

<https://doi.org/10.17116/patol20198101152>

Роль жировой ткани в возникновении и прогрессировании колоректального рака

Р.А. МОСКАЛЕНКО¹, Ю.С. КОРНЕВА^{2,3}

¹Сумский государственный университет, Медицинский институт МОН Украины, Сумы, Украина;

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

³ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

Представлены современные данные литературы о взаимосвязи и патогенетических механизмах влияния жировой ткани на канцерогенез колоректального рака (КРР). Рассматриваются аспекты изменения жировой ткани и микроокружения самой опухоли, в том числе под влиянием биологически активных веществ, выделяемых адипоцитами; отличия подкожного и висцерального жира и их значение в становлении и прогрессировании КРР, а также роль стволовых клеток жировой ткани. Понимание данных механизмов влияния жировой ткани на КРР поможет не только профилактике данного заболевания, но и поиску новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: колоректальный рак, жировая ткань, висцеральный жир, стволовые клетки жировой ткани.

Role of adipose tissue in the development and progression of colorectal cancer

R.A. MOSKALENKO¹, YU.S. KORNEVA^{2,3}

¹Medical Institute, Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine;

²Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia;

³Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

The paper gives the current data available in the literature on the relationship and pathogenetic mechanisms of influence of adipose tissue on colorectal carcinogenesis. It considers the aspects of changes in adipose tissue and microenvironment of the tumor itself, including those under the influence of biologically active substances secreted by adipocytes; differences in subcutaneous and visceral fat and their importance in the development and progression of colorectal cancer (CRC), as well as the role of adipose tissue-derived stem cells. Understanding these mechanisms for adipose tissue influence on CRC will assist not only in preventing this disease, but also in searching for new therapeutic targets.

Keywords: colorectal cancer, adipose tissue, visceral fat, adipose tissue-derived stem cells.

Взаимосвязь ожирения и колоректального рака

В настоящее время избыточная масса тела и ожирение в популяции достигли масштабов пандемии [1, 2]. Для злокачественных новообразований эндометрия, пищевода, почек, простаты, а также колоректального рака (КРР) риск развития и неблагоприятный прогноз связаны с ожирением [3, 4]. Известно, что адипоциты в микроокружении опухоли служат не только источником энергии и регуляторами метаболизма, но и обеспечивают рост и выживание клеток КРР, а обилие липидов в микроокружении опухоли способствует ее прогрессированию [5, 6]. Помимо этого, четыре основные системы, связанные с биологически активными веществами, выделяемыми жировой тканью, или с обменом жиров в организме, определены как потенциальные промоторы злокачественного роста при ожирении: инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), половые гормоны и адипокины [6].

Ожирение, связанное с гипертрофией адипоцитов, приводит к гипоксии, нарушению ангиогенеза, инфильтрации макрофагами и иммунными клетками, повышенной продукции свободных радикалов, стрессу эндоплазматического ретикулула, митохондриальной дисфункции и ремоделированию межклеточного матрикса [7, 8].

Миграция стволовых клеток жировой ткани (adipose-derived stem cells — ASCs), взаимосвязь клеток опухоли с жировыми клетками, их окружающими; общие механизмы наследования ожирения и рака и функциональные дефекты иммунной системы рассматриваются как новые потенциальные посредники между ожирением и раком [7]. При взаимодействии с клетками опухоли адипоциты дедифференцируются в преадипоциты или даже репрограммируются в опухольассоциированные адипоциты [6]: адипоциты, находящиеся в непосредственной близости от опухолевого инвазивного фронта, приобретают фибробластоподобный фенотип. Резидентные адипоциты опухолей также изменяют свою морфологию и функции, становясь меньше по размеру (за счет активации липолитической активности), у них уменьшается количество маркеров, характерных для жировых клеток (адипонектин, резистин, белок, связывающий жирные кислоты 4, белок адипоцитов-2) [9], но повышается секреция провоспалительных цитокинов (интерлейкины (IL) 6, 8, 1β, фактор некроза опухоли-альфа — TNF-α), митогенных (IGF-1) и ангиогенных факторов (VEGF) и MCP-1 [10, 11].

Москаленко Роман Андреевич — канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии; e-mail: eriugen@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>
Корнева Юлия Сергеевна — <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

© Р.А. Москаленко, Ю.С. Корнева, 2019

Гормоны жировой ткани и их роль в регуляции канцерогенеза КРР

Важнейшим из адипокинов является лептин. При КРР отмечается его повышенный уровень [15]. Считается, что лептин активирует канцерогенез за счет регуляции TNF- α , моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), активных кислородных радикалов и мононуклеаров периферической крови [19]. Исследования *in vitro* на клеточных линиях КРР показали, что лептин стимулирует воспаление, митогенную активность, антиапоптотический и ангиогенный эффект [16, 19, 20]. Культивирование клеток КРР с жировой тканью, изолированными зрелыми адипоцитами и изолированными преадипоцитами повышает пролиферативную активность опухолевых клеток, частично при участии лептина [21]. Последние исследования показали, что лептин и его рецептор ObR могут стать терапевтическими мишенями для лечения КРР за счет его влияния на рецепторы опухолевых стволовых клеток, стимулируя их пролиферацию и выживание [22]. Показано, что размер адипоцитов напрямую коррелирует с экспрессией лептина, ангио- и лимфангиогенезом в опухолевой ткани. Эти же параметры, измеренные в перитуморозной жировой клетчатке (но не на отдалении от опухоли), коррелируют с метастатическим поражением лимфатических узлов [23].

Адипонектин и оментин-1, уровень которых снижен при ожирении, действуют как супрессоры опухолевого роста. Утрата локуса TMMEM207, ответственного за продукцию оментина-1 в слизистой толстой кишки, способствует активации канцерогенеза КРР [24]. Адипонектин дает противовоспалительный, антипролиферативный и проапоптотический эффекты. Низкий уровень адипонектина связан с повышением риска развития многих злокачественных новообразований, в том числе КРР. Несмотря на многочисленные исследования, данные о противоопухолевом эффекте адипонектина и его влиянии на патогенез КРР остаются противоречивыми. По одной из версий при воздействии на эпителий толстой кишки каких-либо других канцерогенов у пациентов с низким уровнем адипонектина в отсутствие его достаточного противоопухолевого эффекта запускается канцерогенез КРР [25]. Однако и противоположные эффекты этого адипокина показаны в отношении эпителия толстой кишки. Полагают, что суммарный онкогенный эффект зависит от тканезависимой экспрессии подтипов его рецепторов (AdipoR1 и AdipoR2). Повышение количества AdipoR1 и AdipoR2 связано с прогрессией рака за счет связи с проангиогенными эффектами адипонектина [20, 26]. Также показано, что экспрессия в опухолевой ткани рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 связана с метастатическим поражением региональных лимфатических узлов, при этом количество рецепторов в опухоли не связано с наличием у пациента метаболического синдрома [15].

Роль висфатина, обладающего провоспалительным и проангиогенным потенциалом, также показана для КРР [27]. Клетки КРР экспрессируют хемокиновые рецепторы (CXCR4 и CXCR7), активирующие висфатин, который связывается с фактором, продуцируемым стромальными клетками-1 (SCF-1), — промотером выживания и миграции раковых клеток [28].

Повышенный уровень циркулирующего хемерина (экспрессируется преимущественно в жировой ткани) связан с увеличенным риском развития КРР. Он является агонистом хемокиноподобного рецептора-1, экспрессируемого иммунными клетками, тем самым привлекая

иммунные клетки в жировую ткань, изменяя микроокружение опухоли [29].

Изучение эпигенетических модификаций, связанных с ожирением, в некоторой мере может пролить свет на связь ожирения и КРР [30]. По одной из версий сигналы от опухолевого микроокружения запускают унаследованные генетические изменения в раковых клетках, ответственных за прогрессию опухоли [31]. Индуцирует ли жировая ткань прогрессию только некоторых молекулярных вариантов КРР, или окружающие опухоль адипоциты инактивируют гены-супрессоры и/или активируют онкогены, до сих пор остается неясным [10].

Роль подкожного и висцерального жира в патогенезе КРР

Жировая ткань анатомически находится в непосредственной близости от толстой кишки. Считается, что наличие висцерального ожирения более значимо в отношении риска развития КРР, чем отложение жира в подкожной жировой клетчатке (SAT) [4]. Это подтверждается гендерными особенностями распределения жировой ткани и риском развития КРР: у мужчин ожирение чаще висцеральное, и риск развития КРР составляет 30–70%, в то время как у женщин преобладает подкожное накопление жира, и риск развития КРР у них ниже [4]. Поверхностно и глубоко расположенная SAT также имеет независимое и различное влияние на риск развития КРР [32].

Висцеральная жировая клетчатка (VAT) имеет непосредственное физическое и опосредованное через сосудистое русло воздействие на толстую кишку, которую она окружает, что позволяет предположить ее влияние на развитие и прогрессию КРР при ожирении [33]. По сравнению с SAT VAT имеет гораздо более высокую концентрацию большинства аминокислот, нуклеозидов, углеводных метаболитов, органических кислот, что говорит о большей метаболической активности VAT, характеризующей ее как эндокринный орган, роль которого выходит далеко за рамки депо энергии [34]. Показатели метаболизма VAT значительно ниже в группе пациентов с таким предраковым процессом при КРР, как аденома толстой кишки, и имеют значимую отрицательную корреляцию с концентрацией воспалительных маркеров плазмы и индексом ожирения [35] по сравнению с контрольной группой, в то время как метаболизм в SAT не имеет значимых различий.

Как известно, хроническое воспаление является одним из патологических процессов, стимулирующих канцерогенез. VAT обладает выраженной способностью запускать системное и местное воспаление, выступая в роли депо медиаторов воспаления. Это связано с тем, что в сравнении с SAT VAT демонстрирует экспрессию маркеров, отражающих повышение липидного метаболизма при воспалении, — арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Интегрированный анализ экспрессии генов и метаболитов в SAT и VAT доказывает более выраженное проявление воспаления в VAT, чем в SAT [33, 36]. Также выявлен различный паттерн секреции адипокинов VAT и SAT: экспрессия адипонектина в перитуморозной VAT выше, чем при других локализациях [9].

Жировая ткань при ожирении инфильтрирована иммунными клетками, поэтому некоторые метаболические и транскриптомные различия между VAT и SAT могут быть связаны с различным составом клеточного инфильтрата [37]. Так, количество провоспалительных M1-макрофагов, секретирующих TNF- α и IL-1, в VAT выше [38]. Перитуморозная

морозная VAT преимущественно инфильтрирована CD68+/CD163+/IDO-макрофагами с преобладающим репаративным в отношении воспаления потенциалом, а макрофаги SAT и в VAT на удалении от опухоли преимущественно инфильтрированы макрофагами с провоспалительным эффектом [9]. Жировая клетчатка у пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки, известными своим потенциалом в отношении развития КРР, также более выражено инфильтрирована макрофагами и Т-лимфоцитами [38].

При болезни Крона, облигатном предраке для КРР, обнаружено снижение количества клеток, погибающих путем апоптоза в VAT, коррелирующее с одноименным параметром в слизистой оболочке толстой кишки. Дополнительно количество апоптотически измененных клеток значимо коррелирует с площадью и периметром адипоцитов в VAT брыжейки, где также определяются выраженная экспрессия Bcl-2 и низкая экспрессия каспазы-3 [39].

ASCs из VAT и SAT обладают различным фенотипом после первых 3 пассажей: висцеральные ASCs имеют более «эпителиоподобный» фенотип с апико-базальной полярностью и экспрессией тубулина и виментина; ASCs из подкожного жира проявляют более «фибробластоподобный» фенотип, хотя оба типа ASCs экспрессируют типичные поверхностные маркеры мезенхимальных стволовых клеток [40, 41]: позитивное окрашивание с CD90, CD73, CD146 и отсутствие экспрессии CD14, CD31, CD106 и CD34 [42]. Продукция цитокинов ASCs из VAT и SAT (особенно IL-6, IL-8, IL-10, ангиогенина и CCL5) примерно одинакова. Однако полагают, что эффект цитокинов из SAT реализуется эндокринно, а ASCs из VAT — преимущественно паракринно [43]. Также ASCs из VAT более интенсивно стимулируют пролиферацию опухолевых клеток и эпителиально-мезенхимальный переход, потенцируя миграцию и инвазию [42]. Несмотря на различия во времени и эффективности реализации эффектов, ASCs из VAT и SAT дифференцируются в другие клетки, осуществляют хоуминг к раковым клеткам и обеспечивают межклеточные контакты. Секретируя различные факторы аутокринным и паракринным путем, оба типа ASCs связаны с промоцией, прогрессией и метастазированием КРР [43].

Эффекты ASCs при КРР

Жировая ткань содержит стволовые клетки ASCs, имеющие характеристики, сходные с таковыми стволовых клеток из костного мозга [44]. Увеличение количества жировой ткани при ожирении приводит к резкому увеличению количества ASCs. У пациентов с избыточной массой тела обнаружено повышенное количество циркулирующих ASCs. Причина тому — усиление их мобилизации с целью привлечения для ремоделирования тканей [45]. ASCs способны дифференцироваться в различные типы клеток: адипоциты, нейроны, остеобласты, а также сохранять способность к самоподдержанию [46, 47]. К сожалению, те же эффекты ASCs, которые так заманчивы для использования с целью восстановления тканей, связаны с инициацией опухолевого роста и метастазирования, что настораживает в отношении их медицинского применения и требует дальнейшего изучения канцерогенного потенциала [48, 49]. Исследования [50—52] показывают индукторный эффект ASCs в отношении опухолевого роста за счет вышеперечисленных свойств; однако имеются данные и о терапев-

тическом эффекте применения ASCs на моделях рака молочной железы.

ASCs вносят вклад в развитие КРР за счет их привлечения в строму опухоли с последующим повышением продукции цитокинов и факторов роста. По данным последних исследований [7], ожирение изменяет биологические характеристики ASCs, стимулируя канцерогенез и метастазирование. Кокультивирование ASCsc клетками КРР повышает способность последних к метастазированию и усиливает экспрессию генов, связанных с мезенхимально-эпителиальным переходом. Реципрокно клетки КРР побуждают ASCs продуцировать факторы, связанные с метастазированием. Это происходит частично путем активирования Wnt-сигнального пути в ASCs, что в свою очередь приводит к активации этими факторами Wnt-сигнального пути в клетках КРР. Ингибирование Wnt-сигнального пути ASCs приводит к снижению инвазивного и колониеобразующего потенциала клеток КРР *in vitro* и снижает активность клеток КРР в опытах на мышиных моделях [53]. Также показано, что кокультивирование ASCs с клетками КРР и рака молочной железы стимулирует сферообразование *in vitro* и образование опухоли *in vivo*, а также ASCs индуцируют появление некоторых маркеров стволовых клеток в раковых клетках. Взаимодействие ASCs со злокачественными клетками стимулирует секрецию IL-6, которая паракринным путем повышает агрессивность клеток опухоли за счет активации JAK2/STAT3 в раковых клетках [54], а также повышается их пролиферативная активность (из-за нарушения регуляции клеточного цикла путем снижения экспрессии CDK4 и циклина D1) [52] и индуцируется проангиогенный потенциал за счет усиления секреции клетками опухоли VEGF [55]. Также ASCs оказывает иммуносупрессивное действие *in vitro* и *in vivo*, подавляя активность изолированных Т-клеток [44].

Данные исследований свидетельствуют, что ASCs и клетки КРР обладают обоюдным влиянием за счет паракринных эффектов и ASCs могут индуцировать прогрессию опухоли за счет активации различных механизмов.

Заключение

В последнее время установлено, что адипоциты и их цитокины являются важными компонентами клеточно-молекулярного микроокружения опухолей. Значительный интерес представляют данные о взаимодействии опухолеассоциированных адипоцитов с клетками рака толстой кишки, которое влияет на гетерогенность опухоли, способствует ее прогрессированию и метастазированию. Понимание сложной структуры и динамики клеточно-молекулярного микроокружения, введение в практику новых методов качественного и количественного определения компонентов стромальных характеристик опухоли, в том числе адипоцитов, позволит проводить отбор пациентов для новых видов терапии, персонализировать менеджмент пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут выявить новые биомаркеры, терапевтические мишени для лечения и профилактики рака толстой кишки, а также разработки не- и малоинвазивных методов диагностики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АНТЕПАТРА/REFERENCES

- Smith KB, Smith MS. Obesity statistics. *Prim Care*. 2016;43(1):121-135, ix. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.10.001>
- Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:57-76. <https://doi.org/10.1111/nyas.12416>
- De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. <https://doi.org/10.1155/2013/291546>
- Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-947. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>
- Wen YA, Xing X, Harris JW, Zaytseva YY, Mitov MI, Napier DL, et al. Adipocytes activate mitochondrial fatty acid oxidation and autophagy to promote tumor growth in colon cancer. *Cell Death Dis*. 2017;8(2):e2593. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.21>
- Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(10):1533-1541. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.02.010>
- Strong AL, Burow ME, Gimble JM, Bunnell BA. Concise review: The obesity cancer paradigm: exploration of the interactions and crosstalk with adipose stem cells. *Stem Cells*. 2015;33(2):318-326. <https://doi.org/10.1002/stem.1857>
- Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:207-236. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161156>
- Zoico E, Rizzatti V, Darra E, Budui SL, Franceschetti G, Vinante F, et al. Morphological and functional changes in the peritumoral adipose tissue of colorectal cancer patients. *Obesity*. 2017;25(2):S87-S94. <https://doi.org/10.1002/oby.22008>
- Tabuso M, Homer-Vanniasinkam S, Adya R, Arasaradnam RP. Role of tissue microenvironment resident adipocytes in colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(32):5829-5835. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i32.5829>
- Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res*. 2004;94(4):e27-e31. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000119921.86460.3>
- Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015;66:297-309. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050913-022228>
- van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2569-2578. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0372>
- Schwartz B, Yehuda-Shnaidman E. Putative role of adipose tissue in growth and metabolism of colon cancer cells. *Front Oncol*. 2014;4:164. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00164>
- Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Zhiwei Zh, Wei W. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием. *Вопросы онкологии*. 2015;61(4):619-623. [Yunusova NV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Afanasiev SG, Chernyshova AL, Shatokhina OV, Frolova AE, Zhiwei Zh, Wei W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: relationship with tumor invasion and metastasis. *Voprosy onkologii*. 2015;61(4):619-623. (In Russ.)].
- Delort L, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumour immunity. *Life Sci*. 2015;140:37-48. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.012>
- Bartucci M, Svensson S, Ricci-Vitiani L, Dattilo R, Biffoni M, Signore M, et al. Obesity hormone leptin induces growth and interferes with the cytotoxic effects of 5-fluorouracil in colorectal tumor stem cells. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):823-833. <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0083>
- Amor S, Iglesias-de la Cruz MC, Ferrero E, García-Villar O, Barrios V, Fernandez N, et al. Peritumoral adipose tissue as a source of inflammatory and angiogenic factors in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(2):365-375. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2420-6>
- Adya R, Tan BK, Randeve HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2015;2015:648239. <https://doi.org/10.1155/2015/648239>
- Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther*. 2013;138(2):197-210. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.008>
- Hoda MR, Keely SJ, Bertelsen LS, Junger WG, Dharmasena D, Barrett KE. Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. *Br J Surg*. 2007;94(3):346-354. <https://doi.org/10.1002/bjs.5530>
- Amemori S, Ootani A, Aoki S, Fujise T, Shimoda R, Kakimoto T, et al. Adipocytes and preadipocytes promote the proliferation of colon cancer cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(3):923-929. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00145.2006>
- Trevellin E, Scarpa M, Carraro A, Lunardi F, Kotsafti A, Porzionato A, et al. Esophageal adenocarcinoma and obesity: peritumoral adipose tissue plays a role in lymph node invasion. *Oncotarget*. 2015;6(13):11203-11215. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3587>
- Kawashima K, Maeda K, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T. Adiponectin and Intelectin-1: Important Adipokine Players in Obesity-Related Colorectal Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4). pii: E866. <https://doi.org/10.3390/ijms18040866>
- Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, Muroto K, Yasuda K, Nishikawa T, et al. Adiponectin and colorectal cancer. *Surg Today*. 2017;47(2):151-158. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1334-4>
- Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, Lee SM, Nam WH, Myung SJ, et al. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2758-2767. <https://doi.org/10.1002/ijc.25301>
- Adya R, Tan BK, Punna A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):356-365. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm111>
- Huang WS, Chen CN, Sze CI, Teng CC. Visfatin induces stromal cell-derived factor-1 expression by β 1 integrin signaling in colorectal cancer cells. *J Cell Physiol*. 2013;228(5):1017-1024. <https://doi.org/10.1002/jcp.24248>
- Erdogan S, Yilmaz FM, Yazici O, Yozgat A, Sezer S, Ozdemir N, et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2016;37(5):6337-6342. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4483-y>
- Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, Giovannucci E. Molecular pathological epidemiology of colorectal neoplasia: an emerging transdisciplinary and interdisciplinary field. *Gut*. 2011;60(3):397-411. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.217182>
- Comaills V, Kabeche L, Morris R, Buisson R, Yu M, Madden MW, et al. Genomic instability is induced by persistent proliferation of cells undergoing epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Rep*. 2016;17(10):2632-2647. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.022>
- Gomez-Perez SL, Chaudhry V, Mar W, Patel B, Fantuzzi G, Freels S, et al. Impact of abdominal adipose depots and race on risk for colorectal cancer: a case-control study. *Nutr Cancer*. 2017;69(4):573-579. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1296964>

33. Liesenfeld DB, Grapov D, Fahrman JF, Salou M, Scherer D, Toth R, et al. Metabolomics and transcriptomics identify pathway differences between visceral and subcutaneous adipose tissue in colorectal cancer patients: the ColoCare study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):433-443. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103804>
34. Felländer G, Nordenström J, Tjäder I, Bolinder J, Arner P. Lipolysis during abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(1):150-155. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.1.828869>
35. Yoon HJ, Kim BS, Lee KE, Moon CM, Yoo J, Kim JS, Kim Y. Glucose metabolism of visceral adipose tissue measured by 18F-FDG PET/CT is related to the presence of colonic adenoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7156. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007156>
36. Giuliani A, Ferrara F, Scimò M, Angelico F, Olivieri L, Basso L. Adipose tissue fatty acid composition and colon cancer: a case-control study. *Eur J Nutr*. 2014;53(4):1029-1037. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0605-8>
37. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461s-465s.
38. Gonçalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):453-467. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000209>
39. Dias CB, Milanski M, Portovedo M, Horita V, Ayrisono Mde L, Planell N, et al. Defective apoptosis in intestinal and mesenteric adipose tissue of Crohn's disease patients. *PLoS One*. 2014;9(6):e98547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098547>
40. Baglioni S, Francalanci M, Squecco R, Lombardi A, Cantini G, Angeli R, et al. Characterization of human adult stem-cell populations isolated from visceral and subcutaneous adipose tissue. *FASEB J*. 2009;23(10):3494-3505. <https://doi.org/10.1096/fj.08-126946>
41. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
42. Ritter A, Friemel A, Fornoff F, Adjan M, Solbach C, Yuan J, et al. Characterization of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral adipose tissues and their function in breast cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6(33):34475-34493. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5922>
43. Schweizer R, Tsuji W, Gorantla VS, Marra KG, Rubin JP, Plock JA. The role of adipose-derived stem cells in breast cancer progression and metastasis. *Stem Cells Int*. 2015;2015:120949. <https://doi.org/10.1155/2015/120949>
44. Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*. 2005;129(1):118-129. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05409.x>
45. Ghosh S, Hughes D, Parma DL, Ramirez A, Li R. Association of obesity and circulating adipose stromal cells among breast cancer survivors. *Mol Biol Rep*. 2014;41(5):2907-2916. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3146-1>
46. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147.
47. Harasymiak-Krzyzanowska I, Niedojadlo A, Karwat J, Kotula L, Gil-Kulik P, Sawiuk M, et al. Adipose tissue-derived stem cells show considerable promise for regenerative medicine applications. *Cell Mol Biol Lett*. 2013;18(4):479-493. <https://doi.org/10.2478/s11658-013-0101-4>
48. Donnenberg VS, Zimmerlin L, Rubin JP, Donnenberg AD. Regenerative therapy after cancer: what are the risks? *Tissue Eng Part B Rev*. 2010;16(6):567-575. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2010.0352>
49. Freese KE, Kokai L, Edwards RP, Philips BJ, Sheikh MA, Kelley J, et al. Adipose-derived stem cells and their role in human cancer development, growth, progression, and metastasis: a systematic review. *Cancer Res*. 2015;75(7):1161-1168. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2744>
50. Chandler EM, Seo BR, Califano JP, Andresen Eguiluz RC, Lee JS, Yoon CJ, et al. Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(25):9786-9791. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121160109>
51. Ryu H, Oh JE, Rhee KJ, Baik SK, Kim J, Kang SJ, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured at high density express IFN-beta and suppress the growth of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Lett*. 2014;352(2):220-227. <https://doi.org/10.1007/s13258-014-0239-0>
52. Cousin B, Ravet E, Poglio S, De Toni F, Bertuzzi M, Lulka H, et al. Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2009;4(7):e6278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006278>
53. Chen D, Liu S, Ma H, Liang X, Ma H, Yan X, et al. Paracrine factors from adipose-mesenchymal stem cells enhance metastatic capacity through Wnt signaling pathway in a colon cancer cell co-culture model. *Cancer Cell Int*. 2015;15:42. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0198-9>
54. Wei HJ, Zeng R, Lu JH, Lai WF, Chen WH, Liu HY, et al. Adipose-derived stem cells promote tumor initiation and accelerate tumor growth by interleukin-6 production. *Oncotarget*. 2015;6(10):7713-7726. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3481>
55. Linkov F, Kokai L, Edwards R, Sheikh MA, Freese KE, Marra KG, Rubin JP. The role of adipose-derived stem cells in endometrial cancer proliferation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;244(Suppl.):54-58. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936682>

Поступила 05.02.18