

ІНТЕГРОВАНІ ПРОЯВИ КЛІТИННОГО СТРЕСУ ЯК ТРИГЕР ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ

В.Ф. ЧЕХУН, Н.Ю. ЛУК'ЯНОВА, Л.М. КУНСЬКА, Л.А. НАЛЄСКИНА

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна,

E-mail: chekhun@onconet.kiev.ua, nataluk10@gmail.com, luba110@ukr.net, Naleskina@ukr.net

Автор для кореспонденції – Л.А. Налєскіна, e-mail: Naleskina@ukr.net

В останні десятиріччя зусилля фахівців з різних галузей медицини спрямовані на визначення ролі стресу у виникненні раку та подальшій пухлинній прогресії за рахунок інвазивно-міграційного розповсюдження злоякісно трансформованих клітин та утворення метастазів. Лише суб'єктивних тверджень про існування зв'язку між розвитком злоякісного процесу та дією факторів, які здатні викликати злоякісну трансформацію клітин, недостатньо. На сьогодні доказовими визнані результати досліджень, які отримані в експериментах in vitro та in vivo, або підтверджені численними клінічними спостереженнями ex vivo. В огляді літератури порушені питання щодо проявів стресу на клітинному рівні, який розглядається як тригер пухлинної прогресії. Показано, що клітинний стрес це широкий діапазон внутрішньоклітинних структурно-функціональних змін та молекулярних перебудов, які відбуваються у клітинах у відповідь на стресові фактори навколишнього середовища, включно механічні пошкодження, екстремальні температури, вплив травми, гіпоксії, окислювального стресу, а також деяких вірусних інфекцій. Охарактеризовані механізми, за якими внутрішньоклітинні порушення, сприяють злоякісному росту, прогресії різних за гістогенезом новоутворень. Зокрема, це пошкодження ДНК, утворення розгорнутого білка, мітохондріального сигнального стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму, проліферації або елімінації пошкоджених клітин. Показано, що клітини можуть реагувати на стрес різними способами, починаючи від активації шляхів виживання до ініціації клітинної смерті. Таким чином, структурно-функціональні та молекулярно-біологічні зміни на клітинному та субклітинному рівнях, що відбуваються внаслідок клітинного стресу, необхідно, з одного боку, враховувати як можливі мішені при розробці методів таргетної хіміотерапії, з іншого – при плануванні засобів профілактики виникнення злоякісних новоутворень.

Ключові слова: клітинний стрес, стресорні фактори, внутрішньоклітинні органели, структурно-функціональні порушення, канцерогенез, проліферація, інвазія, метастазування, апоптоз.

Клітинний стрес як природна біологічна реакція, ініційована дією несприятливих факторів

В останні десятиріччя особливий інтерес у дослідників викликають цитоморфологічні ознаки прояву клітинного стресу в епітеліальних та мезенхімальних клітинах на рівні ядра, ядерець, цитоплазми, а також її субклітинних компонентів – органел, які відповідальні за функціональні порушення процесів метаболізму, проліферації, інвазивні властивості та метастазування.

Як свідчать дані літератури, прояв клітинного стресу – це широкий діапазон молекулярних змін, які зазнають клітини у відповідь на стресові фактори навколишнього середовища, включаючи механічні пошкодження, екстремальні температури, вплив токсинів, а також деяких вірусних інфекцій (Nakagawa et al., 2016). Серед різних механічних впливів виділяють: напругу клітина-клітина, клітина-ЕСМ (екстрацелюлярний матрикс), напругу стиснення, тиск міжклітинної рідини та напругу зсуву. У відповідь на механічний стрес посилюється внутрішньоклітинна напруга через активацію скорочення актоміозину та жорсткість ЕСМ і зміну морфології тканини. Такі перебудови в клітинах сприяють прогресуванню та агресії різноманітних солідних пухлин, зокрема молочної залози, шкіри та підшлункової залози, що потребує розробки стратегії зменшення механічних навантажень, які призводять до злоякісного росту (Northcott et al., 2018).

Вважається, що реакція клітинного стресу є відповіддю на зміни або коливання позаклітинних умов, які пошкоджують структуру та функцію макромолекул. Різні стресори викликають неоднакові клітинні реакції, а саме індуюють механізми відновлення клітин, клітинні відповіді, які призводять до тимчасової адаптації до

деяких стресорів, аутофагію та загибель клітин. Нездатність відновити пошкодження внаслідок впливу тривалого стресу може сприяти старінню і пов'язаним з ним захворюванням, а також підвищувати сприйнятливості до розвитку раку (Poljčak and Milisav, 2012).

Показано, що клітини можуть реагувати на стрес різними способами, починаючи від активації шляхів виживання до ініціації клітинної смерті, яка зрештою знищує пошкоджені клітини. Те, як проявляють клітини захисну чи деструктивну реакцію на стрес, значною мірою залежить від природи та тривалості стресу, а також від типу клітин. Оскільки тканинний гомеостаз є результатом тонкого балансу між проліферацією, з одного боку, та загибеллю клітин, з іншого боку, зміни в швидкості загибелі клітин можуть сприяти або втраті, або збільшенню тканини. Механізм, за допомогою якого клітина гине (тобто апоптоз, некроз або аутофагічна смерть), залежить від різних екзогенних факторів. Деякі онкогенні мутації блокують шляхи загибелі клітин, створюючи сприятливе середовище для генетичної нестабільності та накопичення генних мутацій, що призводить до ініціації та прогресування пухлини. Крім того, дефекти програм загибелі клітин можуть спричинити резистентність до цитотоксичної терапії: хіміотерапії, опромінення або імунотерапії. Повідомляється про порушення експресії або функції рецептора смерті — CD95 у злоякісних новоутвореннях гематологічного походження, а також у солідних пухлинах (Fulda et al., 2010).

Реакції клітинного стресу в основному опосередковуються білками, що класифікуються як стресові. Протеїни стресу часто поділяють на дві загальні категорії: ті, які активуються лише під час стресу, або ті, які беруть участь як у відповідях на стрес, так і в нормальному функціонуванні клітин. Показано, що зміна щільності цитоплазми, внаслідок стресу, обернено впливає на всі динамічні процеси, що відбуваються в клітині, починаючи від дифузії білка до перетворень у цитоскелеті — утворення актину та мікротрубочок, і не залежить від шляху стресу (Molines et al., 2010). Особливо звертається увага на ниткоподібний несkeletalний β -актин, що спостерігається у ядрах клітин ссавців за умов клітинного стресу, оскільки

мікроскопічно очевидна мережа таких ниток має значення для організації хроматину, біомеханіки клітинного ядра, експресії генів і відновлення пошкоджень ДНК (Wei et al., 2020; Wang et al., 2020; Palumbieri et al., 2023; Fernandez et al., 2024).

Морфо-функціональні прояви клітинного стресу на рівні внутрішньоклітинних структур

Конкретні прояви клітинного стресу визначаються як при проведенні експериментальних досліджень, так і *ex vivo*. Так, зокрема в клітинних лініях раку молочної залози з різним рецепторним статусом, а саме MCF-7, MDA-MB-231 і SK-BR-3, було досліджено стан епітеліальних клітин внаслідок фітохімічного стресу, який супроводжувався підвищенням рівня супероксиду та карбонілювання білка, що призводило до дезорганізації ламінових мереж А-та В-типу і сприяло порушенням ядерної архітектури. Фітохімічні речовини знижували рівні NOP2, асоційованого з проліферацією ядерцевого білка p120 і WDR12, необхідних для дозрівання 28S і 5.8S рибосомальних РНК і утворення 60S рибосоми, що сприяло зменшенню загальної кількості ядерця (Lewinska et al., 2017; Lindström et al., 2018; Weeks et al., 2019; Sakaguchi et al., 2020).

З метою пошуку диференційних відмінностей раку та хронічного запалення шийки матки було досліджено дію змінного електричного струму низької напруги на внутрішньоклітинний стан епітелію за рівнем експресії регулюючого білка Y (JMY), який зв'язує актин, утворюючи комплекси, які відіграють регуляторну роль у ремоделюванні факторів апоптозу та рухливості цитоскелету. Наявність JMY спостерігалась як у цитоплазмі, так і в нуклеоплазмі. *Ex vivo* ектоцервікальні клітини плоского епітелію, що зазнали стресу під впливом електропорації, характеризувались різними морфологічними змінами. Зокрема, високодиференційовані поверхневі та проміжні клітини мали зменшені розміри ядра. Проте, при запаленні спостерігалось збільшення ядра з одночасним зменшенням цитоплазми і ознаками апоптотичних процесів. Менш диференційовані парабазальні та метапластичні клітини відрізнялись підвищеною цитоплазматичною активністю та утворенням мембранних виступів.

пів — блембінгів. Вважається, що неоднотипність морфологічних змін у клітинах різного ступеня зрілості може бути використана у якості потенційних діагностичних критеріїв при раку та запаленні, а також враховуватись при виборі лікувальної тактики щодо жінок із захворюваннями шийки матки (Zhang et al., 2021; Antonangeli et al., 2021; Lechuga and Ivanov, 2021; Halász et al., 2023).

Дані літератури свідчать про те, що розмір і кількість ядерець, присутніх у клітинах, впливають на швидкість рибосомального біогенезу та змінюються залежно від типу клітин, зовнішнього стресу та стану хвороби. Слід зазначити, що спостереження відносно збільшення розмірів ядерець визначаються у злоякісно трансформованих клітинах вже понад 100 років (Pianese, 1896), і це узгоджується з більшим синтезом білка, необхідним для підтримки їх росту та виживання (Orsolice et al., 2016). На сьогодні загально визнано, що прогресування раку це процес, зумовлений не лише генною мутацією, але й механічними властивостями навколишнього мікросередовища. Зокрема, більш жорсткі умови мікросередовища клітин, зовнішні сили можуть призвести до утворення фокальних актин-міозинових стресових волокон, подовженої форми клітин, зморшкуватої ядерної мембрани та реконструйованої архітектури хроматину (DuFort et al., 2011; Neo et al., 2016). Зазначена механочутливість визначається в різних типах клітин. Зокрема, при культивуванні епітеліальних клітин молочної залози на поживному середовищі різної жорсткості показано, що під впливом такого виду стресу в злоякісно трансформованих клітинах спостерігається збільшена кількість ядерець, вони займають більшу площу, порівняно з нормальними клітинами. Це пов'язують із дією механічних сигналів від позаклітинного матриксу. Крім того, механічні сигнали від позаклітинного матриксу передаються в нуклеоплазму, наслідком чого є вища експресія маркера гетерохроматину та компактність ДНК навколо ядерець. Такі зміни потенційно призводять до ініціації механочутливого рибосомального біогенезу. У цілому, зазначені перебудови розглядають як порушення в рамках клітинної механобіології (Stephens

et al., 2019; Latonen et al., 2019; Lafontaine et al., 2021; Jaecker et al., 2022; Pundel et al., 2022).

Оскільки, під час метастазування раку пухлинні клітини проникають у тканини через тісні інтерстиціальні простори, що вимагає значної деформації клітини та її ядра, утворюється стресова ситуація. Показано, що ядерна деформація спричиняла локальну втрату цілісності ядерної оболонки (NE), яка призводила до неконтрольованого обміну ядерно-цитоплазматичного вмісту, грижі хроматину через NE та пошкодження ДНК. Частота розриву NE збільшувалась з виснаженням ядерних ламінів, білків NE, які структурно підтримують ядро. Отже, показано, що клітинна міграція викликає значний фізичний стрес NE і вимагає ефективного її відновлення та пошкодженої ДНК для виживання клітин (Denais et al., 2016).

За допомогою електронної мікроскопії та імунологічних методів було охарактеризовано низку змін у сполучнотканинних клітинах після дії теплового шоку. Після 3-х годинної експозиції при 42–43 °C у фібробластах щурів відбувались порушення у цитоплазмі, включаючи: руйнування та фрагментацію комплексу Гольджі, помірне набухання мітохондрій і незначні перебудови в упаковці крист, а також зміни в елементах цитоскелету, зокрема колапс і агрегація проміжних ниток, що містять віментин, навколо ядра. В ядрах клітин спостерігалась поява паличкоподібних тіл, що складаються з щільно упакованих ниток. За допомогою біохімічних та імунологічних методів було показано, що ці тіลця ядерних включень складаються з ниток актину. В ядерцях визначалось розрідження конденсації, зміна як кількості, так і розміру гранульованих рибонуклеопротейдних компонентів та реорганізація ядерцевого фібрилярного ретикулуму. Поряд з цим, встановлено, що після дії теплового шоку всередині ядерця клітин виявляються два білки стресу ссавців — головний стрес-індукований білок 72 кД і білок 110 кД (Welch and Suhan, 1985).

Згідно результатів досліджень деяких факхівців, клітинний стрес, викликаний передчасною конденсацією ядерного хроматину, є механістичною подією, яка призводить до руйнування хромосом і такого феномену як хромотрипсис, що являє собою одномоментну

клітинну «кризу» із фрагментацією на ділянках ДНК з утворенням складних хромосомних перебудов. Термін хромотрипсис запропонований Ph. Stephens et al. у 2011 році при вивченні генетичних перебудов у злоякісно трансформованих клітинах хворих на хронічний лімфолейкоз (Stephens et al., 2011). За допомогою високоякісного секвенування було показано, що у клітинних лініях різних типів раку, майже у 2–3 % усіх досліджених випадків, можуть спостерігатись складні перебудови, які виникли одночасно після масивної фрагментації окремої ділянки геному. Висловлюється думка, що хромотрипсис може розглядатись як альтернативний механізм онкогенезу, на відміну від сучасної парадигми, за якою рак має ступінчастий механізм розвитку. Результати експериментальних досліджень стали підтвердженням припущення того, що передчасна конденсація хромосом викликає механічний стрес і запускає процес руйнування та хромотрипсис у хромосомах або плечах хромосом, які все ще зазнають реплікації або відновлення ДНК у мікроядрах чи асинхронних багатоядерних клітинах, в той час як первинні ядра вступають у мітоз. Запропоновано ряд гіпотез для пояснення походження хромотрипсису: стрес реплікації ДНК, утворення мікроядер, передчасне ущільнення хромосом, іонізуюче випромінювання (Terzoudi et al., 2015).

Узагальнюючи конкретні прояви стресу, слід зазначити, що чинники, які їх індукують, призводять до суттєвих структурно-функціональних змін у клітині, а саме: пошкодження ДНК, утворення розгорнутого білка, мітохондріального сигнального стресу, проліферації або елімінації пошкоджених клітин. Існують відомі рівні захисту від факторів стресу: плазматична мембрана та клітинна стінка, цитозольна та молекулярна адаптивність і регуляція генів. Для таких стресорних факторів, як травма, гіпоксія та запальний стан визначено механізм, за яким під їх дією може виникнути рак. Насамперед, це пов'язано з тим, що вони сприяють ініціації синтезу різними типами клітин нуклеотидів, які піддаються гідролізу за допомогою ферментів, де провідну роль відіграє АТФ. Встановлено, що рівновага між АТФ/АДФ, АМФ і аденозином є дуже суттєвою у контролі пухлинної прогресії. Ключовим ре-

гулятором прогресування пухлин визнано ген CD73 (екто-5'-нуклеотидаза), який відіграє вирішальну роль у пуринергічних сигнальних шляхах передачі інформації (Gao, et al., 2017; Schneider, et al., 2019; Isah, 2019; Farhad, 2021).

Сучасні дослідження особливостей організації хроматину після дії традиційної хіміотерапії, як стресора, що викликає пошкодження ДНК у проліферуючих злоякісно трансформованих клітинах, які є наслідком дисбалансу експресії генів, засвідчили суттєву його перебудову та негативну диверсифікацію пухлин. Показано, що з одного боку, клітини, які вижили після хіміотерапії, набувають толерантності до вищих доз терапевтичних впливів, з іншого, — дезорганізація хроматину, викликана цим чинником, підсилює вразливість ядер і збільшує інвазивний потенціал пухлин (Harry and Ormiston, 2021; Maeshima et al., 2021; Vilarrasa-Blasi et al., 2021; Strom et al., 2021; Kim et al., 2022; Siklos and Kubicek, 2022; Sehgal and Chaturvedi, 2023).

Молекулярні основи та механізми виникнення стресу на рівні субклітинних органел

Ключову роль у клітинному стресі відіграють мітохондрії як динамічні органели, які відповідають за енергетику клітин та їх метаболізм. Зміна функцій мітохондрій порушує цілісність тканин і є причиною різних захворювань людини, у тому числі на злоякісні новоутворення. Нещодавно встановлено, що мітохондрії активно переміщуються між клітинами завдяки позаклітинним везикулам. Транспортування мітохондрій є ключовим механізмом міжклітинної комунікації, що бере участь у метаболічному гомеостазі, імунній відповіді та передачі сигналів стресу (Wang et al., 2022). Крім того, останніми дослідженнями показано, що мітохондрії є сигнальними органелами, які беруть участь у внутрішньоклітинній взаємодії з іншими органелами. Існує думка про те, що мітохондрії під впливом стресу здатні відновлювати свої функції і клітинний гомеостаз завдяки зв'язку з рештою клітинних органел та мітонуклеарному співвідношенню (між мітохондріями та ядром). Висловлюється сподівання, що ремоделювання мітохондрій може дати нове розуміння сприйнятливості до захворювань, у тому числі раку, і шляхів по-

довження тривалості життя (Wang et al., 2021; Miller et al., 2022; Lu et al., 2022; Liu et al., 2024; Kim and Lee, 2024).

Клітинному стресу піддається також ендоплазматичний ретикулум (ЕР) і проявом цього є надмірне його скорочення, що притаманне багатьом захворюванням, у тому числі раку. Зокрема, в умовах прогресивного росту пухлини та мінливого її мікрооточення високий рівень стресу необхідний для підтримки швидкої проліферації та метастазування пухлинних клітин. Цей процес тісно пов'язаний з ЕР, який посилює здатність пухлинних клітин адаптуватися до несприятливого середовища та сприяє генералізації пухлинного процесу. Доведено, що ЕР може модулювати прогресування пухлини за допомогою передачі сигналів IRE1, PERK і ATF6 (Cai et al., 2021; Fan et al., 2023; Zhang et al., 2024).

У ряді досліджень звертається увага на те, що в деяких типах пухлин, включаючи РМЗ, різноманітні онкогенні перебудови у поєднанні з транскрипційними та метаболічними аномаліями створюють негативне мікрооточення, яке порушує гомеостаз ЕР зловласно трансформованих клітин та стромального компоненту (Zarrella et al., 2025; Chen and Cubillos-Ruiz, 2021). Поряд з цим, експериментально та на клінічному матеріалі показано, що інгібування інсуліноподібного фактору росту типу 1 (IGF-1R) збільшувало активацію відповіді на стрес ЕР, продукцію активних форм кисню (АФК), а також підвищувало експресію інтерлейкіну (IL)-6 і ліганду хемокіну 2 (CCL2) мотиву С-С. Крім того, первинні пухлини Wnt1/dnIGF-1R мали імунний фенотип, який був сприятливим для зловласного росту. Збільшення експресії CCL2 призводило до притоку CD11b+ моноцитів у первинну пухлину, яка мала підвищену експресію матриксинів MMP-2, MMP-3 і MMP-9. Зростання активності MMP у стромі новоутворення було пов'язане з посиленням ремоделювання матриці та відкладенням колагену. У хворих на РМЗ з низьким рівнем IGF-1R при подальшому дослідженні спостерігались збільшення експресії IL-6, CCL2 і MMP-9 та зв'язок низького рівня IGF-1R із зниженням загальної виживаності. Таким чином, підтверджено, що зниження функції IGF-1R збільшує клітинний стрес і

секрецію цитокінів, що сприяє інфільтрації імунних клітин, ремоделюванню матриці та формуванню агресивного мікрооточення пухлини (Obr et al., 2018).

На прикладі раку сечового міхура показано, що агресивне мікрооточення, індуковане такими несприятливими ознаками пухлини як гіпоксія, окислювальний стрес, дефіцит поживних речовин або зовнішніми стресорами — хіміотерапія, радіація, порушує нормальний синтез і процес згортання білків в ЕР, досягаючи кульмінації, яка призводить до ЕР стресу. При цьому відбувається серія адаптивних змін, опосередкованих розгорнутою білковою відповіддю, яка в кінцевому підсумку може сприяти клітинній проліферації, апоптозу і аутофагії, завдяки чому пухлинні клітини набувають більш агресивних характеристик. Нещодавно встановлено, що ЕР може перешкоджати ефективності лікування хворих на рак, а саме імунотерапії, шляхом маніпулювання пухлинним мікрооточенням (Nie et al., 2021). Експериментальними дослідженнями *in vitro* на клітинах раку сечового міхура, які обробляли індукторами стресу ЕР, що знаходяться на перехресті, пов'язаному як з ядром, так і з цитоскелетом, показано, що інгібування полімеризації актину цитохалазином D сприяло поширенню ЕР до периферії клітини та супроводжувалось збільшенням клітинної жорсткості (модуля Юнга) у цитоплазматичному відділі. Зазначається, що зменшення ЕР у напрямку ядра асоціювалось із збільшенням жорсткості в ядерній та перинуклеарній зонах (Gruber et al., 2023; Pirez-Dominguez et al., 2023).

Як відомо, різноманітні міжклітинні функції здійснюються завдяки динамічній взаємодії клітинних органел. Перш за все, це загально визнана вісь ЕР-мітохондріальна система. Встановлено, що більшість білків у ділянках контакту між ЕР та мітохондріями, які названі як мітохондрія-асоційовані з ЕР мембранами (MAMs), є життєво важливими для внутрішньоклітинного функціонування. Зазначено, що білки MAMs беруть участь у регуляції кальцієвого гомеостазу, ліпідного обміну і пов'язані з динамікою мітохондрій, а також внутрішньоклітинними стресовими факторами — окислювальним стресом та розгорнутою реакцією білка. Доведено, що широка участь їх у клітинному гомеоста-

зі викликає зміни в ЕР-мітохондріальній осі і тому вважається одним з етіологічних факторів розвитку пухлин (Fu et al., 2020; Abrisch et al., 2020; Katona et al., 2022; Wu et al., 2023; Zhang et al., 2023; An et al., 2024).

Вирішальне значення у виникненні злоякісного росту надається окислювальному стресу, який характеризується утворенням АФК у клітинах, впливаючи на геномну стабільність і сигнальні шляхи в мікрооточенні пухлини. Підвищені рівні АФК порушують клітинний гомеостаз, сприяють втраті нормальних функцій клітин і пов'язані з виникненням та прогресуванням різних типів раку. Встановлені сигнальні шляхи, які знаходяться під впливом окислювального стресу та здатні ініціювати канцерогенез. Такими шляхами є — p53, Keap1-NRF2, RB1, p21, APC та гени-супресори пухлин. Порушення регуляції цих шляхів може призвести до неконтрольованого росту клітин, порушення механізмів відновлення ДНК та запобігання загибелі клітин, що є ознаками розвитку раку (Iqbal et al., 2024). Для подолання фізіологічного стресу та стресу мікросередовища, тобто окислювального стресу, гіпоксії, депривації поживних речовин, стресу ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій, а також пошкодження ДНК, пухлинні клітини перепрограмують свої сигнальні шляхи у просторовому та часовому порядку, змінюючи транскрипційні, трансляційні та пост-трансляційні механізми (Cortesi et al., 2023).

Слід зазначити, що деякі структури, зокрема цитоплазматичні стресові гранули, індукуються лише під час стресу і в комплексі з іншими змінами клітинних органел сприяють пухлинній прогресії. Встановлено, що стресові гранули, як правило, складаються із факторів ініціації трансляції, рибосом 40S, РНК-зв'язуючих білків і полі(А) + мРНК. Таким чином, вони являють собою важливий компартмент для зберігання мРНК і регуляції їх трансляції. Основними стресорами, на які клітина реагує утворенням стресових гранул, є окислювальний стрес, вплив токсичності, вірусні інфекції, виснаження поживних речовин і опромінення. Реакція клітин на ці стресори полягає у перериванні нормальної трансляції білка, що обумовлює їх злоякісну трансформацію. Модель тривалого голодування поживними речовинами, як хронічного

стресу, в лінії клітин людини та ембріональних фібробластів миші дозволила визначити зміну складу та функцій стресових гранул. Доведено, що стресові гранули, які утворюються при хронічному голодуванні поживних речовин, не мають рибосом 40S, не відрізняються активністю в обміні своїми складовими компонентами з іншими цитоплазматичними органелами та сприяють загибелі клітин (Panas et al., 2016; Reineke et al., 2018; Hochberg-Laufer et al., 2019).

Поряд з ЕР та мітохондріями вирішальну роль у регулюванні клітинного стресу та імунітету відіграють такі клітинні органели як ліпідні краплі (LD). Ці структури містять ядро з нейтральних ліпідів — гліцеридів та стеролів, укладених в одну фосфоліпідну мембрану, відповідальну за зберігання надлишку ліпідів і забезпечення клітинною енергією. LD беруть участь у синтезі ліпідів, катаболізмі та транспортних процесах. Встановлено, що підвищена кількість LD є характерною ознакою злоякісно трансформованих клітин. Виснаження LD у пухлинних клітинах індукує апоптоз (Jin et al., 2023; Liu and Add, 2025).

Гострий та хронічний стрес — різноспрямованість наслідків в онкогенезі

Безсумнівно, постає питання щодо існування на клітинно-субклітинному рівні відмінностей проявів гострого і хронічного стресу. Багатьма дослідженнями отримані переконливі відповіді, які свідчать, що вони є і досить суттєві. Так, короткочасний, тобто гострий стрес в ЕР, викликає активацію адаптивних відповідей у вигляді каскаду сигнальних подій, відомих як відповідь розгорнутого білка Unfolded Protein Response (UPR), що призводить або до нейтралізації початкового стресу, або адаптації до нього. Зрештою, UPR стає ключовим гравцем у злоякісній трансформації клітин та розвитку пухлини, впливаючи на більшість ознак раку. У протипагу динаміці змін при гострому стресі, хронічний стрес сприяє загибелі клітин (Almanza, et al., 2018; Limia et al., 2019).

На моделі мишиної лінії пухлинних клітин Лейдига (MA-10) показано зміни на молекулярному рівні, що відбуваються під впливом гострого стресу. А саме, спостерігається активація транскрипції генів, які містять елементи реакції на стрес у своїх промоторах. Зокрема,

елементи теплового шоку (HSE), що знаходяться в промоторах генів, кодуєчих білки, які є представниками всіх субклітинних компартментів. Це дозволяє клітинам реагувати на глобальний стрес посиленням синтезу білків теплового шоку та інших молекулярних шаперонів. Крім того, клітини можуть реагувати на стрес у спосіб, характерний для окремих органел. Так, у відповідь на легкі або короточасні тригери стресу активується стрес ЕР або UPR, індукуючи експресію широкого спектру генів, залучених у функціонування ЕР. При гострому стресі або гормональній стимуляції в цитоплазмі синтезується стероїдний гострий регуляторний білок (StAR). Навпаки, сильний або тривалий стрес сприяє активації проапоптозного модуля, що призводить до загибелі клітин (Prasad et al., 2016).

Слід наголосити, що субклітинні органели: ЕР, апарат Гольджі, лізосоми та мітохондрії, служать ключовими центрами, які зв'язують зміни рівнів метаболітів із клітинними відповідями на стрес. Ця роль координується молекулярними механізмами, пов'язаними з ліпідними мембранами органел, які сприймають коливання специфічних метаболітів і активують відповідні сигнальні та ефекторні молекули. Також встановлено, що безмембранні органели, зокрема ядрце і стресові гранули, також залучені до метаболічної реакції на стрес (Sekine et al., 2021).

Як було вже зазначено, на протипагу проявам прогресії пухлини внаслідок дії гострого клітинного стресу, може спрацювати програма апоптозу, викликана хронічним впливом цього чинника, яка веде до демонтажу клітини із дезорганізацією структури ядра, а також зміни будови і розподілу інших органел, включаючи морфологічні характеристики мітохондрій, лізосом, ЕР та апарату Гольджі. Показано, що апоптотичні клітини трансформують свій цитоскелет із фрагментацією пучків мікрофіламентів. Це підтверджено імуноцитохімічним виявленням актину та тубуліну і перетворенням цитоскелетних ниток у кортикальне кільце. Зрештою, тубуліновий цитоскелет реорганізується в товсті пучки, а актинові мікрофіламенти також утворюють пучки, які поступово стають товстими, особливо на периферії клітини. В апоптичних клітинах спостерігаються

помітні зміни в організації вакуолярної системи ЕР, при цьому він набряклий і значно збільшений. Апарат Гольджі в умовах апоптозу зазнає морфологічних і функціональних змін, включаючи фрагментацію, набряк і розширення. У процесі апоптозу лізосоми не задіяні як цілі органели, але їх ферментативний вміст (протеази, такі як катепсина) відіграє вирішальну деградаційну функцію, відповідаючи за деградацію білка. У той же час, ключовим етапом активації функції лізосом в апоптозі є дестабілізація лізосомальних мембран. Структурні зміни, що відбуваються в мітохондріях під час апоптозу, призводять до функціональних змін, кульмінацією яких є вивільнення мітохондріальних білків, включаючи цитохром С, ендонуклеазу G, серинову протеазу HtrA2, також відому як Omi, Smaс (другий мітохондріальний активатор каспаз). Шлях мітохондріального стресу тягне за собою втрату трансмембранного потенціалу та вивільнення в цитоплазму проапоптичних факторів, зокрема цитохрому С і фактору індукції апоптозу (AIF), таким чином сприяючи утворенню апоптосом. Наголошується на тому, що вище зазначені органели зазвичай або переміщуються, або деградують під час апоптозу незалежно від апоптогенного стресора та типу клітин, які задіяні у цьому процесі (Bottone et al., 2013).

Отже, на клітинному рівні дія різних за тривалістю стресів призводить до діаметрально протилежних за спрямованістю реакцій, а саме: адаптивно-приспосувально-відновлювальних внаслідок гострого стресу, що забезпечують виживання і пухлинну прогресію, зокрема метастатичний потенціал, та деструктивно-руйнівних із загибеллю клітин під впливом хронічного стресу.

Висновки

Зрештою, наведені в літературі дані експериментальних розробок та *ex vivo* доводять, що вплив різних за походженням стресових факторів ініціює клітинний стрес, який при тривалій дії може сприяти розвитку злоякісних новоутворень або прогресії пухлинного процесу при вже існуючій онкологічній патології. Показано, що клітинного стресу зазнають такі внутрішньоклітинні структури як цитоплазма, ядро, ядрце, а також важливі для метаболі-

му клітини субклітинні органели, зокрема мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум, з якими пов'язані процеси проліферації, інвазії, міграції клітин, а отже метастатична прогресія. Проявами дії стресових факторів на структурно-функціональні зміни у клітинах та їх органели є пошкодження ДНК, утворення розгорнутого білка, мітохондріального сигнального стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму, проліферації або елімінації пошкоджених клітин. Різні за тривалістю дії стресорні фактори в умовах клітинного стресу викликають різноспрямовані реакції пухлинних клітин: при гострому стресі – ініціацію посилення процесів проліферації, інвазії та метастазування, притаманних агресивному фенотипу пухлин; під впливом хронічного стресу відбуваються глибокі структурно-функціональні порушення, фіналом яких є загибель клітин – апоптоз. Отже, структурно-функціональні та молекулярно-біологічні зміни на клітинному та субклітинному рівнях, що відбуваються внаслідок клітинного стресу, необхідно, з одного боку, враховувати як можливі мішені при розробці методів таргетної хіміотерапії, з іншого – при плануванні засобів профілактики виникнення злоякісних новоутворень.

Дотримання етичних стандартів. Ця стаття не містить будь-яких досліджень з використанням людей і тварин як об'єктів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

Фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини» (№ держреєстрації 0125U000655).

INTEGRATED MANIFESTATIONS OF CELLULAR STRESS AS A TRIGGER OF TUMOR PROGRESSION

V.F. Chekhun, N.Yu. Lukianova,
L.M. Kunska, L.A. Naleskina

R.E. Kavetsky Institute Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, National Academy
Sciences of Ukraine, Kyiv 03022, Ukraine

E-mail: chekhun@onconet.kiev.ua,
nataluk10@gmail.com, luba110@ukr.net,
Naleskina@ukr.net

In recent decades, the efforts of specialists in different fields of medicine have been aimed at determining the role of stress in the onset of cancer and subsequent tumor progression due to the invasive migration of malignancy transformed cells and the formation of metastasis. Merely subjective assertions about the existence of a connection between the malignant process development and the action of the factors, capable of triggering malignant transformation of cells, are insufficient. At present, the results obtained in the *in vitro* and *in vivo* studies or confirmed by numerous clinical observations *ex vivo* are considered to be evidential. The review raises questions about the manifestations of stress on the cellular level, which is deemed to be a trigger of tumor progression. It was demonstrated that cellular stress covers a wide range of intracellular structural and functional changes and molecular transformations that occur in cells in response to stressful environmental factors, including mechanical damage, extreme temperatures, impact of trauma, hypoxia, oxidative stress, and some viral infections. The mechanisms by which intracellular impairments promote malignant growth and progression of neoplasms with different histogenesis were characterized. In particular, these include DNA damage, the formation of disordered proteins, mitochondrial signaling stress, the stress of the endoplasmic reticulum, and the proliferation or elimination of damaged cells. It was shown that cells may react to stress in different ways, from the activation of survival modes to the initiation of cellular death. Therefore, the structural, functional, and molecular biological changes on the cellular and subcellular levels that occur due to the cellular stress should be considered as possible targets in the elaboration of the methods of target chemotherapy, on the one hand, and in planning the means of preventing the occurrence of malignant neoplasms, on the other hand.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abrisch, R.G., Gumbin, S.C., Wisniewski, B.T., Lackner, L.L. and Voeltz, G.K., Fission and fusion machineries converge at ER contact sites to regulate mitochondrial morphology, *J. Cell Biol.*, 2020, vol. 219. <https://doi.org/10.1083/jcb.201911122>
- Almanza, A., Carlesso, A., Chintia C., et al., Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications, *FEBS J.*, 2018. <https://doi.org/10.1111/febs.14608>
- An, G., Park, J., Song, J., et al., Relevance of the endoplasmic reticulum-mitochondria axis in cancer diagnosis and therapy, *Exp. Mol. Med.*, 2024, vol. 56, pp. 40–50. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01137-3>
- Antonangeli, F., Grimsholm, O., Rossi, M.N., Velotti, F., Editorial: Cellular Stress and Inflammation: How

- the Immune System Drives Tissue Homeostasis, *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 668876. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668876>
- Bottone, M.G., Santin, G., Aredia, F. et al., Morphological Features of Organelles during Apoptosis: An Overview, *Cells*, 2013, vol. 2, pp. 294–305. <https://doi.org/10.3390/cells2020294>
- Cai, W., Sun, X., Jin, F., Xiao, D., Li, H., Sun, H., et al., PERK-eIF2 α -ERK1/2 axis drives mesenchymal-endothelial transition of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer, *Cancer Lett.*, 2021, vol. 515, pp. 86–95. <http://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.05.021>
- Chen, X., and Cubillos-Ruiz, J.R., Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its micro-environment, *Nat. Rev. Cancer.*, 2021, vol. 21, pp. 71–88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
- Cortesi, M., Rossino, G., Chakrabarty, A., and Rossi, D., Tumor adaptation to cellular stresses: mechanisms, biomarkers and therapeutic opportunities, *Front. Med. (Lausanne)*, 2023, vol. 10, pp. 1268976. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1268976>
- Denais, C.M., Gilbert, R.M., Isermann, P., et al., Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration, *Science*, 2016, vol. 352, pp. 353–358. <https://doi.org/10.1126/science.aad7297>
- DuFort, Ch.C., Paszek, M.J., and Weaver, V.M., Balancing forces: architectural control of mechanotransduction, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2011, vol. 12, pp. 308–319. <https://doi.org/10.1038/nrm3112>
- Fan, F., Liu, F., Shen, P., Tao, L., Zhang, H., and Wu, H., Salvianolic acid B, a new type I IRE1 kinase inhibitor, abrogates AngII-induced angiogenesis by interacting with IRE1 in its active conformation, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2023, vol. 50, pp. 82–95. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13726>
- Farhad, H.A., An overview of Stress in cellular and molecular levels and the importance of studying responses to stresses in biology, *Res. J. Biotechnol.*, 2021, vol. 16, pp. 258–282. https://www.researchgate.net/publication/350344839_An_overview_of_Stress_in_cellular_and_molecular_levels_and_the_importance_of_studying_responses_to_stresses_in_biology#full-text
- Fernandez, M.K., Sinha, M., Zidan, M., and Renz, M., Nuclear actin filaments – a historical perspective, *Nucleus*, 2024, vol. 15, pp. 2320656. <https://doi.org/10.1080/19491034.2024.2320656>
- Fu, Y., Zou, T., and Shen, X., Lipid metabolism in cancer progression and therapeutic strategies, *Med Comm.*, 2020, vol. 2, pp. 27–59. <http://doi.org/10.1002/mco2.27>
- Fulda, S., Gorman, A.M., Hori, O., and Samali, A., Cellular Stress Responses, *Cell. Survival. and Cell. Death.*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/214074>
- Gao, Z.W., Wang, H.P., Lin, F., Wang, X., Long, M., Zhang, H.Z. and Dong K., CD73 promotes proliferation and migration of human cervical cancer cells independent of its enzyme activity, *BMC Cancer*, 2017, vol. 17, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3128-5>
- Gruber, L., Jobst, M., Kiss, E., et al., Intracellular remodeling associated with endoplasmic reticulum stress modifies biomechanical compliance of bladder cells, *Cell Commun. Signal*, 2023, vol. 21, pp. 307. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01295-x>
- Halász, H., Szatmári, Z., Kovács, K., et al., Changes of Ex Vivo Cervical Epithelial Cells Due to Electroporation with JMY, *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, pp. 16863. <https://doi.org/10.3390/ijms242316863>
- Harry, J.A., and Ormiston, M.L., Novel Pathways for Targeting Tumor Angiogenesis in Metastatic Breast Cancer, *Front. Oncol.*, 2021, vol. 11, pp. 772305. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772305>
- Heo, S-J, Driscoll, T.P., Thorpe, S.D., et al., Differentiation alters stem cell nuclear architecture, mechanics, and mechano-sensitivity, *Elife*, 2016, vol. 30, pp. e18207. <https://doi.org/10.7554/eLife.18207>
- Hochberg-Laufer, H., Schwed-Gross, A., Neugebauer, K.M., and Shav-Tal, Ya., Uncoupling of nucleo-cytoplasmic RNA export and localization during stress, *Nucl. Acids Res.*, 2019, vol. 47, pp. 4778–4797. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz168>
- Iqbal, M.J., Kabeer, A., Abbas, Z. et al., Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer, *Cell Commun. Signal*, 2024, vol. 22, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>
- Isah, T., Stress and defense responses in plant secondary metabolites production, *Biolog. Res.*, 2019, vol. 52, pp. 39. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0246-3>
- Jaeger, F.F., Almeida, J.A., Krull, C.M., et al., Nucleoli in epithelial cell collectives respond to tumorigenic, spatial, and mechanical cues, *Mol. Biol. Cell.*, 2022, vol. 33. <https://doi.org/10.1091/mbc.E22-02-0070>
- Jin, Y., Tan, Y., Wu, J., and Ren, Z., Lipid droplets: a cellular organelle vital in cancer cells, *Cell Death Discovery*, 2023, vol. 9, Article number: 254. <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01493-z>
- Katona, M., Bartyk, Á., Nichtova, Z., et al., Capture at the ER-mitochondrial contacts licenses IP(3) receptors to stimulate local Ca(2+) transfer and oxidative metabolism, *Nat. Commun.*, 2022, vol. 13, p. 6779. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34365-8>
- Kim, K.H., and Lee, Ch.B., Socialized mitochondria: mitonuclear crosstalk in stress, *Exp. Mol. Med.*, 2024, vol. 56, pp. 1033–1042. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01211-4>

- Kim, T., Han, S., Chun, Y., Yang, H., Min, H., Jeon, S.Y., Kim, J., Moon, H.-G., and Lee, D., Comparative Characterization of 3D Chromatin Organization in Triple-Negative Breast Cancers, *Exp. Mol. Med.*, 2022, vol. 54, pp. 585–600. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00768-2>
- Lafontaine, D.L.J., Riback, J.A., Bascetin, R., and Brangwynne, C.P., The nucleolus as a multiphase liquid condensate, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2021, vol. 22, pp. 165–182. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0272-6>
- Latonen, L., Phase-to-Phase With Nucleoli – Stress Responses, Protein Aggregation and Novel Roles of RNA, *Front. Cell. Neurosci.*, 2019, vol. 26, pp. 151. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00151>
- Lechuga, S., and Ivanov, A.I., Actin cytoskeleton dynamics during mucosal inflammation: A view from broken epithelial barriers, *Curr. Opin. Physiol.*, 2021, vol. 19, pp. 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.06.012>
- Lewinska, A., Bednarz, D., Adamczyk-Grochala J., and Wnuk, M., Phytochemical-induced nucleolar stress results in the inhibition of breast cancer cell proliferation, *Redox Biology*, 2017, vol. 12, pp. 469–482. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.014>
- Limia, C.M., Sauzay, C., Urra, H., et al., Emerging Roles of the Endoplasmic Reticulum Associated Unfolded Protein Response in Cancer Cell Migration and Invasion, *Cancers*, 2019, vol. 11, pp. 631. <https://doi.org/10.3390/cancers11050631>
- Lindstrum, M.S., Jurada, D., Bursac, S., Orsolic, I., Bartek, J., and Volarevic, S., Nucleolus as an emerging hub in maintenance of genome stability and cancer pathogenesis, *Oncogene*, 2018, vol. 37, pp. 2351–2366. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0121-z>
- Liu, J., and Add, Y.A., Tools to Dissect Lipid Droplet Regulation, Players, and Mechanisms, *ACS Chemical Biology*, 2025, vol. 20, pp. 539–552. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.4c00835>
- Liu, X., Zhang X., Zhao, L., Long, J., Feng, Z., Su, J., Gao, F., and Liu, J., Mitochondria as a sensor, a central hub and a biological clock in psychological stress-accelerated aging, *Ageing. Res. Rev.*, 2024, vol. 93, pp. 102145. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102145>
- Lu, H., Wang, X., Li, M., Ji, D., Liang, D., Liang, C., Liu, Y., Zhang, Z., Cao, Y., and Zou, W., Mitochondrial Unfolded Protein Response and Integrated Stress Response as Promising Therapeutic Targets for Mitochondrial Diseases, *Cells*, 2022, vol. 12, pp. 20. <https://doi.org/10.3390/cells12010020>
- Maeshima, K., Iida, S., and Tamura, S., Physical Nature of Chromatin in the Nucleus, *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.*, 2021, vol. 13, pp. a040675. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040675>
- Miller, B., Kim, S.J., Kumagai, H., Yen, K. and Cohen, P., Mitochondria-derived peptides in aging and healthspan, *J. Clin. Invest.*, 2022, vol. 132, pp. e158449. <https://doi.org/10.1172/JCI158449>
- Molines, A.T., Lemiere, J., Goshima, G., and Chang, F., Effect of Cytoplasm Concentration on Cytoskeleton Dynamics, *Biophysical J.*, 2010, vol. 118, pp. 351a. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.11.2022>
- Nakagawa, K., Lokugamage, G., and Makino, S., Viral and Cellular mRNA Translation in Coronavirus-Infected Cells, *Advan. Virus Res. Coronavir.*, 2016, vol. 96, pp. 165–192. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.001>
- Nie, Zh., Chen, M., Wen, X., et al., Endoplasmic Reticulum Stress and Tumor Microenvironment in Bladder Cancer: The Missing Link, *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2021, vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683940>
- Northcott, J.M., Dean, I.S., Mouw, J.K., and Weaver, V.M., Feeling Stress: The Mechanics of Cancer Progression and Aggression, *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2018, vol. 6. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00017>
- Obr, A.E., Kumar, S., Chang, Y-J., Bulatowicz, J.J., Barnes, B.J., Birge, R.B., Lazzarino, D.A., Gallagher, E., LeRoith, D., and Wood, T.L., Insulin-like growth factor receptor signaling in breast tumor epithelium protects cells from endoplasmic reticulum stress and regulates the tumor microenvironment, *Breast Cancer Research*, 2018, vol. 20, Article number: 138. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-018-1063-2>
- Orsolic, I., Jurada, D., Pullen, N., et al., The relationship between the nucleolus and cancer: Current evidence and emerging paradigms, *Semin. Cancer Biol.*, 2016, vol. 37, pp. 36–50. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.12.004>
- Palumbieri, M.D., Merigliano, C., Gonzalez-Acosta, D., et al., Nuclear actin polymerization rapidly mediates replication fork remodeling upon stress by limiting PrimPol activity, *Nat. Commun.*, 2023, vol. 14, pp. 7819. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43183-5>
- Panas, M.D., Ivanov, P., and Anderson, P., Mechanistic insights into mammalian stress granule dynamics, *J. Cell. Biol.*, 2016, vol. 215, pp. 313–323. <https://doi.org/10.1083/jcb.201609081>
- Pérez-Domínguez, S., Kulkarni, S.G., Pabijan, J., et al., Reliable, standardized measurements for cell mechanical properties, *Nanoscale*, 2023, vol. 15, pp. 16371–16380. <https://doi.org/10.1039/d3nr02034g>
- Pianese, G., Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms, Jena, Germany: G. Fischer, 1896. <https://wellcomecollection.org/works/wb835qxp>
- Poljšak, B., Milisav, I., Clinical implications of cellular stress responses, *Bosn. J. Basic. Med. Sci.*, 2012,

- vol. 12, pp. 122–126. <https://doi.org/10.17305/bjbs.2012.2510>
- Prasad, M., Walker, A.N., Kaur, J., et al., Endoplasmic Reticulum Stress Enhances Mitochondrial Metabolic Activity in Mammalian Adrenals and Gonads, *Mol. Cell. Biol.*, 2016, vol. 36, pp. 3058–3074. <https://doi.org/10.1128/MCB.00411-16>
- Pundel, O.J., Blowes, L.M., and Connelly, J.T., Extracellular Adhesive Cues Physically Define Nucleolar Structure and Function, *Adv. Sci. (Weinh.)*, 2022, vol. 9, pp. e2105545. <https://doi.org/10.1002/adv.202105545>
- Reineke, L.C., Cheema, S.A., Dubrulle, J., and Neilson, J.R., Chronic starvation induces noncanonical pro-death stress granules, *J. Cell. Sci.*, 2018, vol. 131, pp. jcs220244. <https://doi.org/10.1242/jcs.220244>
- Sakaguchi, M., Kitaguchi, D., Morinami, S., Kurashiki, Y., Hashida, H., Miyata, S., Yamaguchi, M., Sakai, M., Murata, N., and Tanaka, S., Berberine-induced nucleolar stress response in a human breast cancer cell line, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, vol. 528, pp. 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.020>
- Schneider, E., Rissiek, A., Winzer, R., Puig, B., Rissiek, B., Haag, F., Mittrücker, H.W., Magnus, T. and Tolosa E., Generation and Function of Non-cell-bound CD73 in Inflammation, *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 1729. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01729>
- Sehgal, P., and Chaturvedi, P., Chromatin and Cancer: Implications of Disrupted Chromatin Organization in Tumorigenesis and Its Diversification, *Cancers*, 2023, vol. 15, pp. 466. <https://doi.org/10.3390/cancers15020466>
- Sekine, Y., Houston, R., and Sekine, S., Cellular metabolic stress responses via organelles, *Experimental Cell Research*, 2021, vol. 400, pp. 112515. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112515>
- Siklos, M., and Kubicek, S., Therapeutic Targeting of Chromatin: Status and Opportunities, *FEBS J.*, 2022, vol. 289, pp. 1276–1301. <https://doi.org/10.1111/febs.15966>
- Stephens A.D., Liu, P.Z., Kandula, W., et al., Physicochemical mechanotransduction alters nuclear shape and mechanics via heterochromatin formation, *Mol. Biol. Cell.*, 2019, vol. 30, pp. 2320–2330. <https://doi.org/10.1091/mbc.E19-05-0286>
- Stephens, P.J., Greenman, C.D., Fu, B., et al., Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development, *Cell*, 2011, vol. 144, pp. 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.055>
- Strom, A.R., Biggs, R.J., Banigan, E.J., Wang, X., Chiu, K., Herman, C., Collado, J., Yue, F., Politz, J.C.R., Tait, L.J., et al., Hplα Is a Chromatin Crosslinker That Controls Nuclear and Mitotic Chromosome Mechanics, *Elife*, 2021, vol. 10, pp. 1–30. <https://doi.org/10.7554/eLife.63972>
- Terzoudi, G.I., Karakosta, M., Pantelias, A., et al., Stress induced by premature chromatin condensation triggers chromosome shattering and chromothripsis at DNA sites still replicating in micronuclei or multinucleate cells when primary nuclei enter mitosis, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2015, vol. 793, pp. 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.07.014>
- Vilarrasa-Blasi, R., Soler-Vila, P., Verdaguer-Dot, N., Russicol N., Di Stefano, M., Chapaprieta, V., Clot, G., Farabella, I., Cuscy, P., Kulis, M., et al., Dynamics of Genome Architecture and Chromatin Function during Human B Cell Differentiation and Neoplastic Transformation, *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, pp. 651. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20849-y>
- Wang, A., Kolhe, J.A., Gioacchini, N., et al., Mechanism of long-range chromosome motion triggered by gene activation, *Dev. Cell.*, 2020, vol. 52, pp. 309–320 e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.12.007>
- Wang, F., Zhang, D., Zhang, D., Li, P., and Gao, Y., Mitochondrial protein translation: emerging roles and clinical significance in disease, *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2021, vol. 9, pp. 675465. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.675465>
- Wang, Z.-H., Chen, L., Li, W., et al., Mitochondria transfer and transplantation in human health and diseases. *Mitochondrion*, 2022, vol. 65, pp. 80–87. <http://doi.org/10.1016/j.mito.2022.05.002>
- Weeks, S.E., Metge, B.J., and Samant, R.S., The nucleolus: a central response hub for the stressors that drive cancer progression, *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2019, vol. 76, pp. 4511–4524. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03231-0>
- Wei, M., Fan, X., Ding, M., et al., Nuclear actin regulates inducible transcription by enhancing RNA polymerase II clustering, *Sci. Adv.*, 2020, vol. 6, pp. eaay6515. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay6515>
- Welch, W.I., and Suhan, J.P., Morphological study of the mammalian stress response: characterization of changes in cytoplasmic organelles, cytoskeleton, and nucleoli, and appearance of intranuclear actin filaments in rat fibroblasts after heat-shock treatment, *J. Cell. Biol.*, 1985, vol. 101, pp. 1198–1211. <https://doi.org/10.1083/jcb.101.4.1198>
- Wu, H., Chen, W., Chen, Z., Li, X., and Wang, M., Novel tumor therapy strategies targeting endoplasmic reticulum-mitochondria signal pathways, *Ageing Res. Rev.*, 2023, vol. 88, pp. 101951. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101951>
- Zarrella, S., Miranda, M.R., Covelli, V., Restivo, I., No-

- vi, S., Pepe, G., Tesoriere, L., Rodriguez, M., Bertamino, A., Campiglia, P., Tecce, M.F., and Vestuto, V., Endoplasmic Reticulum Stress and Its Role in Metabolic Reprogramming of Cancer, *Metabolites*, 2025, vol. 15, pp. 221. <https://doi.org/10.3390/metabo15040221>
- Zhang, W., Shi, Yi., Oyang, L., et al., Endoplasmic reticulum stress-a key guardian in cancer, *Cell Death. Discov.*, 2024, vol. 10, pp. 343. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02110-3>
- Zhang, Y., Yao, J., Zhang, M., Wang, Y. and Shi, X., Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs): possible therapeutic targets in heart failure, 2023, vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1083935>
- Zhang, Y-G., Niu, J-T., Wu, H-W., et al., Actin-Binding Proteins as Potential Biomarkers for Chronic Inflammation-Induced Cancer Diagnosis and Therapy, *Anal. Cell. Pathol.*, 2021 vol. 2021, pp. 6692811. <https://doi.org/10.1155/2021/6692811>
- Надійшла в редакцію 20.02.2025
Після доопрацювання 17.03.2025
Прийнята до друку 18.07.2025