

## Жирова тканина та її роль у мікрооточенні клітин аденокарциноми колоректального раку

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>3</sup>Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ

Одержано 16.01.2019

Прийнято до друку 18.02.2019

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22179

**Актуальність.** За останні десять років наше розуміння механізмів впливу жирової тканини (ЖТ) на пухлинне прогресування значно розширилося, однак до цього часу не розкрито механізми взаємодії адипоцитів із клітинами раку прямої кишки (РПК) за умов проведення променевої та хіміопротекторної терапії. **Об'єкт і методи.** Проведено проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження. У дослідженні брали участь 110 хворих на місцево-поширений рак прямої кишки (мпРПК; утГТ3-4аN0-2M0-1, CRM-positive) з надмірною масою тіла в період з січня 2016 р. до грудня 2018 р. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 на основну групу (група А; n=57; променева терапія сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр x 28) та поліхіміотерапія на основі оксаліплатину) та групу порівняння (група Б; n=53; променева терапія сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр x 28) та монохіміотерапія на основі фторпіримідинів). **Результати та їх обговорення.** Зареєстровані рівні швидкості генерування супероксидних радикалів у ЖТ, яка контактувала з пухлиною, становили 0,58±0,15 (група А) та 0,70±0,12 нмоль/г тканини·хв (група Б) (p<0,001). У крові цих хворих виявлено зростання рівня вільних жирних кислот: у групі А до значень 2,05±0,15 ммоль/л, а в групі Б цей показник становив 2,48±0,20 ммоль/л при нормі 0,57±0,11 ммоль/л. Рівні 8-оксогуаніну в прилеглій до пухлини ЖТ хворих досліджуваних груп не мали статистично значущої відмінності — 0,80±0,08 та 0,84±0,13 відповідно для груп А та Б (p=0,052). **Висновки.** Прилегла до пухлини ЖТ являє собою енергетичне депо, здатне виступати в ролі промотора пухлинного прогресування, забезпечуючи пухлину мРПК енергетичним субстратом — вільними жирними кислотами. Застосування оксаліплатину знижувало рівень окисно-індукованих точкових мутацій у ДНК адипоцитів ЖТ.

**Ключові слова:** адипоцити; жирова тканина; колоректальний рак; рак прямої кишки.

### ВСТУП

У низці клінічних досліджень продемонстровано прямий вплив ожиріння на епідеміологію колоректального раку (КРР), прогресування хвороби та безпосередній вплив жирової тканини (ЖТ) на розвиток злоякісних новоутворень, а також «виживання» останніх. Адипоцит — основна структурна одиниця ЖТ, що забезпечує значний ресурс ліпідів, цитокінів та адіпокінів. Продемонстровано, що присутність останніх забезпечує регуляцію сигнальних каскадів метаболізму та поширення злоякісних клітин, в тому числі клітин аденокарцином КРР.

Адипоцити можуть модифікувати пухлинне мікрооточення, що стимулює/прискорює пухлинний метаболізм і формує агресивний фенотип пухлини КРР шляхом паракринної секреції та наявності значних рівнів вільних жирних кислот (ВЖК). Клітини злоякісних новоутворень мають здатність прискорювати швидкість проліферації, останнє неможливо без модифікації енергетичного обміну та ініціювання *de novo*-ліпідогенезу [1]. ВЖК використовуються для накопичення ЖТ та побудови мембран, що є основою у виживанні злоякісних клітин. Більшість проведених досліджень демонструють, що ліпіди забезпечують виживання клітин аденокарциноми, поки їх власний *de novo*-ліпідогенез перебуває в стані пригнічення [2]. Таким чином, стає зрозумілим, що клітини аденокарцином здійснюють проліферацію, не виконуючи синтезу власної енергії, а використовуючи енергію багатого на жирні кислоти мікрооточення [3]. ВЖК як готове джерело енергії стає ключовим елементом у формуванні агресивного фенотипу раку прямої кишки (РПК). Варто пам'ятати, що ліпіди здатні підсилювати ефект Варбурга у клітинах пухлини [4].

За останні десять років наше розуміння механізмів впливу ЖТ на пухлинне прогресування значно розширилося, однак до цього часу не розкрито механізми взаємодії адипоцитів з клітинами РПК за умов проведення променевої та хіміопротекторної терапії.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження, у якому брали участь 110 хворих на місцево-поширений рак прямої кишки (мпРПК; утГТ3-4аN0-2M0-1, CRM-positive) з надмірною масою тіла (передожиріння), які перебували на лікуванні в клініці Національного інституту раку в період з січня 2016 р. до грудня 2018 р. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 на основну групу (група А; n=57; променева терапія сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр x 28) та поліхіміотерапія на основі оксаліплатину) та групу порівняння (група Б; n=53; променева терапія сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр x 28) та монохіміотерапія на основі фторпіримідинів). Характеристику хворих наведено в табл. 1.

**Таблиця 1.** Характеристика груп хворих

Показники	Група А (n=57)	Група Б (n=53)	p
Вік	61,4±2,3	64,2±1,9	0,16
Індекс маси тіла	31,5±2,3	29,2±3,8	0,84
Стать (чоловіки/жінки), n	37/21	24/28	0,45
Наявність віддалених метастазів, n	14	5	0,19
CRM-positive	20	12	0,32
EMVI-positive	9	3	0,44
TRG ≥3	10	4	0,25
pN+	28	14	0,21
Рівень раково-ембріонального антигену	27,4±5,6	12,2±3,1	0,18
Стан хворого (шкала ASA):			
I–II	47	39	0,65
III	10	14	0,67

CRM – circumferential resection margin (циркулярний край резекції); EMVI – extramural venous invasion (екстрамуральна венозна інвазія); TRG – tumor regression grade (ступінь регресії пухлини).

У кожному клінічному випадку застосовано мультидисциплінарний розбір, участь в якому брали хірурги, онкологи, хі-

міотерапевти і радіологи. У всіх випадках діагноз підтверджено цито-/гістологічно на матеріалі біопсії первинної пухлини під час колоноскопії з метою оцінки резектабельності первинної пухлини, виявлення метастатичного ураження в регіонарних лімфатичних вузлах, а також можливих віддалених метастазів. Рутинно використовували магнітно-резонансну томографію малого таза та черевної порожнини із внутрішньовенним контрастуванням та комп'ютерну томографію грудної порожнини, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням відповідно до міжнародних протоколів [5]. Позитронно-емісійну томографію використовували тільки при плануванні мультивісцеральних резекцій та у клінічно складних випадках з метою проведення диференційної діагностики на наявність метастатичного ураження інших органів/сайтів.

Хірургічна техніка передбачала виконання стандартизованих підходів у видаленні РПК (тотальної мезоректальної ексцизії та D3-лімфодисекції), більшість інтервенцій було виконано лапароскопічно.

Забір зразків ЖТ виконували впродовж 20 хв з моменту видалення макропрепарату за участю хірурга та морфолога на відстані 1–5 см від пухлини. Зразки формували за допомогою спеціальної прес-форми, заморожуючи в рідкому азоті, після чого проводили реєстрацію спектрів електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) у парамагнітно чистому кварцовому Д'юарі. Рівні супероксидних радикалів (СР), генерованих мітохондріями адипоцитів ЖТ, та рівні вмісту NO визначали методом ЕПР із застосуванням технології Spin Traps. Стан міжклітинного матриксу оцінювали за активністю матриксних металопротеїназ (ММП)-2 та -9, які реєстрували методом зимографії в поліакриламідному гелі. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувалися у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалася за стандартами молекулярної маси («Sigma») і відповідала молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 кДа відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом вимірювання площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і -9 («Sigma»). За умовну одиницю (у.о.) прийнято активність 1 мкг ферменту в 1 г вихідного контрольного зразка. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівні окиснення гуаніну ДНК (маркер 8-оксогуанін — 8-охоG) в ЖТ та рівень ВЖК у крові досліджували спектрофотометрично.

Отримані результати піддавали статистичному аналізу за допомогою SPSS 20.0 (IBM, Армонк, штат Нью-Йорк, США). Статистичні тести були двосторонніми при  $p < 0,05$  і вважалися статистично значущими.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ЖТ СР та їх похідні (ROS) продукуються мітохондріями та NOX імунокомпетентних клітин. За фізіологічних умов існує рівновага між процесом генерування СР та їх елімінацією антиоксидантами. За патологічних станів, зокрема при злоякісному рості, спостерігається підвищення рівнів ROS як в самій пухлині, так і в навколишніх тканинах, що впливає на сигнальні регуляторні шляхи пухлинних клітин.

Результати досліджень ЖТ наведено в табл. 2. Проаналізовано рівні швидкості генерування СР в ЖТ, яка була

**Таблиця 2.** Результати дослідження ЖТ

Показники	Норма (сер. зн. ± СП)	Група А (сер. зн. ± СП)	Група Б (сер. зн. ± СП)	t	p
Швидкість генерування СР, нмоль/г тканини • хв	0,18±0,03	0,58±0,15	0,70±0,12	4,43	0,00
Вміст NO, нмоль/г тканини	1,16±0,20	0,51±0,11	0,38±0,08	-7,24	0,00
Вміст 8-охоG, нмоль/г тканини	0,21±0,03	0,8±0,08	0,84±0,13	1,96	0,052
Вміст ВЖК, ммоль/л	0,57±0,11	2,05±0,15	2,48±0,20	2,36	0,045

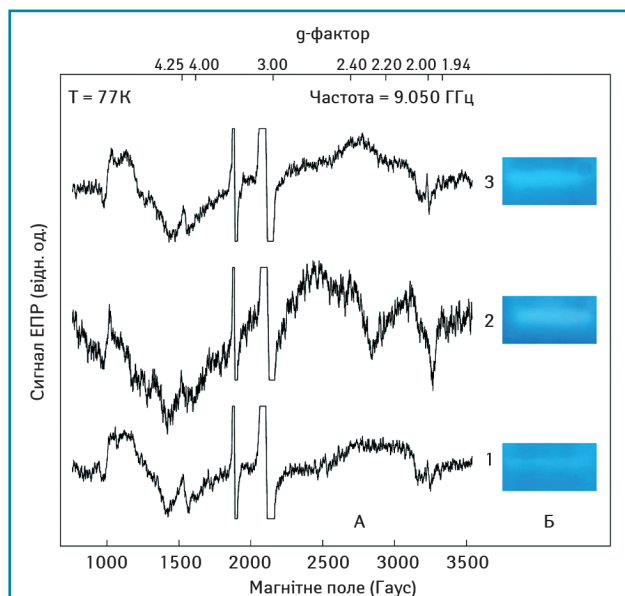
відпрепарована на відстані 1 см від макроскопічно видимого краю пухлини мПРПК. За фізіологічних умов швидкість генерування СР в ЖТ становить  $0,18 \pm 0,03$  нмоль/г тканини • хв [6]. Зареєстровані рівні швидкості генерування СР в ЖТ, яка контактувала з пухлиною, сягали  $0,58 \pm 0,15$  (група А) та  $0,70 \pm 0,12$  нмоль/г тканини • хв (група Б) ( $p < 0,001$ ). У крові цих хворих виявлено зростання рівня ВЖК: у групі А до значень  $2,05 \pm 0,15$  ммоль/л, а в групі Б цей показник становив  $2,48 \pm 0,20$  ммоль/л при нормі  $0,57 \pm 0,11$  ммоль/л. Тобто пошкоджальний вплив на навколишні тканини, зокрема променевої терапії та препарату платини, є меншим у порівнянні зі схемою на основі променевої терапії з фторпіримідинами. Зростання рівнів СР і, відповідно, ROS може викликати перекисне окиснення ліпідів та утворення 4-гідроксинафеналу та малонового діальдегіду. Останні здатні стимулювати активність циклооксигенази-2, що в свою чергу каталізує синтез простагландинів та індукує ангиогенез у пухлинах РПК [7]. Жирні кислоти, рівень яких зростає в ЖТ, у пухлині, метаболізуючи, продукують електрони, енергія яких в електрон-транспортному ланцюзі (ЕТЛ) мітохондрій пухлинних клітин перетворюється в АТФ та СР, оскільки мітохондрії адипоцитів є дисфункціональними (див. табл. 2).

Окисне пошкодження ДНК також є наслідком нерегульованого зростання рівнів СР та ROS та їхньої дії на клітини людини. Найбільш часто продуктом такого патологічного впливу СР на молекулу ДНК є утворення 8-охоG, рівні якого починають перевищувати норму вже на ранніх стадіях захворювання [8]. 8-охоG здатний накопичуватися як в ядерній, так і мітохондріальній ДНК, саме тому останній вважається високоінформативним маркером розвитку злоякісних новоутворень та їх прогресування.

За даними власних досліджень, рівні 8-охоG в прилеглій до пухлини ЖТ хворих досліджуваних груп не мали статистично значущої відмінності —  $0,80 \pm 0,08$  та  $0,84 \pm 0,13$  відповідно для груп А та Б ( $p = 0,052$ ), що може бути пояснене тим, що хіміотерапевтичні препарати, які використовувалися в схемах лікування, спричинюють генотоксичну дію. А препарати платини можуть, крім цього, ініціювати генерування СР.

Оксид азоту (NO) являє собою плейотропну регуляторну сигнальну молекулу, що відіграє критичну роль у різноманітних біологічних процесах, зокрема вазодилатації, нейротрансмісії та імунній відповіді [9]. NO синтезується із L-аргініну NO-синтазами (NOS) [10]. Підвищена експресія індукцибельної NOS (iNOS) у клітинах пухлини може прямо пропорційно корелювати із виживаністю хворих на РПК та з іншими злоякісними новоутвореннями епітеліального походження [11]. Визначено активність iNOS у прилеглій до пухлини ЖТ відповідно до вищеприписаної методики. У нормі рівень вмісту NO становить  $1,16 \pm 0,20$  нмоль/г тканини. Безпосередня оцінка рівня NO становила  $0,51 \pm 0,11$  та  $0,38 \pm 0,08$  нмоль/г тканини відповідно для груп А та Б ( $p < 0,001$ ), що свідчить про порушення в прилеглій до пухлини ЖТ біодоступності NO.

Виявлено зміни у функціонуванні ЕТЛ мітохондрій клітин ЖТ у хворих на мПРПК за умов застосування різних схем лікування. У спектрах ЕПР ЖТ реєструють інтенсивні сигнали ЕПР з  $g = 2,03$ , що відображають утворення та зростання рівнів комплексів NO з FeS-білками в комплексі I (ЕТЛ) мітохондрій адипоцитів ЖТ хворих групи А (рис. 1, спектр ЕПР 3,  $g = 2,03$ ), рівень яких становив  $0,27 \pm 0,14$  відн. од. У нормі цей показ-



**Рис. 1.** ЕТЛ мітохондрій: А — спектри ЕПР ЖТ хворих на мРПК (1 — ЖТ здорових людей з індексом маси тіла 25,0–30,0; 2 — хворі групи Б з індексом маси тіла  $\geq 25$ ; 3 — хворі групи А з індексом маси тіла  $\geq 25$ ); Б — зимোগрами, які відображають активність ММП-2 у ЖТ хворих відповідних груп

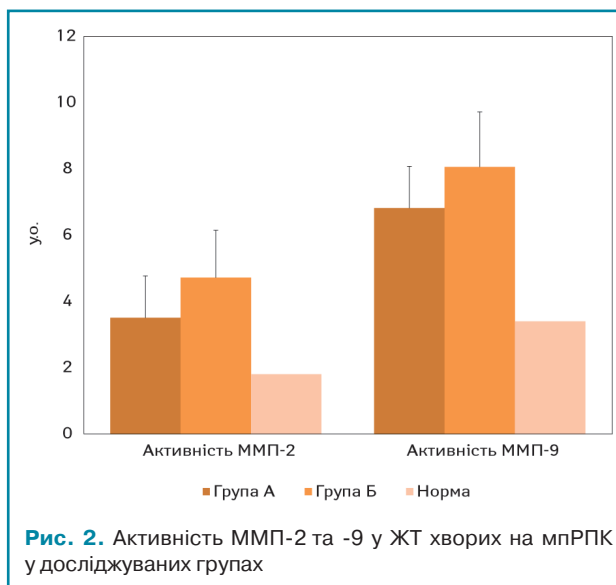
ник становить  $0,08 \pm 0,05$  відн. од. У мітохондріях адипоцитів ЖТ хворих групи Б, які отримували замість оксаліплатину фторпіримідини, рівень комплексів NOFeS-білків в ЕТЛ був значно вищим ( $0,36 \pm 0,09$  відн. од.), що свідчить про те, що променева та хіміотерапія на основі фторпіримідинів формує гіпоксичне мікрооточення, яке є більш сприятливим для пухлини. Рівень комплексів NOFeS-білками в ЕТЛ мітохондрій адипоцитів корелює зі ступенем диференціювання РПК ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ). Слід також зазначити, що рівень активності ММП-2 у ЖТ був значно нижчим у хворих групи А, це свідчить про те, що оксаліплатин менше впливає на редокс-стан ЖТ і, відповідно, ремодельовання міжклітинного матриксу.

Відбувається ремодельовання міжклітинного матриксу в тканинах, що включає деградацію та реорганізацію його структур за участю специфічних ферментів — ММП. ММП становлять родину  $Zn^{2+}$ - та  $Cu^{2+}$ -залежних ендопептидаз із загальним функціональним доменом та механізмом активації.

Наразі відомо більше ніж 20 типів ММП, які на основі клітинної локалізації, субстратної специфічності, функціональної активності поділяються на п'ять класів: желатинази, колагенази, стромелізини, мембранозв'язані ММП та група недостатньо вивчених ММП [12].

Підвищений рівень представників підгрупи желатиназ (ММП-2 та -9) свідчить про наявність процесу пошкодження матриксу тканин. Чинниками, які активують неактивні форми ММП (про-ММП), є інтенсифікація генерування СР мітохондріями ендотеліоцитів та NOX імуннокомпетентних клітин в ЖТ, які, реагуючи з NO, утворюють  $ONOO^-$ , що і призводить до порушення біодоступності NO в ЖТ [13]. Як вже зазначалося раніше, у досліджуваних хворих незалежно від способу лікування виявлено зниження вмісту NO в ЖТ, яка контактувала з пухлиною (див. табл. 2).

На рис. 2 представлено результати дослідження активності желатиназ (ММП-2 і -9) у ЖТ хворих на мРПК. Виявлено, що активність ММП-2 становила  $3,51 \pm 1,06$  та  $5,72 \pm 1,13$  ( $p<0,001$ ) відповідно для груп А та Б, а активність ММП-9 —  $6,82 \pm 1,03$  та  $8,06 \pm 1,36$  для основної і контрольної групи відповідно ( $p<0,001$ ). Отримані результати свідчать про те, що в ЖТ хворих групи А, які отримували оксаліплатин та капецитабін, рівень деградації міжклітинного



**Рис. 2.** Активність ММП-2 та -9 у ЖТ хворих на мРПК у досліджуваних групах

матриксу є нижчим у порівнянні з хворими групи Б, яким призначали фторпіримідини.

Редокс-молекули здатні індукувати ліполіз у клітинах аденокарциноми, внаслідок чого генерується гліцерол, який має здатність включатися у гліколітичний метаболічний шлях [14]. Такі патологічні зміни нормального метаболізму можуть активувати швидший ріст і, відповідно, більш злоякісний метастатичний фенотип пухлин, в тому числі РПК [15]. Подібні зміни супроводжуються трансформацією мікрооточення здорових клітин, відбувається інфільтрація пухлиноасоційованих клітин імунної системи, які запускають процес хронічного запалення та посилюють окисний стрес. Аналіз власних даних демонструє активацію *de novo*-ліпідогенезу у більшості досліджуваних пацієнтів із РПК, що запускається високими рівнями СР і, як наслідок, активацією ММП. Останнє, в свою чергу, демонструє, що адипоцити прилеглої до пухлини ЖТ у хворих на РПК є «додатковим» джерелом енергії, яка залучається у метаболічні процеси аденокарциноми РПК, що призводить до їхнього швидшого росту та формування метастазів.

Крім того, виявлена достовірна відмінність у досліджуваних молекулярних маркерах демонструє перспективність застосування модифікованої схеми передопераційного курсу хіміопроменевої терапії на фоні оксаліплатину та капецитабіну (XELOX). Вважаємо, що такий підхід може сприяти зниженню відсотка віддаленого метастазування та локальних рецидивів.

## ВИСНОВКИ

1. Прилегла до пухлини ЖТ являє собою енергетичне депо, здатне виступати в ролі промотора пухлинного прогресування, забезпечуючи пухлину мРПК енергетичним субстратом — ВЖК.

2. У крові хворих, які отримували оксаліплатинвмісну хіміотерапію, рівень ВЖК у 3,6 раза перевищував значення в контрольній групі, тоді як застосування фторпіримідинів призводило до зростання цього показника в 4,4 раза ( $p<0,05$ ).

3. Виявлено високі рівні швидкості генерування СР в прилеглій до пухлини ЖТ ( $0,58$  та  $0,7$  нмоль/г тканини  $\cdot$  хв) відповідно для груп А та Б, які є достовірно нижчими при застосуванні оксаліплатину ( $p<0,001$ ).

4. Застосування оксаліплатину знижувало рівень окисно-індукованих точкових мутацій у ДНК адипоцитів ЖТ.

5. Встановлено, що рівень активності ММП-2 при використанні оксаліплатину в схемах поліхіміотерапії в режимі XELOX достовірно знижує ступінь ремодельовання міжклітинного матриксу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Currie E., Schulze A., Zechner R. et al. (2013) Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell. Metab.*, 18: 153–161.
- Daniels V.W., Smans K., Royaux I. et al. (2014) Cancer cells differentially activate and thrive on de novo lipid synthesis pathways in a low-lipid environment. *PLoS One*, 9: e106913.
- Martinez-Outschoorn U.E., Sotgia F., Lisanti M.P. (2012) Power surge: supporting cells «fuel» cancer cell mitochondria. *Cell. Metab.*, 15: 4–5.
- Manzi L., Costantini L., Molinari R., Merendino N. (2015) Effect of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid DHA on glycolytic enzymes and Warburg phenotypes in cancer. *Biomed. Res. Int.*, 2015: 137097.
- National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 3.2018). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
- Chouchani E.T., Kazak L., Spiegelman B.M. (2017) Mitochondrial reactive oxygen species and adipose tissue thermogenesis: Bridging physiology and mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 292(41): 16810–16816.
- Tomida C., Nagano H., Yamagishi N. et al. (2017) Regorafenib induces adaptive resistance of colorectal cancer cells via inhibition of vascular endothelial growth factor receptor. *J. Med. Invest.*, 64(3.4): 262–265. doi: 10.2152/jmi.64.262
- Viel A., Bruselles A., Meccia E. et al. (2017) A specific mutational signature associated with DNA 8-oxoguanine persistence in MUTYH-defective colorectal cancer. *EBio Medicine*, 20: 39–49. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.022
- Nathan C., Xie Q.W. (1994) Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell.*, 78: 915–918.
- Forstermann U., Kleinert H. (1995) Nitric oxide synthase: expression and expression control of the three isoforms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 352: 351–364.
- de Oliveira G.A., Cheng R.Y.S., Ridnour L.A. et al. (2017) Inducible nitric oxide synthase in the carcinogenesis of gastrointestinal cancers. *Antioxid. Redox Signal.*, 26(18): 1059–1077.
- Said A.H., Raufman J.P., Xie G. (2014) The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*, 6(1): 366–75. doi:10.3390/cancers6010366
- Tauro M., Lynch C.C. (2018) Cutting to the Chase: how matrix metalloproteinase-2 activity controls breast-cancer-to-bone metastasis. *Cancers (Basel)*, 10(6): 185. doi:10.3390/cancers10060185
- Wang C., Li P., Xuan J. et al. (2017) Cholesterol enhances colorectal cancer progression via ROS elevation and MAPK signaling pathway activation. *Cell. Physiol. Biochem.*, 42(2): 729–742. doi: 10.1159/000477890
- Tabuso M., Homer-Vanniasinkam S., Adya R., Arasradnam R.P. (2017) Role of tissue microenvironment resident adipocytes in colon cancer. *World J. Gastroenterol.*, 23(32): 5829–5835. doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5829

## Жирова́я тка́нь и ее роль в микроокружении клеток аденокарциномы колоректального рака

A.A. Burlaka<sup>1</sup>, A.V. Vovk<sup>2</sup>, V.V. Zvirich<sup>1</sup>, A.P. Burlaka<sup>2</sup>,  
I.I. Ganusevich<sup>3</sup>, C.V. Virko<sup>3</sup>, E.A. Kolesnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут рака, Київ

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології

і радіобіології ім. Р.Е. Кавецкого НАН України, Київ

<sup>3</sup>Інститут фізики напівпровідників ім. В.Е. Лашкарева НАН України, Київ

**Резюме. Актуальність.** За последние десять лет наше понимание механизмов влияния жировой ткани (ЖТ) на опухолевое прогрессирование значительно расширилось, однако до сих пор не раскрыты механизмы взаимодействия адипоцитов с клетками рака прямой кишки (РПК) в условиях проведения лучевой и химиолучевой терапии. **Объект и методы.** Проведено проспективное рандомизированное одноцентровое исследование. В исследовании принимали участие 110 больных местно-распространенным раком прямой кишки (мпРПК; ymгT3–4aN0–2M0–1, CRM-positive) с избыточной массой тела в период с января 2016 до декабря 2018 г. Пациентов в соотношении 1:1 рандомизировали в основную группу (группа А; n=57; лучевая терапия суммарной очаговой дозой 50,4 Гр (1,8 Гр × 28) и полихимиотерапия на основе оксалиплатина) и группу сравнения (группа Б; n=53; лучевая терапия суммарной очаговой дозой 50,4 Гр (1,8 Гр × 28) и монохимиотерапия на основе фторпиримидинов). **Результаты и их обсуждение.** Зарегистрированные уровни скорости генерирования супероксидных радикалов в ЖТ, которая контактировала с опухолью, составляли 0,58±0,15 (группа А) и 0,70±0,12 ммоль/г ткани·мин (группа Б) (p<0,001). В крови этих больных выявлено повышение уровня свободных жирных кислот: в группе А до значений 2,05±0,15 ммоль/л, а в груп-

пе Б этот показатель составил 2,48±0,20 ммоль/л при норме 0,57±0,11 ммоль/л. Уровни 8-оксогуанина в прилегающей к опухоли ЖТ больных исследуемых групп не имели статистически значимого различия — 0,80±0,08 и 0,84±0,13 соответственно для групп А и Б (p=0,052). **Выводы.** Прилегающая к опухоли ЖТ представляет собой энергетическое депо, способное выступать в роли промотора опухолевого прогрессирования, обеспечивая опухоль мПРПК энергетическим субстратом — свободными жирными кислотами. Применение оксалиплатина снижало уровень окислительно-индуцированных точечных мутаций в ДНК адипоцитов ЖТ.

**Ключевые слова:** адипоциты; жировая ткань; рак прямой кишки; колоректальный рак.

## Role of the adipose tissue in the rectal cancer microenvironment

A.A. Burlaka<sup>1</sup>, A.V. Vovk<sup>2</sup>, V.V. Zvirich<sup>1</sup>, A.P. Burlaka<sup>2</sup>, I.I. Gunusevich<sup>2</sup>,  
S.V. Virko<sup>3</sup>, O.O. Kolesnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics, NAS of Ukraine, Kyiv

**Summary. Introduction.** Over the past ten years, our understanding of the mechanisms of the influence of adipose tissue (AT) on tumor progression has improved significantly, however, mechanisms for the interaction of adipocytes with the cells of rectal cancer (RC) in the conditions of radiation and chemo-radiation therapy have not been revealed until now. **Methods.** A prospective randomized single-centered study was conducted. The study involved 110 patients with locally advanced rectal cancer (LA-RC; ymгT3–4aN0–2M0–1, CRM-positive) overweight in the period from January 2016 to December 2018. Patients were randomized to a ratio of 1:1 to the main group (group A; n=57; radiotherapy with a total focal dose of 50.4 Gy (1.8 Gy × 28) and oxaliplatin based chemotherapy), and on the comparison group (group B; n=53; radiotherapy a total focal dose of 50.4 Gy (1.8 Gy × 28) and chemotherapy based on fluoropyrimidines). **Results.** The reported levels of superoxide radical in the contacting with the tumor were 0.58±0.15 (group A) and 0.70±0.12 nmol/g tissue·min (group B) (p<0.001). In the blood of these patients, the increase in the level of free fatty acids was found: in group A to values of 2.05±0.15 mmol/l, and in group B this indicator was 2.48±0.20 mmol/l at the values of norm 0.57±0.11 mmol/l. The levels of 8-oxoguanine in patients of the studied groups did not have statistically significant differences — 0.80±0.08 and 0.84±0.13 respectively for groups A and B (p=0.052). **Conclusions.** The AT adjacent to the tumor is an energy depot that can act as a promoter of tumor progression, providing the tumor of LA-RC by an energy substrate — free fatty acids. The use of oxaliplatin based chemotherapy reduced the level of oxidative-induced point mutations in the adipocyte DNA of the AT.

**Key words:** adipocyte; adipose tissue; rectal cancer; colorectal cancer.

Адреса:

Бурлака Антон Анатолійович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: nir.burlaka@gmail.com

Correspondence:

Burlaka Anton  
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: nir.burlaka@gmail.com