

produced exclusively in adipocytes // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 45. – P. 26746-26749.

42. Silberstein G.B. Postnatal mammary gland morphogenesis // Microsc Res Tech. – 2001. – Vol. 52. – P. 155-162.

43. Sun P., Yuan Y., Li A., Li B., and Dai X. Cytokeratin expression during mouse embryonic and early postnatal mammary gland development // Histochem Cell Biol. – 2010. – Vol. 133. – P. 213-221.

44. Sympton C.J., Talhouk R.S., Alexander C.M., Chin J.R., Clift S.M., Bissell M.J., Werb Z. Targeted expression of stromelysin-1 in mammary gland provides evidence for a role of proteinases in branching morphogenesis and the requirement for an intact basement membrane for tissue-specific gene expression // J Cell Biol. – 1994. – Vol. 125. – P. 681-693.

45. Trayhurn P., and Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // Br. J. Nutr. – 2004. – Vol. 92. – P. 347-355.

46. Walden P.D., Ruan W., Feldman M., Kleinberg D.L. Evidence that the mammary fat pad mediates the

action of growth hormone in mammary gland development // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139. – P. 659-662.

47. Watson C.J., and Khaled W.T. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment // Development. – 2008. – Vol. 135. – P. 995-1003.

48. Wiens D., Park C.S., Stockdale F.E. Milk protein expression and ductal morphogenesis in the mammary gland in vitro: hormone dependent and independent phases of adipocyte-mammary epithelial cell interaction // Dev Biol. – 1987. – Vol. 120. – P. 245-258.

49. Wiesen J.F., Young P., Werb Z., Cunha G.R. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development // Development. – 1999. – Vol. 126. – P. 335-344.

50. Zangani D., Darcy K.M., Shoemaker S., and Ip M.M. Adipocyte-epithelial interactions regulate the in vitro development of normal mammary epithelial cells // Exp. Cell Res. – 1999. – Vol. 247. – P. 399-409.

## ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА (НА ПРИМЕРЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

**Р.Ш. Ишмуратова, Р.Р. Бакиев**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, г.Уфа

**Ишмуратова Рената Шамилевна,**

старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ, канд. мед. наук,

**Бакиев Раушан Рифович,**

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, 450000, Россия, Респ. Башкортостан, г.Уфа, ул.Ленина, д. 3, тел. 8 (927) 337-69-28, e-mail: Taskira777@mail.ru

*В статье на основе данных мировой литературы описаны анатомические особенности строения молочной железы человека, продемонстрированы процессы происходящие в тканях молочной железы при раке молочной железы, описаны некоторые молекулярные механизмы взаимодействия раковых клеток и адипоцитов.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, жировая ткань, адипоцит.

## ADIPOSE TISSUE, ITS ROLE IN DEVELOPMENT AND CANCER METASTASIS (FOR EXAMPLE BREAST CANCER)

**R.Sh. Ishmuratova, R.R. Bakiev**

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathoanatomy, Ufa

*On the basis of world literature data described anatomic features of structure of human breast, demonstrated the processes occurring in the breast tissue in breast cancer, described some of the molecular mechanisms of interaction between cancer cells and adipocytes.*

**Keywords:** breast cancer, adipose tissue, adipocyte.

В последнее время в мировой литературе появилось большое количество данных свидетельствующих о ключевой роли жировой ткани в процессах роста и распространения раковых клеток опухолей различной локализации, в том числе и при раке молочной железы. Но до настоящего момента не найдены основные молекулярные механизмы лежащие в основе взаимодействия раковых клеток и клеток жировой ткани, включая адипоциты. Ниже приведенные данные ряда исследований, проливающих свет на биохимические и иммунологические процессы происходящие в жировой ткани на границе опухоли, в частности, при раке молочной железы.

Для начала необходимо вкратце описать анатомию молочной железы зрелой женщины. Полностью дифференцированная молочная железа (после первой беременности и цикла лактации) состоит из двух основных клеточных компонентов [10].

Эпителиальный компонент представлен железой, состоящий из разветвленных каналов и дифференцированных лобулоальвеолярных единиц, способных производить белки молока. Эта железа находится в соединительно-тканом отсеке, который обычно называют молочной жировой тканью [7], поскольку он содержит в основном белую жировую ткань. Таким образом, жировая ткань представляет собой важный компонент нормальной молочной железы. Эта очевидная близость адипоцитов и эпителиальных клеток в ткани молочной железы, позволяет предположить, что адипоциты могут играть роль и во время прогрессирования опухоли [10].

Имеется ряд работ, доказывающих то, что адипоциты способствуют прогрессированию рака молочной железы. Роли адипоцитов в процессе инвазии раковой опухоли, до недавнего времени, не уделялось должного внимания. Этот пробел возник в основном за счет того, что адипоциты быстро исчезают через десмопластический ответ соединительной ткани в самом начале инвазии опухоли (первые шаги). Таким образом, гистологические изображения биопсии опухолей молочной железы содержат очень мало адипоцитов, или чаще всего полностью лишены адипоцитов. Тем не менее, исходя из анатомии молочной железы, можно было бы ожидать, что раннее локальная инвазия опухоли происходит в непосредственной близости от преадипоцитов или адипоцитов, позволяя обмениваться гетеротипическими сигналами между инвазивными раковыми клетками и адипоцитами. В этом контексте гистологические срезы человеческой карциномы молочной железы показывают, что динамические десмопластические события с участием адипоцитов происходят в области опухолевого инвазивного фронта, расположенного на периферии первичных опухолей [1,4,22]. В самом деле, эта область лишена полностью сформированной стромы и обладает высоким соотношением адипоцитов к фибробластам.

Интересно, что наблюдается уменьшение размеров адипоцитов расположенных в области инвазивного края опухоли по сравнению с теми, что расположены на расстоянии. Это уменьшение раз-

мера адипоцитов подразумевает липолиз, модификацию липидных капель и модификацию адипоцитов – связанных с наружной оболочкой и ЭЦМ. В отличие от этого (с другой стороны), в центре опухоли, чрезвычайно высоко соотношение фибробластоподобных клеток к адипоцитам, которое наблюдается в строме, окружающей раковые клетки. Таким образом, одно из наиболее очевидных морфологических изменений – это то, что инвазия раковых клеток затрагивает адипоциты, и указывает на понятие РАА (раковоассоциированный адипоцит). Таким образом, ясно, что гетеротипическое «общение» РАА и раковых клеток происходит в инвазивных первичных опухолях, когда оба типа клеток физически близки во время динамических процессов прогрессирования опухоли. Это событие приводит к "дедифференцировке адипоцитов" и в конечном счете - к накоплению фибробластоподобных клеток. Прогрессирование опухоли, таким образом, может зависеть от «активации» РАА, индуцированной стимулами вторгшейся раковой клетки. Кроме того, эти данные решительно поддерживают концепцию, что раково-ассоциированные фибробласты (РАФ), могут, по крайней мере, частично происходить из РАА [1,19]

Интересно, многочисленные исследования показали, что перитуморальные фибробласты обеспечивают структурную и биохимическую поддержку развития рака [12,21].

Таким образом, адипоцит является значимой единицей, играющей ключевую роль во влиянии на поведение опухоли через гетеротипическое перекрестное общение с инвазирующей раковой клеткой. В свою очередь, сигнальные пути критические для выживания раковых клеток, могут случайно включить опухолевый рост или развитие метастазов.

Многочисленные недавние клинические исследования оценили прогностическое значение локальной инвазии раковыми клетками жировой ткани в области края опухоли. Большинство данных сообщают положительную корреляцию с неблагоприятным исходом заболевания. Это касается не только рака молочной железы, но и характерно для рака простаты, рака поджелудочной железы, рака почек и рака толстой кишки [14,20,26].

Экспериментальные данные сообщают аналогичный стимулирующий эффект адипоцитов на прогрессирование раковой опухоли.

Было показано, что среда, богатая адипоцитами, способствует росту клеток карциномы (SPI) молочной железы мышей после подкожной инъекции мышам, и исследователи показали - жировая ткань оказывает эстроген-зависимое положительное регуляторное действие на SPI [6].

Также было широко изучено влияние белой жировой ткани молочной железы на развитие опухоли [5].

Более того, было показано, что жировые стромальные клетки стимулируют миграцию и инвазию эстроген-рецептор-негативных (ЭРН) клеток рака молочной железы *in vitro* и *in vivo* на мышинной модели ко-трансплантации ксенотрансплантата. Однако следует отметить, что оба - белая жировая

ткань и жировые стромальные клетки включают в себя оба вида клеток преадипоциты и адипоциты, а также другие клетки, такие как эндотелиальные клетки, которые могут пересекаться.

В эксперименте *in vivo* использовалась ко-инъекция мышинных адипоцитов (3T3-L1) и клеток рака молочной железы человека (SUM159PT), чтобы пересмотреть гетеротипические перекрестные взаимодействия, происходящие в первичных опухолях молочной железы. Этот эксперимент показал, что адипоциты способствуют туморогенезу [8].

С помощью аналогичной модели, недавно было показано, что адипоциты также способствуют развитию метастазов. Действительно, инъекция в хвостовую вену клеток рака молочной железы, ранее совместно кокультивированных в присутствии адипоцитов, дает больше метастазов в легкие, чем инъекция клеток рака молочной железы, выращенных без адипоцитов [4].

Таким образом, клинические наблюдения и экспериментальные данные *in vivo* решительно поддерживают главную роль адипоцитов молочной железы в прогрессировании опухоли.

Учитывая, что при изучении взаимодействия клеток на модели *in vivo*, могут смешиваться несколько местных или системных факторов, были разработаны клеточные модели *in vitro*, чтобы раскрыть внутренние свойства и функции адипоцитов при раке молочной железы. Относительное влияние преадипоцитов и зрелых адипоцитов на различные линии раковых клеток были изучены несколькими лабораториями. Зрелые адипоциты, но не преадипоциты, как было показано, способствуют росту клеток рака молочной железы в коллаген-гель-матриксной культуре через взаимодействие раковой клетки с клеткой стромы [16].

Совсем недавно, для имитации дистантного взаимодействия РАА и раковой клетки были использованы ко-культуральные системы, в которых адипоциты и клетки рака молочной железы были разделены полупроницаемой мембраной, чтобы происходила диффузия растворимых факторов, но исключалось прямое взаимодействие между клетками.

Далее оценили влияние адипоцитов и раковых клеток друг на друга при совместном ко-культивировании. Как и ожидалось из предыдущих исследований, значительные морфологические изменения наблюдались в адипоцитах культивированных совместно с клетками рака молочной железы по сравнению с адипоцитами, которые культивировались самостоятельно. Как было отмечено, в области инвазивного фронта первичной опухоли молочной железы, адипоциты стали более вытянутым и показали фибробластоподобный фенотип с делипидированием. При этом не было никакого очевидного изменения в морфологии раковой клетки. Однако, раковые клетки молочной железы кокультивированные с адипоцитами приобрели новые свойства, в частности, повышенную миграцию и инвазивный фенотип по сравнению с раковыми клетками, которые культивировались без адипоцитов [4,10].

Таким образом, эта модель удовлетворительно имитирует инвазивный фронт опухолей молочной железы человека. Эти данные показывают, что растворимые факторы выделяемые в результате взаимодействия адипоцитов и раковых клеток влияют на оба типа клеток. Действительно, секретируемые адипоцитами факторы, как было показано, содействуют пролиферации и инвазии клеток рака молочной железы [8].

Интересно, что подобные эффекты были зарегистрированы с помощью других типов раковых клеток. Было показано, что адипоциты способствуют пролиферации клеток рака толстой кишки и рака предстательной железы, указывающее, что это явление не ограничивается раком молочной железы, такое взаимодействие адипоцитов и раковых клеток происходит по всему организму [20].

Все эти данные свидетельствуют, что взаимодействие адипоцитов и раковых клеток *in vitro* приводит к образованию растворимых факторов, которые повышают агрессивность раковых клеток.

На сегодняшний день остаются в значительной степени неизвестными молекулярные механизмы *vivo/in vitro* взаимодействия адипоцитов и раковых клеток. Однако можно предположить, что они включают паракринные пути действующие в обоих направлениях - от инвазивных раковых клеток в адипоциты, и из адипоцитов к раковым клеткам. Более того, также могут быть активированы специфические пути аутокринной регуляции адипоцитов или раковых клеток.

Ряд исследований показывают, что различные биологические процессы влияют на это, в том числе ремоделирование ткани, адипогенез / энергетический обмен, онкогенез, воспаление и иммунный ответ.

Существует ряд доказательств, что изменение в адипоцитах ЭЦМ вызывает изменение и ЭЦМ-связанных ферментов, что согласуется с динамическим изменением морфологии РАА. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – специфические ферменты ремоделирования ЭЦМ, участвуют в некоторых этапах развития рака и представляют собой маркеры неблагоприятного прогноза при раке молочной железы [3,11,12]. ММП в основном паракринные факторы, которые экспрессируются и секретируются клетками соединительной ткани. Иммуногистохимический анализ инвазивного фронта рака молочной железы показал, что ММП11 (также названный стромолизин-3) экспрессируется РАА в непосредственной близости от инвазирующих раковых клеток. В противоположность этому, нормальные зрелые адипоциты в состоянии покоя лишены ММП11. Таким образом, раковые клетки вызывают экспрессию ММП11 РААми. Интересно, как было показано, ММП11 играют важную роль в адипогенезе, т.к. уменьшает дифференцировку преадипоцитов.

Более того, *in vitro* добавление активного рекомбинантного ММП11 в культуральную среду зрелых адипоцитов, приводит их к «дедифференцировке» [1]

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что негативная регулирующая функция MMP11 влияющая на адипогенез играет большую роль на ранних стадиях локальной опухолевой инвазии. MMP11 поэтому участвует в накоплении фибробласт-подобных клеток, которые в действительности могут быть преадипоцитами или дедифференцированными адипоцитами, так как эти клетки морфологически неотличимы от фибробластов.

Соответственно, в более поздние моменты развития инвазивной карциномы, когда образованная строма уже не содержит адипоциты, MMP11 ограничивается конкретной субпопуляции фибробласт-подобных клеток, которые не являются миофибробластами [1].

Интересно, что понятие фибробласта с «отпечатком раковой клетки», характерной особенностью которого является экспрессия MMP11, было предложено в исследованиях с использованием РАФ (раковоассоциированных фибробластов) и раковых клеток, выделенных из ткани опухоли молочной железы человека [25].

В *in vitro* модели, описанной выше, адипоциты, кокультивированные совместно с клетками рака проявляют активированный фенотип отмеченный сверхэкспрессией MMP11 [4].

В дополнение к экспрессии MMP11 адипоцитами также увеличивается экспрессия MMP1 и MMP10 которые активируются раковыми клетками [1,13].

Не может быть исключено то, что некоторые другие MMP могут аналогичным образом принимать участие во взаимодействии адипоцитов и раковых клеток, как несколько MMP способствуют адипогенезу как положительные или отрицательные регуляторы [2].

Наконец, ферментативные системы плазминогена также участвует, так как ингибитор активатора плазминогена (PAI1) избыточно экспрессируется в адипоцитах кокультивированных с раковыми клетками.

Один из компонентов ЭЦМ, который изменяется - это коллаген VI типа, специфический белок семьи растворимых коллагенов с преимущественной экспрессией в жировой ткани. Как было показано, коллаген VI типа, усиленно выделяется в адипоцитах в течение процесса туморогенеза и является критическим для опухолевой прогрессии из-за эффекта C-концевого фрагмента цепи альфа-3 [9].

В последнее время было показано, что MMP11 расщепляет нативную альфа-3 цепь коллагена VI типа. Эта специфическая коллагенолитическая активность MMP11 функционирует в течении онтогенеза жировой ткани, а также во время инвазии рака [18].

Также было показано, что сверхэкспрессия ламинина и альфа-2-интегрин раковыми клетками возникает после взаимодействия раковых клеток с адипоцитами [8].

Адипоциты могут локально обеспечивать поддержку жизнеспособности и роста опухолевых клеток с помощью секреции различных адипокинов, факторов роста и цитокинов [15].

Последовательное морфологическое изменение РААв из зрелых адипоцитов во фибробластоподобные клетки подразумевает липолиз и дефект в канонических адипоцит-дифференцирующих факторах. Последовательно, адипоциты ко-культивированные совместно с раковыми клетками демонстрируют снижение уровня мРНК, PPAR $\gamma$ , aP2, C / EBP $\alpha$ , резистин и чувствительной к гормонам липазы [4].

Кроме того, индуцированная рекомбинантным MMP11 *in vitro* «де-дифференцировка» адипоцитов также связана с подавлением уровня транскрипции PPAR $\gamma$  и aP2 [1].

Более того, как было показано, РАА экспрессируют аномальные уровни факторов роста (IGF-1, IGFBP $s$ ) и адипокинов (лептин и адипонектин).

Существует все больше доказательств того, что адипонектин и лептин, выделяемые перитуморальной жировой тканью важны при некоторых типах рака, включая рак молочной железы [17,23].

Лептин представляется положительным фактором для прогрессии опухоли и увеличения ее агрессивности, в то время как адипонектин защищает от рака.

Ниже приводятся исследования связывающие адипоциты с иммунным ответом и воспалением.

Исследование профилей экспрессии генов клетками рака молочной железы обработанных культуральной средой адипоцитов показало индукцию нескольких связанных с иммунной системой генов [13].

*In vitro* активированные адипоциты ко-культивированные совместно с клетками рака также избыточно экспрессируют провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1b) [4].

Интересно, что увеличение миграции и инвазии эстроген-рецептор-негативных (ЭРН) клеток рака молочной железы зависит от секретируемого адипоцитами уровня IL-6 [24].

Анализ раковых клеток ко-культивированных с адипоцитами показывает несколько изменений в характере экспрессии генов. Измененные гены, как было показано, участвуют в различных клеточных функциях, но, как известно, способствуют прогрессии и развитию опухоли.

Таким образом, циклин D1, NF $\kappa$ B, cFos, ATF3, SOX9, A20 и IGF2 сверхэкспрессируются, в то время как E- кадгерин подавляется [4,8].

Таким образом, адипоциты молочной железы играют важную роль в течение первых шагов опухолевого десмопластического ответа. Взаимодействие адипоцита и раковых клеток вызывает серьезные изменения в продукции молекул, способных оказать воздействие на выживаемость, пролиферацию и дифференцировку, а также инвазивные свойства раковых клеток. В совокупности эти данные подтверждают концепцию, что перекрестное взаимодействие адипоцитов с раковыми клетками дает селективное преимущество инвазивным раковым клеткам. Адипоциты участвуют в своего рода порочном замкнутом опухолевом цикле прогрессии, иницированном инвазивными раковыми клетками [19].

**Список литературы**

1. Andarawewa K.L., Motrescu E.R. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front // *Cancer Res.* -2005.- Vol. 65. - P. 10862-10871.
2. Andarawewa K.L., Rio M.C. New insights into MMP function in adipogenesis. In *The cancer degradome* (Ed. DR Edwards) // Springer Science. -2008. - P. 353-364.
3. Basset P., Belloc J.P. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas // *Nature.* - 1990. - Vol. 348. - P. 699-704.
4. Dirat B., Bochet L. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion // *Cancer Res.* - 2011. -Vol. 71. - P. 2455-2465.
5. Edwards P.A. The use of transplanted mammary gland to study cancer signalling pathways // *Adv. Exp. Med. Biol.* -2000. -Vol. 480. - P. 163-167.
6. Elliot B.E., Tam S.P., Dexter D., Chen Z.Q. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone // *Int. J. Cancer.* - 1992. - Vol. 51. -P. 416-424.
7. Hovey R.C., Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* - 2010. - Vol. 15. - P. 279-290.
8. Iyengar P., Combs T.P., Shah S.J., Gouon-Evans V., Pollard J.W. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization // *Oncogene.* - 2003. - Vol. 22. -P. 6408-6423.
9. Iyengar P., Espina V., Williams T.W. et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment // *J. Clin. Invest.* - 2005. -Vol. 115. -P. 1163-1176.
10. Jinxiang Tan, Emilie Buache, Marie-Pierre Chénard, Nassim Dali-Youcef, Marie-Christine Rio Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells // *The international journal of developmental biology.* - 2011. - №55. - P. 851-859.
11. Jodele S., Bavier L., Yoon J.M., Declerck Y.A. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression // *Cancer Metastasis Rev.* - 2006. - Vol. 25. -P. 35-43.
12. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell.* - 2010. - Vol. 141. - P. 52-67.
13. Kim J.H., Kim K.Y., Jeon J.H. et al Adipocyte culture medium stimulates production of macrophage inhibitory cytokine 1 in MDA-MB-231 cells // *Cancer Lett.* - 2008. - Vol. 261. -P. 253-262.
14. Kimijima I., Ohtake T., Sagara H., Watanabe T., Takenoshita S. Scattered fat invasion: an indicator for poor prognosis in premenopausal, and for positive estrogen receptor in postmenopausal breast cancer patients // *Oncology.* - 2000. - Vol. 59. -P. 25-30.
15. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Mizuno K., Matsuzawa Y., Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue // *Gene.* - 1997. - Vol. 190. -P. 227-235.
16. Manabe Y., Toda S., Miyazaki K., Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions // *J. Pathol.* - 2003. - Vol. 201. -P. 221-228.
17. Miyoshi Y., Funahashi T., Tanaka S., Taguchi T., Tamaki Y. et al High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels // *Int. J. Cancer.* - 2006. - Vol. 118. - P. 1414-1419.
18. Motrescu E.R., Blaise S. et al Matrix metalloproteinase-11/stromelysin-3 exhibits collagenolytic function against collagen VI under normal and malignant conditions // *Oncogene.* - 2008. - Vol. 27. -P. 6347-6355.
19. Motrescu E.R., Rio M.C. Cancer cells, adipocytes and matrix metalloproteinase 11: a vicious tumor progression cycle // *Biol. Chem.* -2008. - Vol. 389. - P. 1037-1041.
20. Rio M-C. The Role of Cancer-Associated Adipocytes (CAA) in the Dynamic Interaction Between the Tumor and the Host // Springer. - Netherlands. - 2011.
21. Ronnov-Jessen L., Petersen O.W., Koteliensky V.E., Bissell M.J. The origin of the myofibroblasts in breast cancer. Recapitulation of tumor environment in culture unravels diversity and implicates converted fibroblasts and recruited smooth muscle cells // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 95. -P. 859-873.
22. Russo J, Guterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis // *Lab. Invest.* - 1990. - Vol. 62. -P. 244-278.
23. Schaffler A., Scholmerich J., Buechler C. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer - endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 3. - P. 345-354.
24. Walter M., Liang S., Ghosh S., Hornsby P.J., Li R. Interleukin 6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells // *Oncogene.* - 2009. - Vol. 28. -P. 2745-2755.
25. Wang C.S., Tetu B. Stromelysin-3 expression by mammary tumor-associated fibroblasts under in vitro breast cancer cell induction // *Int. J. Cancer.* - 2002. -Vol. 99. -P. 792-799.
26. Yamaguchi J., Ohtani H., Nakamura K., Shimokawa I., Kanematsu T. Prognostic impact of marginal adipose tissue invasion in ductal carcinoma of the breast // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2008. -Vol. 130. -P. 382-388.