

*А.А. Ломшаков², В.В. Астахов¹, Ю.И. Бородин², В.И. Козлов¹,
Ю.А. Анцырева², О.А. Зайко¹, О.В. Казаков²*

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИМУСА И ТАЗОВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ПРОСТАТЫ

¹ Кафедра анатомии человека (зав. — проф. В.И. Козлов), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ² лаборатория физиологии протективной системы (зав. — д-р мед. наук А.Ф. Повещенко), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск

С помощью гистологических методов изучали структурные преобразования тимуса и тазовых лимфатических узлов мышей СВА через 18 и 28 сут после трансплантации им асцитной опухоли Эрлиха в простату. На 18-е сутки обнаружено замещение тканей простаты атипичными клеткам, дезорганизация структуры тимуса — увеличение размеров коркового вещества, числа эпителиоретикулярных клеток, уменьшение количества иммунобластов в мозговом и корковом веществе. В синусах лимфатических узлов определялись атипичные опухолевые клетки. Выявлено уменьшение площади паракортикальной зоны, увеличение размеров вторичных лимфоидных узелков. В мозговом веществе отмечено сокращение размеров мозговых синусов. На 28-е сутки эксперимента обнаружено прорастание опухоли за пределы капсулы простаты. В тимусе выявлено уменьшение доли паренхимы и возрастание площади соединительнотканного компонента, в регионарных лимфатических узлах — на фоне метастазов отмечена гипоплазия паракортикальной зоны.

Ключевые слова: тимус, тазовые лимфатические узлы, опухоль простаты

При развитии злокачественной опухоли в организме происходит нарушение различных этапов иммунного ответа и возникает его несостоятельность, в том числе и инволюция центрального органа иммунитета — тимуса, которая может создавать основу для развития Т-клеточного иммунодефицита. Ключевым звеном генерализации злокачественного опухолевого процесса является метастазирование опухолевых клеток в лимфатические узлы [3]. Состояние подвздошных («сторожевых») лимфатических узлов при раке простаты остается одним из самых значимых факторов, определяющих прогноз заболевания [1], а выявление микрометастазов в лимфатических узлах — актуальной задачей определения стадии рака простаты [11]. Изучение центральных и периферических лимфоидных органов при трансплантационной индукции канцерогенеза, позволяет выявить характерные изменения их структурной организации, зависящие от стадии опухолевого процесса, динамики лимфогенного метастазирования, что, в свою очередь, играет важную роль в комплексной оценке действия известных и новых

противоопухолевых цитостатических соединений. Целью настоящего исследования явилось выявление структурных преобразований в тимусе и регионарных лимфатических узлах в динамике формирования экспериментальной опухоли простаты.

Материал и методы. В работе использовали 60 половозрелых самцов-мышей СВА массой 28–30 г (ФГБНУ «Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск). Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г., с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Экспериментальную модель злокачественной опухоли простаты создавали (при срединной лапаротомии под эфирным наркозом) путем инокуляции разведенного клеточного штамма трансплантируемой асцитной карциномы Эрлиха в паренхиму простаты: инъекциями вводили 0,2 мл асцитной жидкости, содержащей $500\text{--}550 \times 10^3$ атипичных опухолевых клеток. Результаты проведенного исследования показали, что на 5-е сутки индуцированного канцерогенеза в простате формируется опухолевый узел объемом 2 мм³, состоящий из полиморфных атипичных клеток [2]. Животные были разделены на следующие группы: 1) интактные животные;

Сведения об авторах:

Астахов Вадим Васильевич (e-mail: vastashov3@gmail.com), *Козлов Валентин Иванович* (e-mail: akvi13@yandex.ru), *Зайко Олег Александрович* (e-mail: oleg.zayko@bk.ru), кафедра анатомии человека, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Ломшаков Андрей Александрович (e-mail: a.lomshakov@gmail.com), *Бородин Юрий Иванович*, *Анцырева Юлия Александровна* (e-mail: juliaaaster@gmail.com), *Казаков Олег Васильевич* (e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru), лаборатория физиологии протективной системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

2) и 3) — экспериментальные животные на 18-е и 28-е сутки роста опухоли простаты. Животных выводили из эксперимента в соответствующие сроки путем дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом. Для гистологического исследования забирали простату, тимус и тазовые лимфатические узлы, которые фиксировали в растворе Теллесицкого [7]. Материал заливали в парафин, на ротационном микротоме изготавливали продольные срединные срезы (толщиной 5 и 7 мкм), которые далее окрашивали гематоксилином — эозином по Майеру и азуром II-эозином по Нохт-Максимуму [8]. С помощью окулярной тестовой системы при увеличении в 16, 32, 200 и 1000 раз методом точечного счёта производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в опухоли, структурных компонентах тимуса и тазовых лимфатических узлов. В тимусе производили морфометрию коркового и мозгового вещества, соединительнотканых компонентов (капсула, трабекулы — междольковые перегородки). Железистые эпителиальные образования тимуса (эпителиальные тяжи, эпителиальные каналы) морфометрировали на тех же срезах при увеличении в 200 раз, подсчитывали все тимусные тельца (Гассалья) на срезах целого органа, а затем рассчитывали их количество на стандартную площадь 10 мм². В тимусе подсчитывали также абсолютное количество клеток на стандартной площади 2025 мкм². Дифференцировали иммунобласты, средние и малые лимфоциты, митотически делящиеся клетки, клетки с пикнотическими ядрами, эпителиоретикулярные клетки, макрофаги, моноциты, тучные клетки. Клетки тимуса подсчитывали в субкапсулярной (подкапсульной) зоне коркового вещества, в кортико-медуллярной зоне и центральной части мозгового вещества.

В тазовых лимфатических узлах определяли распространенность метастазов (локализацию атипичных опухолевых клеток); в опухоли простаты определяли соотношение паренхимы и стромы, ядра и цитоплазмы атипичных клеток, а также выраженность клеточного полиморфизма. В лимфатических узлах производили морфометрию капсулы, краевого и мозговых синусов, лимфоидных узелков, паракортикальной Т-зависимой зоны и мозговых тяжей. Рассчитывали отношение площади коркового и площади мозгового вещества (индекс К/М), площадь В-зависимой зоны лимфатических узлов. Подсчитывали абсолютное количество клеток в структурных компонентах лимфатических узлов при помощи окулярной сетки площадью 2025 мкм². Выделение структурных компонентов и клеточных элементов в лимфатических узлах проводили согласно Международной гистологической терминологии. Результаты экспериментов обрабатывали с использованием методов вариационной статистики, определяли достоверности различий с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $P < 0,05$ [6].

Результаты исследования. На 18-е сутки роста опухоли выявлено практически полное замещение ткани простаты атипичными полиморфными клетками (паренхима опухоли — $82,3 \pm 0,6\%$, строма опухоли — $17,7 \pm 0,4\%$). Паренхима опухоли была представлена крупными полиморфными атипичными клетками овальной, вытянутой или полигональной формы с гиперхромными ядрами; ядерно-цитоплазматический индекс опухолевых клеток составлял $1,66 \pm 0,08$.

В тимусе увеличивались размеры коркового вещества на 8% , площади соединительнотканых структур — на 29% , железистых эпителиальных образований — в $2,8$ раза. Это происходило на фоне уменьшения площади мозгового вещества на 16% по сравнению с таковой у интактных животных (табл. 1). Количество телец Гассалья значительно увеличивалось ($4,84 \pm 0,75$) по сравнению с контрольными значениями ($2,67 \pm 0,59$), отмечена тенденция к увеличению размеров железистых эпителиальных образований. Во всех зонах тимуса уменьшалась численность иммунобластов, малых лимфоцитов, клеток на стадии митоза и макрофагов на фоне возросшего числа средних лимфоцитов и эпителиоретикулярных клеток по сравнению с таковыми у интактных животных (табл. 2). Исключение составляла кортико-медуллярная зона, в которой количество иммунобластов возрастало.

На 18-е сутки опухолевого роста в краевом и мозговых синусах тазовых лимфатических узлов определялись метастазы опухоли — крупные атипичные клетки, отличающиеся выраженным полиморфизмом (III стадия канцерогенеза — стадия метастазирования). По сравнению с контрольными значениями в тазовых лимфатических узлах площадь паракортикальной зоны уменьшалась на 20% (табл. 3), наблюдались структурные признаки выраженной узелковой реакции (площадь вторичных лимфоидных узелков увеличивалась в $2,7$ раза). Выявлено увеличение размеров мозговых тяжей на $18,2\%$, В-зависимой зоны — на $24,5\%$. Площадь мозговых синусов в лимфатических узлах уменьшалась на 25% , в них наблюдались признаки лимфостаза (белковые сгустки). В герминативных центрах лимфоидных узелков, в сравнении с таковыми у интактных животных, число иммунобластов возрастало на 48% , макрофагов — на 40% , а в мозговых тяжах количество иммунобластов увеличивалось в 4 раза, незрелых плазматических клеток — на 40% , макрофагов — на 41% (табл. 4).

На 28-е сутки рост опухоли простаты можно определить как инфильтрирующий, клеточные тяжи опухоли разрушали окружающую жировую клетчатку и поперечнополосатую мышечную ткань, врастали в сосуды, формируя опухолевые эмболы (IV стадия канцерогенеза). Паренхима опухоли составляла на $72,1 \pm 1,0\%$, строма — $27,9 \pm 0,73\%$, увеличивался на $23,5\%$ ядерно-цитоплазматический индекс клеток опухоли в сравнении с таковым на 18-е сутки эксперимента. В тимусе уменьшались размеры коркового и мозгового вещества по сравнению как с таковыми у интактных животных, так и с 18-ми сутками

Таблица 1

**Относительное содержание структурных компонентов тимуса в норме (контроль)
и при опухоли простаты (18-е и 28-е сутки) ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, %)**

Структурные компоненты тимуса	Контроль	Опухоль простаты, 18-е сутки	Опухоль простаты, 28-е сутки
Корковое вещество	58,45±1,65	63,12±0,79*	57,85±3,0
Мозговое вещество	34,76±1,37	29,15±0,41*	32,51±0,77
Соединительнотканые элементы (капсула, трабекулы)	6,75±0,17	7,61±0,2*	9,55±0,3*
Железистые эпителиальные образования	0,04±0,02	0,11±0,05	0,1±0,04
Соотношение коркового и мозгового вещества	1,68±0,05	2,16±0,03*	1,78±0,06
Паренхиматозно/стромальное соотношение	13,8±0,4	12,1±0,16*	9,46±0,34*

* Различия значимы по сравнению с показателями у интактных животных при $P < 0,05$.

Таблица 2

**Клеточный состав структурных компонентов тимуса в норме (контроль)
и при опухоли простаты (18-е и 28-е сутки) ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, %)**

Клеточные элементы	Контроль	Опухоль простаты, 18-е сутки	Опухоль простаты, 28-е сутки
<i>Субкапсулярная зона коркового вещества</i>			
Иммунобласты	11,25±1,41	7,5±0,88*	8,62±1,05*
Средние лимфоциты	11,83±1,08	27,5±1,48*	22,79±1,75*
Малые лимфоциты	70,14±2,29	56,32±2,62*	59,43±2,5*
Митотически делящиеся клетки	2,84±0,34	1,91±0,3	2,87±0,4
Клетки с пикнотическими ядрами	1,23±0,24	1,54±0,24	1,87±0,15
Макрофаги	1,42±0,16	0,96±0,17*	1,34±0,18
Эпителиоретикулярные клетки	1,3±0,17	4,26±0,52*	3,07±0,27*
<i>Кортико-медуллярная зона</i>			
Иммунобласты	3,93±0,4	6,53±0,82*	3,06±0,26
Средние лимфоциты	8,54±0,66	20,43±1,51*	18,31±1,68*
Малые лимфоциты	78,31±2,8	64,5±3,5*	72,44±2,51
Митотически делящиеся клетки	3,1±0,38	2,02±0,31*	1,04±0,15*
Клетки с пикнотическими ядрами	1,79±0,26	1,53±0,28	1,1±0,16
Макрофаги	1,72±0,12	0,97±0,09*	1,21±0,09*
Эпителиоретикулярные клетки	2,62±0,22	4,03±0,49*	2,83±0,15
<i>Центральная часть мозгового вещества</i>			
Иммунобласты	2,71±0,2	1,16±0,37*	1,66±0,39*
Средние лимфоциты	11,12±0,58	23,14±1,8*	20,18±1,89*
Малые лимфоциты	74,52±4,82	60,0±5,0*	63,58±2,81*
Митотически делящиеся клетки	1,75±0,39	0,77±0,21	0,52±0,15
Клетки с пикнотическими ядрами	1,75±0,3	1,74±0,26	1,4±0,14
Макрофаги	2,2±0,35	1,55±0,26	0,79±0,13*
Эпителиоретикулярные клетки	5,95±0,68	11,62±0,9*	11,88±0,52*

* Различия значимы по сравнению с показателями у интактных животных при $P < 0,05$.

эксперимента. Площадь соединительнотканых структур органа увеличивалась на 25 % по сравнению с таковой у животных на 18-е сутки эксперимента (см. табл. 1). Количество телец Гассала в тимусе значимо увеличивалось (до $4,79 \pm 0,52$) в сравнении с имеющимися у интактных живот-

ных, отмечена тенденция к увеличению размеров железистых эпителиальных образований. Во всех зонах тимуса уменьшалась численность иммунобластов, малых лимфоцитов, митотически делящихся клеток и клеток с пикнотическими ядрами, макрофагов. Это происходило на фоне

Таблица 3

**Относительное содержание структурных компонентов тазовых лимфатических узлов мышей
в норме и при опухоли простаты (18-е и 28-е сутки) ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, %)**

Структурно-функциональные зоны лимфатических узлов	Интактные животные	Опухоль простаты, 18-е сутки	Опухоль простаты, 28-е сутки
Вторичные лимфоидные узелки (ВЛУ):	4,39±0,16	4,3±0,09	3,24±0,1*.*
герминативный центр	1,62±0,21	1,2±0,09	1,14±0,09
мантийная зона	2,77±0,17	3,1±0,16	2,1±0,07*.*
Первичные лимфоидные узелки	3,6±0,2	1,82±0,15*	1,03±0,07*.*
Межузелковая зона	2,63±0,21	1,82±0,15*	2,01±0,12
Паракортикальная зона	19,5±0,47	27,23±1,55*	24,28±0,81*
Мозговые тяжи	46,0±0,86	44,64±1,67	45,57±1,57
Мозговые синусы	18,54±1,2	15,21±0,92	18,77±0,46*
Краевой синус	2,29±0,21	1,91±0,2	1,6±0,12*
Капсула	2,87±0,21	2,45±0,18	1,79±0,07*.*
Трабекулы	0,19±0,09	0,6±0,12	0,71±0,11*
Корковое вещество	30,1±0,83	35,18±0,8*	30,55±1,1*
Мозговое вещество	64,54±1,58	59,85±1,25	65,34±1,94
В-зависимая зона	56,6±0,53	52,59±1,24	52,85±2,1
Корково/мозговой индекс	0,47±0,01	0,59±0,02	0,47±0,02

* Различия значимы по сравнению с показателями у интактных животных при $P < 0,05$.

* Различия значимы по сравнению с показателями на 18-е сутки роста опухоли простаты при $P < 0,05$.

увеличения числа средних лимфоцитов и эпителиоретикулярных клеток (в подкапсульной зоне и в центральной части мозгового вещества) по сравнению с отмеченными у интактных животных. В сравнении с картиной на 18-е сутки эксперимента выявлены максимальные изменения citoархитектоники кортико-медуллярной зоны тимуса и его мозгового вещества (уменьшение количества бластных форм лимфоидных клеток, митотически делящихся клеток и клеток с пикнотическими ядрами, эпителиоретикулярных клеток и макрофагов) (см. табл. 2).

В синусной системе тазовых лимфатических узлов на 28-е сутки увеличивалось число опухолевых клеток, что свидетельствует об активации процесса лимфогенного метастазирования (крупные атипичные клетки с 2 или несколькими ядрами, значительное варьирование их формы и размеров). В мозговом веществе лимфатических узлов выявлены структурные признаки активации пролиферации клеток лимфоидного ряда: увеличивалось число иммунобластов, незрелых плазматических клеток (см. табл. 4). По сравнению с картиной на 18-е сутки опухолевой инвазии площадь паракортикальной (Т-зависимой) зоны уменьшалась на 11 %, а площадь мозговых синусов увеличивалась на 23,4 % (см. табл. 3), наблюдался выраженный лимфостаз.

Обсуждение полученных данных. Известно, что рост злокачественных новообразо-

ваний сопровождается продукцией ими веществ, вызывающих снижение либо полное блокирование противоопухолевого иммунного ответа [15]. Кроме подавления локального иммунного ответа, опухоль обладает прямым угнетающим влиянием на иммунные органы, что приводит к снижению ими продукции иммунокомпетентных клеток либо к выработке дефектных цитотоксических лимфоцитов, которые также могут служить источником происхождения иммуносупрессивных Т-рег клеток [12, 14]. Результаты исследования ряда авторов показали, что при развитии опухолей инволюция тимуса и связанное с ней нарушение пополнения периферических Т-лимфоцитов лежат в основе развития Т-клеточного иммунодефицита [5]. Инволюция тимуса при росте опухоли у человека и экспериментальных животных изучается уже на протяжении нескольких десятков лет [5], при этом выявлены значительные различия в гистологических реакциях тимуса у человека и грызунов.

Результаты проведенного нами морфологического исследования тимуса и регионарных к опухоли тазовых лимфатических узлов свидетельствуют, что в динамике развития экспериментальной опухоли простаты, в них происходят изменения структурной организации и citoархитектоники, степень выраженности которых зависит от стадии злокачественной трансформации простаты.

Таблица 4

**Клеточный состав отдельных структурно-функциональных зон тазовых лимфатических узлов мышей
в норме и при опухоли простаты (18-е и 28-е сутки) ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, %)**

Клеточные элементы	Интактные животные	Опухоль простаты, 18-е сутки	Опухоль простаты, 28-е сутки
<i>Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов</i>			
Иммунобласты	7,86±0,36	11,65±0,54*	7,43±0,43*
Средние лимфоциты	18,11±0,55	19,83±0,71	10,84±0,44*..
Малые лимфоциты	64,5±0,75	56,6±1,19*	71,0±1,1*..
Макрофаги	4,29±0,25	6,0±0,37*	5,36±0,32
Ретикулярные клетки	3,96±0,27	4,78±0,38	4,66±0,35
Митотически делящиеся клетки	1,27±0,13	1,11±0,21	0,69±0,16
<i>Мозговые тяжи</i>			
Средние лимфоциты	6,55±0,27	21,18±0,79*	23,57±1,09*
Малые лимфоциты	34,0±0,72	27,69±1,05*	25,32±1,1*
Иммунобласты	1,98±0,18	8,71±0,43*	5,55±0,48*..
Незрелые плазмциты	3,83±0,22	5,32±0,32*	6,62±0,53*
Зрелые плазмциты	44,17±0,81	28,26±0,91*	26,77±0,95*
Макрофаги	3,46±0,21	4,89±0,32*	5,86±0,39*
Ретикулярные клетки	5,43±0,23	3,07±0,26*	5,55±0,39*
Митотически делящиеся клетки	0,58±0,05	0,88±0,16	0,76±0,19
<i>Мозговые синусы</i>			
Средние лимфоциты	5,12±0,36	10,16±0,72*	10,66±0,72*
Малые лимфоциты	23,0±0,8	23,04±1,1	14,17±1,05*..
Иммунобласты	1,96±0,14	2,93±0,23*	3,64±0,34*
Незрелые плазмциты	5,95±0,37	9,63±0,61*	13,26±0,77*..
Зрелые плазмциты	53,76±0,98	44,92±1,55*	44,73±1,75*
Макрофаги	2,21±0,16	2,51±0,44	2,6±0,46
Ретикулярные клетки	7,72±0,39	6,38±0,75	10,53±0,73*..
Тучные клетки	0,25±0,12	0,42±0,2	0,39±0,21

* Различия значимы по сравнению с показателями у интактных животных при $P < 0,05$.

* Различия значимы по сравнению с показателями на 18-е сутки роста опухоли простаты при $P < 0,05$.

На 18-е сутки роста опухоли простаты (III стадия канцерогенеза, метастазы в регионарных лимфатических узлах) в тимусе выявлены признаки структурной дезорганизации (уменьшение размеров мозгового вещества, увеличение площади коркового вещества, железистых эпителиальных образований, соединительнотканых компонентов), сопровождающиеся уменьшением численности лимфоидных клеток в корковом и мозговом веществе при увеличении их количества в кортико-медуллярной зоне. Эти изменения можно расценить как проявления 2-й фазы акцидентальной инволюции органа [4]. Микроскопическое исследование тимуса обнаружило изменения в его эпителиальном компартменте: тенденцию к увеличению относительной площади железистых эпителиальных образований в сравнении с контрольными значениями, а также численности эпителиоретикулярных клеток.

Данные литературы свидетельствуют, что железистые эпителиальные образования в тимусе являются функциональными структурами, присущими нормальному тимусу, значение которых заключается в усилении секреции тимусных гормонов при экстремальных воздействиях на организм [9]. Полученные нами результаты на 18-е сутки роста опухоли простаты сходны с данными других авторов, которые отмечали, что рост и формирование злокачественной опухоли приводит к акцидентальной инволюции тимуса и является следствием выраженной антигенной стимуляции [11], а также иммуносупрессивного действия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [13].

Данные нашего исследования тазовых лимфатических узлов показали, что на III стадии экспериментального канцерогенеза простаты (18-е сутки) с появлением в краевом и мозговых синусах лимфатических узлов крупных атипичных

опухолевых клеток (метастазов), в них происходят характерные изменения структурной организации. Они, по-видимому, обусловлены инволютивными процессами в тимусе и свидетельствуют о нарушении их транспортной функции. В корковом веществе лимфатических узлов нами выявлены структурные признаки неполноценности местного иммунного ответа — уменьшение площади паракортикальной (Т-зависимой) зоны, увеличение размеров В-зависимой зоны, узелковая реакция (увеличение площади вторичных лимфоидных узелков). В мозговом веществе лимфатических узлов определялась характерная синусная реакция на метастазирование — сокращение размеров мозговых синусов, что показательно для поздних стадий канцерогенеза. Показано, что при раке простаты изменения в цитоархитектонике регионарных лимфатических узлов происходят еще до их колонизации опухолевыми клетками: уменьшается плотность расположения антиген-презентирующих дендритных клеток, размеры паракортикальной зоны лимфатических узлов, число Т-лимфоцитов [10].

На заключительном этапе эксперимента (28-е сутки, IV стадия канцерогенеза — инвазия опухоли простаты за пределы капсулы) в тимусе выявлены характерные структурно-функциональные преобразования, свидетельствующие о прогрессировании процессов инволюции: уменьшались размеры коркового и мозгового вещества, значительно сокращалось количество бластных форм лимфоидных клеток, малых лимфоцитов, митотически делящихся клеток и клеток с пикнотическими ядрами, эпителиоретикулярных клеток и макрофагов. Эти данные согласуются с результатами других авторов, которые констатировали, что спустя несколько недель после инокуляции опухоли мышам происходит снижение массы тимуса, сопровождающееся опустошением коркового вещества с уменьшением количества малых и больших лимфоцитов [5].

Инвазия опухоли за пределы простаты на 28-е сутки эксперимента (IV стадии канцерогенеза) сопровождается увеличением числа метастазов в регионарные лимфатические узлы и характерными структурными преобразованиями, свидетельствующими об угнетении их иммунной и транспортной функций, что выражается в нарастающей гипоплазии паракортикальной зоны и узелковой реакции в корковом веществе. Как показали проведенные нами ранее исследования [2], окончательный этап опухолевой трансформации тканей простаты (28-е сутки) характеризуется увеличением количества кровеносных и лимфатических сосудов в строме опухоли.

Содержание лимфатических сосудов нарастало как по сравнению с контролем (на 33,3%), так и в сравнении с их числом на 18-е сутки роста опухоли. Существенным является и то, что параллельно происходило увеличение размеров мозговых синусов регионарных лимфатических узлов, по-видимому, обусловленное нарастанием объема лимфы, поступающей из опухолевой ткани, следствием чего является активация лимфогенного метастазирования.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали, что экспериментальная злокачественная опухоль простаты вызывает характерные преобразования цитоархитектоники центральных (тимус) и периферических иммунных органов (лимфатический узел), степень выраженности которых зависит от стадии канцерогенеза простаты. Морфологические преобразования в тимусе при экспериментальном канцерогенезе простаты свидетельствуют о его акцидентальной инволюции, которая сопровождается параллельными структурными преобразованиями регионарных лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б. Я., Русаков И. Г., Франк Г. А. и др. Определение сторожевых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы // *Росс. онкол. журн.* 2006. № 5. С. 16–22.
2. Астахов В. В., Ломшаков А. А., Ларионов П. М. и др. Лимфатические узлы и сосуды при экспериментальной опухоли простаты // *Вестник НГУ: сер. биол.* 2011. Т. 9, № 2. С. 118–125.
3. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005.
4. Ивановская Т. Е., Зайратьянц О. В., Леонова Л. В., Волощук И. Н. Патология тимуса у детей. СПб.: Сотис, 1996.
5. Киселева Е. П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте // *Успехи совр. биол.* 2004. Т. 124. С. 589–601.
6. Лапач С. Н., Чубенко Л. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН, 2001.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969.
8. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника: руководство. М.: Медицина, 1996.
9. Bodey B., Siegel S. E., Kaish H. E. Immunological Aspects of Neoplasia — The Role of the Thymus. Dordrecht; Boston: Kluwer Acad. Publ., 2004.
10. Datta K., Muders M., Zhang H., Tindall D. J. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6, № 5. P. 823–836.
11. Harisinghani M. G., Barentsz J., Hahn P. F. et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, № 25. P. 2491–2499.
12. Mailloux A. W., Young M. R. Regulatory T-cell trafficking: from thymic development to tumor-induced immune suppression // *Crit. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 30, № 5. P. 435–447.

13. Ohm J.E., Gabrilovich D.I., Sempowski G.D. et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression // *Blood*. 2003. Vol. 101. P. 4878–4886.
14. Stewart T.J., Smyth M.J. Improving cancer immunotherapy by targeting tumor-induced immune suppression // *Cancer Metastasis Rev.* 2011. Vol. 30, № 1. P. 125–140.
15. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment // *Cancer Treatm. Res.* 2006. Vol. 130. P. 103–124.

Поступила в редакцию 19.12.2016

Получена после доработки 02.02.2017

MORPHOLOGICAL STUDY OF THE THYMUS AND OF THE PELVIC LYMPH NODES IN EXPERIMENTAL PROSTATE TUMOR

*A.A.Lomshakov², V.V.Astashov¹, Yu.I.Borodin²,
V.I.Kozlov¹, Yu.A.Antsyreva², O.A.Zayko¹, O.V.Kazakov²*

Using histological methods, the structural changes of the thymus and pelvic lymph nodes were studied in CBA mice 18 and

28 days after the transplantation of Ehrlich ascites carcinoma in the prostate. On Day 18, the substitution of prostate tissue by atypical cells was detected together with the disorganization of the thymus structure: an increase of the cortical substance size and epithelio-reticular cell number, reduction in the immunoblast number in medullary and cortical substance. Atypical tumor cells were detected in the sinuses of the lymph nodes. The area of paracortical zone was decreased, while the size of the secondary lymphoid nodules was increased. In the medulla, a reduction in size of the medullary sinuses was found. On Day 28 of the experiment, the growth of the tumor beyond the prostatic capsule was detected. In the thymus, a decrease in the proportion of the parenchyma and an increase in the area of connective tissue component was noted, while in the regional lymph nodes with metastases, the hypoplasia of the paracortical zone was observed.

Key words: *thymus, pelvic lymph nodes, prostate tumor*

¹ Department of Human Anatomy, Russian University of People's Friendship, Moscow; ² Laboratory of Physiology of the Protective System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk