

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-3-17-24>

Адгезионная концепция в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 1)

О.А. Бочарова¹, В.Б. Матвеев¹, Е.В. Бочаров¹, Р.В. Карпова¹, В.Г. Кучеряну²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Ольга Алексеевна Бочарова imufarm@rambler.ru

Цель обзора – представление концепции о том, что ключевым механизмом опухолевого процесса является нарушение адгезионных взаимодействий с участием местных и центральных механизмов. В первой его части рассматриваются местные особенности адгезионной дисрегуляции. Недостаточность экспрессии гистоспецифических молекул адгезии, возникающая в результате стрессорного воздействия или генетической мутации, вызывает повреждение важного механизма противоопухолевой защиты ткани, нарушая процессы пролиферации и дифференцировки. Дефицит гистонеспецифических молекул гомотипической адгезии, возникающий намного позже, усугубляет нарушения. Это приводит, во-первых, к снижению экспрессии лигандов семейства β_2 -лейкоцитарных интегринов (LFA-1, Mac-1) на поверхности эффекторов иммунитета, а во-вторых – к усилению на опухолевых клетках экспрессии молекул адгезии к субстрату – антигенов поздней активации VLA (very late activation) семейства β_1 -интегринов. Первое ограничивает взаимодействие молекул семейства ICAM с их контррецепторами из семейства β_2 -интегринов, снижая элиминацию клеток-мишеней эффекторами иммунитета, что вносит вклад в экранирование опухоли от противоопухолевого надзора. Второе способствует инвазии опухоли в окружающие ткани, формированию сосудов, а также ее гетеротипической адгезии с другими тканями, что еще больше стимулирует процессы пролиферации и подавление апоптоза клеток опухоли. Так, молекулы адгезии можно сравнить с птицей Феникс: исчезая в начале процесса (между «родными» клетками), они в новом качестве возникают вновь (усиливая адгезию к чужим клеткам), наращивая тоталитаризм опухоли. Следует учесть, что клетки опухоли из-за адгезионной дисрегуляции «изолируются от общества», теряют свою дифференцировку, утрачивая свою зрелость и «впадая в детство», будучи не в состоянии осуществлять специфические, «взрослые» функции. Поэтому онкозаболевание можно рассматривать как проявление старения отдельных клеток.

Активизация антистрессорных, эндогенных геропротекторных механизмов, в основе которой лежит коррекция адгезионных механизмов, может быть эффективна для предупреждения и сдерживания онкологического процесса.

Ключевые слова: клеточная адгезия, опухоль, канцерогенез, интегрины, метастазирование, иммунитет, хронический стресс, старение, дофамин

Для цитирования: Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Бочаров Е.В. и др. Адгезионная концепция в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2021;20(3):17–24. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-17-24.

Adhesion concept in cancer biology: local and central mechanisms (part 1)

Olga A. Bocharova¹, Vsevolod B. Matveev¹, Evgeniy V. Bocharov¹, Regina V. Karpova¹, Valerian G. Kucheryanu²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Institute of general pathology and pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Contacts: Olga Alekseevna Bocharova imufarm@rambler.ru

The review presents the concept the key mechanism of the tumor process is a violation of adhesion interactions involving local and central mechanisms. Local features of adhesive dysregulation are demonstrated in the first

part. The lack of histospecific adhesion molecules expression resulting from stress or genetic mutation damages an important mechanism of antitumor protection of the tissue disrupting the processes of proliferation and differentiation. The deficiency of histone-specific homotypic adhesion molecules which occurs later exacerbates the disorders. This leads to a decrease in the expression of leukocyte integrins (LFA-1, Mac-1) ligands of the β_2 family on the surface of immune effectors and to an increase also in the expression of adhesion molecules to the substrate-antigens VLA (very late activation) family of β_1 -integrins on tumor cells. The first restricts the interaction of ICAM family molecules with their contra-receptors from the β_2 -integrin family reducing the elimination of target cells by immune effectors which contributes to the screening of the tumor from antitumor surveillance. The second promotes the invasion of the tumor into the surrounding tissues, the formation of blood vessels as well as its heterotypic adhesion with other tissues which further stimulates the proliferation and suppression processes of tumor cells apoptosis. So, the adhesion molecules can be compared to the Phoenix bird: disappearing at the beginning of the process (between the similar cells), they reappear in a new quality (increasing adhesion to cells of other tissues), increasing the totalism of the tumor. It should be taken into account that tumor cells due to adhesion dysregulation "isolate themselves from society", lose their differentiation, their maturity and "fall into childhood", being unable to perform specific, "adult" functions. So, cancer can be considered as a manifestation of the cells aging. Therefore, the anti-stress, endogenous geroprotective mechanisms activation based on the adhesion correction can be effective for preventing and treatment the oncological process.

Key words: cell adhesion, tumor, carcinogenesis, integrins, metastasis, immunity, chronic stress, aging, dopamine

For citation: Bocharova O.A., Matveev V.B., Bocharov E.V. et al. Adhesion concept in cancer biology: local and central mechanisms (part 1). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-17-24.

Введение

Онкология располагает обширной информацией о путях возникновения, клеточно-органных и молекулярно-генетических механизмах развития рака, а также о возможностях комплексного лечения онкологических заболеваний с использованием хирургии, химиолучевой, таргетной, иммуно- и вакцинотерапии. Однако заболеваемость и смертность от рака по всему миру растет угрожающими темпами [1, 2]. Немало научной литературы посвящено серьезным опасениям по поводу достоинств циторедуктивных подходов лекарственного лечения, которое токсично и дорогостояще [3–5]. Вместе с тем на сегодняшнем этапе развития науки имеются существенные знания о различных нарушениях при опухолевом процессе (экспрессия онкогенов и цитокинов, факторы апоптоза, лекарственной резистентности, ангиогенеза, дефицит иммунореактивности и др.). В связи с этим множество выявленных особенностей опухолевой клетки пытаются использовать в качестве мишеней противоопухолевой терапии. В большинстве заявленных методов «таргетной» терапии при раке — препараты, имеющие направленность ингибиторов тех или иных, отдельных или комбинированных нарушений экспрессии белков, таких как ростовые факторы, цитокины/хемокины, молекулы рецепторов/адаптеров или ферментов (Kras, BCR, P13K, CD11, Muc, BRCA2, ALK, IL-10, IL-12, p27, p53, p70, VEGF, MAPKs, TKIs и т.д.), идентифицированных в молекулярном «цунами» опухолевых мутаций. Иными словами, за молекулярные мишени принимают мутированные компоненты гетерогенного и хаотичного «ландшафта» генома раковой клетки [6]. Однако

эти многочисленные «подробности» особенностей опухолевой клетки проблематично рассматривать в качестве мишеней противоопухолевой терапии. Это связано с тем, что они не имеют ключевого, или самостоятельного, значения при возникновении опухолевой клетки, хотя и могут срабатывать на моделях экспериментальных животных в определенных условиях и при продолжительной терапии, которая к человеку имеет иногда слабое отношение [7, 8].

Кроме того, многие ученые высказываются в пользу того, что будущее онкологической науки и противоопухолевой терапии должно лежать в области активизации защитных механизмов организма вообще и восстановления иммунологического надзора в частности. Это послужит более эффективной элиминации опухолевых клеток. Вместе с тем в 2014 г. Международное агентство по изучению рака сообщило, что глобальная война против рака не может быть выиграна одной только терапией, и рекомендовало внедрение эффективных стратегий профилактики для предотвращения онкологического кризиса [9]. Однако в данном случае смущает глобальность и неконкретность этих общих планов.

Иными словами, ни один из многочисленных вышеперечисленных факторов нельзя считать специфическим, самостоятельным, ключевым, таким, при подавлении которого можно предотвратить или остановить опухолевый процесс. В то же время слишком общие рассуждения про активизацию защитных механизмов организма не имеют четкого направления. Следовательно, с одной стороны, нет конкретного понимания того, каким образом опухолевая клетка координирует и связывает огромное

число событий, «умело» используя «предательскую» помощь своего окружения в организме хозяина для его же уничтожения. С другой стороны, в связи с этим сложно наметить превентивные и терапевтические лекарственные пути эффективного выхода из этой ситуации [10, 11].

Наш обзор посвящен адгезионной концепции опухолевого процесса, а также перспективам профилактики и противоопухолевой терапии на этом основании.

Адгезия – птица Феникс злокачественного роста

Нарушение дифференцировки клеток при потере контроля над пролиферативными процессами уже давно считают неотъемлемой чертой опухолевых клеток. Пристального внимания заслуживает тот факт, что при этом клетки опухоли утрачивают взаимодействие друг с другом, с эффекторами иммунитета и, как следствие, со всем организмом. На основании накопленных к настоящему времени результатов исследований нарушение адгезионных взаимодействий мы можем рассматривать в качестве ключевого механизма неоплазии [12, 13].

Адгезионные взаимодействия клеток в ткани-мишени могут нарушаться при мутациях. Мутагеном может быть любой стрессорный фактор: токсический, лучевой и т. п. На первом этапе происходит нарушение гомотипической адгезии между клетками ткани. Это может быть результатом потери или подавления, например, единственного аллеля (нулевой гомозиготности, или гемизиготности) гена гликопротеина – «контактина» (вероятно, из семейства кадхеринов) – в клетках ткани, генетически предрасположенной к развитию опухолей. Данный ген специфически регулирует межклеточные взаимодействия в данной ткани, ее дифференцировку, способствует сохранению постоянства клеток здоровой ткани [14]. В нормальной, устойчивой к опухолеобразованию ткани в клетках присутствуют оба аллеля «контактина». Соответственно, повредить клетку по этому признаку сложнее [15]. Содержание «контактина» при этом максимально в период завершения дифференцировки и перехода к активному функционированию данной ткани, однако с возрастом, в процессе старения оно снижается [16].

Ослабление адгезионных контактов между клетками связано с дефицитом, в первую очередь, гистоспецифических, а затем и гистонеспецифических (например, из семейства ICAM сверхсемейства иммуноглобулинов) молекул гомотипической адгезии [17–19]. Недостаточность гистоспецифических молекул адгезии повреждает, вероятно, важный механизм противоопухолевой защиты в ткани, нарушая регуляцию процессов пролиферации и дифференци-

ровки [14, 15, 20]. Дефицит гистонеспецифических молекул гомотипической адгезии, возникающий намного позже, усугубляет ослабление контактных взаимодействий клеток опухоли [21–23]. Это приводит, во-первых, к снижению экспрессии соответствующих лигандов из семейства β_2 -лейкоцитарных интегринов (например, LFA-1, Mac-1) на поверхности эффекторов иммунитета [24–26], а во-вторых – к усилению на мембранах опухолевых клеток экспрессии молекул адгезии к субстрату, например антигенов поздней активации VLA (very late activation) и цитоадгезинов из семейства β_1 -интегринов [27–29]. Первое ограничивает взаимодействие молекул из семейства ICAM с их контррецепторами из семейства β_2 -интегринов, снижая элиминацию клеток-мишеней, например натуральными киллерами и цитотоксическими лимфоцитами, что вносит существенный вклад в экранирование опухоли от противоопухолевого надзора [30, 31]. Второе способствует инвазии опухоли в окружающие ткани, формированию ее сосудистой сети (путем усиления экспрессии, например, молекул VCAM), а также ее гетеротипической адгезии с другими тканями, что еще в большей степени индуцирует процессы пролиферации и еще большее подавление апоптоза. Вместе с тем по линии обратной связи поддерживается дополнительное разобщение клеток опухоли, что может привести к образованию разрозненных метастатических клеток, например в асцитической жидкости [32–34]. Таким образом, возникают метастазы, которые при усилении адгезионной дисрегуляции усугубляют ускользание опухоли от иммунологического надзора и контроля пролиферации, беспрепятственно захватывая новые питающие их субстраты – подлежащие и другие ткани, что в конечном итоге приводит к гибели организма.

Следовательно, нарушение адгезивных взаимодействий в ткани-мишени создает сначала местные, а потом и общие условия для развития новообразования. Иными словами, дефицит гистоспецифического адгезионного фактора на начальных этапах развития неоплазии, запуская каскад патологических реакций, приводит к более сложным нарушениям адгезии, которые, в свою очередь, являются критическими для «тоталитарного» поведения опухоли. В самом деле, молекулы адгезии при опухолевом росте можно сравнить с птицей Феникс: исчезая в начале процесса (между «родными клетками»), они в новом качестве возникают вновь (усиливая адгезию к чужим клеткам), изошренно наращивая «оккупацию» органов и тканей организма раковыми клетками [27]. Поэтому, согласно выдвигаемой гипотезе, нарушение адгезивных взаимодействий между клетками играет роль ключевого звена опухолевого процесса, так как обеспечивает основные свойства опухоли: подавление контроля пролиферации в ткани,

анаплазию, инвазию, метастазирование и ускользание от иммунологического надзора [12].

Справедливость выдвигаемой концепции

В защиту предлагаемой гипотезы можно привести следующие доводы. Во-первых, сложно найти какой-либо другой фактор (экспрессия онкогенов, процессы апоптоза, рецепция факторов роста, активность ферментов и др.), нарушение которого объясняло бы все этапы канцерогенеза. Во-вторых, опираясь на эту гипотезу, можно объяснить развитие опухоли, как правило, в одном органе и различное поведение метастазирования для опухолей разных локализаций (в связи с существованием индивидуального β_1 -интегринового профиля в виде комбинаторно различных комбинаций молекул VLA) [35, 36]. Поэтому некоторые авторы расценивают экспрессию молекул VLA-интегринов в качестве наиболее важного (по сравнению с комплексом других используемых параметров — клинических, гистологических, биохимических и др.) маркера для прогноза опухолевого процесса [37]. В-третьих, снижение уровня адгезионных взаимодействий между клетками в ткани является специфическим свойством именно опухолевого процесса (патологии с увеличением клеточной массы ткани). При патологических процессах с потерей клеточной массы органа, таких как воспаление, деструктивные процессы, отмечается усиление межклеточной адгезии и, соответственно, повышение в ответ на медиаторы воспаления (провоспалительные цитокины, гормоны, клеточный стресс, инфекции) экспрессии молекул ICAM-1, ICAM-2, LFA-1, LFA-3, Mac-1. С этим связаны увеличение хелперно-супрессорного ($CD4^+/CD8^+$) соотношения, активация натуральных киллеров, моноцитов, нейтрофилов [38–40]. Подавление высокого уровня экспрессии этих молекул с использованием моноклональных антител, а также глюкокортикоидов и кортикостероидов приводит к лечебному эффекту, который выражается в снижении воспалительной реакции [41, 42]. В случаях регрессии злокачественной опухоли на мембранах ее клеток определена повышенная экспрессия, например, ICAM-1 при множественной инфильтрации опухоли лейкоцитами, в том числе цитотоксическими Т-лимфоцитами [43–45].

Эволюционная база концепции

Справедливость данной концепции может быть также подтверждена эволюционной взаимосвязью молекул кадхеринов («контактинов», гистоспецифически опосредующих контактные взаимодействия клеток путем объединения их цитоскелетов в единые гистосистемы, что является фундаментом гисто- и органогенеза); CJM (cell junction molecules), участвующих в формировании сложных межклеточных контактов;

ICAM (гистонеспецифически участвующих в поддержании тканевой интеграции и служащих лигандами молекул лейкоцитарных β_2 -интегринов); β_1 -интегринов, обеспечивающих гетеротипическую адгезию к другим тканям; IgG; рецепторов факторов роста; белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, которые необходимы для обеспечения реакций именно клеточного иммунитета. Иммуноглобулины и другие перечисленные выше молекулы кодируются генами вариабельных и константных участков, возникшими в ходе эволюции в результате дубликации исходного предшественника, который весьма похож на ген одной из молекул кадхеринов [36, 46].

Основные функции адаптивной иммунной системы, вероятно, возникли из более древней системы клеточной адгезии, которая отвечала за регуляцию движения клеток и пространственную тканевую организацию. На регулируемых контактных взаимодействиях между клетками основываются и функции лимфоцитов. Эта регуляция, в свою очередь, зависит от специфических механизмов связывания, ведущих свое начало от древней системы клеточной адгезии [17]. Определяющую роль в поддержании высокой дифференцированности органов и тканей, а следовательно, целостности и гомеостаза организма, играют молекулы адгезии, способствующие эволюционному переходу одноклеточных организмов к многоклеточным и возникновению адаптивной иммунной системы позвоночных.

Значение концепции

Концепция о ключевой роли нарушения адгезии при развитии злокачественных новообразований имеет теоретическое и практическое значение. Во-первых, она не противоречит идее многофакторности и многоступенчатости процесса опухолеобразования. Практически все известные и существенные для канцерогенеза звенья, механизмы и факторы можно выстроить в единую систему молекулярных сигналов, изначально зависимых от адгезивных нарушений и поэтапно приводящих к поломкам адгезии нового уровня, запускающим новый виток контактных дисрегуляций.

Во-вторых, она снимает главные критические замечания в адрес теории иммунобиологического надзора Ф. Бернета, которая не объясняет несостоятельность иммунореактивности против опухолей. Так, у бестимусных мышей (nude) частота возникновения опухолей такая же, как и у обычных животных; в «забарьерных» органах (ЦНС, передняя камера глаза, семенники и др.) опухоли возникают не чаще, чем в других областях организма; во всех случаях иммунодефицита системы Т-лимфоцитов должны были бы возникать множественные поликлональные опухоли,

однако опухоли развиваются, как правило, в одной ткани, и они моноклональны; иногда малое число опухолевых клеток прививается у новых хозяев лучше, чем большее их число; при некоторых состояниях с продолжительной иммуносупрессией (лепра, саркоидоз, уремия) не наблюдается увеличения частоты развития опухолей и т. п. [37].

Наконец, с позиций выдвигаемой гипотезы можно объяснить недостаточную эффективность клинической онкологии, которая использует, с одной стороны, методы «уничтожения» самой опухоли, или циторедуктивные методы (хирургия, химиолучевая терапия), а с другой — иммуномодуляторы (интерфероны, интерлейкины) и вакцины (дендритные, «персонифицированные», точечные и др.) для усиления иммунитета против опухоли. Даже при радикальном удалении опухолевого узла оставшаяся здоровая ткань продолжает быть дефектной по адгезионному фактору и является источником возникновения опухоли в будущем. В случае нерадикальной операции при микроинвазиях и микрометастазах опухолевые клетки, лишённые «посадочных площадок» для эффекторов иммунитета, активно «цепляясь» за полноценные субстраты других органов и тканей, усиленно размножаются с прогрессирующим подавлением апоптоза, иммунореактивности и усугублением лекарственной устойчивости. Вполне понятно, почему химиопрепараты, цитокины и вакцины не могут в полной мере преодолеть эту цепь событий.

Несмотря на достижения в разработке способов лечения опухолевых заболеваний, его успешность, вероятно, лимитируется отсутствием эффективных средств, обладающих адгезиогенным действием. В ряде исследований получены обнадеживающие результаты: экспериментальная реверсия клеток рака предстательной железы с помощью молекулы адгезии C-CAM [47]. Кроме того, при использовании аденовирусного вектора, обеспечивающего трансдукцию ICAM-2 в клетки метастатического рака желудка, усиливалась адгезия и активность натуральных киллеров в отношении опухолевых клеток, результатом чего явилось подавление метастазирования [48].

Вместе с тем усиление экспрессии молекул гетеротипической адгезии лейкоцитарных интегринов LFA-1 (CD11a/CD18) и Mac-1 (CD11b/CD18) на иммунных эффекторах периферической крови мышей со спонтанными гепатокарциномами (под влиянием комплексного фитоадаптогена, который обладает адгезиогенным действием) способствовало миграции эффекторов иммунитета в опухолевые узлы. В результате выявлена инфильтрация и деструкция гепатокарцином цитотоксическими Т-лимфоцитами, экспрессирующими корцепторы CD8, CD11a, CD11b [49]. При этом достигнуто снижение частоты возникновения, размеров опухолей, а также повышение

выживаемости (на 30 %) и качества жизни животных [50].

Повышение экспрессии молекул адгезии CD54 на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта у больных лейкоплакией (как предопуховым заболеванием) при воздействии комплексного фитоадаптогена приводило к лизису патологического очага в результате активизации иммунных эффекторов. При этом на лимфоцитах крови наблюдалась усиленная экспрессия контррецептора CD54 (ICAM-1) лейкоцитарного интегрин CD11b/CD18 (Mac-1). Действительно, у пациентов с оральной лейкоплакией нормализовались показатели иммунного статуса: увеличилось общее число Т-лимфоцитов (CD3), хелперов-индукторов (CD4), возросло хелперно-супрессорное соотношение (CD4/CD8), повысилось число натуральных киллеров (CD16). Полученные данные сочетались с положительной динамикой показателей интерфероновой статус. Так, повышение уровня интерферона γ сопровождалось ростом числа натуральных киллеров, Т-хелперов-индукторов, снижением Т-супрессоров, нормализацией моноцитарного пула [51]. При этом клиническая картина выражалась в полном выздоровлении в 17 % случаев. У большинства больных (56 %) под влиянием лечения зафиксирована положительная динамика: уменьшение размеров и плотности очага гиперкератоза, активация регенераторных процессов, полная эпителизация эрозивной поверхности; отсутствие динамики — у 27 %. В группе сравнения при лечении препаратами витамина А клиническое выздоровление отмечено у 8 % больных, положительная динамика — у 27 % больных, отсутствие динамики — у 65 % [52, 53].

Усиление экспрессии лейкоцитарного интегрин CD11b при распространенном раке желудка при воздействии комплексного фитоадаптогена сочеталось со снижением уровня опухолевых маркеров, повышенного уровня гормона стресса кортизола, нормализацией иммунного, антиоксидантного статуса. Этим, вероятно, обусловлено и увеличение продолжительности жизни больных с данной патологией, которая возросла практически в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой [54, 55].

В данном случае следует подчеркнуть, что противоопухолевые эффекты получены с помощью препаратов, в состав которых входят фитоадаптогены, обладающие адгезиогенным действием [56, 57].

Кроме того, оценка уровня экспрессии адгезионных молекул может иметь диагностическое значение. Представляется перспективным определение β_1 -интегринового профиля для опухоли каждой локализации. Варианты комбинаций экспрессии разных β_1 -интегринов (VLA), очевидно, позволят улучшить возможности прогноза и диагностики, в том числе для выявления источника метастазов при неопределённом

первичном очаге опухоли. Существенное значение для профилактики и лечения метастазов может иметь поиск препаратов и воздействий, подавляющих адгезию к субстрату (например, с помощью антител или соответствующих лигандов к определенным молекулам, путем нарушения экспрессии их рецепторов с использованием генных «нокаутов» или «антисмысловой» стратегии, а также с помощью неспецифических факторов) [41, 58].

Иными словами, различные адгезионные молекулы на поверхности опухолевых клеток, обеспечивающие взаимодействие с экстрацеллюлярным матриксом и способствующие метастазированию, являются факторами прогноза прогрессии опухолей и также могут быть важными мишенями для воздействия лекарственной терапии [59, 60]. Таким образом, выдвигаемая концепция создает перспективу для поиска новых способов диагностики, профилактики и лечения опухолей.

Рак – стремительное старение клеток

Вместе с тем нельзя забывать, что в онкологической науке с ее несомненными успехами и пониманием тонких молекулярных механизмов канцерогенеза были и разочарования, связанные с несостоятельностью различных теорий, концепций и идей. В дан-

ном случае, вероятно, также не следует обольщаться, поскольку, согласно теоретическим основам обсуждаемой концепции, онкологическое заболевание можно расценивать как стремительное старение клеток ткани или органа. Клетки опухоли – это клетки, которые из-за адгезионной дисрегуляции «изолировались от общества», потеряли свою дифференцировку, утратив свою зрелость, «впали в детство», будучи не в состоянии осуществлять специфические «взрослые» функции. Поэтому онкологическое заболевание можно рассматривать как проявление старения отдельных клеток.

Заключение

Следовательно, проблему рака можно отнести к загадкам биологии развития и старения организма. Получается, что ее решение требует «бесконечных усилий». Однако в данном случае все же можно рассчитывать на некоторый шанс, который может дать регуляция эндогенных механизмов, способствующая долголетию и торможению процессов старения. Иными словами, активизация антистрессорных, эндогенных геропротекторных механизмов, в основе которой лежит коррекция адгезионных механизмов, может быть эффективна для предупреждения и сдерживания онкологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макибетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М. и др. Эпидемиология рака в мире. Современные проблемы науки и образования 2020;2:168. [Makimbetov E.K., Salihar R.I., Tumanbaev A.M. et al. Cancer epidemiology in the world. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education 2020;2:168. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29718.
2. Khatami M. Cancer statistics and concerns for safety of drugs or vaccines: increased population of drug-dependent sick society! In: Inflammation, aging and cancer. Springer, Cham, 2017. Pp. 213–260. DOI: 10.1007/978-3-319-66475-0_5.
3. Mayer R.J. Targeted therapy for advanced colorectal cancer – more is not always better. N Engl J Med 2009;360(6):623–5. DOI: 10.1056/NEJMe0809343.
4. Tol J., Koopman M., Cats A. et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360(6):563–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0808268.
5. Hensley M.L. Big costs for little gain in ovarian cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1230–2. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0489.
6. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E. et al. Cancer genome landscapes. Science 2013;339(6127):1546–58. DOI: 10.1126/science.1235122.
7. Weinberg R.A. The Biology of Cancer. New York: Garland Science Taylor and Francis Group, 2007. Pp. 479–483.
8. Khatami M. Immune surveillance in health and diseases of aging: definitions of acute and chronic inflammation [Yin and Yang]. In: Inflammation, aging and cancer. Springer, Cham, 2017. Pp. 37–89. DOI: 10.1007/978-3-319-66475-0_2.
9. Maeda H., Khatami M. Analyses of repeated failures in cancer therapy for solid tumors: poor tumor-selective drug delivery, low therapeutic efficacy and unsustainable costs. Clin Transl Med 2018;7(1):11. DOI: 10.1186/s40169-018-0185-6.
10. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. Oncogene 2003;22(42):6524–36. DOI: 10.1038/sj.onc.1206757.
11. Lambert A.W., Weinberg R.A. Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell 2017;168(4):670–91. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.037.
12. Бочарова О.А. Профилактическая онкология и фитоадаптогены. Вестник ПАМН 2009;64(7):41–5. [Bocharova O.A. Prophylactic oncology and phytoadaptation. Vestnik PAMN = Herald of the Russian Academy of Sciences 2009;64(7):41–5. (In Russ.)].
13. Wong S.H.M., Fang C.M., Chuah L.H. et al. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. Crit Rev Oncol Hematol 2018;121:11–22. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.010.
14. Бочарова О.А., Модянова Е.А. Изменение межклеточных контактов гепатоцитов в онтогенезе у мышей инбредных линий с высокой и низкой частотой спонтанных гепатом. Онтогенез 1982;13(4):427–30. [Bocharova O.A., Modjanova E.A. Changes in intercellular contacts of hepatocytes in ontogenesis in mice of inbred lines with high and low frequency of spontaneous hepatitis. Ontogenez = Ontogenesis 1982;13(4):427–30. (In Russ.)].
15. Модянова Е.А., Бочарова О.А., Маленков А.Г. Профилактическое действие контактин-кейлонов на аспонтанный канцерогенез у линейных мышей. Экспериментальная онкология 1983;5(3):39–42. [Modjanova E.A., Bocharova O.A., Malenkov A.G. Preventive effect of contactin-keylons

- on spontaneous carcinogenesis in linear mice. *Экспериментальная онкология = Experimental Oncology* 1983;5(3):39–42. (In Russ.).]
16. Petrova Y.I., Schecterson L., Gumbiner B.M. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Mol Biol Cell* 2016;27(21):3233–44. DOI: 10.1091/mbc.E16-01-0058.
 17. Edelman G.M. *Topobiology*. Sci American 1989;260(5):76–88. DOI: 10.1038/scientificamerican0589-76.
 18. Jeanes A., Gottardi C.J., Yap A.S. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene* 2008;27(55):6920–9. DOI: 10.1038/onc.2008.343.
 19. Ebnet K., Kummer D., Steinbacher T. et al. Regulation of cell polarity by cell adhesion receptors. *Semin Cell Dev Biol* 2018;81:2–12. DOI:10.1016/j.semcdb.2017.07.032.
 20. Mendonsa A.M., Na T.Y., Gumbiner B.M. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene* 2018;37(35):4769–80. DOI: 10.1038/s41388-018-0304-2.
 21. Голенков А.К., Митина Т.А., Новиков В.В. и др. Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50-ICAM-3), апоптоза (sCD95) и sHLA I класса при лимфопролиферативных заболеваниях. *Российский биотерапевтический журнал* 2002;1(1):60–4. [Golenkov A.K., Mitina T.A., Novikov V.B. et al. Clinical significance of soluble adhesion molecules (cd50-ICAM-3), apoptosis (cd95), and class I HLA in lymphoproliferative diseases. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2002;1(1):60–4. (In Russ.).]
 22. Shirai A., Furukawa M., Yoshizaki T. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003;113(11):1955–60. DOI: 10.1097/00005537-200311000-00019.
 23. Spizzo G., Went P., Dirnhofer S. et al. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):483–88. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.035.
 24. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. β_2 -интегрины LFA-1 и Mac-1 – мишень для усиления иммунитета против опухоли. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(1):53–8. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. The β_2 integrins LFA-1 and Mac-1 are targets for enhancing immunity against tumors. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(1):53–8. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-53-58.
 25. Enns A., Gassmann P., Schlüter K. et al. Integrins can directly mediate metastatic tumor cell adhesion within the liver sinusoids. *J Gastrointest Surg* 2004;8(8):1049–59. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.08.016.
 26. Maksan S.M., Araib P.M., Ryschin E. et al. Immune escape mechanism: defective resting and stimulated leukocyte-endothelium interaction in hepatocellular carcinoma of the rat. *Dig Dis Sci* 2004;49(5):859–65. DOI: 10.1023/b:ddas.0000030100.05979.b7.
 27. Ilyas M. Adhesion molecules expression in breast cancer: the phoenix in tumour metastasis? *J Pathol* 2000;190(1):3–5.
 28. Takatsuki H., Komatsu S., Sano R. et al. Adhesion of gastric carcinoma cells to peritoneum mediated by alpha3beta1 integrin (VLA-3). *Cancer Res* 2004;64(17):6065–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0321.
 29. Garcia-Martin A.B., Zwicky P., Gruber T. et al. VLA-4 mediated adhesion of melanoma cells on the blood-brain barrier is the critical cue for melanoma cell intercalation and barrier disruption. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39(10):1995–2010. DOI: 10.1177/0271678X18775887.
 30. Kawaguchi T. Cancer metastasis: characterization and identification of the behavior of metastatic tumor cells and the cell adhesion molecules, including carbohydrates. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5(1):39–64.
 31. Zhou J., Sargiannidou I., Tuszyński G. The role of adhesive proteins in the hematogenous spread of cancer. *In Vivo* 2000;14(1):199–208.
 32. Liu K., Caldwell S.A., Abrahams S.I. Cooperative disengagement of Fas and intercellular adhesion molecule-1 function in neoplastic cells confers enhanced colonization efficiency. *Cancer Res* 2005;65(3):1045–54.
 33. Oshita F., Kameda Y., Hamanaka N. et al. High expression of integrin beta1 and p53 is a greater poor prognostic factor than clinical stage in small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27(3):215–9. DOI: 10.1097/01.coc.0000054894.64867.80.
 34. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
 35. Ahmed N., Riley C., Rice G., Quinn M. Role of integrin receptors for fibronectin, collagen and laminin in the regulation of ovarian carcinoma functions in response to a matrix microenvironment. *Clin Exp Metastasis* 2005;22(5):391–402. DOI: 10.1007/s10585-005-1262-y.
 36. Edelman G.M. Cell adhesion molecules in the regulation of animal form and tissue pattern. *Ann Rev Cell Biol* 1986;2:81–116. DOI: 10.1146/annurev.cb.02.110186.000501.
 37. Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор. М., 1990. 226 с. [Lomakin M.S. *Immunobiological oversight*. Moscow, 1990. 226 p. (In Russ.).]
 38. Reinisch W., Hung K., Hassan-Zahraee M. et al. Targeting Endothelial Ligands: ICAM-1/alicaforfen, MAdCAM-1. *J Crohns Colitis* 2018;12(suppl_2):S669–S677. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jiy059.
 39. Lennartz F., Smith C., Craig A.G., Higgins M.K. Structural insights into diverse modes of ICAM-1 binding by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(40):20124–34. DOI: 10.1073/pnas.1911900116.
 40. Decker S.O., Incamps A., Wilk H. et al. Soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 detects invasive fungal infections. *Biomarkers* 2020;25(7):548–55. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1810318.
 41. Horvathova M., Ferencik M. [Adhesion molecules as the strategic goal of immunotherapy (In Slovak.)]. *Bratisl Lec Listy* 2000;101(3):146–51.
 42. Roebuck K., Finnegan A. Regulation of ICAM-1(CD54) gene expression. *J Leukos Biol* 1999;66(6):876–88.
 43. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Способ оценки профилактической активности иммуномодуляторов в отношении опухолей на модели спонтанного гепатоканцерогенеза у мышей. *Методическое руководство для врачей. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина*, 2016. 27 с. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. A method for evaluating the prophylactic activity of immunomodulators against tumors in a model of spontaneous hepatocarcinogenesis in mice. *Methodological guide for doctors*. Moscow: N.N. Blokhin RNC, 2016. 27 p. (In Russ.).]
 44. Bocharov E.V., Bocharova O.A., Solov'ev Y.N. et al. Morphological studies of hepatocarcinomas in male high-cancer CBA mice exposed to phytoadaptogene. *Bull Exp Biol Med* 2016;161(5):727–30. DOI: 10.1007/s10517-016-3495-y.
 45. Walling B.L., Kim M. LFA-1 in T Cell Migration and Differentiation. *Front Immunol* 2018;3(9):952. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00952.
 46. Edelman G.M. Cell adhesion molecules and their role during embryogenesis. *Sci American* 1984;250(4):34–9.
 47. Lin S.H., Pu Y.S. Function and therapeutic implication of C-CAM cell adhesion molecules in prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26(2):227–33.
 48. Tanaka H., Yashiro M., Sunami T. et al. ICAM-2 gene therapy for peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(14):4885–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0393-03.

49. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Карпова Р.В. и др. Способ оценки противоопухолевой активности иммуномодуляторов *in vivo* на модели спонтанного гепатоканцерогенеза. Методическое руководство для врачей. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. 18 с. [Bocharova O.A., Baryshnikov A.Yu., Karpova R.V. et al. Method for assessing the antitumor activity of immunomodulators *in vivo* on a model of spontaneous hepatocarcinogenesis. Methodological guide for doctors. Moscow: N.N. Blokhin RNC, 2014. 18 p. (In Russ.)].
50. Bocharov E.V., Karpova R.V., Bocharova O.A. et al. Lifespan and somatic status of high-cancer mice exposed to phytoadaptogens in early ontogenesis. Bull Exp Biol Med 2017; 163(6):789–92. DOI: 10.1007/s10517-017-3904-x.
51. Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л. и др. Роль адгезионных нарушений в патогенезе лейкоплакии и возможности их коррекции неспецифическим иммуномодулятором. Иммунология 2004;25(1):36–43. [Bocharova O.A., Pojaritskaya M.M., Chekalina T.L. et al. The role of adhesion disorders in the pathogenesis of leukoplakia and the possibility of their correction with a non-specific immunomodulator. Immunologia = Immunology 2004;25(1):36–43. (In Russ.)].
52. Bocharova O.A., Lyzhenkova M.A., Karpova R.V. et al. Leukoplakia of oral mucosa: pathogenesis and possible correction with phytoadaptogen. Bull Exp Biol Med 2004;138(6):578–83.
53. Чекалина Т.Л., Гладыко В.В., Пожарицкая М.М. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. Методическое пособие для врачей. М.: Институт усовершенствования врачей, 2010. 30 с. [Chekalina T.L., Glad'ko V.V., Pojaritskaya M.M. et al. Leukoplakia of the oral mucosa. Methodological guide for doctors. Moscow: Institut usovershenstvovaniya vrachei, 2010. 30 p. (In Russ.)].
54. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. М.: МИА, 2008. 218 с. [Bocharova O.A., Baryshnikov A.Yu., Davydov M.I. Phytoadaptogens in Oncology and Gerontology. Moscow: MIA, 2008. 218 p. (In Russ.)].
55. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):13–21. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Phytoadaptogens in biotherapy of tumors and geriatrics (Part 1). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):13–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21.
56. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 2). Российский биотерапевтический журнал 2020;19(3):12–20. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Phytoadaptogens in biotherapy of tumors and geriatrics (Part 2). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(3):12–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20.
57. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2012;10:52–9. [Sheychenko O.P., Bocharova O.A., Krapivkin B.A. et al. Investigation of a complex phytoadaptogen by the HPLC method. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry 2012;10:52–9. (In Russ.)].
58. Zavala V.A., Kalergis A.M. New clinical advances in immunotherapy for the treatment of solid tumours. Immunology 2015;145(2):182–201. DOI: 10.1111/imm.12459.
59. Jin J., Xie S., Sun Q. et al. Upregulation of BCAM and its sense lncRNA BAN are associated with gastric cancer metastasis and poor prognosis. Mol Oncol 2020;14(4):829–45. DOI: 10.1002/1878-0261.12638.
60. Eyvazi S., Farajnia S., Dastmalchi S. et al. Antibody Based EpCAM Targeted Therapy of Cancer, Review and Update. Curr Cancer Drug Targets 2018;18(9):857–68. DOI: 10.2174/1568009618666180102102311.

Благодарность. Авторы выражают благодарность академику Р.М. Хаитову и профессору В.М. Бухману за критическое прочтение рукописи и ценные замечания.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Academician P.M. Khaitov and Professor V.M. Bukhman for their critical reading of the manuscript and valuable comments.

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна обзора, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.Б. Матвеев, В.Г. Кучеряну: разработка дизайна обзора, обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Бочаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Р.В. Карпова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи.

Authors contributions

O.A. Bocharova: developing the review design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

V.B. Matveev, V.G. Kucheryanu: developing the review design, reviewing of publications of the article's theme;

E.V. Bocharov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

R.V. Karpova: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Бочарова / O.A. Bocharova: <http://orcid.org/0000-0002-6365-2888>

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <http://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Е.В. Бочаров / E.V. Bocharov: <http://orcid.org/0000-0003-2342-9881>

Р.В. Карпова / R.V. Karpova: <http://orcid.org/0000-0003-4893-1472>

В.Г. Кучеряну / V.G. Kucheryanu: <http://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.05.2021. **Принята к публикации:** 20.08.2021.

Article submitted: 26.05.2021. **Accepted for publication:** 20.08.2021.