



Связь между воспалением и злокачественной трансформацией клеток отметил еще в XIX в. Р. Вирхов, основываясь на фактах, что появлению опухоли часто предшествует хроническое воспаление в той или иной ткани. В последние годы интерес к проблеме вновь возрос, начался новый этап

ее разработки, основанный на современной информации о молекулярно-биологических, клеточных и биохимических механизмах этих патофизиологических процессов.

Эпидемиологические данные, накопленные за два последних десятилетия, свидетельствуют, что хроническое воспаление, индуцированное биологическими, химическими и физическими факторами, способствует развитию по крайней мере 15% случаев всех форм рака. Ассоциация хронического воспаления и рака была установлена, в частности, для органов пищеварительной системы (пищевод Барретта, инфекция желудка *Helicobacter pylori*, хронические гепатиты В, С и особенно микст-гепатиты В + С, хронический панкреатит, язвенный колит, болезнь Крона), дыхательной системы (асбестоз, туберкулез, хронический бронхит и пневмония, связанные с воздействием древесной, меховой пыли), урогенитальной системы (хронический цервицит, простатит, особенно связанные с инфекциями, передающимися половым путем).

Материальной основой взаимосвязи процессов воспаления и канцерогенеза является экспрессия нормальными эпителиальными клетками, с одной стороны, рецепторов к цитокинам, хемокинам, иммунорегуляторным и ростовым факторам, с другой — конституитивная экспрессия (при активации — секреция) этими же клетками цитокинов, эйкозаноидов, эндотелинов, дефенсинов, молекул межклеточных взаимодействий, оксида азота. Благодаря чему эпителиальные клетки вступают в кооперацию с «профессиональными» индукторами и эффекторами воспаления и иммунитета, активно участвуют в каскадных и сетевых взаимодействиях, определяющих развитие названных процессов.

В свою очередь медиаторы и продукты воспаления могут способствовать инициации канцерогенеза, выступать как мощный промотирующий фактор, стимулировать опухолевую прогрессию, а в последующем усиливать пролиферацию, повышать выживаемость, инвазию, миграцию опу-

холевых клеток, воздействовать на рост первичной опухоли и на способность ее клеток колонизировать метастатическую нишу. Воспаление влияет на микроокружение опухоли (как клеточное, так и метаболическое), процессы неоангиогенеза, может изменять ответ опухоли на терапевтические вещества и гормоны.

На молекулярном уровне реактивные формы кислорода и азота, а также альдегиды, продуцируемые при хронической инфекции эффекторами воспаления, могут индуцировать в эпителиоцитах повреждения ДНК, генные мутации, посттрансляционные модификации ключевых белков, связанных с канцерогенезом. Другие продукты воспаления (цитокины, иные флогенные медиаторы, факторы роста) контролируют экспрессию некоторых супрессорных генов и онкогенов, а также усиливают экспрессию и активируют и вовлеченные в воспаление, и в опухолевый процесс сигнальные молекулы.

К таким молекулам, в первую очередь, относится система ядерного фактора (точнее группы факторов) транскрипции NF-κB, а также сигнальный трансдуктор, активатор транскрипции STAT3 и гипоксия-индуцибельный фактор 1α (HIF-1α). Существенная активация системы NF-κB может стимулировать злокачественную трансформацию, обеспечивая антиапоптотические и пролиферативные сигналы. Мишенями указанных факторов являются вместе с тем и гены цитокинов, острофазных белков, ферментов воспаления (синтазы оксида азота iNOS, циклооксигеназы COX-2). Таким образом, трансформированные клетки, в свою очередь, продуцируют медиаторы и ферменты воспаления, генерируя этим воспалительное микроокружение.

Продемонстрирована также связь между активацией определенных онкогенов и формированием воспалительного микроокружения опухолевых клеток. В частности, активация онкогена *RET* (продукт которого является рецепторной тирозинкиназой) при папиллярном раке щитовидной железы человека индуцирует транскрипцию ряда воспалительных факторов (интерлейкины IL-1, IL-8; COX-2, простагландины, хемокины и их рецепторы, молекулы адгезии, ферменты деградации экстрацеллюлярного матрикса). Точечная мутация генов семейства *RAS* (молекулярное событие, характерное для инициации многих опухолей человека) и активация путей передачи сигнала, включающих RAS-RAF, сопровождается повышением продукции промотируемых опухолевым ростом провоспалительных цитокинов и хемокинов. Гиперэкспрессия онкогена *MYC* способствует ремодуляции опухолевого микроокружения: про-

дукции провоспалительных цитокинов, хемокинов (в частности рекрутирующих тучные клетки), неоангиогенезу. Перечисленные эффекты мутации *RAS (KRAS)* и гиперэкспрессии *MYC* установлены в исследованиях на мышиной модели происходящего из инсулин-продуцирующих клеток рака поджелудочной железы и, вероятно, реализуются и у человека при развитии карцином аналогичного гистогенеза. Уровень медиаторов воспаления могут регулировать и продукты генов-супрессоров, например генов *VHL*, *TGF-β*, *PTEN*. Таким образом, независимо от молекулярного класса и механизма действия продукты онкогенов и генов-супрессоров координируют «воспалительную транскрипционную программу», а трансформированные клетки генерируют воспалительное микроокружение. То есть формируется типичный порочный круг усиления воспалительного и опухолевого процесса.

Еще один аспект взаимодействия воспалительного и опухолевого процессов, вероятно, связан со способностью воспалительных цитокинов, продуцируемых макрофагами микроокружения (*IL-1β*, *IL-6*) изменять регуляцию активности рецепторов половых стероидных гормонов в гормонзависимых опухолях (рак предстательной железы), а также при канцерогенезе в органах, которые не являются классической мишенью указанных гормонов (например в печени).

В наших знаниях все еще имеется большая брешь относительно того, что касается активности, характеристик экспрессии и вовлечения всех указанных (а, возможно, и иных) молекул на разных стадиях опухолевой болезни. Несмотря на значительный прогресс, ожидают решения многие важные вопросы, включая идентификацию компонентов воспаления, которые могут быть особо важны при

канцерогенезе в разных тканях, а также выяснение связей этих компонентов с различными типами опухолей человека.

Будущие исследования дадут также новую информацию, касающуюся потенциальной пользы различного воздействия на эти молекулы и их сигнальные комплексы. Понимая пути метаболизма, вовлеченные в воспаление и связанные с опухолью, можно разрабатывать синергические методы терапии, мишенью для которых были бы воспалительные компоненты микроокружения. Некоторые противовоспалительные вещества были протестированы в клинических испытаниях с целью профилактики рака человека разной локализации. Эти химиопрофилактические агенты действуют путем ингибирования сигнальных путей (например *NF-κB*), ингибирования оксидгенирующих ферментов (*iNOS*) и медиаторов воспаления (например *COX-2*), удаляя реактивные формы кислорода и азота и модулируя ксенобиотические метаболизирующие ферменты.

Критической, как отмечено выше, в ассоциированном с воспалением канцерогенезе является функция *NF-κB*, поэтому следует ожидать в недалеком будущем получение ингибитора (ингибиторов) *NF-κB* для клинических испытаний. Однако использование таких ингибиторов может иметь непредусмотренные нежелательные эффекты на различные сигнальные пути и разные стороны жизнедеятельности клеток, в том числе и не вовлеченных в канцерогенез и/или воспаление. Поэтому необходимо тщательно исследовать фундаментальные аспекты вопроса, чтобы учесть все возможные побочные эффекты и минимизировать риск осложнений.

*Главный редактор В. Чехун*