УДК 612.67:616-006.6-085.036
DOI: 10.14739/2310-1210.2024.3.302542

Прискорене біологічне старіння як ускладнення терапії раку

О. О. Ковальов[A,C,D,F], **М. Ю. Колесник**[B,C,F], **О. В. Ганчева***[C,E,F], **І. Ф. Бєленічев**[C,E,F], **К. О. Ковальов**[A,B,D]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – актуалізувати вивчення прискореного біологічного старіння як ускладнення терапії раку з акцентом на діагностику та прогнозування перебігу хвороби.

Пошук і відбір наукової літератури для систематичного огляду автори здійснили незалежно в базах даних PubMed, Scopus і Cochrane у період з 2018 до 2024 року. Використали такі ключові слова та словосполучення: «рак», «біологічне старіння», «реплікативне старіння», «протипухлинна терапія», «маркери клітинного старіння», «кальцій у коронарних артеріях». Пошук здійснили у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень із рівнем доказовості I–III.

Люди, які хворі на рак, старіють швидко. Це може бути пов'язано і з біологією злоякісного росту, і з методами протипухлинної терапії, яку вони отримують. Цитостатики, таргетні, гормональні й імунні препарати пошкоджують не тільки злоякісні, але й доброякісні клітини, спричиняючи порушення реплікації зі стійким припиненням клітинного циклу, зумовлюючи інші фенотипові ознаки: макромолекулярні ушкодження, зміни метаболізму, появу особливого секретома, що старіє. Клінічно це виявляють за хронічною дисфункцією органів, серцево-судинними розладами, прогресуванням коронарного атеросклерозу, гіпертонією, цукровим діабетом, дисліпідемією, саркопенією, когнітивними розладами, слабкістю, зниженням працездатності, появою пухлин *de novo*, передчасною смертю. Біологічні маркери клітинного старіння включають визначення експресії ліпофусцину, Ki-67, p21 WAF1/Cip1 або p16 INK4a. Клінічним маркером старіння є наявність солей кальцію в коронарних артеріях за Агатстоном, що виявляють за допомогою мультидетекторної комп'ютерної томографії.

Висновки. Детальне розуміння наслідків раку, що пов'язані з прискореним біологічним старінням, може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій і покращенню якості життя осіб, які перенесли онкологічні захворювання. Реабілітаційні заходи, як-от зміна дієти, обмеження калорійності продуктів, аеробні вправи, медикаментозна терапія з використанням сенолітиків, мають бути частиною життя пацієнтів, які завершили радикальне лікування з приводу раку.

Ключові слова: рак, біологічне старіння, реплікативне старіння, протипухлинна терапія, маркери клітинного старіння, кальцій в коронарних артеріях.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 247-253

***E-mail:** gancheva_olga@i.ua

Accelerated biological ageing as a complication of cancer therapy

O. O. Kovalov, M. Yu. Kolesnyk, O. V. Hancheva, I. F. Bielenichev, K. O. Kovalov

Aim. The paper aimed to update the study on accelerated biological aging as a complication of cancer therapy with a focus on diagnosing and prognosing the disease course.

The authors independently searched scientific literature for the systematic review within databases PubMed, Scopus and Cochrane in the period from 2018 to 2024, using combinations of keywords "cancer", "biological aging", "replicative aging", "antitumor therapy", "markers of cellular senescence", "coronary artery calcium" and selected full-text publications written in English and Ukrainian with level 1–3 evidence.

People affected by cancer grow old faster. This could be related to malignant growth biology as well as to methods of anticancer therapy received. Cytostatics, targeted, hormonal and immune drugs damage not only malignant, but also benign cells, which leads to violations of replication with sustained cell cycle arrest and other phenotypic signs – macromolecular damage, metabolic changes, production of a specific senescence-associated secretome. Clinically, this is manifested by reduced work capacity, weakness, chronic organ dysfunction, cardiovascular disorders, progression of coronary atherosclerosis, hypertension, diabetes, dyslipidemia, sarcopenia, cognitive disorders, a de novo development of tumors and premature death. Biological markers of cellular senescence include the expression of lipofuscin, Ki67, p21 WAF1/Cip1 or p16 INK4a. A clinical marker of aging is the deposition of calcium salts within coronary arteries based on the Agatston score detected using multidetector computed tomography.

Conclusions. A better understanding of the cancer consequences associated with accelerated biological aging might suggest new therapeutic strategies and improve the quality of life among cancer survivors. Rehabilitation measures through changes in diet, caloric restriction, aerobic exercises and pharmacological senolytic therapy should be a part of a patient's daily routine after completion of radical cancer treatment.

Keywords: cancer, biological aging, replicative aging, antitumor therapy, markers of cellular senescence, coronary artery calcium.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):247-253

Старіння – багатофакторний фізіологічний процес. Його можна вивчати в контексті всього організму, деяких органів, тканин та окремих клітин. Процес біологічного старіння тісно пов'язаний із розвитком раку. Зв'язок між старінням і злоякісною пухлиною складний і парадоксальний. З одного боку, старіння є ефективним еволюційним захисним механізмом усунення пошкоджених і неопластичних клітин [1]; з іншого боку, клітини, що старіють, можуть формувати в тканинах проонкогенне середовище, у такий спосіб стимулюючи канцерогенез [2].

Процес реплікативного старіння вперше описав Леонард Хейфлік як порушення механізмів клітинної проліферації [3].

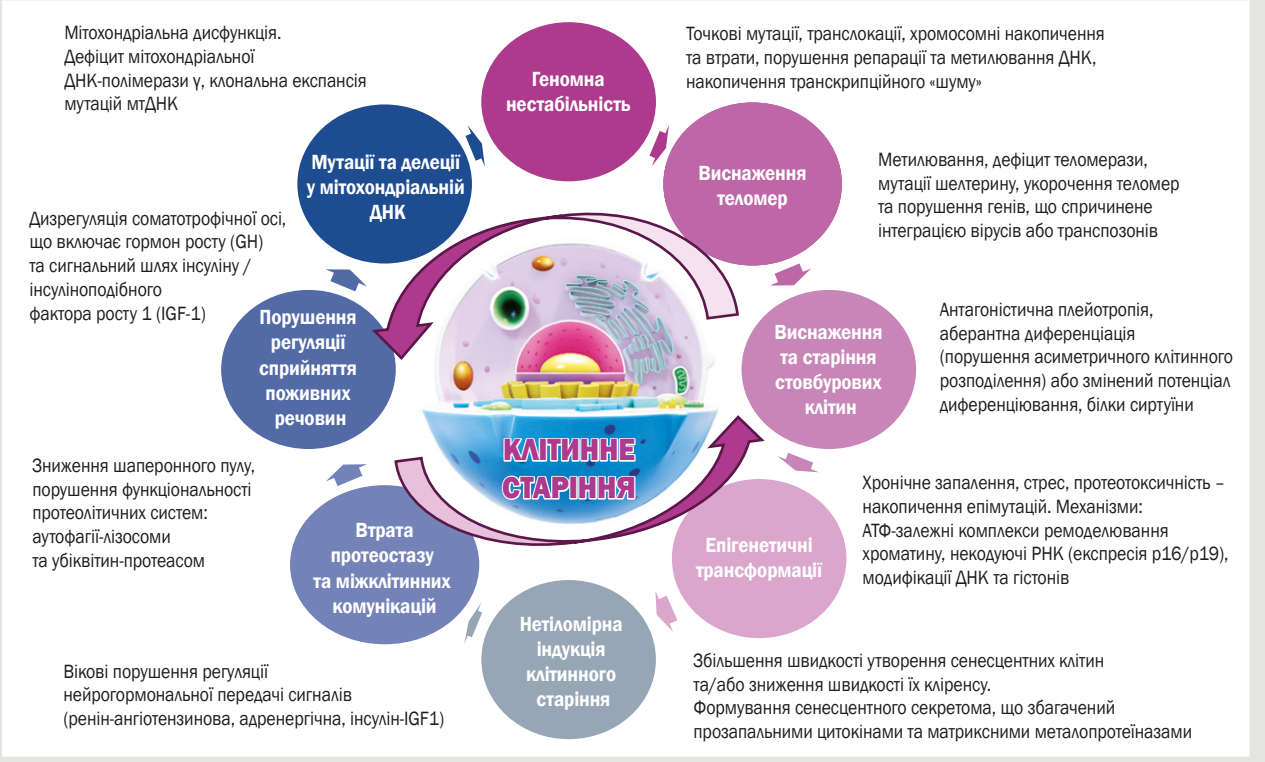

Рис. 1. Концепція клітинного старіння. Фенотипові зміни, що визначають у клітинах, які старіють.

Нині доведено, що для цього стану характерне не тільки тривале і незворотне припинення клітинного циклу, але й інші фенотипічні ознаки: макромолекулярні ушкодження, зміна метаболізму, поява особливого секретома. Біологічні механізми цього процесу включають виснаження стовбурових клітин, скорочення теломер, пошкодження ДНК та епігенетичні зміни [4] *(рис. 1)*.

Люди, які хворі на рак, старіють швидко. Це може бути пов'язано і з біологією злоякісного росту, і з методами протипухлинної терапії, яку вони отримують [5].

Донедавна недостатньо уваги приділяли тому, що цитостатики, таргетні й імунні препарати можуть ініціювати процеси прискореного клітинного старіння. У зв'язку з подовженням виживаності онкологічних пацієнтів проблема набула актуальності, доцільні наступні дослідження.

У статті наведено критичний огляд сучасної фахової літератури щодо впливу протипухлинної терапії на процеси прискореного клітинного старіння у хворих на рак.

Мета роботи

Актуалізувати вивчення прискореного біологічного старіння як ускладнення терапії раку з акцентом на діагностику та прогнозування перебігу хвороби.

Пошук і відбір наукової літератури для систематичного огляду автори здійснили незалежно в базах даних PubMed, Scopus і Cochrane у період з 2018 до 2024 року. Використали такі ключові слова та словосполучення: «рак», «біологічне старіння», «реплікативне старіння», «протипухлинна терапія», «маркери клітинного старіння», «кальцій у коронарних артеріях». Пошук здійснили у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень із рівнем доказовості I–III.

Вплив протипухлинних цитостатиків на процес прискореного старіння. У багатьох людей природний процес біологічного старіння не завжди супроводжується виникненням хронічних дегенеративних захворювань. В онкологічних пацієнтів уже через 5 років після завершення терапії виникають численні проблеми, що притаманні особам похилого віку, зокрема зниження працездатності, слабкість, хронічна дисфункція органів, серцево-судинні розлади, прогресування коронарного атеросклерозу, гіпертонія, цукровий діабет, дисліпідемія, саркопенія, когнітивні розлади, поява пухлин *de novo*, а також передчасна смерть [6,7]. Окремі з цих ускладнень не пов'язані з прогресуванням раку, а є симптомами прискореного старіння, що індуковане застосуванням протипухлинних препаратів.

Багато методів лікування, зокрема променева терапія, цитостатики, інгібітори циклінів (CDK4/6), сучасні блокатори імунних контрольних точок (чек-пойнт; анти-PD-L1), епігенетичні модулятори, реалізують свій протипухлинний потенціал не через апоптоз ракових клітин, а саме через механізм їх старіння [8,9]. Ті самі протипухлинні препарати можуть спричиняти прискорене аномальне старіння і в здорових клітинах сусідніх непухлинних тканин [10].

Механізми, за допомогою яких терапія раку зумовлює старіння, різні. Алкілуючі агенти, інгібітори топоізомерази, доксорубіцин, метотрексат і променева терапія можуть призвести до фенотипу прискореного епігенетичного старіння внаслідок гіперметилювання

ДНК [11]. Механізм цього явища вивчено недостатньо. Цисплатин, іринотекан, доксорубіцин та етопозид активують фактори транскрипції NF-kB і запальні цитокіни, що посилюють протеоліз і прискорюють м'язовий катаболізм. Вони спричиняють пряму втрату м'язової маси і розвиток саркопенії [12]. Андрогенна депривація при раку передміхурової залози та терапія антагоністами естрогенів при раку молочної залози можуть посилити слабкість, що є поширеним симптомом старості [13]. Імунна анти-PD-L1 блокада може ініціювати каскад вивільнення цитокінів, особливо інтерлейкіну-6 (IL-6), які зумовлюють запалення; це також призводить до старіння [14]. Використання інгібіторів мішені рапаміцину (mTOR) характеризується виникненням інсулінорезистентності, катаракти, дегенерації яєчок – симптомів старіння [15]. Хіміотерапія цисплатином, оксаліплатином, доксорубіцином, циклофосфамідом порушує мікробіом людини, що характерно також для пацієнтів похилого віку. Віддалені наслідки дисбіозу кишківника є причиною прискореного старіння онкологічних хворих [5,16].

Відомо, що ушкодження ДНК вільними радикалами під час хіміотерапії підвищує ризик вторинного раку *de novo* [17,18].

Ендокринотерапія раку та прискорене біологічне старіння. Жінки, які вижили після раку молочної залози, мають високий ризик смерті від серцево-судинних захворювань та інфаркту міокарда. У них часто діагностують гіпертонічну хворобу, оклюзії коронарних артерій і метаболічний синдром [19,20].

Збільшення ризику смерті від атеросклерозу, що прогресує, та серцевої недостатності реєструють приблизно через 5–7 років від початку ад'ювантної гормональної терапії. Доведено, що тамоксифен безпосередньо ушкоджує теломеразу, вкорочує теломери, призводить до пошкодження ДНК і спричиняє реплікативне старіння здорових клітин [21]. Цим можна пояснити те, що у жінок, які отримують тривалу ад'ювантну терапію цим антиестрогеном, визначено підвищений ризик розвитку несприятливих побічних ефектів прискореного біологічного старіння. Кардіотоксичний профіль інгібіторів ароматази також добре відомий [22].

Летрозол, анастразол та екземестан підвищують вміст у крові загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Під час їх приймання часто реєструють епізоди стенокардії та артеріальної гіпертензії [23,24].

В окремих випадках інгібітори ароматази є причиною інфаркту міокарда незалежно від тривалості терапії [25]. Інгібітори ароматази призводять до істотних змін у генах, що пов'язані з ренін-ангіотензинової системою та асоційовані з ризиком серцево-судинних ускладнень [26]. Згідно з результатами двох великих метааналізів, тривале лікування інгібіторами ароматази пов'язане зі збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Ця проблема особливо актуальна для жінок віком до 50 років, які не мають інших складних супутніх захворювань.

Відомо, що дефіцит естрогену під час ендокринної терапії раку молочної залози спричиняє розвиток когнітивних порушень. Це свідчить про прискорене старіння пацієнток, які отримують ад'ювантне гормональне лікування [27].

Естрогени активно синтезуються *de novo* з холестерину за участю ароматази в відділах центральної нервової системи, що пов'язані з когнітивною сферою (кора головного мозку, базальний передній мозок, таламус і гіпокамп). Місцеве виробництво естрогенів у головному мозку є важливим для пластичності нейронів і нейропротекції. До дефіциту естрогенів у жінок, хворих на рак молочної залози, призводить не тільки природна менопауза, але й інгібітори ароматази, що проходять через гематоенцефалічний бар'єр і гальмують синтез естрогенів.

Антиестрогени мають свій кардіотоксичний профіль. Оскільки зафіксовано частіші випадки виникнення венозних тромбозів, тамоксифен не рекомендований пацієнтам із ризиком тромбоутворення. Доведено також, що тамоксифен у високих дозах подовжує інтервал QT, підвищуючи ризик аритмій і кардіальної смерті [28].

Є підстави вважати, що інший антиестрогенний препарат із покращеними фармакодинамічними властивостями та м'якшим токсичним профілем – тореміфен – позбавлений таких негативних ефектів. Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень, де підтверджено перевагу тореміфену й тамоксифену над анастразолом і летрозолом в аспекті впливу ад'ювантної гормональної терапії на метаболізм ліпідів, кардіальні порушення та інші ускладнення, пов'язані з хворобами людей похилого віку [29].

Загалом у хворих на рак молочної залози із групи кардіального ризику під час тривалої ад'ювантної гормонотерапії антиестрогени будуть кращими, ніж інгібітори ароматази. Це спричинено меншим ризиком розвитку серцево-судинних, когнітивних і кісткових ускладнень. Втім, під час терапії завжди слід оцінювати можливість рецидиву раку, і тому план лікування треба складати індивідуально, враховуючи усі клінічні дані.

Біологічні маркери прискореного старіння. В онкологічного пацієнта біологічний і хронологічний вік можуть суттєво відрізнятися.

Для вивчення істинного біологічного віку людини запропоновано кілька клінічних показників, включаючи геріатричне оцінювання, дослідження серцево-судинного здоров'я, індекс слабкості, максимальне споживання кисню, ступінь саркопенії, алостатичне навантаження, когнітивні тести, а також дослідження окремих сироваткових біологічних маркерів [30].

У молекулярному аспекті клітинне старіння характеризується чотирма ознаками: тривалим і незворотним припиненням клітинного циклу, макромолекулярними ушкодженнями, зміненим метаболізмом і секреторним фенотипом [31].

Для клітин, що старіють, характерний особливий секреторний фенотип, який включає підвищення продукції прозапальних цитокінів, хемокінів, макрофагальних запальних білків і факторів росту. Ці специфічні біомаркери є «молекулярним біологічним годинником», що включає набір молекул у крові або тканинах. Вони можуть передбачати біологічний вік людини незалежно від хронологічного віку [32].

Епігенетичний годинник – набір біомаркерів, які ґрунтуються на метилюванні ДНК. Це найпопулярніший предиктор хронологічного віку людини. Ці тести застосовували під час епідеміологічних досліджень для прогно-

зування ризиків різних захворювань, зокрема злоякісних пухлин, включаючи рак легень, молочної залози, товстої кишки та підшлункової залози. Виявили, що збільшення епігенетичного прискорення віку на одиницю пов'язане з підвищенням ризику розвитку будь-якого раку протягом трьох років на 6 % [33].

Ідентифікація і кількісне оцінювання клітин, що старіють, у клінічних умовах є складним завданням, оскільки поки що немає специфічних та універсальних маркерів для цього [34]. Кілька сироваткових біомаркерів запропоновано як потенційні предиктори клітинного старіння, включаючи білки p16(INK4a), фермент β-галактозидазу (SAβ-gal), гіперфосфорилювання білка ретинобластоми Rb і компоненти секретома, як-от IL-6 та IL-8 [35].

Перспективним прогностичним сироватковим біомаркером клітинного старіння вважають білок p16(INK4a), що сповільнює клітинний цикл через складні механізми під час переходу від фази G1 до фази S [36]. Підвищений вміст p16(INK4a) визначають при хронічній втомі та старінні. Висока експресія цього білка свідчить про збільшення біологічного віку людини в середньому на 15 років [36].

У дослідженнях за участю пацієнтів, які отримували хіміотерапію з приводу раку, експресія p16(INK4a) після лікування збільшувалася експоненціально та залишалася підвищеною протягом 12 місяців після закінчення терапії. Вимірювання рівнів p16(INK4a) до та після протипухлинного лікування може допомогти виявити пацієнтів із високим темпом прискореного старіння. Експресія p16(INK4a) у периферичних Т-лімфоцитах людини – доступний вимірюваний маркер молекулярного віку [36,37]. В онкологічних пацієнтів вивчення цього тесту треба продовжувати.

Найвідоміший і найширше використовуваний маркер клітинного старіння – підвищена активність кислої лізосомальної β-галактозидази. Активність бета-галактозидази (SA-β-Gal) часто визначають як «золотий стандарт» для ідентифікації клітин, що старіють [38]. Активність цього білка підвищується при клітинному старінні та корелює з реплікативним віком. Механізм пов'язаний із припиненням клітинного циклу [39]. Цей фермент має також вирішальне значення у процесі злоякісної трансформації клітин. Його активність не спостерігають у нормальних тканинах, але вона підвищується у доброякісних пухлинах і різко зростає при раку. SA-β-Gal можна використовувати для виявлення клітин, які старіють. Фермент визначають за допомогою цитохімічного аналізу чи біолюмінесцентної візуалізації, але цей тест можна застосовувати тільки в свіжих біоптатах [39].

На відміну від SA-β-Gal, білок ліпофусцин зберігається в фіксованих матеріалах. Це дає змогу здійснювати ретроспективні дослідження з використанням гістохімічного забарвлення у зразках архівних тканин, фіксованих формаліном і залитих у парафін [40].

Експресія p21 WAF1/Cip1 із більшою вірогідністю може передбачити раннє старіння клітин, а експресія p16(INK4a) є маркером стійкого старіння [34].

Пов'язане зі старінням припинення клітинного циклу, що відбувається у фазах G1 і G2, можна визначити за допомогою маркера проліферації Ki-67. У клітинах, що старіють, цей маркер не виявляють [41].

Фахівці Міжнародної асоціації клітинного старіння (International Cell Senescence Association) рекомендують комбінувати різні маркери з використанням подвійного забарвлення на ліпофусцин, Ki-67, p21 WAF1/Cip1 або p16(INK4a) [42].

Радіологічні маркери прискореного старіння. Через 5 років після закінчення лікування раку в онкологічних пацієнтів визначають 20-разове збільшення факторів ризику серцево-судинних захворювань, гіпертонії, цукрового діабету, дисліпідемії та втричі вищий ризик смерті від ішемії міокарда. Ці зміни можуть виникнути через прогресування вже наявних захворювань або бути результатом прямої кардіотоксичної дії протипухлинних препаратів [43].

Для оцінювання ступеня серцево-судинного ризику, який корелює з біологічним віком пацієнта, використовують Фремінгемську шкалу, що враховує стать, вік, в анамнезі – куріння, систолічну гіпертензію, історію приймання ліків, рівень загального холестерину та ліпопротеїдів, наявність діабету [44]. У пацієнтів віком менше ніж 70 років без клінічних проявів атеросклеротичного захворювання рекомендовано оцінювати 10-річний фатальний і нефатальний ризик серцево-судинних захворювань за допомогою шкали SCORE2. У пацієнтів, старших за 70 років, застосовують шкалу SCORE2-OP [45].

Про прискорене старіння онкологічних пацієнтів свідчить також атеросклеротичне ураження коронарних артерій, що є не лише проявом терапевтичної кардіотоксичності протипухлинних цитостатиків. Рівень кальцію в коронарних артеріях чітко корелює з прогнозом виживаності онкологічних пацієнтів, його можна застосовувати під час оцінювання біологічного віку людини. Цей інструмент названий «Калькулятор ризиків MESA» [46]. Пошкодження артерій залежить від віку і статі, його виявляють у 90 % чоловіків і 65 % жінок віком понад 70 років, але процес кальцифікації починається значно раніше та прискорюється під впливом протипухлинних препаратів. Пацієнти з метаболічним синдромом, дисліпідемією, зловживанням тютюном і алкоголем, гіпертонією, хронічним захворюванням нирок належать до групи особливо високого ризику.

Наявність кальцію у коронарних артеріях оцінюють за допомогою неконтрастної мультидетекторної комп'ютерної томографії (MDCT). Ступінь ураження артерій можна оцінити кількісно, використавши шкалу Agatston, – від відсутності ознак до тяжкого захворювання [47]. Кальцифікація не відбиває ступінь гемодинамічного стенозу коронарних артерій, а є радіологічним маркером атеросклерозу та показником справжнього біологічного віку людини [48].

Відомо, що променева терапія, яку застосовують для лікування раку легені, молочної залози, лімфоми середостіння, може спричинити атеросклероз коронарних артерій і зумовити кардіальні ускладнення [49].

Вплив хіміотерапії на розвиток коронарної кальцифікації лише починають вивчати. У попередніх дослідженнях показано, що окремі цитостатики пов'язані зі збільшенням факторів ризику атеросклерозу, гіпертонії та метаболічного синдрому. Режими хіміотерапії, які включають флуопіримідини, можуть спричиняти гостру ішемію міокарда з частотою від 3 % до 9 % для

Рис. 2. Патогенетичні механізми впливу протипухлинної терапії на прогресування біологічного старіння здорових клітин, діагностична біомаркерна панель і сенолітичні реабілітаційні заходи.

капецитабіну та від 1 % до 68 % для фторурацилу. Ці антиметаболіти зумовлюють вазоспазм, артеріїт, тромбоз, міокардит, а також пряме пошкодження міокарда й ендотелію судин [50].

Нові низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази також потенційно небезпечні в аспекті гострої ішемії міокарда. У пацієнтів, які одержували сорафеніб через первинну гепатоцелюлярну карциному, виникав артеріосклероз, фіброз коронарних судин і претромботичні стани, а у 3 % випадків – інфаркт міокарда [51].

Протипухлинні цитостатики можуть спричиняти вивільнення кардіотоксичних цитокінів, ушкоджувати міоцити, викликати навантаження клітин кальцієм і призводити до кальцифікації коронарних артерій. Дослідження показали, що серцево-судинні захворювання і коронарний атеросклероз, які виникли раніше, можуть збільшити ризик серцевої недостатності у пацієнтів під час курсів хіміотерапії [52]. Застосування антрациклінів характеризується дозозалежною кардіотоксичністю, що може спричинити серцеву недостатність під час лікування і через роки після завершення терапії [52]. Дослідження показали, що хіміотерапія може збільшити кількість кардіальних подій у пацієнтів із фоновою ішемічною хворобою серця.

Доведено, що у пацієнтів із вихідною оцінкою Agatston I (не виявлені відкладення кальцію в коронарних артеріях) не зафіксували значного збільшення відкладення солей кальцію після курсів хіміотерапії. У пацієнтів з оцінкою III або IV за шкалою Agatston після завершення лікування встановили істотне збільшення кальцифікації коронарних артерій, що могло спричинити складні серцево-судинні ускладнення. Інформацію про вихідний аномальний вміст солей кальцію в коронарних артеріях, який свідчить про біологічний вік людини, слід брати до уваги під час визначення менш кардіотоксичних режимів терапії [49].

Відомості наукової літератури та клінічні спостереження свідчать, що протипухлинне лікування може зумовлювати прискорене старіння онкологічних пацієнтів. Таку імовірність слід завжди брати до уваги у хворих із задовільним онкологічним прогнозом, коли очікувана тривалість життя перевищує кілька років *(рис. 2)*.

На жаль, нині питання щодо прискореного старіння не набуло достатньої актуальності в клінічній онкології: лише 20 % лікарів у своїй практиці звертають увагу на це ускладнення і обговорюють проблему зі своїми пацієнтами.

Висновки

1. Вивчення клінічних і біологічних маркерів прискореного старіння під час і після лікування раку є вкрай актуальним, адже багато онкологічних пацієнтів після завершення терапії матимуть кілька хронічних захворювань, що властиві зазвичай людям похилого віку.

2. Детальне розуміння наслідків раку, що пов'язані з прискореним біологічним старінням, може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій і покращенню якості життя людей, які перенесли онкологічні захворювання.

3. Реабілітаційні заходи, як-от зміна дієти, обмеження калорійності продуктів, аеробні вправи, медикамен-

тозна терапія з використанням сенолітиків, мають бути частиною життя пацієнтів, які завершили радикальне лікування з приводу раку.

Перспективи подальших досліджень полягають у поширенні використання біологічних і радіологічних маркерів клітинного старіння в клінічній практиці для розроблення програм реабілітації онкологічних пацієнтів після завершення радикальної терапії раку.

Подяки

Автори висловлюють подяку співробітникам лабораторії «DIAGEN» за виконання молекулярних досліджень щодо виявлення довжини теломер у жінок, які отримували ад'ювантну гормонотерапію з приводу раку молочної залози, а також співробітникам Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету» за дослідження солей кальцію в коронарних артеріях методом мультидетекторної комп'ютерної томографії.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2024
Після доопрацювання / Revised: 22.03.2024
Схвалено до друку / Accepted: 10.04.2024

Відомості про авторів:

Ковальов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8191-3132
Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7566-1899
Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7339-7078
Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1273-5314
Ковальов К. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0009-2232-3429

Information about the authors:

Kovalov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Kolesnyk M. Yu., MD, PhD DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine,
EACVI HIT Ambassador.
Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Kovalov K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Stoczynska-Fidelus E, Węgierska M, Kierasińska A, Ciunowicz D, Rieske P. Role of Senescence in Tumorigenesis and Anticancer Therapy. J Oncol. 2022;2022:5969536. doi: 10.1155/2022/5969536
2. Schosserer M, Grillari J, Breitenbach M. The Dual Role of Cellular Senescence in Developing Tumors and Their Response to Cancer Therapy. Front Oncol. 2017;7:278. doi: 10.3389/fonc.2017.00278
3. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res. 1961;25:585-621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
4. Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):391. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0
5. Bhatia R, Holtan S, Jurdi NE, Prizment A, Blaes A. Do Cancer and Cancer Treatments Accelerate Aging? Curr Oncol Rep. 2022;24(11):1401-12. doi: 10.1007/s11912-022-01311-2
6. Von Ah D, Crouch A, Arthur E, Yang Y, Nolan T. Association Between Cardiovascular Disease and Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Survivors. Cancer Nurs. 2023;46(2):E122-E128. doi: 10.1097/NCC.0000000000001083
7. Muhandiramge J, Zalcberg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, et al. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. Curr Oncol Rep. 2022;24(11):1579-92. doi: 10.1007/s11912-022-01309-w
8. Wang S, Prizment A, Thyagarajan B, Blaes A. Cancer Treatment-Induced Accelerated Aging in Cancer Survivors: Biology and Assessment. Cancers (Basel). 2021;13(3):427. doi: 10.3390/cancers13030427
9. Berben L, Floris G, Wildiers H, Hatse S. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. Cancers (Basel). 2021;13(6):1400. doi: 10.3390/cancers13061400
10. Wang B, Kohli J, Demaria M. Senescent Cells in Cancer Therapy: Friends or Foes? Trends Cancer. 2020;6(10):838-57. doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.004
11. Hill A, Sadda J, LaBarge MA, Hurria A. How cancer therapeutics cause accelerated aging: Insights from the hallmarks of aging. J Geriatr Oncol. 2020;11(2):191-3. doi: 10.1016/j.jgo.2019.03.007
12. Pedrosa MB, Barbosa S, Vitorino R, Ferreira R, Moreira-Gonçalves D, Santos LL. Chemotherapy-Induced Molecular Changes in Skeletal Muscle. Biomedicines. 2023;11(3):905. doi: 10.3390/biomedicines11030905
13. Lam T, Birzniece V, McLean M, Gurney H, Hayden A, Cheema BS. The Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and the Benefits and Potential Anti-oncogenic Mechanisms of Progressive Resistance Training. Sports medicine – open. 2020;6(1):13. doi: 10.1186/s40798-020-0242-8
14. Ruhland MK, Alspach E. Senescence and immunoregulation in the tumor microenvironment. Front Cell Dev Biol. 2021;9:754069. doi: 10.3389/fcell.2021.754069
15. Mannick JB, Lamming DW. Targeting the biology of aging with mTOR inhibitors. Nat Aging. 2023;3(6):642-60. doi: 10.1038/s43587-023-00416-y
16. Maddern AS, Coller JK, Bowen JM, Gibson RJ. The Association between the Gut Microbiome and Development and Progression of Cancer Treatment Adverse Effects. Cancers (Basel). 2023;15(17):4301. doi: 10.3390/cancers15174301
17. Yarosh R, Roesler MA, Murray T, Cioc A, Hirsch B, Nguyen P, et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). Cancer Causes Control. 2021;32(3):241-50. doi: 10.1007/s10552-020-01378-x
18. Lim H, Im M, Seo ES, Cho HW, Ju HY, Yoo KH, et al. Tandem High-Dose Chemotherapy Increases the Risk of Secondary Malignant Neoplasm in Pediatric Solid Tumors. Cancer Res Treat. 2024;56(2):642-51. doi: 10.4143/crt.2023.999
19. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(3):463-72. doi: 10.1093/eurjpc/zwab006
20. Chang L, Weiner LS, Hartman SJ, Horvath S, Jeste D, Mischel PS, Kado DM. Breast cancer treatment and its effects on aging. J Geriatr Oncol. 2019;10(2):346-55. doi: 10.1016/j.jgo.2018.07.010
21. Ali JH, Walter M. Combining old and new concepts in targeting telomerase for cancer therapy: transient, immediate, complete and combinatory attack (TICCA). Cancer Cell Int. 2023;23(1):197. doi: 10.1186/s12935-023-03041-2

22. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. Circulation. 2020;141(7):549-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750
23. Alomar O, Okunade KS, Varkaneh HK, Ghourab G, Alsourani JA, Alras KA, et al. The Effect of Anastrozole on the Lipid Profile: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Ther. 2022;44(9):1214-24. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.08.003
24. Wang X, Zhu A, Wang J, Ma F, Liu J, Fan Y, et al. Steroidal aromatase inhibitors have a more favorable effect on lipid profiles than nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: a prospective cohort study. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920925991. doi: 10.1177/1758835920925991
25. Kamaraju S, Shi Y, Smith E, Nattinger AB, Laud P, Neuner J. Are aromatase inhibitors associated with higher myocardial infarction risk in breast cancer patients? A Medicare population-based study. Clin Cardiol. 2019;42(1):93-100. doi: 10.1002/clc.23114
26. Shekarforoush S, Koohpeyma F, Safari F. Alteration at transcriptional level of cardiac renin-angiotensin system by letrozole treatment. Acta Cardiol. 2019;74(2):109-13. doi: 10.1080/00015385.2018.1472840
27. Yin Y, Jin L, Chu M, Zhou Y, Tu S, Cheng Y, et al. Association between endocrine therapy and cognitive decline in breast cancer based on propensity score matching. Front Med (Lausanne). 2023 Jan 26;10:1132287. doi: 10.3389/fmed.2023.1132287
28. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, Spano JP, Funck-Brentano C, Salem JE. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. Cardiovasc Res. 2019;115(5):878-94. doi: 10.1093/cvr/cvz020
29. He T, Li X, Li J, Wang Z, Fan Y, Li X, et al. Lipid Changes During Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients: The Results of a 5-Year Real-World Retrospective Analysis. Front Oncol. 2022;11:670897. doi: 10.3389/fonc.2021.670897
30. Guida JL, Ahles TA, Belsky D, Campisi J, Cohen HJ, DeGregori J, et al. Measuring Aging and Identifying Aging Phenotypes in Cancer Survivors. J Natl Cancer Inst. 2019;111(12):1245-54. doi: 10.1093/jnci/djz136
31. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. Cell. 2019;179(4):813-27. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005
32. Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, Soriani A. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. Biology (Basel). 2020;9(12):485. doi: 10.3390/biology9120485
33. Duan R, Fu Q, Sun Y, Li Q. Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. Ageing Res Rev. 2022;81:101743. doi: 10.1016/j.arr.2022.101743
34. Kohli J, Wang B, Brandenburg SM, Basisty N, Evangelou K, Varela-Eirin M, et al. Algorithmic assessment of cellular senescence in experimental and clinical specimens. Nat Protoc. 2021;16(5):2471-98. doi: 10.1038/s41596-021-00505-5
35. St Sauver JL, Weston SA, Atkinson EJ, Mc Gree ME, Mielke MM, White TA, et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. Aging Cell. 2023;22(12):e14006. doi: 10.1111/acel.14006
36. Safwan-Zaiter H, Wagner N, Wagner KD. P16INK4A-More Than a Senescence Marker. Life (Basel). 2022;12(9):1332. doi: 10.3390/life12091332
37. Wagner S, Prigge ES, Wuerdemann N, Reder H, Bushnak A, Sharma SJ, et al. Evaluation of $p16^{INK4a}$ expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation. Br J Cancer. 2020;123(7):1114-22. doi: 10.1038/s41416-020-0964-x
38. Evangelou K, Lougiakis N, Rizou SV, Kotsinas A, Kletsas D, Muñoz-Espín D, et al. Robust, universal biomarker assay to detect senescent cells in biological specimens. Aging Cell. 2017;16(1):192-7. doi: 10.1111/acel.12545
39. de Mera-Rodríguez JA, Álvarez-Hernán G, Gañán Y, Martín-Partido G, Rodríguez-León J, Francisco-Morcillo J. Is Senescence-Associated β-Galactosidase a Reliable *in vivo* Marker of Cellular Senescence During Embryonic Development? Front Cell Dev Biol. 2021;9:623175. doi: 10.3389/fcell.2021.623175
40. Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, Fernandez Marcos PJ, Zoumpourlis V, Trougakos IP, et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. Aging (Albany NY). 2013;5(1):37-50. doi: 10.18632/aging.100527
41. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. Front Cell Dev Biol. 2021;9:645593. doi: 10.3389/fcell.2021.645593
42. Li Q, Liu F, Tang Y, Lee S, Lang C, Bai L, Xia Y. The Distribution of Cardiovascular-Related Comorbidities in Different Adult-Onset Cancers and Related Risk Factors: Analysis of 10 Year Retrospective Data. Front Cardiovasc Med. 2021;8:695454. doi: 10.3389/fcvm.2021.695454
43. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837
44. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
45. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;75(8):919-30. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
46. Obisesan OH, Osei AD, Uddin SM, Dzaye O, Blaha MJ. An Update on Coronary Artery Calcium Interpretation at Chest and Cardiac CT. Radiol Cardiothorac Imaging. 2021;3(1):e200484. doi: 10.1148/ryct.2021200484
47. Mohan J, Bhatti K, Tawney A, Zeltser R. Coronary Artery Calcification. [Updated 2023 Nov 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519037/
48. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergom C, Toohey J, Guerrero PA, et al. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. JACC CardioOncol. 2021;3(3):360-80. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.06.003
49. El-Sabbagh A, Osman MM, Fesler M, Helmy T, Parker N, Muzaffar R. Chemotherapy-induced coronary arteries calcium score deterioration as detected with unenhanced CT portion of FDG PET/CT. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2018;8(5):303-10.
50. Zhou F, Zhu X, Liu Y, Sun Y, Zhang Y, Cheng D, et al. Coronary atherosclerosis and chemotherapy: From bench to bedside. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1118002. doi: 10.3389/fcvm.2023.1118002
51. Cadeddu Dessalvi C, Deidda M, Giorgi M, Colonna P. Vascular Damage – Coronary Artery Disease. J Cardiovasc Echogr. 2020;30(Suppl 1):S11-S16. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_3_19
52. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. 10.3389/fcvm.2020.00026