

Рак и воспаление

Л.А. Ашрафян

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Аннотация

Воспаление влияет на все этапы развития и прогрессии опухоли, а также на терапевтический ответ. Только путем тщательного исследования каждого аспекта биологии злокачественного процесса мы можем добиваться реальных достижений в борьбе с раком. Комбинация противовоспалительных подходов, ориентированных на микросреду опухоли, должна сочетаться с использованием более сложных и селективно уничтожающих опухоль препаратов. Будущее противораковой терапии стоит за препаратами, нацеленными на проканцерогенное воспаление.

Ключевые слова: рак; воспаление; онкогенез; противораковая терапия; микросреда; микроокружение; проканцерогенное воспаление; системная универсальная организация ответных реакций; защитная реакция; патоген; нормальная воспалительная реакция.

Как цитировать: Ашрафян Л.А. Рак и воспаление // Академия Практической Онкологии 2026;1(2):62–9.

DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-2-62-69>

Cancer and inflammation

Lev A. Ashrafyan

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakova, Moscow, Russia

Abstract

Inflammation influences all stages of tumor development and progression, as well as therapeutic response. Only through careful study of every aspect of the biology of the malignant process can we make real advances in the fight against cancer. A combination of anti-inflammatory approaches targeting the tumor microenvironment should be combined with the use of more complex and selective tumor-killing drugs. The future of anticancer therapy lies in drugs targeting procarcinogenic inflammation.

Keywords: cancer; inflammation; tumorigenesis; anticancer therapy; microenvironment; microenvironment; procarcinogenic inflammation; systemic universal organization of responses; defensive reaction; pathogen; normal inflammatory response.

To cite this article: Ashrafyan L.A. Cancer and inflammation. Academy for Practical Oncology 2026;1(2):62–9.

DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-2-62-69>

Разрозненный или узкоспециализированный системный подход к лечению заболеваний — распространенная практика, сложившаяся в рамках традиционного медицинского образования. В учебниках по медицине описывается огромное количество отдельных заболеваний, как правило в систематизированном порядке, с разбивкой по таким разделам, как этиоло-

гия, патогенез, диагностика и лечение. Такой подход предполагает, что у организма есть множество способов реагировать на негативные воздействия. Однако физиология и системная биология доказывают, что за этой фенотипической вариативностью стоит простой механизм. Независимо от того, вызвано ли изменение в организме травмой, инфекцией, неинфекционным

заболеванием, аутоиммунными нарушениями или стрессом, типичная физиологическая реакция такова: усиление кровоснабжения пораженного участка, приток лейкоцитов в поврежденную ткань, усиление фагоцитарной активности для удаления патогена, за которым следует снижение активности этих механизмов, приводящее к заживлению.

Каскад воспалительных реакций — это уникальный механизм, с помощью которого организм поддерживает свою целостность в ответ на макроскопические и микроскопические повреждения. Мы предполагаем, что развитие и прогрессирование хронических заболеваний связаны с неконтролируемым или дисфункциональным воспалением, вызванным причинами, независимо от их природы — физической, экологической или психологической. Таким образом, мы стремимся переосмыслить преобладающий подход к лечению отдельных заболеваний и перейти к более комплексному системному подходу, при котором «человек рассматривается как единое целое», что улучшит качество жизни пациентов, их способность вносить необходимые изменения и повысит общее состояние здоровья и благополучие.

Одним из феноменальных достижений эволюции является воспаление — *системная универсальная организация ответных реакций, мобилизующая различные звенья физиологических иерархий*. Только таким путем стало возможно обеспечить выживаемость организма при разнообразных повреждениях. Постоянное перенапряжение этой тонко настроенной системы приводит к формированию хронического воспаления, которое способствует развитию хронических заболеваний.

Связь воспаления с современными заболеваниями человека (ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, раком и др.) остается сложной конфигурацией современной биологии и медицины. Распространенность этих заболеваний быстро увеличилась за последние несколько десятилетий [1], поднимая 2 важных вопроса: какие аспекты биологии человека делают его восприимчивым к этим заболеваниям и почему все заболевания разной этиологии связаны с хроническим воспалением?

Воспаление представляет собой защитную реакцию на негативные раздражители, которая неизбежно возникает за счет нормальной функции тканей. Этот фундаментальный компромисс между стоимостью и выгодой воспалительной реакции был оптимизирован в ходе эволюции для каждых конкретных условий. Быстрое изменение окружающей среды человека опережает генетическую адаптацию посредством естественного отбора, что все больше приводит к несоответствию между современной средой и адаптационными возмож-

ностями. Следовательно, многочисленные компромиссы, влияющие на физиологию человека, не оптимизированы для современных условий, что приводит к повышенной восприимчивости к различным заболеваниям.

Роль воспаления в онкогенезе сегодня является доказанной и достаточно хорошо изученной [2]. Воспаление играет ключевую роль в инициировании и прогрессировании многих видов рака. Только малая часть всех случаев рака вызвана мутацией зародышевой линии, подавляющее же большинство (90 %) инициировано соматическими мутациями и эпигенетическими модификациями и напрямую связано с определенными формами хронического воспаления. Воспаление представляет собой вид иммунного ответа, который защищает организм от инородных патогенов и способствует выздоровлению. Воспаление возникает в ответ на повреждение клеток посредством инфицирования, воздействия чужеродных частиц или стрессорного фактора [2]. Конечной целью воспалительной реакции является восстановление тканевого гомеостаза либо путем разрушения, либо путем заживления поврежденной ткани. Острый или немедленный воспалительный ответ подразумевает или изменения в сосудистой сети, окружающей место повреждения, или ее разрушение; оба увеличивают объем циркулирующей крови в месте воздействия. Произошедшие изменения способствуют активации иммунных клеток, уже присутствующих в ткани, таких как макрофаги, дендритные клетки и тучные клетки, а также увеличивают их концентрацию и остальных иммунных клеток в пораженной ткани. В тканях организма, где имеется воспалительный процесс, определяются высокие уровни реактивных форм кислорода, цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые продуцируются как иммунными, так и другими клетками. Острое воспаление имеет важное значение для гомеостаза тканей и защиты от патогенов. Нормальная воспалительная реакция характеризуется временным усилением воспалительной активности, которое происходит при наличии угрозы и проходит после ее устранения [3–5]. Однако в ряде случаев организму не удается завершить воспалительную реакцию полноценным ответом, что приводит к развитию хронического воспаления. Имеются многочисленные причины, предотвращающие разрешение острого воспаления, что сопровождается развитием состояния вялотекущего неинфекционного (т.е. «стерильного») системного хронического воспаления, которое характеризуется активацией иммунных компонентов, часто отличающихся от тех, что задействованы при остром иммунном ответе [4, 6]. Сдвиг воспалительной реакции от кратковременной к долговременной может привести к нарушению иммунного толеранта и серьезным изменениям во всех тканях и органах, а также в нормальной

клеточной физиологии, что повышает риск развития различных неинфекционных заболеваний как у молодых, так и у пожилых людей [3, 5, 7–10].

Клинические последствия повреждения, вызванные системным хроническим воспалением, могут быть серьезными и иметь повышенный риск метаболического синдрома, который включает триаду гипертонии, гипергликемии и дислипидемии [11, 12], сахарный диабет 2-го типа [11], неалкогольную жировую болезнь печени [11, 13], гипертонию [3], сердечно-сосудистые заболевания [14, 15], хроническую болезнь почек [15], различные виды рака [10], депрессию [16], нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания [17–19], остеопороз [9, 20] и саркопению [15]. Доказано, что воспалительная микросреда увеличивает частоту мутаций и усиливает эпигенетические модификации в дополнение к повышению пролиферации мутированных клеток [21, 22].

Затрагивая роль воспалительного микроокружения при развитии злокачественного процесса, надо отметить, что этот аспект проблемы имеет исключительное значение. Наличие лейкоцитов в опухоли, обнаруженное Рудольфом Вирховым (1867), дало первые указания на возможную связь между воспалением и раком. Клод Бернар (1870) ввел понятие гомеостаза и описал воспаление как защитный механизм, восстанавливающий равновесие организма. И.И. Мечников (1884) описал фагоцитоз и миграцию лейкоцитов к очагу воспаления. Далее концепция воспаления развивалась, и понимание этой универсальной и разноплановой реакции организма наполнило фундаментальным и клиническим смыслом современную медицинскую науку. Тем не менее только в последнее десятилетие были получены четкие доказательства того, что воспаление играет важную роль в развитии злокачественных опухолей, и выяснены некоторые аспекты молекулярно-биологического взаимодействия в ходе канцерогенеза [23–26].

Воспаление сопровождает канцерогенез, начиная с истоков развития злокачественного процесса и на протяжении всей его истории. К 2000 г. уже были сведения о том, что ассоциированный с опухолью иммунный ответ имеет неожиданный, парадоксальный эффект усиления канцерогенеза, что, в сущности, способствует приобретению ранними неоплазиями ключевых признаков рака. В последующее десятилетие исследование взаимодействий между воспалением и патогенезом опухоли переживало рассвет, благодаря которому получилось осознать те важные опухолестимулирующие эффекты иммунных клеток (по большей мере врожденного иммунитета), которые они оказывают на неопластическую прогрессию. Воспаление может обеспечивать биоактивными молекулами опухолевое микроокружение, включая факторы роста, которые

поддерживают пролиферацию; факторы выживания, препятствующие гибели клеток; проангиогенные факторы и внеклеточные модифицирующие матрикс ферменты, которые способствуют ангиогенезу, инвазии и метастазированию; а также индукционные сигналы, ведущие к активации эпителиально-мезенхимального перехода и другим программам [23–25, 27, 28]. Важно отметить, что воспаление в некоторых случаях выявляется на ранних этапах неопластической прогрессии и, как было показано, способно ускорять развитие ранних неоплазий до выраженного рака [26, 29]. Помимо этого, клетки воспаления могут высвобождать химические вещества, активные формы кислорода, являющиеся сильными мутагенами для соседних опухолевых клеток, что ускоряет их генетическую эволюцию по направлению к малигнизации [25]. Соответственно, воспаление может считаться фактором возникновения и формирования рака по его роли в приобретении главных отличительных способностей. Другим механизмом, посредством которого воспаление может способствовать инициации опухоли, является экспрессия факторов роста и цитокинов, которые могут придать фенотип стволовых клеток опухолевым клеткам-предшественникам или стимулировать увеличение количества стволовых клеток, тем самым увеличивая клеточный пул, который предназначен для мутагенов окружающей среды [23]. Последние исследования однозначно показывают, что метастазам необходима тесная связь между раковыми, иммунными, воспалительными клетками и стромальными элементами.

Развитию и прогрессированию рака могут способствовать несколько типов воспаления, отличающихся по причине, механизму, исходу и интенсивности.

Большинство, если не все, солидные злокачественные опухоли вызывают внутреннюю воспалительную реакцию, которая создает проонкогенную микросреду [2, 30, 31]. Все солидные злокачественные новообразования в какой-то момент своим ростом опережают кровоснабжение и оказываются лишенными кислорода и питательных веществ (рис. 1) [32]. Это приводит к гибели (некрозу) клеток в ядре опухоли и выпуску провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины (IL) 1, 6 и HMGB1 (высокомобильная группа белка B1, или амфотерин) [33]. Следующая за этим воспалительная реакция стимулирует неоангиогенез и способствует выживанию раковых клеток с дополнительными факторами роста, производимыми вновь набранными воспалительными и иммунными клетками [34]. На основании непрерывного обновления и пролиферации клеток, индуцированных тумороассоциированным воспалением, опухоли были названы «ранами, которые никогда не заживают» [35]. Этот тип воспаления в значительной степени нарушает заживление ран и регенераторный ответ тканей. Наконец,

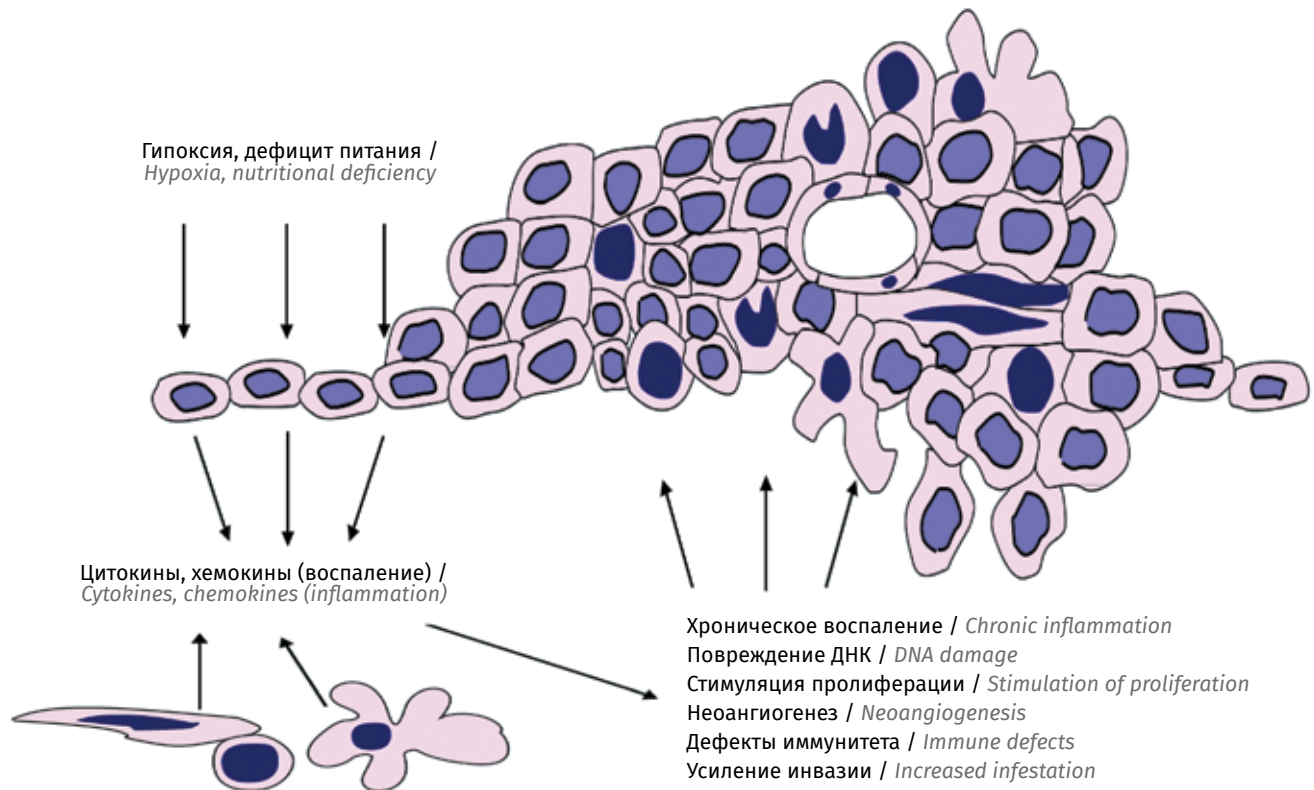


Рис. 1. Хроническое воспаление как кофактор канцерогенеза (адаптировано из [32])

Fig. 1. Chronic inflammation as a cofactor of carcinogenesis (adapted from [32])

сильная воспалительная реакция может быть инициирована лечением рака. Лучевая и химиотерапия приводят к массовой некротической гибели раковых клеток и окружающих тканей, что в свою очередь вызывает воспалительную реакцию, аналогичную ранозаживляющему ответу [6, 36].

В отличие от апоптоза, при котором умирающая клетка сжимается, лизируется и вскоре утилизируется клеточным окружением, некротические клетки «раздуваются и взрываются», высвобождая свое содержимое в локальное тканевое микроокружение. Хотя исторически некроз рассматривался во многом как форма общесистемного истощения и распада, концептуальный ландшафт меняется: смерть клеток в результате некроза в некоторых обстоятельствах явно находится под генетическим контролем, а не является случайным процессом [35, 37].

Возможно, более важно то, что некротическая гибель клеток высвобождает провоспалительные сигналы в микроокружение окружающей ткани, в отличие от апоптоза и аутофагии, которые этого не делают. Как следствие, некротические клетки могут рекрутировать воспалительные клетки иммунной системы [38–40]. Однако в контексте неоплазии многочисленные данные указывают на то, что иммунные воспалительные

клетки могут активно стимулировать развитие опухолей, учитывая, что такие клетки способны стимулировать ангиогенез, пролиферацию опухолевых клеток, инвазию и метастазирование. Кроме того, некротические клетки могут высвобождать биоактивные регуляторные факторы, такие как IL-1 α , которые могут напрямую стимулировать пролиферацию соседних опухолевых клеток, что может снова способствовать неопластическому прогрессированию [38]. Следовательно, некротическая гибель клеток, хотя и кажется полезной для противодействия гиперпролиферации, связанной со злокачественным процессом, в конечном итоге может принести больше вреда, чем пользы. Соответственно, начинающиеся неоплазии и потенциально инвазивные и метастатические опухоли могут получить преимущество, терпя некоторую степень гибели некротических клеток, делая это для того, чтобы рекрутировать способствующие развитию опухоли воспалительные клетки, которые приносят факторы, стимулирующие рост, к выжившим клеткам в этих очагах.

Непосредственное отношение постхирургической травмы к развитию метастазов доказали кооперированные исследования 9 ведущих клиник мира на примере рака молочной железы [37]. Общеизвестно,

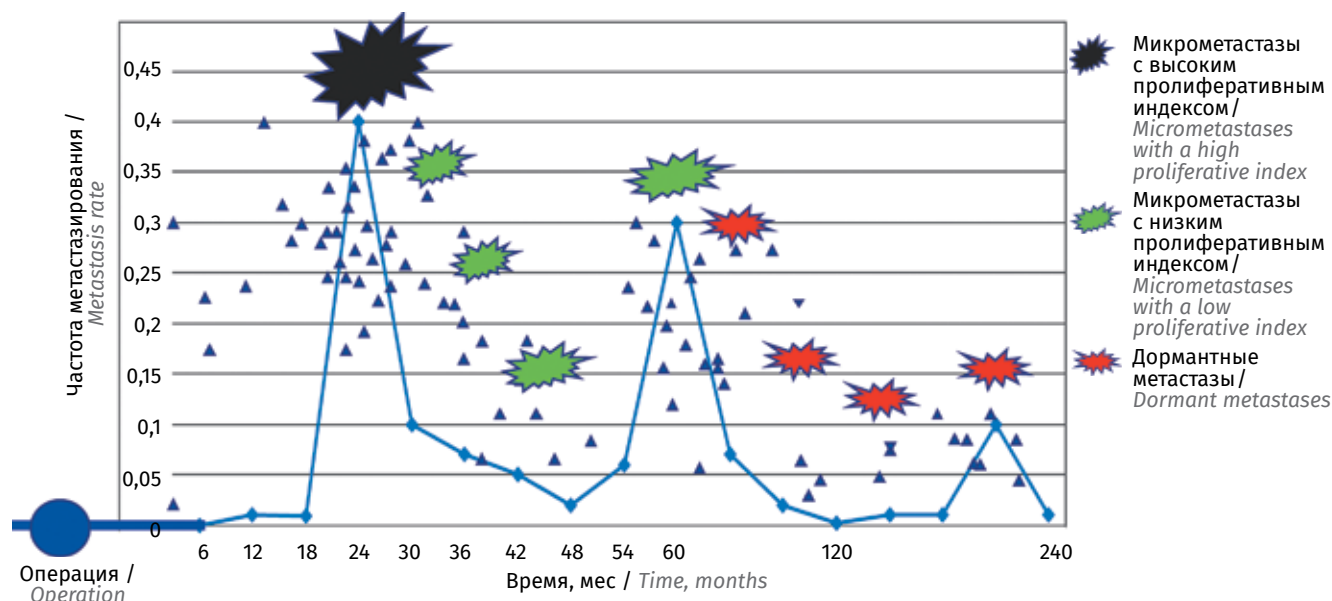


Рис. 2. Динамика метастатической болезни при раке молочной железы (адаптировано из [37])

Fig. 2. Dynamics of metastatic disease in breast cancer (adapted from [37])

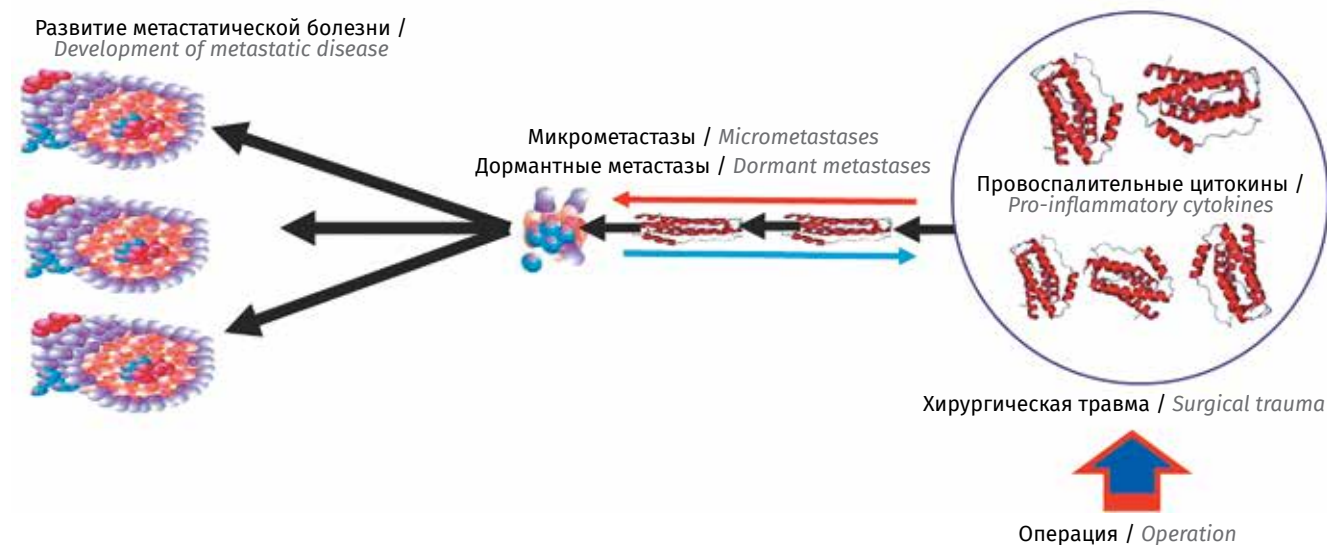


Рис. 3. Механизм формирования рецидива в результате хирургической травмы при раке молочной железы (адаптировано из [37])

Fig. 3. The mechanism of relapse formation as a result of surgical trauma in breast cancer (adapted from [37])

что первый пик метастазирования после хирургического лечения рака молочной железы возникает через 20–24 мес (рис. 2). Предполагая, что одними из причин этого феномена являются хирургическая травма и индуцируемые ею провоспалительные цитокины (рис. 3), исследователи с целью нейтрализовать эти причины воспалительной реакции назначили больным в течение определенного времени (до и после хирургического вмешательства) нестероидный противовоспалительный препарат (Ketorolak) и тем самым снизили частоту

метастазирования в 5 раз (рис. 4). Это яркий пример того, как понимание молекулярных механизмов процесса в результате хирургической травмы позволило улучшить итоги лечения. В некотором смысле этот пример иллюстрирует некий мыслительный образ хирурга, отчасти определяющий уровень его профессионализма, понимания биологии процесса, адаптируя это понимание в сфере своей основной работы. Безусловно, в современной онкологии (да и во многих других разделах хирургии) необходимы знания не только

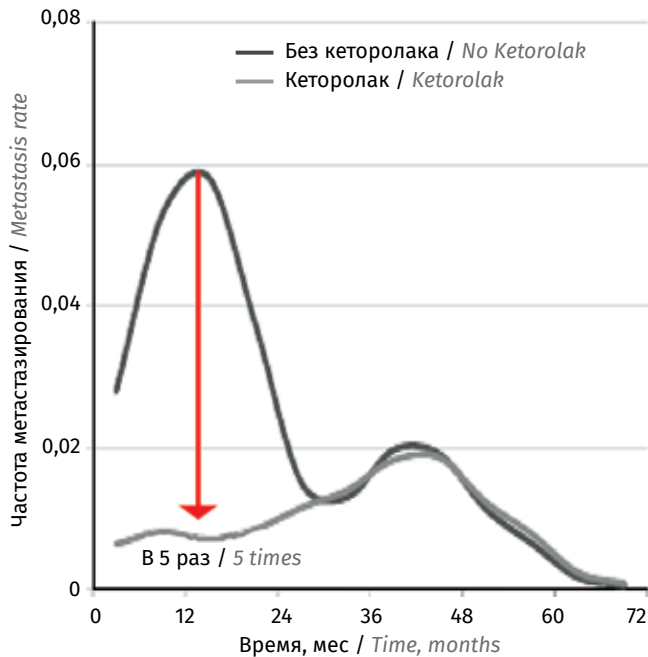


Рис. 4. Частота послеоперационных рецидивов при раке молочной железы после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (адаптировано из [37])

Fig. 4. The frequency of postoperative relapses in breast cancer after taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (adapted from [37])

в разделе анатомии и физиологии человека. Понимание патологического процесса с позиции молекулярной биологии является также очень важной частью успеха в работе хирурга-онколога.

Отдельная проблема — роль воспаления в развитии метастатической болезни. Молекулярные события в процессе метастазирования можно разделить на 4 основных этапа. Первый этап представляет собой эпителиально-мезенхимальный переход, в котором раковые клетки приобретают характеристики фибробластов, увеличивая свою подвижность, и получают возможность проникать в эпителиальные выстилки/базальные мембраны, достигая эфферентных кровеносных сосудов или лимфатических путей [25]. В качестве ключевого события в эпителиально-мезенхимальном переходе предусматривается потеря экспрессии Е-кадгерина. На втором этапе раковые клетки внедряются в кровеносные и лимфатические сосуды. Воспаление способствует этому путем производства медиаторов, которые увеличивают проницаемость сосудов. Далее следует третий этап, при котором инициирующие метастазы клетки выживают и передвигаются по всей территории циркуляции. Было показано, что только около 0,02 % раковых клеток, попадающих в кровоток, в конечном итоге выживают и приводят к макрометастазам (рис. 5) [41]. Исследования последних лет показали,

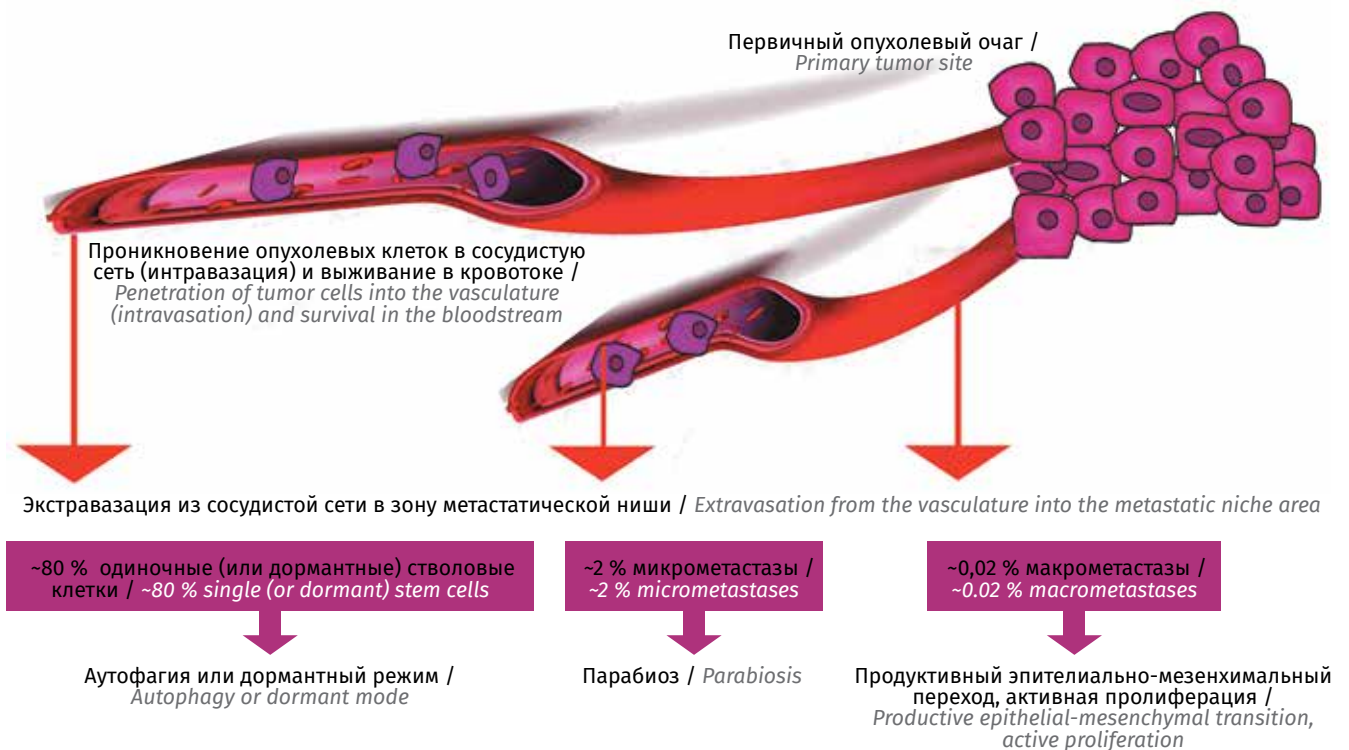
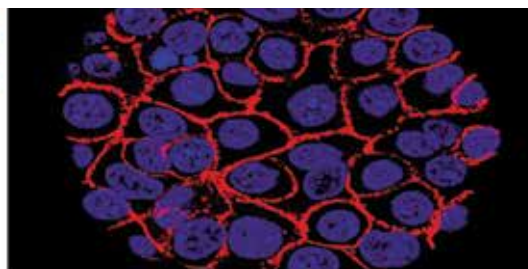
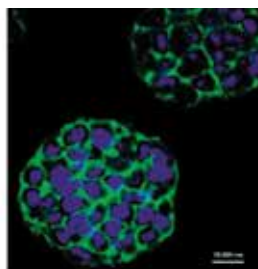


Рис. 5. Основные этапы и варианты развития метастатической болезни (адаптировано из [41])

Fig. 5. Main stages and options for the development of metastatic disease (adapted from [41])



Фибриновый каркас в онкосфероиде / Fibrin scaffold in oncospheroid

Трофический материал (внеклеточный матрикс) /
Trophic material (extracellular matrix)

Раковые клетки потребляют фибрин в 10–50 раз более активно, чем другие белки /
Cancer cells consume fibrin 10–50 times more actively than other proteins

Рис. 6. Фибрин как фактор развития опухолевого процесса
Fig. 6. Fibrin as a factor in the development of the tumor process

что успешная реализация метастазов возможна, если первоначальный метастатический комплекс представлен не одиночными клеточными клонами, а в виде онкосфероидов (ассоциация из нескольких десятков-сотен опухолевых стволовых клеток, находящихся в фибриновом каркасе (рис 6)). Далее интегрин-опосредованная блокировка приводит к экстравазации циркулирующих онкосфероидов. Наконец, этот комплекс взаимодействует с иммунными, воспалительными и стромальными клетками и начинается активная пролиферация [26]. Некоторые из этих клеток могут быть уже ориентированы на преметастатическую нишу, сформированную в ответ на образованные опухолью воспалительные сигналы до прибытия иницирующих метастазы раковых клеток. Одним из этих воспалительных сигналов является компонент внеклеточного матрикса, который приводит к активации макрофагов и продукции цитокина фактора некроза опухоли α , способствующего метастазированию [33].

Воспаление влияет на каждый этап развития и прогрессии опухоли, а также на терапевтический ответ. В последние 10 лет получено достаточно знаний о различных механизмах, с помощью которых рак и воспаление пересекаются. По образному выражению А. Mantovani и соавт., «...воспаление — это дрова, брошенные в костер канцерогенеза» [2]. Сейчас настало время для интерпретации полученных базовых знаний и их использования для новых «вооружений» в арсенале лечения рака. Только путем тщательного исследования каждого аспекта биологии злокачественного процесса мы можем добиваться реальных достижений в борьбе с этой пока трудноизлечимой болезнью. Комбинация противовоспалительных подходов, ориентированных на микросреду опухоли, должна сочетаться с использованием более сложных и селективно уничтожающих опухоль препаратов. Будущее противораковой терапии стоит за препаратами, нацеленными на проканцерогенное воспаление.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.
Funding source. The author declares that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The author declares that he has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author confirms that his authorship meets the international criteria of the ICMJE.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Generative artificial intelligence statement. No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Список литературы / References

1. Дильман В.М. Четыре модели медицины. 1987. Dilman V.M. Four models of medicine. 1987. (In Russ.).
2. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205
3. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 2010;140(6):771–6. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006
4. Rocha e Silva M. A brief survey of the history of inflammation. *Agents Actions* 1978;8(1–2):45–9. DOI: 10.1007/BF01972401
5. Zhang K., Shen X., Wu J. et al. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell* 2006;124(3):587–99. DOI: 10.1016/j.cell.2005.11.040
6. Zhang K., Kaufman R.J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008;454(7203):455–62. DOI: 10.1038/nature07203
7. Hotamisligil G.S., Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008;8(12):923–34. DOI: 10.1038/nri2449
8. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death Diff* 2006;13(5): 816–25. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401850
9. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140(6):821–32. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040
10. Majno G. The healing hand: man and wound in the ancient world. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1975.
11. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905–15. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1905::AID-ANR1>3.0.CO;2-P
12. Falkowski P.G., Katz M.E., Milligan A.J. et al. The rise of oxygen over the past 205 million years and the evolution of large placental mammals. *Science* 2005;309(5744):2202–4. DOI: 10.1126/science.1116047
13. Falkowski P.G. Tracing oxygen's imprint on earth's metabolic evolution. *Science* 2006;311(5768):1724–5. DOI: 10.1126/science.1125937
14. Wynn T.A. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:425–56. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142
15. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–54. DOI: 10.1056/NEJM199902113400607
16. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N. et al. Pathologic basis of disease. 7th. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
17. Trinchieri G. Cancer and inflammation: An old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:677–706. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075008
18. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454(7203):428–35. DOI: 10.1038/nature07201
19. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 4): S1–14. DOI: 10.1097/00005344-199322004-00002
20. Hedges S.B., Blair J.E., Venturi M.L., Shree JL. A molecular timescale of eukaryote evolution and the rise of complex multicellular life. *BMC Evol Biol* 2004;4:2. DOI: 10.1186/1471-2148-4-2
21. Maiuri A.R., O'Hagan H.M. Interplay between inflammation and epigenetic changes in cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;144:69–117. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.09.002
22. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:276–85. DOI: 10.1038/nrc1046
23. Okazaki I.M., Kotani A., Honjo T. Role of AID in tumorigenesis. *Adv Immunol* 2007;94:245–73. DOI: 10.1016/S0065-2776(06)94008-5
24. DeNardo D.G., Andreu P., Coussens L.M. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:309–16. DOI: 10.1007/s10555-010-9223-6
25. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025
26. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141(1):39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.011
27. Colotta F., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30(7):1073–81. DOI: 10.1093/carcin/bgp127
28. Karnoub A.E., Weinberg R.A. Chemokine networks and breast cancer metastasis. *Breast Dis* 2006;26:75–85. DOI: 10.3233/bd-2007-26107
29. De Visser K.E., Eichten A., Coussens L.M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006;6(1):24–37. DOI: 10.1038/nrc1782
30. Soucek L., Lawlor E.R., Soto D. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nat Med* 2007;13(10):1211–8. DOI: 10.1038/nm1649
31. Sparmann A., Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell* 2004;6(5):447–58. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.09.028
32. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0
33. Vakkila J., Lotze M.T. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004;4(8):641–8. DOI: 10.1038/nri1415
34. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006;441(7092):431–6. DOI: 10.1038/nature04870
35. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315(26):1650–9. DOI: 10.1056/NEJM198612253152606
36. Zong W.X., Thompson C.B. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev* 2006;20(1):1–15. DOI: 10.1101/gad.1376506
37. Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J.M. et al. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chemistry* 2013;20(33):4163–76. DOI: 10.2174/09298673113209990250
38. Bishoy F. Cornering metastases: therapeutic targeting of circulating tumor cells and stem cells. *Front Oncol* 2012;2:68. DOI: 10.3389/fonc.2012.00068
39. Lin W.W., Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007;117(5):1175–83. DOI: 10.1172/JCI31537
40. Becker C., Fantini M.C., Schramm C. et al. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity* 2004;21:491–501. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.020
41. Allan A.L., Vantghem S.A., Tuck A.B., Chambers A.F. Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Disease* 2006;26(1):87–98. DOI: 10.3233/bd-2007-26108

Об авторе / Author' info

Ашрафян Лев Андреевич, д-р мед. наук, профессор;

Lev A. Ashrafyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-6396-4948; e-mail: ashrafyan_l_a@staff.sechenov.ru

Рукопись получена: 03.08.2026. Рукопись одобрена: 25.08.2026. Опубликовано онлайн: 03.09.2026.

Submitted: 03.08.2026. Accepted: 25.08.2026. Published online: 03.09.2026.