодействуя с соответствующими поверхностными рецепторами на их мембранах, тем самым запуская разные внутриклеточные сигнальные каскады. Наиболее известными представителями этой группы являются интерлейкины IL-6, IL-8, IL-1 α , хемокины GRO α , GRO β , CCL-2, CCL-5, CCL-16, CCL-26, CCL-20 и факторы роста FGF, HGF, TGF β , GM-CSF [11, 12].

Факторы прямого действия

Эта группа включает матриксные металлопротеиназы MMP-1, MMP-10, MMP-3 и сериновые протеазы: тканевый активатор плазминогена (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA). В эту группу можно отнести и низкомолекулярные небелковые компоненты, к которым относятся активные формы кислорода (АФК) и азота, повреждающие соседние клетки [13].

Регуляторные факторы

В эту группу входят тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP), ингибитор активатора плазминогена (PAI) и белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). Эти факторы не имеют собственной ферментативной активности, однако, связываясь с факторами, входящими в первую и вторую группы, регулируют их функционирование [14].

Стареющие клетки, как известно, участвуют в различных стадиях развития опухоли [15]. Считается, что первая фаза секреции начинается сразу после повреждения ДНК и продолжается в течение первых 36 ч. SIPS индуцирует клеточный ответ на повреждения ДНК (англ. – DNA Damage Response, DDR) [16], что приводит к выходу клеток из клеточного цикла [17]. Показано, что эти факторы SASP тесно связаны с микроокружением клеток и прогрессированием опухоли. SASP вызывает ангиогенез [18], эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), а также хронический окислительный стресс и воспаление, стимулирующие пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток [19]. Например, известно,

что IL6 и IL8, секретируемые стареющими клетками, могут стимулировать инвазию предопухолевых клеток, что приводит к вторичной опухоли [9]. Более того, было показано, что CCL2, также известный как MCP1, важен для привлечения моноцитов, которые способствуют метастазированию рака молочной железы и коррелируют с неблагоприятным прогнозом [20]. GRO1 способствует миграции клеток рака [20]. Показано, что нокдауны таких участников DDR, как ATM, Chk2, NBS1, H2AX, снижают экспрессию и соответственно секрецию ряда факторов SASP, включая IL-6 и IL-8 [21, 22]. В то же время было показано участие транскрипционного фактора GATA4 в DDR-зависимом механизме регуляции SASP [23]. Накопление GATA4 в стареющих клетках способствует инициации и поддержанию активности NF-kB [23]. Было показано, что mTOR может контролировать трансляцию IL-1 α и таким образом регулировать SASP [24]. mTOR также контролирует трансляцию киназы MK-2, которая фосфорилирует специфический РНК-связывающий белок ZFP36L1, препятствуя деградации транскриптов различных компонентов факторов SASP [25]. Еще один возможный вариант участия mTOR в регуляции SASP связывают с присутствием в аппарате Гольджи особого компартмента (TOR-autophagy spatial coupling compartment, TASC), в котором накапливаются аутолизосомы и mTOR во время старения [26].

Морфологические и транскрипционные сигнатуры секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением

Фенотип клеточного старения несёт выраженные морфологические изменения, а также характерные изменения экспрессии генов. Так, показано, что стареющие клетки имеют увеличенную, уплощенную и неправильную форму (например, при гиперэкспрессии Виментина) с повышенной зернистостью и цитоплазмой, богатой вакуолями [27]. Кроме того, эти клетки имеют морфологически измененные митохондрии [28]. Одним из механизмов, лежащих в основе увеличения цитоплазмы клеток, связанного со старением, является клеточная гипертрофия за счёт накопления белков [29]. В связи с этим также было предположено, что накопление белков в стареющих клетках может быть связано со снижением активности протеасомных пептидаз в сочетании с повышенным уровнем окисленных или убиквитинированных белков [30].

Общей характеристикой старения является накопление ингибиторов циклин-зависимых киназ p21 и p16 [31]. P21, являясь геном-мишенью p53, часто считается критически важным для запуска программы старения, тогда как p16 может быть более вовлечен в поддержание его фенотипа [32] – эффект, также достигаемый увеличением внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) [33]. Известно также, что перекись водорода (H₂O₂), одна из АФК, индуцирует p21 и активирует путь PI-3K/TOR/S6K, способствуя увеличению клеточного объема и старению клеток [34, 35].

Стареющие клетки теряют целостность монослоя за счёт подавления межклеточных контактов [36]. Более того, в стареющих клетках наблюдается накопление различных специфических аномалий, включая продукты окисления азотистых оснований ДНК (например, 8-оксо-2'-дезоксигуанозин) [37] и ассоциированные со старением гетерохроматиновые фокусы (SAHF) [27]. Изменения ДНК, связанные со старением, также происходят и на эпигенетическом уровне [38].

Стареющие клетки имеют повышенную цитоплазматическую активность лизосомальной β -галактозидазы

(SA- β -Gal), биохимического маркера старения [27]. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время список маркеров старения выходит далеко за рамки SA- β -Gal, включая высокий уровень экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы (CDK), p16Ink4a и p21Cip1 [39], секреторный фенотип SASP [40], липофусцин [41], фокусы гистона γ -H2A.X и SAHF [17]. Белки-супрессоры опухолей, такие как гомологи фосфатазы и тензина (PTEN), p53 или гипо-фосфорилированный Rb, могут быть также использованы для обнаружения клеточного старения. Более того, можно использовать отсутствие некоторых маркеров для обнаружения клеточного старения, включая отсутствие белка-маркера пролиферации (Ki-67) или отсутствие включения бромдезоксипридина (BrdU) [42].

Радиационно-индуцированные сигнальные пути, ассоциированные с преждевременным старением

При возникновении радиационно-индуцированных двуниевых разрывов ДНК киназа ATM фосфорилирует киназу ChK2, которая в свою очередь активирует функцию транскрипционного фактора P53, BRCA1 или представителей семейства CDC25 фосфатаз [43]. Облучение вызывает фосфорилирование p38MAPK, которая опосредует сигналинг, ведущий к SIPS клеток [44].

Является ли SIPS обратимым или необратимым явлением, это зависит от наличия белков p53 и p16 [45, 46]. Причем p16 может быть репрессирован p53-зависимым образом. Leong et al продемонстрировали, что p53 подавляет p16 посредством Id1-независимых механизмов [47]. Было высказано предположение того, что после облучения остановка клеточного цикла и SIPS зависит от p53/p21 каскада в клетках рака толстой кишки человека HCT116 [48]. Кроме того известно, что p53 активирует белок-регулятор транскрипции Id1, который является репрессором p16INK4A [49].

В течении двух последних десятилетий появилось все больше доказательств того, что стареющие клетки

вовлечены в прогрессирование опухоли. Эксперименты на животных показали, что стареющие клетки стимулируют образование опухолей молочной железы [50], колоректального рака [51], рака поджелудочной железы [52] и яичников [53] намного эффективнее по сравнению со своими молодыми аналогами. Их вклад включает формирование иммунодепрессивного тканевого микроокружения, например, посредством IL-6-зависимой стимуляции супрессивных миелоидных клетки и их способности ограничивать противоопухолевые Т-клеточные реакции [54]. Необходимо отметить, что SASP регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях. Ключевая роль в регуляции экспрессии компонентов SASP, включая IL-6, IL-8, CXCL1, CXCR2, отводится транскрипционному фактору NF- κ B [27, 55].

Было показано что, воздействие генотоксических агентов в умеренных дозах (например, ИИ, UV, химиотерапевтические препараты, окислители) вызывает не только гибель клеток, но и SIPS [56]. Эффекты ИИ в некоторой степени аналогичны процессам, наблюдаемым при наследственных прогероидных синдромах [6]. Гипотетический цикл модуляции опухоли за счет взаимодействия нормальных стромальных клеток с опухолевыми клетками, подвергшихся радиационно-индуцированному старению, представлен на рис. 1.

Следует подчеркнуть, что облученные клетки в ответ на образование повреждений ДНК активируют точки контроля клеточного цикла по ATM/ATR-сигнальному пути, обуславливая задержку или остановку клеточного цикла в определенных фазах клеточного цикла. Активированные формы ATM/ATR регулируют активацию контрольных точек клеточного цикла, ассоциированных со старением, главным образом через p53, ChK1 и ChK2 с участием p21, p16 и Rb [57]. Однако стоит отметить, что за повреждением ДНК и замедлением (остановкой) клеточного цикла не обязательно следует клеточное старение [57], так как

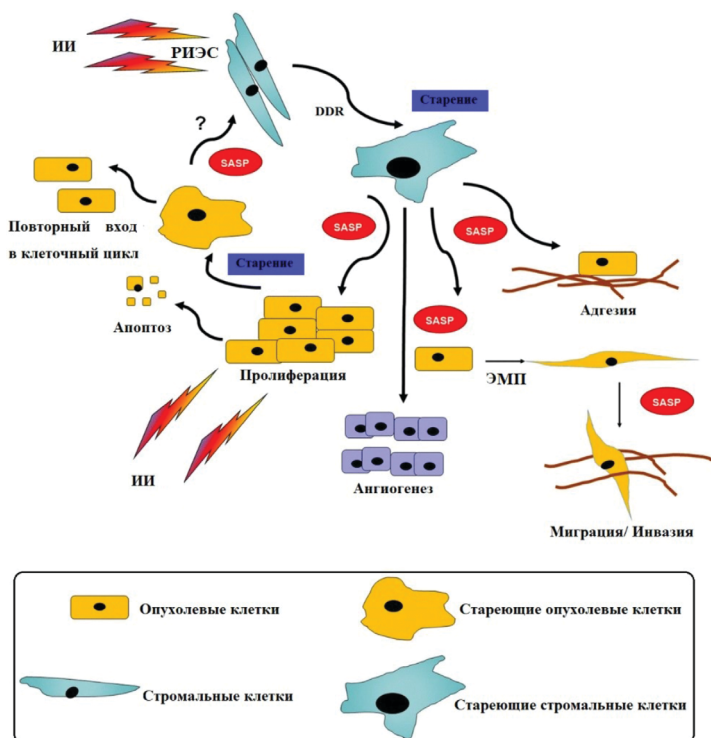


Рис. 1. Гипотетический цикл модуляции опухоли за счет взаимодействия нормальных стромальных клеток с опухолевыми клетками, подвергшихся радиационно-индуцированному старению

Fig. 1. Hypothetical tumor modulation cycle due to the interaction of normal stromal cells with tumor cells subjected to radiation-induced premature senescence

не исключаются полная репарация или апоптоз [58]. Реакции клеток на воздействие ИИ, особенно при низких дозах, включают также так называемые bystander эффекты, такие как радиационно-индуцированный эффект свидетеля, РИЭС и абскопальный (abscopal effect) эффект *in vivo* [59].

Показано, что ИИ вызывает временную остановку роста клеток немелкоклеточного рака легкого, характеризующуюся старением, с последующим восстановлением пролиферативной активности этих клеток. В 2013 г. Luo et al показали, что доза 6 Гр не вызывает значительного апоптоза в клетках A549 и H460, а, наоборот, радиационно-индуцированное старение [60]. Кроме того, накоплено множество данных, показывающих, что радиационно-индуцированное старение проявляется в опухолевых клетках различных типов в зависимости от дозы ИИ. Таким образом, было обнаружено, что облучение клеток немелкоклеточного рака легкого A549 в дозе 2 Гр вызывает радиационно-индуцированное старение (~20 % SA- β -Gal+ клеток), в то время как доза 10 Гр вызывает радиационно-индуцированное старение в более выраженной степени (80 % SA- β -Gal + клеток). Однако, радиационно-индуцированное старение также зависит от типа опухоли, например, облучение клеток немелкоклеточного рака легкого H460 в тех же дозах (2–10 Гр) приводило к более высокой степени радиационно-индуцированного старения по сравнению с клетками A549 [61]. Кроме того, было подтверждено, что радиационно-индуцированное старение возникает в других клетках, имеющих p53 дикого типа (p53wt), включая клетки колоректального рака HCT116, клетки глиобластомы A172 и нейробластомы SKNSH [62]. Показано, что некоторые линии клеток карциномы легких, лишенные p53 (p53null), также демонстрируют высокий уровень радиационно-индуцированного старения, который, по-видимому, опосредуется p16INK4A [63] и miR-34a [64]. Продемонстрировано, что радиационно-индуцированное старение в клетках НМРЛ H460 (p53wt) индуцируется в более высокой степени по сравнению с клетками H460 (p53null) [65]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие p53 играет важную роль в индукции радиационно-индуцированного старения в опухоли в ответ на повреждения, связанные с радиацией [65]. Недавно было обнаружено, что регуляция выбора между апоптозом и радиационно-индуцированным старением, может быть, определяется статусом секурина, многофункционального белка, участвующего в репликации, репарации ДНК [66] и онкогенезе [67]. Было показано, что экспрессия генов CCL2, GRO1, IL6, IL8, IL1 α и IL1 β значительно увеличивается в облученных клетках глиобластомы [68]. Более того, было подтверждено, что облучение индуцирует экспрессию мРНК SASP секреторного фенотипа и транскрипционную активность NF κ B в клетках глиобластомы [68], и, таким образом, приводит к пролиферации, инвазии, ангиогенезу и воспалительной реакции этих клеток. Следует отметить, что SIPS может способствовать прогрессированию и инвазии опухолей в условиях *in vivo* и *in vitro* [68]. Было обнаружено, что ИИ приводит к старению клеток глиобласто-

мы *in vitro*, а облученные клетки глиобластомы способствуют прогрессированию необлученных клеток глиобластомы при опухолевом ксенотрансплантате *in vivo* [68]. Апоптоз и старение в клетках глиобластомы определяются PTEN. Так, дефицит PTEN способствует радиационно-индуцированному старению в клетках глиобластомы, в то время как PTENwt направляет клетки глиобластомы на путь апоптоза [69]. Однако до сих пор неизвестно, могут ли стареющие опухолевые клетки способствовать индукции старения в нормальных клетках, например, через SASP [17].

Заключение

С точки зрения сравнительного анализа естественно проходящего (спонтанного) процесса старения и индуцированного радиотерапией его аналога, существует острая необходимость экспериментально идентифицировать молекулярную природу этих преждевременно стареющих опухолевых клеток как способа уклонения этих клеток от ДНК-повреждающего воздействия ИИ и возможные результаты взаимодействия таких клеток с пролиферирующими, не стареющими аналогами и стромальными клетками.

Один из наиболее важных вопросов, которые необходимо решить, заключается в том, является ли относительно небольшая доля спонтанно стареющих клеток биологически активной, и если да, то напоминает ли эта активность клеток, которые постарели в ответ на радиацию. Альтернативно, может ли присутствие и активность спонтанно стареющих клеток повлиять на реакцию опухолевых клеток на радиотерапию. Кроме того, следует также уточнить, являются ли синергетическими биологические эффекты спонтанно стареющих клеток и клеток, вынужденных стареть под воздействием радиотерапии, или, возможно, они разнонаправлены (из-за разной динамики, величины эффекта и, возможно, также механизмов?). И последнее, но не менее важное: следует провести дальнейшие исследования с использованием клеточных и *in vivo* моделей, чтобы определить, увеличивается ли доля спонтанно стареющих опухолевых клеток с течением времени в плане понимания их потенциальной активности.

В предполагаемых или гипотетических механизмах устойчивости опухолевых клеток к радиотерапии необходимо учитывать высокую потенциальную роль сенесцентных (стареющих) опухолевых клеток к воспроизведению опухолевого процесса. Изучение свойств сенесцентных опухолевых клеток в сочетании с их микроокружением позволит получить новые данные о лекарственной резистентности и сформировать основу модификации эффективных схем лекарственной терапии, направленных на элиминацию основной опухолевой популяции у каждого конкретного больного. Только при использовании адекватных препаратов, подавляющих преждевременное старение (например, сенолитиков), корригирующих микроокружение сенесцентных опухолевых клеток и изменяющих их свойства, появится возможность предотвращения рецидивов заболевания или хотя бы сохранение чувствительности к проводимой лекарственной и лучевой терапии у различных категорий онкологических пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Roninson I.B. Tumor Cell Senescence in Cancer Treatment. *Cancer Research*. 2003;63;11:2705-2715.
- Olovnikov A.M. [Principle of Marginotomy in Template Synthesis of Polynucleotides]. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1971;201;6:1496-1499.
- Serrano M., Lin A.W., McCurrach M.E., Beach D., Lowe S.W. Oncogenic Ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*. 1997;88;5:593-602. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81902-9.
- Fridlyanskaya I., Alekseenko L., Nikolsky N. Senescence as a General Cellular Response to Stress: A Mini-Review. *Experimental Gerontology*. 2015;72:124-128. doi: 10.1016/j.exger.2015.09.021.
- Suzuki M., Boothman D.A. Stress-Induced Premature Senescence (SIPS)--Influence of SIPS on Radiotherapy. *Journal of Radiation Research*. 2008;49;2:105-112. doi: 10.1269/jrr.07081.
- Aliper A.M., Bozdaganyan M.E., Orekhov P.S., Zhavoronkov A., Osipov A.N. Replicative and Radiation-Induced Aging: a Comparison of Gene Expression Profiles. *Aging (Albany NY)*. 2019;11;8:2378-2387. doi: 10.18632/aging.101921.
- Crompton N.E. Telomeres, Senescence and Cellular Radiation Response. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 1997;53;7:568-575. doi: 10.1007/s000180050073.
- Sabbatinelli J., Praticchizzo F., Olivieri F., Procopio A.D., Rippon M.R., Giuliani A. Where Metabolism Meets Senescence: Focus on Endothelial Cells. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1523. doi: 10.3389/fphys.2019.01523.
- Coppe J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Munoz D.P., Goldstein J., et al. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. *PLoS Biology*. 2008;6;12:2853-2868. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
- Byun H.O., Lee Y.K., Kim J.M., Yoon G. From Cell Senescence to Age-Related Diseases: Differential Mechanisms of Action of Senescence-Associated Secretory Phenotypes. *BMB Reports*. 2015;48;10:549-558. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.10.122.
- Kuilman T., Michaloglou C., Vredeveld L.C., Douma S., van Doorn R., Desmet C.J., et al. Oncogene-Induced Senescence Relayed by an Interleukin-Dependent Inflammatory Network. *Cell*. 2008;133;6:1019-31. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.039.
- Acosta J.C., O'Loughlin A., Banito A., Guijarro M.V., Augert A., Raguz S., et al. Chemokine Signaling Via the CXCR2 Receptor Reinforces Senescence. *Cell*. 2008;133;6:1006-1018. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.038.
- Hornebeck W., Maquart F.X. Proteolyzed Matrix as a Template for the Regulation of Tumor Progression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003;57;5-6:223-230. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00049-0.
- Brew K., Dinakarandian D., Nagase H. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Evolution, Structure and Function. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;1477;1-2:267-283. doi: 10.1016/s0167-4838(99)00279-4.
- Coppe J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: the Dark Side of Tumor Suppression. *Annual Review of Pathology*. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
- d'Adda di Fagagna F., Reaper P.M., Clay-Farrace L., Fiegler H., Carr P., Von Zglinicki T., et al. A DNA Damage Checkpoint Response in Telomere-Initiated Senescence. *Nature*. 2003;426;6963:194-198. doi: 10.1038/nature02118.
- Mikula-Pietrasik J., Niklas A., Uruski P., Tykarski A., Ksiazek K. Mechanisms and Significance of Therapy-Induced and Spontaneous Senescence of Cancer Cells. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2020;77;2:213-229. doi: 10.1007/s00018-019-03261-8.
- Coppe J.P., Kauser K., Campisi J., Beausejour C.M. Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor by Primary Human Fibroblasts at Senescence. *The Journal of Biological Chemistry*. 2006;281;40:29568-2956874. doi: 10.1074/jbc.M603307200.
- Taddei M.L., Cavallini L., Comito G., Giannoni E., Folini M., Marini A., et al. Senescent Stroma Promotes Prostate Cancer Progression: the Role of miR-210. *Molecular Oncology*. 2014;8;8:1729-1746. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.009.
- Kuo P.L., Shen K.H., Hung S.H., Hsu Y.L. CXCL1/GROalpha Increases Cell Migration and Invasion of Prostate Cancer by Decreasing Fibulin-1 Expression Through NF-kappaB/HDAC1 Epigenetic Regulation. *Carcinogenesis*. 2012;33;12:2477-87. doi: 10.1093/carcin/bgs299.
- Rodier F., Coppe J.P., Patil C.K., Hoeijmakers W.A., Munoz D.P., Raza S.R., et al. Persistent DNA damage Signalling Triggers Senescence-Associated Inflammatory Cytokine Secretion. *Nature Cell Biology*. 2009;11;8:973-979. doi: 10.1038/ncb1909.
- Pazolli E., Alspach E., Milczarek A., Prior J., Piwnicka-Worms D., Stewart S.A. Chromatin Remodeling Underlies the Senescence-Associated Secretory Phenotype of Tumor Stromal Fibroblasts that Supports Cancer Progression. *Cancer Research*. 2012;72;9:2251-2261. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3386.
- Castillo V., Valenzuela R., Huidobro C., Contreras H.R., Castellon E.A. Functional Characteristics of Cancer Stem Cells and Their Role in Drug Resistance of Prostate Cancer. *International Journal of Oncology*. 2014;45;3:985-994. doi: 10.3892/ijo.2014.2529.
- Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V., Patil C.K., Freund A., Zhou L., et al. mTOR Regulates the Pro-Tumorigenic Senescence-Associated Secretory Phenotype by Promoting IL1A Translation. *Nature Cell Biology*. 2015;17;8:1049-1061. doi: 10.1038/ncb3195.
- Herranz N., Gallage S., Mellone M., Wuestefeld T., Klotz S., Hanley C.J., et al. mTOR Regulates MAPKAPK2 Translation to Control the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Nature Cell Biology*. 2015;17;9:1205-1217. doi: 10.1038/ncb3225.
- Narita M., Young A.R., Arakawa S., Samarajiwa S.A., Nakashima T., Yoshida S., et al. Spatial Coupling of mTOR and Autophagy Augments Secretory Phenotypes. *Science*. 2011;332;6032:966-970. doi: 10.1126/science.1205407.
- Chien Y., Scuoppo C., Wang X., Fang X., Balgley B., Bolden J.E., et al. Control of the Senescence-Associated Secretory Phenotype by NF-kappaB Promotes Senescence and Enhances Chemoresponsibility. *Genes & Development*. 2011;25;20:2125-2136. doi: 10.1101/gad.17276711.
- Wiley C.D., Velarde M.C., Lecot P., Liu S., Sarnoski E.A., Freund A., et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metabolism*. 2016;23;2:303-314. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.011.
- Ksiazek K., Korybalska K., Jorres A., Witowski J. Accelerated Senescence of Human Peritoneal Mesothelial Cells Exposed to High Glucose: the Role of TGF-beta1. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 2007;87;4:345-356. doi: 10.1038/labinvest.3700519.
- Chondrogianni N., Stratford F.L., Trougakos I.P., Friguet B., Rivett A.J., Gonos E.S. Central Role of the Proteasome in Senescence and Survival of Human Fibroblasts: Induction of a Senescence-Like Phenotype Upon Its Inhibition and Resistance to Stress Upon Its Activation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278;30:28026-28037. doi: 10.1074/jbc.M301048200.
- Keyes W.M., Wu Y., Vogel H., Guo X., Lowe S.W., Mills A.A. p63 Deficiency Activates a Program of Cellular Senescence and Leads to Accelerated Aging. *Genes & Development*. 2005;19;17:1986-1999. doi: 10.1101/gad.342305.
- Stein G.H., Drullinger L.F., Soulard A., Dulic V. Differential Roles for Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors p21 and p16 in the Mechanisms of Senescence and Differentiation in Human Fibroblasts. *Mol. Cell. Biol.* 1999;19;3:2109-2117. doi: 10.1128/MCB.19.3.2109.
- Macip S., Igarashi M., Fang L., Chen A., Pan Z.Q., Lee S.W., et al. Inhibition of p21-Mediated ROS Accumulation Can Rescue p21-Induced Senescence. *EMBO J*. 2002;21;9:2180-2188. doi: 10.1093/emboj/21.9.2180.
- Bae G.U., Seo D.W., Kwon H.K., Lee H.Y., Hong S., Lee Z.W., et al. Hydrogen Peroxide Activates p70(S6k) Signaling Pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999;274;46:32596-32602. doi: 10.1074/jbc.274.46.32596.
- Radisavljevic Z.M., Gonzalez-Flecha B. TOR Kinase and Ran Are Downstream from PI3K/Akt in H2O2-Induced Mitosis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2004;91;6:1293-1300. doi: 10.1002/jcb.20037.
- Krouwer V.J., Hekking L.H., Langelaar-Makkinje M., Regan-Klapisz E., Post J.A. Endothelial Cell Senescence is Associated with Disrupted Cell-Cell Junctions and Increased Monolayer Permeability. *Vascular Cell*. 2012;4;1:12. doi: 10.1186/2045-824X-4-12.
- Ksiazek K., Piatek K., Witowski J. Impaired Response to Oxidative Stress in Senescent Cells May Lead to Accumulation of DNA Damage in Mesothelial Cells from Aged Donors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;373;2:335-339. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.06.026.

38. Sidler C., Kovalchuk O., Kovalchuk I. Epigenetic Regulation of Cellular Senescence and Aging. *Frontiers in Genetics*. 2017;8:138. doi: 10.3389/fgene.2017.00138.
39. Calio A., Zamo A., Ponzoni M., Zanolin M.E., Ferreri A.J., Pedron S., et al. Cellular Senescence Markers p16INK4a and p21CIP1/WAF Are Predictors of Hodgkin Lymphoma Outcome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21;22:5164-5172. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0508.
40. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C., et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019;179;4:813-827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005.
41. Evangelou K., Lougiakis N., Rizou S.V., Kotsinas A., Klefsas D., Munoz-Espin D., et al. Robust, Universal Biomarker Assay to Detect Senescent Cells in Biological Specimens. *Aging Cell*. 2017;16;1:192-197. doi: 10.1111/acel.12545.
42. Hansel C., Jendrossek V., Klein D. Cellular Senescence in the Lung: The Central Role of Senescent Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21;9. doi: 10.3390/ijms21093279.
43. Gire V., Roux P., Wynford-Thomas D., Brondello J.M., Dulic V. DNA Damage Checkpoint Kinase Chk2 Triggers Replicative Senescence. *The EMBO Journal*. 2004;23;13:2554-2563. doi: 10.1038/sj.emboj.7600259.
44. Naka K., Tachibana A., Ikeda K., Motoyama N. Stress-Induced Premature Senescence in hTERT-Expressing Ataxia Telangiectasia Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004;279;3:2030-2037. doi: 10.1074/jbc.M309457200.
45. Sikora E., Czarnecka-Herok J., Bojko A., Sunderland P. Therapy-Induced Polyploidization and Senescence: Coincidence or Interconnection? *Seminars in Cancer Biology*. 2022;81:83-95. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.015.
46. Wang Q., Wu P.C., Dong D.Z., Ivanova I., Chu E., Zeliadt S., et al. Polyploidy Road to Therapy-Induced Cellular Senescence and Escape. *International Journal of Cancer*. 2013;132;7:1505-1515. doi: 10.1002/ijc.27810.
47. Leong W.F., Chau J.F., Li B. p53 Deficiency Leads to Compensatory Up-Regulation of p16INK4a. *Molecular Cancer Research: MCR*. 2009;7;3:354-360. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0373.
48. Han Z., Wei W., Dunaway S., Darnowski J.W., Calabresi P., Sedivy J., et al. Role of p21 in Apoptosis and Senescence of Human Colon Cancer Cells Treated with Camptothecin. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;277;19:17154-17160. doi: 10.1074/jbc.M112401200.
49. Alani R.M., Young A.Z., Shifflett C.B. Id1 Regulation of Cellular Senescence Through Transcriptional Repression of p16/INK4a. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98;14:7812-7816. doi: 10.1073/pnas.141235398.
50. Liu D., Hornsby P.J. Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors Via Matrix Metalloproteinase Secretion. *Cancer Research*. 2007;67;7:3117-3126. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3452.
51. Mikula-Pietrasik J., Sosinska P., Maksin K., Kucinska M.G., Piotrowska H., Murias M., et al. Colorectal Cancer-Promoting Activity of the Senescent Peritoneal Mesothelium. *Oncotarget*. 2015;6;30:29178-29195. doi: 10.18632/oncotarget.4932.
52. Wang T., Notta F., Navab R., Joseph J., Ibrahimov E., Xu J., et al. Senescent Carcinoma-Associated Fibroblasts Upregulate IL8 to Enhance Prometastatic Phenotypes. *Molecular Cancer Research: MCR*. 2017;15;1:3-14. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0192.
53. Mikula-Pietrasik J., Sosinska P., Naumowicz E., Maksin K., Piotrowska H., Wozniak A., et al. Senescent Peritoneal Mesothelium Induces a Pro-Angiogenic Phenotype in Ovarian Cancer Cells in Vitro and in a Mouse Xenograft Model in Vivo. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2016;33;1:15-27. doi: 10.1007/s10585-015-9753-y.
54. Ruhlmann M.K., Loza A.J., Capietto A.H., Luo X., Knolhoff B.L., Flanagan K.C., et al. Stromal Senescence Establishes an Immuno-suppressive Microenvironment that Drives Tumorigenesis. *Nature Communications*. 2016;7:11762. doi: 10.1038/ncomms11762.
55. Rovillain E., Mansfield L., Caetano C., Alvarez-Fernandez M., Caballero O.L., Medema R.H., et al. Activation of Nuclear Factor-Kappa B Signalling Promotes Cellular Senescence. *Oncogene*. 2011;30;20:2356-2366. doi: 10.1038/ncr.2010.611.
56. Mirzayans R., Andrais B., Kumar P., Murray D. Significance of Wild-Type p53 Signaling in Suppressing Apoptosis in Response to Chemical Genotoxic Agents: Impact on Chemotherapy Outcome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18;5. doi: 10.3390/ijms18050928.
57. Schmitt C.A. Cellular Senescence and Cancer Treatment. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1775;1:5-20. doi: 10.1016/j.bbcan.2006.08.005.
58. Бородкина А., Дерябин П., Грюкова А., Никольский Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? // *Acta Naturae*. 2018. Т.10, № 1. С. 4-15. [Borodkina A., Deryabin P., Gryukova A., Nikol'skiy N. «Social Life» of Senescent Cells: what Is SASP and why Study It? *Acta Naturae*. 2018;10;1:4-15 (In Russ.)].
59. Yahyapour R., Salajegheh A., Safari A., Amini P., Rezaeyan A., Amraee A., et al. Radiation-Induced Non-Targeted Effect and Carcinogenesis; Implications in Clinical Radiotherapy. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*. 2018;8;4:435-446.
60. Luo H., Yount C., Lang H., Yang A., Riemer E.C., Lyons K., et al. Activation of p53 with Nutlin-3a Radiosensitizes Lung Cancer Cells Via Enhancing Radiation-Induced Premature Senescence. *Lung Cancer*. 2013;81;2:167-173. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.017.
61. He X., Yang A., McDonald D.G., Riemer E.C., Vanek K.N., Schulte B.A., et al. MiR-34a Modulates Ionizing Radiation-Induced Senescence In Lung Cancer Cells. *Oncotarget*. 2017;8;41:69797-69807. doi: 10.18632/oncotarget.19267.
62. Mirzayans R., Scott A., Cameron M., Murray D. Induction of Accelerated Senescence by Gamma Radiation In Human Solid Tumor-Derived Cell Lines Expressing Wild-Type TP53. *Radiation Research*. 2005;163;1:53-62. doi: 10.1667/rr3280.
63. Mirzayans R., Andrais B., Scott A., Wang Y.W., Kumar P., Murray D. Multinucleated Giant Cancer Cells Produced in Response to Ionizing Radiation Retain Viability and Replicate Their Genome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18;2. doi: 10.3390/ijms18020360.
64. Liao E.C., Hsu Y.T., Chuah Q.Y., Lee Y.J., Hu J.Y., Huang T.C., et al. Radiation Induces Senescence and a Bystander Effect Through Metabolic Alterations. *Cell Death & Disease*. 2014;5:e1255. doi: 10.1038/cddis.2014.220.
65. Xu J., Patel N.H., Saleh T., Cudjoe E.K., Jr., Alotaibi M., Wu Y., et al. Differential Radiation Sensitivity in p53 Wild-Type and p53-Deficient Tumor Cells Associated with Senescence but not Apoptosis or (Nonprotective) Autophagy. *Radiation Research*. 2018;190;5:538-557. doi: 10.1667/RR15099.1.
66. Jallepalli P.V., Waizenegger I.C., Bunz F., Langer S., Speicher M.R., Peters J.M., et al. Securin is Required for Chromosomal Stability in Human Cells. *Cell*. 2001;105;4:445-457. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00340-3.
67. Tfelt-Hansen J., Kanuparthi D., Chattopadhyay N. The Emerging Role of Pituitary Tumor Transforming Gene in Tumorigenesis. *Clinical Medicine & Research*. 2006;4;2:130-137. doi: 10.3121/cmr.4.2.130.
68. Jeon H.Y., Kim J.K., Ham S.W., Oh S.Y., Kim J., Park J.B., et al. Irradiation Induces Glioblastoma Cell Senescence and Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Tumour Biology : the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37;5:5857-5867. doi: 10.1007/s13277-015-4439-2.
69. Lee J.J., Kim B.C., Park M.J., Lee Y.S., Kim Y.N., Lee B.L., et al. PTEN Status Switches Cell Fate between Premature Senescence and Apoptosis in Glioma Exposed to Ionizing Radiation. *Cell Death and Differentiation*. 2011;18;4:666-677. doi: 10.1038/cdd.2010.139.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-34-90035.

Участие авторов. Л. Алхаддад – сбор и анализ литературного материала, написание текста. А.Н. Осипов и С.В. Леонов – разработка концепции и научное редактирование.

Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of RFBR grant No. 20-34-90035.

Contribution. L. Alkhaddad – collection and analysis of literary material, writing the text. A.N. Osipov and S.V. Leonov – concept development and scientific editing.

Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.