

ОЖИРЕНИЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: ОТ ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ К ОПУХОЛЕВОМУ МИКРООКРУЖЕНИЮ (ОБЗОР)

Халимова З.Ю., Жабборова Г.М., Исаева С.С., Мирзакаримова З.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Semizlik qator xavfli o'smalar rivojlanishi uchun isbotlangan modifikatsiyalanuvchi xavf omili bo'lib, uning kanserogeneza ta'siri tana massasi indeksining oshishi bilan cheklanmaydi. Zamonaviy ma'lumotlar yog' to'qimasi semizlik sharoitida endokrin va immunometabolik disfunktsiya holatiga o'tishini ko'rsatadi. Bujarayon insulinorezistentlik va giperinsulinemiya, insulina o'xshash o'sish omili-1 signal tizimidagi o'zgarishlar, leptin-adiponektin muvozanatining buzilishi, surunkali past darajali yallig'lanish, aromataza faolligining ortishi, gipoksiya va fibroz bilan birga kechadi. Visseral va peritumoral yog' to'qimasi o'sma hujayralari bilan parakrin va metabolik o'zaro ta'sirga kirishib, o'sma mikromuhiti va o'sma qarshi immun javobni o'zgartirishi mumkin.

Sharhda semizlik bilan bog'liq kanserogenezing asosiy endokrin-metabolik va immun-yallig'lanish mexanizmlari, metabolik fenotip, tana tarkibi, yog' to'qimasi yallig'lanishi va vazn kamaytirishning ehtimoliy onkologik ahamiyati tahlil qilingan. Personallashtirilgan onkologik xavfni baholashda faqat tana massasi indeksidan foydalanishdan ko'ra yog' to'qimasining funksional fenotipini kompleks baholash istiqbolli yondashuv hisoblanadi.

Kalit so'zlar: *semizlik, xavfli o'smalar, yog' to'qimasi, insulinorezistentlik, IGF-1, adipokinlar, yallig'lanish, visseral yog', o'sma mikromuhiti.*

Связь избыточной жировой массы со злокачественными новообразованиями относится к наиболее активно развивающимся направлениям современной эндокринологии и онкологии. Рабочая группа Международного агентства по изучению рака (IARC) пришла к выводу, что отсутствие избыточной жировой массы снижает риск целого ряда злокачественных опухолей [1]. Крупные эпидемиологические исследования последующих лет подтвердили гетерогенность этой связи: величина риска существенно различается в зависимости от локализации опухоли, пола, возраста и гормонального статуса [2,3].

Сама эпидемиологическая ассоциация, однако, не объясняет, почему у пациентов с сопоставимым индексом массы тела (ИМТ) формируется различный онкологический риск. ИМТ не позволяет оценить распределение жировой ткани, размеры адипоцитов, выраженность висцерального ожирения, наличие

SUMMARY

Obesity is an established modifiable risk factor for several malignancies, but its contribution to carcinogenesis extends beyond an increased body mass index. Current evidence indicates that, in obesity, adipose tissue develops endocrine and immunometabolic dysfunction characterized by insulin resistance and hyperinsulinemia, altered insulin-like growth factor-1 signaling, leptin-adiponectin imbalance, chronic low-grade inflammation, enhanced aromatase activity, hypoxia, and fibrosis. Visceral and peritumoral adipose depots may communicate with malignant cells through paracrine and metabolic signaling, thereby modifying the tumor microenvironment and antitumor immunity. This review summarizes contemporary evidence on endocrine-metabolic and immunoinflammatory mechanisms linking obesity to cancer; with emphasis on metabolic phenotype, body composition, adipose-tissue inflammation, and the potential oncological relevance of weight loss. Moving from body mass index alone toward integrated functional phenotyping of adipose tissue may improve personalized assessment of obesity-related cancer risk.

Keywords: *obesity, cancer, adipose tissue, insulin resistance, IGF-1, adipokines, inflammation, visceral adiposity, tumor microenvironment.*

саркопении, воспалительный статус или метаболическое здоровье. Современная Комиссия Lancet Diabetes & Endocrinology по определению клинического ожирения также подчёркивает ограниченность ИМТ как самостоятельной характеристики заболевания и необходимость прямой оценки избыточной жировой массы и органной дисфункции [4].

В результате фокус исследований смещается от количества жировой ткани к её биологии. Белая жировая ткань представляет собой эндокринный и иммунологически активный орган. При хроническом положительном энергетическом балансе гипертрофия адипоцитов сопровождается гипоксией, клеточным стрессом, фиброзом, изменением адипокиновой секреции и инфильтрацией иммунными клетками. Эти изменения создают системную метаболическую среду и локальное тканевое микроокружение, способные влиять на инициацию, рост и прогресси-

рование опухоли [5,6]. Современные обзоры 2025 г. дополнительно подчёркивают двунаправленное взаимодействие дисфункциональной белой жировой ткани, воспаления и опухолевого микроокружения [7,9].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Обобщить и критически оценить современные данные о роли эндокринно-метаболической и иммуновоспалительной дисфункции жировой ткани в ожирение-ассоциированном канцерогенезе, а также определить механизмы и биомаркеры, наиболее перспективные для клиничко-фундаментальных исследований.

Методы отбора литературных источников

Проведён структурированный тематический поиск публикаций в PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science с использованием сочетаний терминов obesity, adiposity, cancer, carcinogenesis, adipose tissue, visceral adiposity, insulin resistance, hyperinsulinemia, IGF-1, adipokines, leptin, adiponectin, inflammation, aromatase, tumor microenvironment, immunometabolism, bariatric surgery и GLP-1 receptor agonists. Основной временной интервал поиска составлял 2015–2026 гг.; более ранние публикации включали только при их фундаментальном значении для формирования современных представлений. Приоритет отдавали систематическим обзорам и метаанализам, крупным проспективным когортным исследованиям, исследованиям с менделевской рандомизацией и оригинальным трансляционным работам. После тематического скрининга и проверки релевантности в окончательный библиографический список настоящей редакции включены 32 публикации. Точное число записей, первоначально выявленных во всех трёх базах, в исходном поиске не фиксировалось; поэтому оно не реконструировалось ретроспективно во избежание представления недостоверных данных. Публикации оценивали по соответствию теме, дизайну, размеру выборки, воспроизводимости результатов и биологической обоснованности. Настоящая работа является аналитическим обзором и не заявляется как систематический обзор по PRISMA.

Новизна настоящего обзора

В опубликованном в 2025 г. обзоре одного из авторов основное внимание было сосредоточено на связи инсулинорезистентности с раком щитовидной железы, включая инсулин/IGF-сигналинг и эпидемиологические данные [10]. Настоящая работа имеет более широкий предмет: она интегрирует данные по различным локализациям злокачественных новообразований и рассматривает ожирение как состояние функциональной дисфункции жировой ткани, объединяя висцеральную и перитуморальную адипозность, адипокины, хроническое воспаление, стероидогенез, иммунометаболизм, композицию тела и потенциальные эффекты снижения массы тела. Тем самым акцент смещён от отдельной оси «инсулинорезистентность – рак щитовидной железы» к многоу-

ровневой модели «дисфункция жировой ткани – опухолевое микроокружение».

Эпидемиологическая основа: какие опухоли связаны с избыточной жировой массой

Классическим доказательством связи ожирения с онкологической смертностью стало проспективное исследование Cancer Prevention Study II, в котором увеличение массы тела сопровождалось ростом смертности от ряда опухолей [2]. В 2016 г. экспертная группа IARC, опираясь на эпидемиологические и экспериментальные данные, признала достаточными доказательства причинной связи избыточной жировой массы с несколькими локализациями рака [1].

Более поздние данные расширяют эту картину. В шведском исследовании 4,1 млн человек повышение ИМТ было связано с риском большего числа форм и подтипов рака, чем традиционно относили к ожирение-ассоциированным [11]. В крупном современном систематическом обзоре 226 проспективных публикаций, включавшем приблизительно 1,5 млн случаев рака, положительная ассоциация ИМТ выявлена для 19 типов злокачественных новообразований [3]. При этом сила связи существенно различалась между локализациями.

Эта гетерогенность имеет патогенетическое значение. Для рака эндометрия и постменопаузального рака молочной железы особенно важны изменения стероидогенеза; для колоректального, печёночного и панкреатического рака – инсулинорезистентность, хроническое воспаление и метаболические нарушения; для ряда опухолей значимым может быть локальное взаимодействие с висцеральным или органоспецифическим жировым депо. Следовательно, единый показатель ИМТ скрывает несколько различных биологических путей канцерогенеза.

От ИМТ к метаболическому и адипозному фенотипу

ИМТ остаётся удобным эпидемиологическим инструментом, но не является прямой мерой жировой массы. Человек с нормальным ИМТ может иметь повышенную долю жира, висцеральное накопление и метаболическую дисфункцию, тогда как часть лиц с ожирением по ИМТ сохраняет относительно благоприятные метаболические параметры. В крупном анализе метаболических фенотипов повышенная адипозность и метаболическая дисфункция были независимо связаны с риском нескольких опухолей [12].

Особое значение приобретает висцеральная жировая ткань. Она характеризуется большей липолитической активностью и тесной связью с инсулинорезистентностью и системным воспалением. Популяционные данные с оценкой объёма висцерального жира показывают, что этот показатель способен дополнять информацию ИМТ при оценке онкологического риска [13].

Практически это означает необходимость перехода от простого деления пациентов по категориям

ИМТ к многокомпонентному фенотипированию: окружность талии, визуализационная оценка висцеральной жировой ткани, доля общей жировой массы, мышечная масса, метаболический синдром, инсулинорезистентность и воспалительные маркеры должны рассматриваться совместно.

Жировая ткань как эндокринный и иммунный орган

Белая жировая ткань состоит не только из адипоцитов. Стромально-васкулярная фракция содержит преадипоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты и другие клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Именно клеточная гетерогенность объясняет способность жировой ткани быстро изменять эндокринный и воспалительный профиль в ответ на энергетический избыток [5,14].

При гипертрофии адипоцитов возрастает потребность в кислороде, нарушается локальная микроциркуляция и формируется гипоксия. Увеличиваются клеточный стресс, липолиз и высвобождение свободных жирных кислот. Гибель части адипоцитов сопровождается привлечением макрофагов, которые формируют вокруг них crown-like structures (CLS). Одновременно усиливается продукция IL-6, TNF- α , IL-1 β , хемокинов и других медиаторов [5,14,15].

Одним из важных новых направлений стало single-cell и single-nucleus картирование жировой ткани. Современные исследования демонстрируют существование функционально различных популяций адипоцитов и стромальных клеток, а снижение массы тела сопровождается селективным ремоделированием патологически измененной адипозной ниши [16,17]. Эти данные поддерживают представление о том, что биологические свойства жировой ткани могут иметь большее значение, чем её абсолютная масса.

Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и система IGF

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия относятся к наиболее обоснованным эндокринным механизмам связи ожирения с канцерогенезом. Инсулиновый рецептор и рецептор IGF-1 активируют PI3K–AKT–mTOR и RAS–RAF–MAPK сигнальные каскады, регулирующие рост, пролиферацию, синтез белка и выживание клеток [18,19].

Гиперинсулинемия способна также изменять концентрации IGF-связывающих белков и биодоступность IGF-1. На уровне опухолевой клетки эти пути пересекаются с онкогенными сигналами и энергетическим метаболизмом. Поэтому наличие сахарного диабета или определение одной лишь гликемии не отражает всего механистического континуума.

Для клинко-фундаментальных исследований более информативно одновременное определение глюкозы, инсулина, С-пептида, HOMA-IR, IGF-1 и, при возможности, IGFBP-1/IGFBP-3, с сопоставлением этих показателей с количеством висцеральной

жировой ткани и характеристиками опухоли. При этом HOMA-IR следует рассматривать как суррогатную, а не прямую оценку инсулинорезистентности.

Адипокины: лептин, адипонектин и их соотношение

Лептин и адипонектин являются наиболее изученными адипокинами в контексте канцерогенеза. Концентрация лептина обычно увеличивается пропорционально жировой массе, тогда как адипонектин при метаболически неблагоприятном ожирении снижается [6,20].

Лептин через Ob-R и связанные сигнальные каскады JAK/STAT, PI3K/AKT и MAPK может усиливать пролиферативные, ангиогенные и провоспалительные процессы. Адипонектин, напротив, связан с активацией AMPK, улучшением чувствительности к инсулину и в экспериментальных системах способен противодействовать части пролиферативных сигналов. Эти эффекты зависят от типа опухоли, рецепторного профиля и локального микроокружения.

Соотношение лептин/адипонектин рассматривается как интегральный маркер дисфункции жировой ткани [21]. Однако универсальные онкологические пороговые значения для этого показателя не установлены. Поэтому в исследовательских протоколах его целесообразно анализировать как непрерывную переменную и сопоставлять с инсулинорезистентностью, воспалением, распределением жира и молекулярным подтипом опухоли.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление

Воспаление жировой ткани является связующим звеном между метаболической дисфункцией и локальными изменениями в органах-мишенях. CLS представляют собой скопления макрофагов вокруг поврежденных или погибающих адипоцитов и являются морфологическим отражением воспаления белой жировой ткани [15,22].

Особенно наглядные данные получены при раке молочной железы. Iyengar и соавт. показали, что воспаление жировой ткани молочной железы может выявляться даже у женщин с нормальным ИМТ и ассоциируется с большими размерами адипоцитов, повышенными концентрациями CRP, лептина, инсулина и усиленной экспрессией ароматазы [22]. Этот результат демонстрирует, почему нормальный ИМТ не исключает метаболически неблагоприятный адипозный фенотип.

Системные маркеры – hsCRP, IL-6 и другие цитокины – доступны для клинических исследований, но не идентичны воспалению конкретного жирового депо. Наиболее сильный трансляционный дизайн предполагает одновременную оценку циркулирующих маркеров и морфологических/иммуногистохимических признаков воспаления жировой ткани.

Половые стероиды, SHBG и ароматаза

Для гормонозависимых опухолей важнейшим ме-

ханизмом является изменение метаболизма половых стероидов. После менопаузы периферическая ароматизация андрогенов в жировой ткани становится существенным источником эстрогенов. Одновременно гиперинсулинемия и метаболическая дисфункция могут снижать концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), увеличивая долю биодоступных половых стероидов [23,24].

В жировой ткани молочной железы воспаление тесно связано с экспрессией CYP19A1 и активностью ароматазы [22,25]. В экспериментальных работах описаны механизмы, связывающие лептин, гипоксический ответ и регуляцию ароматазы [25]. Таким образом, формируется патогенетическая ось «гипертрофия адипоцита → воспаление → ароматаза → локальная эстрогенная экспозиция».

Для эндокринологического исследования это открывает возможность сопоставлять эстрадиол, андрогены, SHBG и маркеры воспаления с локальной ароматазной активностью и рецепторным статусом опухоли. Такой подход значительно информативнее изолированного измерения эстрадиола.

Висцеральная, эктопическая и перитуморальная жировая ткань

Различные жировые депо не эквивалентны по своим метаболическим свойствам. Висцеральная жировая ткань теснее связана с инсулинорезистентностью и воспалением, тогда как локальные органоспецифические депо способны непосредственно взаимодействовать с тканью органа. При опухолевом процессе особый интерес представляет перитуморальная жировая ткань.

Адипоциты и клетки стромально-васкулярной фракции, расположенные рядом с опухолью, могут передавать опухолевым клеткам жирные кислоты, адипокины, цитокины и внеклеточные везикулы. В обратном направлении опухоль способна индуцировать липолиз и фенотипические изменения окружающих адипоцитов. В ряде моделей формируются так называемые cancer-associated adipocytes, обладающие изменённым секреторным и метаболическим профилем [5,6]

С научной точки зрения наиболее информативно сравнение нескольких компартментов у одного пациента: подкожная жировая ткань, висцеральное депо, перитуморальный жир и сама опухоль. Такой парный дизайн уменьшает межиндивидуальную вариабельность и позволяет проследить переход от системного метаболического фенотипа к локальному опухолевому микроокружению.

Иммунометаболизм опухолевого микроокружения

Современная концепция ожирение-ассоциированного канцерогенеза включает не только гормоны и цитокины, но и конкуренцию клеток за метаболические субстраты. В экспериментальном исследовании Ringel и соавт. ожирение, индуцированное высокожировой диетой, ухудшало функцию CD8⁺ Т-клеток

в опухолевом микроокружении и ускоряло рост опухоли. Опухолевые клетки увеличивали использование жирных кислот, тогда как противоопухолевые Т-лимфоциты демонстрировали метаболическую недостаточность [26].

Эти данные принципиально важны: системный энергетический избыток не обязательно одинаково «питает» все клетки. Он способен изменять распределение субстратов внутри опухоли и тем самым создавать преимущество для опухолевых клеток перед эффекторными иммунными клетками.

Перспективными направлениями становятся оценка фенотипа макрофагов, CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток и регуляторных Т-клеток, а также липидомика и метаболомика опухолевой и перитуморальной ткани. Такие исследования требуют развитой лабораторной инфраструктуры, но позволяют перейти от ассоциаций к механизмам.

Саркопеническое ожирение и композиция тела

Онкологический пациент может иметь одновременно избыток жировой ткани и дефицит скелетной мышечной массы. Такой фенотип – саркопеническое ожирение – не распознаётся по ИМТ и потенциально связан с переносимостью противоопухолевого лечения, послеоперационными осложнениями и прогнозом [27].

В этой связи оценка композиции тела по данным КТ, МРТ или DEXA имеет самостоятельное клиническое значение. Однако для исследования механизмов канцерогенеза визуализация должна служить инструментом фенотипирования, а не конечной целью. Наиболее информативно сопоставлять висцеральный жир и мышечную массу с гормональными, воспалительными и опухолевыми показателями.

Может ли снижение массы тела изменить онкологический риск?

Если избыточная и дисфункциональная жировая ткань является причинным фактором канцерогенеза, логичным следствием становится гипотеза о снижении риска после устойчивой потери массы тела. Наиболее убедительные долгосрочные наблюдательные данные получены после метаболической/бариатрической хирургии.

В исследовании SPLENDID у 30 318 взрослых с ИМТ ≥ 35 кг/м² бариатрическая хирургия по сравнению с нехирургическим ведением ассоциировалась с меньшей 10-летней кумулятивной частотой ожирение-ассоциированного рака (2,9% против 4,9%; скорректированное отношение рисков 0,68) и меньшей смертностью от рака (0,8% против 1,4%; скорректированное отношение рисков 0,52) [28]. Поскольку исследование является наблюдательным, оно не доказывает, что весь эффект обусловлен исключительно снижением массы тела, однако поддерживает биологическую правдоподобность модификации онкологического риска.

Данные Swedish Obese Subjects и других круп-

ных когорт также свидетельствуют об уменьшении частоты части опухолей после хирургического лечения ожирения [29,30]. При этом эффект неодинаков для разных локализаций и зависит от пола и исходного метаболического статуса.

Появление высокоэффективной фармакотерапии ожирения создаёт новое исследовательское поле. Наблюдательные исследования агонистов рецептора GLP-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявили ассоциации со снижением риска некоторых ожирение-ассоциированных опухолей по сравнению с отдельными препаратами сравнения [31,32]. Однако эти данные подвержены остаточному смещению, а длительность наблюдения пока недостаточна, чтобы считать противоопухолевый профилактический эффект доказанным.

Поэтому ближайшая и методологически более реалистичная задача – изучать не только отдалённую частоту рака, но и обратимость промежуточного про-канцерогенного фенотипа: висцеральной адипозно-

сти, гиперинсулинемии, адипокинового дисбаланса, воспаления и изменений иммунометаболических маркеров после успешного лечения ожирения.

Интегральная модель ожирение-ассоциированного канцерогенеза

Накопленные данные позволяют рассматривать ожирение-ассоциированный канцерогенез как многоуровневую систему. На системном уровне действуют гиперинсулинемия, IGF-сигналинг, изменение половых стероидов, адипокинов и воспалительных медиаторов. На органном уровне значение имеют висцеральное и эктопическое накопление жира. На тканевом уровне развиваются гипоксия, фиброз, CLS и изменения локального стероидогенеза. Наконец, внутри опухолевого микроокружения меняются использование липидов, функция иммунных клеток и паракринное взаимодействие опухоли с окружающей жировой тканью. Эти уровни не независимы, а усиливают друг друга.

Таблица 1

Основные механизмы связи ожирения с канцерогенезом и потенциальные исследовательские маркеры

Патогенетическая ось	Ключевые процессы	Потенциально измеряемые показатели
Инсулин–IGF	Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, PI3K–AKT–mTOR	Глюкоза, инсулин, С-пептид, HOMA-IR, IGF-1, IGFBP-1/3
Адипокины	Лептиновый сигналинг, снижение адипонектина	Лептин, адипонектин, отношение лептин/адипонектин
Воспаление	Гипертрофия адипоцитов, CLS, макрофагальная инфильтрация	hsCRP, IL-6; морфология CLS; CD68/CD163
Стероидогенез	Ароматизация андрогенов, снижение SHBG	Эстрадиол, андрогены, SHBG; CYP19A1/ароматаза
Распределение жира	Висцеральное и эктопическое накопление	ОТ, КТ/МРТ/DEXA, площадь/объём висцерального жира
Иммунометаболизм	Метаболическая конкуренция, дисфункция CD8+ клеток	ИГХ/flow cytometry; липидомика/метабономика
Перитуморальный жир	Паракринный обмен, липолиз, cancer-associated adipocytes	Парный анализ перитуморальной и отдалённой жировой ткани

Практические следствия для клинико-фундаментальных исследований

Наиболее существенный методологический вывод состоит в том, что будущие исследования не должны ограничиваться сравнением ИМТ у пациентов с разными опухолями. Такой дизайн способен описать распространённость, но плохо отвечает на причинно-механистические вопросы.

Перспективная модель должна объединять три уровня фенотипирования: 1) системный – метаболический и гормональный профиль; 2) тканевой – количество, распределение и воспаление жировой ткани; 3) опухолевый – морфологические, рецепторные и иммунные характеристики новообразования. При хирургических опухолях особенно ценным становится получение парных образцов опухоли и разных жировых депо.

Оптимальный набор показателей зависит от ресурсов. Для клинического уровня достаточно антропометрии, оценки висцерального жира, инсулина/С-пептида, IGF-1, лептина, адипонектина, hsCRP/

IL-6 и половых стероидов. Более фундаментальный уровень включает гистологию жировой ткани, CLS, иммуногистохимию макрофагов и лимфоцитов, экспрессию ароматазы, а при наличии инфраструктуры – транскриптомику, single-cell подходы, липидомику и метаболомику.

Критически важно заранее выбрать ограниченный спектр опухолей, в которых биологическая гипотеза наиболее правдоподобна. Попытка объединить в одном механистическом анализе все злокачественные новообразования повышает гетерогенность и затрудняет интерпретацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение связано с риском ряда злокачественных новообразований, однако канцерогенный потенциал избыточной жировой массы не определяется одним ИМТ. Наиболее последовательная современная модель объединяет висцеральную адипозность, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дисрегуляцию системы IGF, адипокиновый дисбаланс, хроническое воспаление, изменения стероидогенеза

и иммунометаболическое ремоделирование опухоле- вого микроокружения.

Таблица 2

Уровни исследования ожирение-ассоциированного канцерогенеза

Уровень	Минимальный набор	Расширенный фундаментальный набор
Фенотип ожирения	ИМТ, окружность талии, метаболический синдром	КТ/MPT/DEXA, висцеральный жир, мышечная масса
Эндокринный профиль	Инсулин, С-пептид, HOMA-IR, IGF-1	IGFBP-1/3, SHBG, стероидный профиль
Адипокины/воспаление	Лептин, адипонектин, hsCRP, IL-6	Расширенная панель цитокинов/хемокинов
Жировая ткань	–	Размер адипоцитов, CLS, CD68/CD163, CYP19A1/ароматаза
Опухоль	Локализация, стадия, гистология, рецепторный статус	Иммунный инфильтрат, метаболические маркеры, транскриптомика
Интеграция	Многофакторные модели	Парный tissue-to-blood анализ, omics-интеграция

Жировая ткань в этой модели выступает не пассивным депо энергии, а функционально неоднородным эндокринно-иммунным органом. Особый интерес представляет перитуморальная жировая ткань, которая находится в непосредственном метаболическом и паракринном контакте с опухолью.

Для дальнейших исследований наиболее перспективен переход от описательной оценки распространённости ожирения к комплексному фенотипированию жировой ткани и сопоставлению системных маркеров с локальными тканевыми изменениями. Такой подход способен определить биологические подтипы ожирения, ассоциированные с наиболее высоким онкологическим риском, и сформировать основу для изучения обратимости проканцерогенного фенотипа при эффективном лечении ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

- Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375:794–798. doi:10.1056/NEJMSr1606602.
- Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–1638. doi:10.1056/NEJMoa021423.
- Watts E.L., Gonzalez-Feliciano A., Gunter M.J. et al. Adiposity and cancer: systematic review and meta-analysis. *Nat Metab.* 2026;8:1426–1439. doi:10.1038/s42255-026-01542-8.
- Rubino F., Cummings D.E., Eckel R.H. et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13:221–262. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
- Quail D.F., Dannenberg A.J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:139–154. doi:10.1038/s41574-018-0126-x.
- Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121–135. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.001.
- Solsona-Vilarrasa E, Vousden KH. Obesity, white adipose tissue and cancer. *FEBS J.* 2025;292(9):2189–2207. doi:10.1111/febs.17312. PMID:39496581.
- Sagliocchi S, Acampora L, Barone B, Crocetto F, Dentice M. The impact of the tumor microenvironment in the dual burden of obesity-cancer link. *Semin Cancer Biol.* 2025;112:36–42. doi:10.1016/j.semcancer.2025.03.001. PMID:40127706.
- Lamabadusuriya DA, Jayasena H, Bopitiya AK, De Silva AD, Jayasekera P. Obesity-driven inflammation and cancer risk: a comprehensive review. *Semin Cancer Biol.* 2025;114:256–266. doi:10.1016/j.semcancer.2025.07.007. PMID:40714142.
- Khalimova ZYu, Kamildjanova BR. The role of insulin resistance in the development of thyroid cancer: molecular mechanisms and epidemiological data. *Problems of Biology and Medicine.* 2025;2.1(160):200–204.
- Sun M. et al. Body mass index and risk of over 100 cancer forms and subtypes in 4.1 million individuals. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101034. PMID:39253735.
- Mahamat-Saleh Y, Aune D, Freisling H. et al. Association of metabolic obesity phenotypes with risk of overall and site-specific cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2024;131:1480–1495. doi:10.1038/s41416-024-02857-7.
- Lu Y, Zhao Y.C., Liu K. et al. A validated estimate of visceral adipose tissue volume in relation to cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116:1942–1951. doi:10.1093/jnci/djae193.
- Iyengar N.M., Hudis C.A., Dannenberg A.J. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med.* 2015;66:297–309. PMID:25587653.
- Iyengar N.M., Gucalp A., Dannenberg A.J., Hudis C.A. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *J Clin Oncol.* 2016;34:4270–4276. PMID:27903155.
- Miranda A.M.A. et al. Selective remodelling of the adipose niche in obesity and weight loss. *Nature.* 2025. PMID:40634602.
- Loft A. et al. Towards a consensus atlas of human and mouse adipose tissue at single-cell resolution.

- Nat Metab. 2025;7:875–894. PMID:40360756.
18. Renehan A.G., Frystyk J., Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:328–336.
 19. Djiogbe S., Nwabo Kamdje A.H., Vecchio L. et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:R1–R17.
 20. Park J., Euhus D.M., Scherer P.E. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev.* 2011;32:550–570. PMID:21642230.
 21. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A. et al. Adiponectin-leptin ratio: a promising index to estimate adipose tissue dysfunction. *Adipocyte.* 2018;7:57–62.
 22. Iyengar N.M., Brown K.A., Zhou X.K. et al. Metabolic obesity, adipose inflammation and elevated breast aromatase in women with normal body mass index. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10:235–243. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-16-0314.
 23. Bulun S.E., Chen D., Moy I., Brooks D.C., Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:83–89.
 24. Gérard C., Brown K.A. Obesity and breast cancer – role of estrogens and the molecular underpinnings of aromatase regulation in breast adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;466:15–30.
 25. Zahid H. et al. Leptin regulation of the p53-HIF1 α /PKM2-aromatase axis in breast adipose stromal cells. *Int J Obes (Lond).* 2018. PMID:29104286.
 26. Ringel A.E., Drijvers J.M., Baker G.J. et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity. *Cell.* 2020;183:1848–1866.e26. doi:10.1016/j.cell.2020.11.009.
 27. Matsui R., Yonezu K., Rifu K. et al. Impact of sarcopenic obesity on postoperative outcomes in patients with oesophago-gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2025;49:459–471. doi:10.1002/wjs.12451.
 28. Aminian A., Wilson R., Al-Kurd A. et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. *JAMA.* 2022;327:2423–2433. PMID:35657620.
 29. Sjöström L. et al. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273:219–234. PMID:23163728.
 30. Kristensson F.M. et al. Breast cancer risk after bariatric surgery and influence of insulin levels. *JAMA Surg.* 2024. PMID:38748431.
 31. Wang L. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and 13 obesity-associated cancers in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7:e2421305. PMID:38967919.
 32. Wang L. et al. GLP-1 receptor agonists and colorectal cancer risk in drug-naïve patients with type 2 diabetes, with and without overweight/obesity. *JAMA Oncol.* 2024. PMID:38060218.
-