

## СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ В АКСИЛЛЯРНЫХ И БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ И ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Олег Васильевич КАЗАКОВ, Алексей Васильевич КАБАКОВ,  
Александр Федорович ПОВЕЩЕНКО, Татьяна Владимировна РАЙТЕР,  
Дмитрий Николаевич СТРУНКИН, Александр Петрович ЛЫКОВ,  
Владимир Иосифович КОНЕНКОВ

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –  
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Цель исследования – изучение структурных преобразований в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах при раке молочной железы (РМЖ), индуцированном интрамаммарным введением N-метил-N-нитрозомочевины, химиотерапии по схеме ЦМФ (циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил) и оперативном удалении опухоли молочной железы. При химиотерапии РМЖ по сравнению с группой с РМЖ без лечения выявлено уменьшение количества опухолевых клеток в аксиллярных лимфатических узлах в сравнении с брыжеечными лимфатическими узлами. В аксиллярных лимфатических узлах в сравнении с РМЖ без лечения сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны, площади вторичных лимфоидных узелков. В брыжеечных лимфатических узлах сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны, уменьшается площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами, количество посткапиллярных венул с высоким эндотелием, количество макрофагов в структурных зонах. В аксиллярных лимфатических узлах после оперативного лечения РМЖ и химиотерапии в сравнении с лечением РМЖ только цитостатиками сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны (при увеличении в ней количества малых лимфоцитов) и мозговых тяжей, возрастает площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами и без них. В брыжеечных лимфатических узлах снижена дренажная функция, увеличивается площадь паракортикальной зоны, уменьшаются площади лимфоидных узелков с герминативными центрами и мозговых тяжей (в них повышена пролиферативная активность клеток), выявлена макрофагальная реакция в корковом веществе. **Заключение.** Степень выраженности структурных преобразований в цитоархитектонике аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов зависит от метода лечения.

**Ключевые слова:** молочная железа, лимфатические узлы, опухоль, оперативное лечение, профилактическое лечение.

**Автор для переписки:** Казаков О.В., e-mail: kazakoff\_oleg@mail.ru

**Для цитирования:** Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Лыков А.П., Коненков В.И. Структурные преобразования в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах при химиотерапии, оперативном лечении и химиотерапии экспериментального рака молочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 76–83. doi: 10.15372/SSMJ20190509.

## STRUCTURAL TRANSFORMATIONS IN AXILLARY AND MESENTERIC LYMPH NODES IN CHEMOTHERAPY AND SURGICAL TREATMENT OF EXPERIMENTAL MAMMARY TUMOR

Oleg Vasilievich KAZAKOV, Alexey Vasilievich KABAKOV,  
Alexandr Fedorovich POVESHCHENKO, Tatyana Vladimirovna RAYTER,  
Dmitriy Nikolaevich STRUNKIN, Alexandr Petrovich LYKOV,  
Vladimir Iosifovich KONENKOV

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –  
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Was conducted histological study axillary and mesenteric lymph nodes in breast cancer induced by intramammary administration of N-methyl-N-nitrosourea, chemotherapy according to the CMF scheme (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil), operative removal of breast tumors (6.5 months from the beginning of the experiment). **The results of the study.** At chemotherapy of breast cancer, compared with the group with breast cancer without treatment, there was a decrease in the number of tumor cells in the axillary lymph nodes in comparison with mesenteric lymph nodes. The decrease in the area of the paracortical zone and the area of secondary lymphoid nodes remain in the axillary lymph nodes, in comparison with breast cancer without treatment. The reduction of the paracortical zone square remains in mesenteric lymph nodes. The area of lymphoid nodules with germinative centers decreases. The number of postcapillary venules with high endothelium and the number of macrophages in structural zones grow down. In the axillary lymph nodes after surgical treatment of breast cancer and chemotherapy in comparison with the treatment of breast cancer only with cytostatics, there is decrease in the area of the paracortical zone (with an increase in the number of small lymphocytes) and medullare cords. The area of lymphoid nodules with germinative and without germinative centers increases. In mesenteric lymph nodes, drainage function is reduced, increased the area of the paracortical zone, reduced the areas of lymphoid nodules with germinative centers and medullare cords (increased proliferative activity of cells), macrophage reaction in the cortical substance was revealed. **Conclusion.** The severity of structural transformations in cytoarchitectonics of the axillary and mesenteric lymph nodes depends on the treatment method.

**Key words:** mammary gland, lymph nodes, tumor, surgical treatment, preventive treatment.

**Correspondence author:** Kazakov O.V., e-mail: kazakoff\_oleg@mail.ru

**Citation:** Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Lykov A.P., Kononov V.I. Structural transformations in axillary and mesenteric lymph nodes in chemotherapy and surgical treatment of experimental mammary tumor. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 76–83. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190509.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности женского населения онкологической патологией. Одним из звеньев генерализации злокачественного опухолевого процесса является метастазирование опухолевых клеток в лимфатические узлы. Изучение регионарных и отдаленных лимфатических узлов при химически индуцированном РМЖ, который имеет много общего с РМЖ у человека [9, 10, 17], при оперативном лечении и лечении химиопрепаратами позволит выявить характерные изменения их структурной организации. Это может иметь большое прогностическое значение для понимания прогрессирования новообразования, что имеет большое прогностическое значение в комплексном подходе к методам лечения и оценке действия известных и новых противоопухолевых цитостатических препаратов.

Целью исследования являлось изучение структурных преобразований в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах при химиотерапии и оперативном лечении экспериментальной опухоли молочной железы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали 80 половозрелых (возраст 3 месяца на начало эксперимента) крыс-самок Wistar массой 250–300 г (ФГБНУ «Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск).

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава России № 577 от 12.08.77, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Экспериментальную модель злокачественной опухоли молочной железы создавали путем введения N-метил-N-нитрозомочевины («Sigma-Aldrich», США) 5 раз с интервалом в 7 суток подкожно в область 2-й молочной железы справа [1].

Животных разделили на четыре группы по 20 крыс в каждой: 1) интактные; 2) РМЖ без лечения; 3) РМЖ + курс химиотерапии (ХТ); 4) оперативное лечение РМЖ + курс ХТ. Всех животных из эксперимента выводили в возрасте 9,5 мес. под наркозом (небутал, «Sigma-Aldrich», 40 мг/кг внутривенно). Курс ХТ, который начинали выполнять через 6 мес. от начала введения N-метил-N-нитрозомочевины, включал 15 мг/кг 5-фторурацила и 2,5 мг/кг метотрексата («Ebewe Pharma», Австрия; внутривенно на 1-е и 8-е сутки курса ХТ), 3 мг/кг циклофосфана («Биохимия»; внутривенно ежедневно однократно в течение 14 сут). На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования через 6 мес. верифицирован аналог люминального В типа РМЖ человека [2].

Через 6,5 мес. от начала введения N-метил-N-нитрозомочевины для гистологического исследования брали аксиллярные (каудальный из

четырёх узлов) и брыжеечные лимфатические узлы, которые фиксировали в растворе Телленицкого. Материал заливали в парафин, на ротационном микротоме изготавливали продольные срединные срезы толщиной 5 и 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по Майеру и азуром II и эозином по Нохту – Максимуму. С помощью окулярной тестовой системы при увеличении в 16, 32, 200 и 1000 раз методом точного счета производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в структурных компонентах аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов. В лимфатических узлах выполняли морфометрию капсулы, краевого и мозговых синусов, лимфоидных узелков, паракортикальной зоны, мозговых тяжей, рассчитывали отношение площади коркового и мозгового вещества (индекс к/м), площадь В-зависимой зоны. В структурных компонентах лимфатических узлов подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади 2025 мкм<sup>2</sup>. Выделение структурных компонентов и клеточных элементов в лимфатических узлах проводили согласно Международной гистологической терминологии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В аксиллярных лимфатических узлах группы с РМЖ без лечения выявлены метастазы опухоли в краевом и мозговых синусах, паракортикальной зоне. Уменьшены площади паракортикальной зоны на 31 %, вторичных – на 20 % и первичных лимфоидных узелков – на 34 % (табл. 1), выявлено уменьшение количества иммунобластов в герминативных центрах лимфоидных узелков и зрелых плазматических клеток в мозговых тяжях (табл. 2). В брыжеечных лимфатических узлах группы с РМЖ без лечения наблюдались синусный гистиоцитоз и макрофагальная реакция, увеличение общей площади срезов лимфатических узлов на 26 %, а также площади мозговых (на 24 %) и краевого (на 38 %) синусов, уменьшение площади паракортикальной зоны на 27 %, в которой снижено на 21 % абсолютное количество малых лимфоцитов (интактные животные –  $81,0 \pm 1,5$ ; животные с РМЖ без лечения –  $64,1 \pm 1,5$ ). Выявлено увеличение площади вторичных лимфоидных узелков (на 31 %), в герминативных центрах которых повышено

количество иммунобластов (на 29 %), митотически делящихся клеток (на 71 %), а в мозговых тяжях – незрелых плазматических клеток) (см. табл. 1 и 2).

После ХТ уменьшилось количество опухолевых клеток в аксиллярных (в паракортикальной зоне и мозговых синусах более чем на 80 %) и в брыжеечных лимфатических узлах (в мозговых синусах на 34 %). После ХТ в аксиллярных лимфатических узлах сохраняется, как и в группе с РМЖ без лечения, уменьшение площади паракортикальной зоны, в которой снижено на 32 % абсолютное количество малых лимфоцитов (группа РМЖ без лечения –  $86,7 \pm 3,8$ ; группа терапии РМЖ цитостатиками –  $59,3 \pm 2,9$ ), сохраняется уменьшение площади вторичных лимфоидных узелков, в герминативных центрах которых снижено количество иммунобластов (на 25 %) и митотически делящихся клеток (на 32 %) (см. табл. 1, 2). В брыжеечных лимфатических узлах, в сравнении с РМЖ без лечения, уменьшена общая площадь срезов лимфатических узлов (на 56 %), краевой синус сужен, сохраняется снижение размеров паракортикальной зоны (см. табл. 1), уменьшена площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами (на 43 %), в которых снижено количество иммунобластов, средних лимфоцитов и митотически делящихся клеток, а в структурных зонах – количество посткапиллярных венул с высоким эндотелием и макрофагов (см. табл. 2).

В мозговых синусах аксиллярных лимфатических узлов после оперативного лечения РМЖ и ХТ, в сравнении только с ХТ РМЖ, выявлены статистически не значимые отличия количества опухолевых клеток. В лимфатических узлах сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны, но при этом в ней увеличено на 39 % абсолютное количество малых лимфоцитов (группа терапии РМЖ цитостатиками –  $59,3 \pm 2,9$ ; группа резекции РМЖ и ХТ –  $82,4 \pm 2,2$ ). Увеличена площадь первичных (в 2,2 раза) и вторичных (на 24 %) лимфоидных узелков, в герминативных центрах которых повышено количество средних лимфоцитов и митотически делящихся клеток (см. табл. 1). В мозговых тяжях увеличено количество незрелых плазматических клеток (на 36%), а в мозговых синусах – зрелых плазматических клеток (на 22 %) (см. табл. 2). После оперативного лечения РМЖ и ХТ в брыжеечных лимфатических узлах, по сравнению только с ХТ РМЖ, сохраняется увеличение площади мозговых синусов, уменьшается общая площадь срезов лимфатических узлов, краевой синус сужен, увеличена площадь паракортикальной зоны, уменьшена площадь лимфоидных узелков с герминативными

**Таблица 1.** Относительное содержание структурных компонентов аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов при РМЖ, ХТ и оперативном лечении РМЖ (%)

**Table 1.** Relative content of structural components of axillary and mesenteric lymph nodes in mammary tumor, chemotherapy and surgical treatment of mammary tumor (%)

Структурно-функциональная зона	ЛУ	Контроль	РМЖ	РМЖ + ХТ	РМЖ + резекция + ХТ
Вторичные лимфоидные узелки:	аксил	3,62 ± 0,12	2,91 ± 0,16 <sup>1</sup>	2,62 ± 0,12 <sup>1</sup>	3,26 ± 0,16 <sup>3</sup>
	брыж	2,72 ± 0,08	3,56 ± 0,08 <sup>1</sup>	2,04 ± 0,08 <sup>1,2</sup>	1,12 ± 0,05 <sup>1,2,3</sup>
герминативный центр	аксил	1,24 ± 0,09	0,87 ± 0,09 <sup>1</sup>	0,97 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,28 ± 0,08 <sup>2,3</sup>
	брыж	0,87 ± 0,05	1,66 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,78 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	0,36 ± 0,03 <sup>1,2,3</sup>
мантийная зона	аксил	2,38 ± 0,09	2,04 ± 0,11	1,65 ± 0,08 <sup>1,2</sup>	1,98 ± 0,09
	брыж	1,84 ± 0,08	1,91 ± 0,06	1,26 ± 0,07 <sup>1,2</sup>	0,76 ± 0,04 <sup>1,2,3</sup>
Первичные лимфоидные узелки	аксил	2,27 ± 0,12	1,49 ± 0,12 <sup>1</sup>	0,91 ± 0,07 <sup>1,2</sup>	2,04 ± 0,1 <sup>2,3</sup>
	брыж	1,82 ± 0,1	1,39 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,68 ± 0,07 <sup>2</sup>	1,26 ± 0,05 <sup>1,3</sup>
Межузелковая зона	аксил	2,18 ± 0,11	1,09 ± 0,11 <sup>1</sup>	0,79 ± 0,06 <sup>1,2</sup>	2,0 ± 0,06 <sup>2,3</sup>
	брыж	1,68 ± 0,1	1,89 ± 0,05 <sup>1</sup>	1,88 ± 0,09	0,75 ± 0,04 <sup>1,2,3</sup>
Паракортикальная зона	аксил	25,83 ± 0,7	17,97 ± 0,63 <sup>1</sup>	17,9 ± 0,64 <sup>1</sup>	18,19 ± 0,6 <sup>1</sup>
	брыж	30,25 ± 0,7	22,27 ± 0,67 <sup>1</sup>	21,24 ± 0,47 <sup>1</sup>	25,78 ± 0,8 <sup>1,2,3</sup>
Мозговые тяжи	аксил	35,6 ± 0,7	39,78 ± 0,8 <sup>1</sup>	43,92 ± 1,1 <sup>1,2</sup>	41,9 ± 1,14 <sup>1</sup>
	брыж	34,87 ± 0,7	35,45 ± 0,6	38,79 ± 0,7 <sup>1,2</sup>	34,51 ± 0,5 <sup>3</sup>
Мозговые синусы	аксил	26,89 ± 0,6	31,7 ± 0,85 <sup>1</sup>	30,6 ± 0,9 <sup>1</sup>	28,4 ± 0,8 <sup>2</sup>
	брыж	26,33 ± 0,4	32,56 ± 0,46 <sup>1</sup>	32,02 ± 0,63 <sup>1</sup>	34,98 ± 0,72 <sup>1</sup>
Краевой синус	аксил	0,9 ± 0,09	1,51 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,23 ± 0,06 <sup>1,2</sup>	1,3 ± 0,08 <sup>1</sup>
	брыж	0,92 ± 0,05	1,26 ± 0,06 <sup>1</sup>	0,92 ± 0,07 <sup>2</sup>	0,67 ± 0,05 <sup>1,2,3</sup>
Капсула	аксил	2,28 ± 0,11	2,56 ± 0,11	1,65 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	2,0 ± 0,06 <sup>2,3</sup>
	брыж	1,31 ± 0,06	1,32 ± 0,05	1,25 ± 0,06	0,89 ± 0,05 <sup>1,2,3</sup>
Трабекулы	аксил	0,43 ± 0,08	1,0 ± 0,09 <sup>1</sup>	0,39 ± 0,05 <sup>2</sup>	0,92 ± 0,07 <sup>1,3</sup>
	брыж	0,11 ± 0,03	0,29 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,18 ± 0,06	0,04 ± 0,02 <sup>2</sup>
Корковое вещество	аксил	33,9 ± 0,7	23,46 ± 0,75 <sup>1</sup>	22,21 ± 1,3 <sup>1</sup>	25,5 ± 1,0 <sup>1</sup>
	брыж	36,46 ± 1,0	29,12 ± 0,9 <sup>1</sup>	26,84 ± 0,73 <sup>1</sup>	28,91 ± 0,63 <sup>1</sup>
Мозговое вещество	аксил	62,5 ± 0,94	71,48 ± 1,3 <sup>1</sup>	74,52 ± 1,7 <sup>1</sup>	70,33 ± 1,64 <sup>1</sup>
	брыж	61,2 ± 0,97	68,0 ± 0,96 <sup>1</sup>	70,81 ± 0,97 <sup>1</sup>	69,5 ± 1,0 <sup>1</sup>
В-зависимая зона	аксил	41,49 ± 1,0	44,18 ± 1,6 <sup>1</sup>	47,45 ± 1,0 <sup>1</sup>	47,21 ± 1,26 <sup>1</sup>
	брыж	39,4 ± 1,0	40,41 ± 0,68	42,51 ± 0,85	36,9 ± 0,6 <sup>2,3</sup>
Индекс к/м	аксил	0,56 ± 0,02	0,33 ± 0,01	0,3 ± 0,01 <sup>1</sup>	0,37 ± 0,01
	брыж	0,6 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,38 ± 0,01 <sup>1,2</sup>	0,42 ± 0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2 «аксил» – аксиллярные лимфатические узлы (ЛУ), «брыж» – брыжеечные лимфатические узлы; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: 1 – группы контроля, 2 – группы «РМЖ», 3 – группы «РМЖ + ХТ».

центрами, в которых повышено количество иммунобластов (в 2,2 раза) и митотически делящихся клеток (в 12 раз). Уменьшается, до значений интактной группы, площадь мозговых тяжей, в которых увеличено количество иммунобластов (на 56 %), сохраняется повышенное количество зрелых плазматических клеток в мозговых синусах, отмечается макрофагальная реакция в корковом веществе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению многих исследователей, опухолевый лимфангиогенез является важным патогенетическим звеном в развитии местного и регионарного лимфотоксикоза [5, 8, 11], что подтверждается увеличением содержания противовоспалительных цитокинов внутри опухоли и в лимфе грудного протока при РМЖ [7], по-



**Таблица 2.** Клеточный состав отдельных структурно-функциональных зон аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов при РМЖ, ХТ и оперативном лечении РМЖ (%)

**Table 2.** The cellular composition of individual structural and functional zones of axillary and mesenteric lymph nodes in mammary tumor, chemotherapy and surgical treatment of mammary tumor (%)

Клеточный элемент	ЛУ	Контроль	РМЖ	РМЖ + ХТ	РМЖ + + резекция + ХТ
<i>Герминативные центры вторичных лимфоидных узлов</i>					
Иммунобласты	аксил	13,84 ± 0,54	10,18 ± 0,33 <sup>1</sup>	7,64 ± 0,52 <sup>1,2</sup>	5,57 ± 0,18 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	10,68 ± 0,5	13,77 ± 0,9 <sup>1</sup>	6,53 ± 0,35 <sup>1,2</sup>	14,64 ± 1,0 <sup>1,3</sup>
Средние лимфоциты	аксил	18,21 ± 0,53	17,93 ± 0,72	15,64 ± 0,57 <sup>1,2</sup>	18,06 ± 0,42 <sup>3</sup>
	брыж	22,13 ± 0,7	23,52 ± 0,9	18,88 ± 0,74 <sup>1,2</sup>	19,8 ± 0,79 <sup>1,2</sup>
Малые лимфоциты	аксил	55,03 ± 0,83	54,42 ± 1,22	60,12 ± 0,8 <sup>1,2</sup>	59,8 ± 1,5
	брыж	52,81 ± 1,12	43,67 ± 1,3 <sup>1</sup>	61,98 ± 0,95 <sup>1,2</sup>	47,44 ± 1,1 <sup>1,3</sup>
Макрофаги	аксил	5,22 ± 0,22	7,99 ± 0,55 <sup>1</sup>	6,65 ± 0,18 <sup>1,2</sup>	5,29 ± 0,29 <sup>2,3</sup>
	брыж	4,8 ± 0,3	8,38 ± 0,48 <sup>1</sup>	3,31 ± 0,22 <sup>1,2</sup>	5,52 ± 0,34 <sup>2,3</sup>
Ретикулярные клетки	аксил	5,01 ± 0,38	7,40 ± 0,45 <sup>1</sup>	8,55 ± 0,36 <sup>1</sup>	9,51 ± 0,24 <sup>1,2</sup>
	брыж	7,49 ± 0,34	7,09 ± 0,55	8,96 ± 0,48	8,55 ± 0,26
Митотически делящиеся клетки	аксил	2,69 ± 0,23	2,07 ± 0,29	1,4 ± 0,16 <sup>1,2</sup>	1,81 ± 0,09 <sup>1,3</sup>
	брыж	2,09 ± 0,2	3,57 ± 0,33 <sup>1</sup>	0,34 ± 0,19 <sup>1,2</sup>	4,06 ± 0,24 <sup>1,2,3</sup>
<i>Мозговые тяжи</i>					
Средние лимфоциты	аксил	11,37 ± 0,46	9,5 ± 0,42 <sup>1</sup>	11,01 ± 0,31 <sup>2</sup>	8,7 ± 0,26 <sup>1,3</sup>
	брыж	10,5 ± 0,53	13,32 ± 0,94 <sup>1</sup>	11,84 ± 0,85	10,77 ± 0,4 <sup>2</sup>
Малые лимфоциты	аксил	27,76 ± 1,19	28,5 ± 0,53	25,06 ± 0,53 <sup>1,2</sup>	20,77 ± 0,4 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	29,48 ± 0,6	20,7 ± 0,96 <sup>1</sup>	21,1 ± 0,63 <sup>1</sup>	19,81 ± 0,57 <sup>1</sup>
Иммунобласты	аксил	1,89 ± 0,19	2,26 ± 0,15	5,1 ± 0,48 <sup>1,2</sup>	1,56 ± 0,11 <sup>2,3</sup>
	брыж	2,44 ± 0,21	2,66 ± 0,24	1,9 ± 0,3	2,97 ± 0,28 <sup>3</sup>
Незрелые плазмоциты	аксил	12,9 ± 0,72	14,36 ± 0,59	15,17 ± 0,38 <sup>1</sup>	20,57 ± 0,6 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	8,49 ± 0,43	11,72 ± 1,33 <sup>1</sup>	18,03 ± 0,4 <sup>1,2</sup>	17,43 ± 0,4 <sup>1,2</sup>
Зрелые плазмоциты	аксил	35,25 ± 0,93	31,62 ± 0,69 <sup>1</sup>	29,77 ± 0,46 <sup>1</sup>	31,34 ± 0,64 <sup>1</sup>
	брыж	38,1 ± 0,67	28,68 ± 1,1 <sup>1</sup>	30,23 ± 1,0 <sup>1</sup>	30,91 ± 0,72 <sup>1</sup>
Макрофаги	аксил	4,43 ± 0,36	5,0 ± 0,23	4,73 ± 0,25	5,43 ± 0,2
	брыж	4,37 ± 0,34	10,6 ± 0,52 <sup>1</sup>	5,25 ± 0,3 <sup>2</sup>	5,71 ± 0,21 <sup>1,2</sup>
Ретикулярные клетки	аксил	5,89 ± 0,33	7,52 ± 0,24 <sup>1</sup>	8,45 ± 0,29 <sup>1</sup>	10,75 ± 0,4 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	5,81 ± 0,32	11,02 ± 0,58 <sup>1</sup>	10,87 ± 0,54 <sup>1</sup>	10,74 ± 0,44 <sup>1</sup>
Митозы	аксил	0,43 ± 0,14	0,93 ± 0,17 <sup>1</sup>	0,59 ± 0,15	0,59 ± 0,1
	брыж	0,53 ± 0,18	1,04 ± 0,24	0,53 ± 0,2	0,59 ± 0,22
Нейтрофилы	аксил	0,08 ± 0,06	0,3 ± 0,12	0,13 ± 0,09	0,29 ± 0,09
	брыж	0,29 ± 0,16	0,28 ± 0,16	0,28 ± 0,13	1,05 ± 0,18 <sup>1,2,3</sup>
<i>Мозговые синусы</i>					
Средние лимфоциты	аксил	9,65 ± 0,45	7,65 ± 0,35 <sup>1</sup>	9,41 ± 0,49 <sup>2</sup>	5,64 ± 0,33 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	8,31 ± 0,4	9,3 ± 0,84	8,02 ± 0,5 <sup>2</sup>	15,21 ± 0,4 <sup>1,2,3</sup>
Малые лимфоциты	аксил	33,44 ± 0,80	22,62 ± 0,96 <sup>1</sup>	24,0 ± 0,78 <sup>1</sup>	23,46 ± 0,46 <sup>1</sup>
	брыж	36,27 ± 0,7	28,67 ± 0,72 <sup>1</sup>	24,47 ± 0,7 <sup>1,2</sup>	24,1 ± 0,55 <sup>1,2</sup>
Иммунобласты	аксил	1,96 ± 0,25	3,21 ± 0,32 <sup>1</sup>	3,89 ± 0,41 <sup>1</sup>	0,55 ± 0,16 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	1,49 ± 0,23	3,4 ± 0,46 <sup>1</sup>	0,73 ± 0,26 <sup>1,2</sup>	0,68 ± 0,22 <sup>1,2</sup>
Незрелые плазмоциты	аксил	9,12 ± 0,46	12,4 ± 0,38 <sup>1</sup>	11,17 ± 0,69 <sup>1</sup>	8,85 ± 0,3 <sup>2,3</sup>
	брыж	9,4 ± 0,4	8,94 ± 0,58	11,87 ± 0,6 <sup>2</sup>	9,98 ± 0,25 <sup>3</sup>
Зрелые плазмоциты	аксил	31,27 ± 1,05	31,21 ± 0,74	32,34 ± 0,73	39,57 ± 0,6 <sup>1,2,3</sup>
	брыж	27,98 ± 0,78	24,1 ± 0,9 <sup>1</sup>	33,33 ± 0,9 <sup>1,2</sup>	32,76 ± 0,5 <sup>1,2</sup>
Макрофаги	аксил	4,38 ± 0,51	8,36 ± 0,24 <sup>1</sup>	4,46 ± 0,24 <sup>2</sup>	5,62 ± 0,26 <sup>2,3</sup>
	брыж	4,05 ± 0,3	8,23 ± 0,37 <sup>1</sup>	5,85 ± 0,4 <sup>1</sup>	6,25 ± 0,46 <sup>1,2</sup>
Ретикулярные клетки	аксил	9,07 ± 0,47	13,77 ± 0,53 <sup>1</sup>	13,77 ± 1,02 <sup>1</sup>	13,5 ± 0,69 <sup>1</sup>
	брыж	11,56 ± 0,74	16,76 ± 0,87 <sup>1</sup>	14,63 ± 0,7 <sup>1</sup>	10,18 ± 0,32 <sup>2,3</sup>
Тучные клетки	аксил	0,73 ± 0,19	0,39 ± 0,14	0,55 ± 0,16	0,77 ± 0,18
	брыж	0,6 ± 0,23	0,42 ± 0,23	0,47 ± 0,22	0,26 ± 0,14
Нейтрофилы	аксил	0,38 ± 0,14	0,39 ± 0,15	0,4 ± 0,15	0,88 ± 0,18
	брыж	0,33 ± 0,18	0,27 ± 0,19	0,63 ± 0,25	0,59 ± 0,18

вышенным лимфонополнением регионарных к опухоли молочной железы лимфатических узлов (увеличены площади лимфатического, краевого и мозговых синусов), синусным гистиоцитозом. Морфофункциональное состояние аксиллярных лимфатических узлов может свидетельствовать о снижении активности структурных компонентов, ответственных за клеточное и гуморальное звено иммунного ответа. При этом выявленные структурные преобразования в брыжеечных лимфатических узлах группы с РМЖ без лечения могут являться результатом поражения их метастазами и характеризуются выраженным синусным гистиоцитозом и макрофагальной реакцией, повышением транспортной функции (увеличены общая площадь лимфатических узлов, а также площади мозговых и краевого синусов), морфологическими признаками угнетения клеточного звена иммунитета (уменьшен объем паракортикальной зоны, снижено количество малых лимфоцитов) и сохранением активности гуморального звена иммунитета. Данные структурные преобразования в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах могут быть также обусловлены инволютивными изменениями тимуса (2-я фаза), усилением продукции тимусом дефектных аутореактивных цитотоксических клеток, необходимых для формирования опухолевой иммунной толерантности при РМЖ [13, 14].

Введение цитостатиков при экспериментальном РМЖ сопровождается, по сравнению с группой с РМЖ без лечения, выраженным уменьшением количества опухолевых клеток в аксиллярных лимфатических узлах (в сравнении с брыжеечными лимфатическими узлами), угнетением иммунной функции лимфатических узлов (уменьшено количество малых лимфоцитов в паракортикальной зоне, снижена пролиферативная активность клеток в герминативных центрах лимфоидных узелков), появлением морфологических признаков ослабления дренажа (уменьшена общая площадь лимфатических узлов, краевой синус сужен) и барьерно-фильтрационных свойств. Преимущественное выявление структурных преобразований в аксиллярных лимфатических узлах может быть обусловлено подавлением цитостатиками клеточной пролиферации и дифференцировки, усилением эндотоксикоза в тканях дренируемых лимфатическими узлами органов. Полученные результаты согласуются с данными литературы, где показано при химиотерапии РМЖ снижение фолликулярной реакции [6], митотической активности и созревания клеток в лимфатических узлах, выраженной акцидентальной инволюции тимуса, делимфотизации морфофункциональных зон тимической паренхимы [3, 12, 15, 16].

После оперативного лечения РМЖ и ХТ в аксиллярных лимфатических узлах выявлены структурные признаки понижения и повышения активности структурных компонентов, ответственных за соответственно клеточное (сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны при увеличении в ней количества малых лимфоцитов) и гуморальное звено иммунитета (повышена пролиферативная активность в герминативных центрах и мозговых тяжах, увеличена площадь вторичных лимфоидных узелков). Данные изменения структуры аксиллярных лимфатических узлов на фоне резекции опухоли могут быть обусловлены сохраняющейся повышенной антигенной стимуляцией, о чем свидетельствует увеличение площади герминативных центров. После резекции РМЖ и ХТ в брыжеечных лимфатических узлах выявленные морфологические изменения, по сравнению с ХТ РМЖ, могут свидетельствовать об ослаблении транспортной функции, повышении активности Т-звена иммунного ответа (увеличена площадь паракортикальной зоны), сохранении активности структур, ответственных за гуморальное звено иммунитета. На фоне резекции опухоли молочной железы структурные преобразования в лимфатических узлах могут быть обусловлены повышением активности цитотоксических Т-лимфоцитов, что подтверждается увеличением [4] плотности клеточных элементов в корковом веществе тимуса при удалении опухоли молочной железы и ХТ. Таким образом, резекция основного очага опухоли молочной железы с последующим курсом ХТ, в сравнении только с ХТ РМЖ, повышает активность местного иммунного ответа брыжеечных лимфатических узлов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных нами исследований показали, что при ХТ экспериментального РМЖ в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах выявлены однонаправленные, но различающиеся по степени выраженности морфологические преобразования в сравнении с группой с РМЖ без лечения. Наиболее выраженные структурные преобразования происходят в аксиллярных лимфатических узлах. После оперативного лечения и ХТ экспериментального РМЖ наблюдаются структурные преобразования в цитоархитектонике аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов, степень выраженности которых зависит от способа лечения. По сравнению только с ХТ морфологические преобразования проявляются в аксиллярных лимфатических узлах пониженной активностью структурных компонентов,

ответственных за клеточное звено иммунного ответа, при повышенной активности структурных компонентов, ответственных за гуморальное звено иммунитета. В брыжеечных лимфатических узлах морфологические изменения характеризуются возрастанием активности структурных компонентов, ответственных за клеточное звено иммунного ответа, при сохранении активности структур, ответственных за гуморальное звено иммунного ответа, и барьерно-фильтрационных свойств лимфатических узлов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова М.С., Асташов В.В., Казаков О.В., Ларионов П.М., Чепик В.И. Исследование лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе молочной железы. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2011; 9 (1): 152–158.
2. Volkova M.S., Astashov V.V., Kazakov O.V., Larionov P.M., Chepik V.I. Study of lymph nodes in experimental mammary tumor. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2011; 9 (1): 152–158. [In Russian].
3. Кабаков А.В., Лыков А.П., Морозов Д.В., Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Коненков В.И. Фенотипическая характеристика химически индуцированной опухоли молочной железы. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2017; 163 (4): 490–493.
4. Kabakov A.V., Lykov A.P., Morozov D.V., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Konenkov V.I. Phenotypical characteristics of chemically induced mammary tumor. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163 (4): 490–492. doi: 10.1007/s10517-017-3835-6.
5. Казаков О.В., Кабаков А.В., Ищенко И.Ю., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Мичурина С.В., Коненков В.И. Тимус при экспериментальном канцерогенезе молочной железы и полихимиотерапии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016; 162 (10): 476–480.
6. Kazakov O.V., Kabakov A.V., Ishchenko I.Yu., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Michurina S.V., Konenkov V.I. The thymus in experimental mammary carcinogenesis and polychemotherapy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162 (4): 479–482. doi: 10.1007/s10517-017-3644-y.
7. Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Ищенко И.Ю., Повещенко О.В., Стрункин Д.Н., Райтер Т.В., Мичурина С.В., Коненков В.И. Изменение структуры тимуса при разных способах лечения экспериментальной опухоли молочной железы. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016; 162 (11): 607–611.
8. Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Miller T.V., Chepik V.I., Rayter T.V., Strunkin D.N., Larionov P.M., Konenkov V.I. Thymus in experimental carcinogenesis of the mammary gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2014; 12 (3): 58–62. [In Russian].
9. Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Миллер Т.В., Чепик В.И., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Ларионов П.М., Коненков В.И. Тимус при экспериментальном канцерогенезе молочной железы. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. медицина.* 2014; 12 (3): 58–62.
10. Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Miller T.V., Chepik V.I., Rayter T.V., Strunkin D.N., Larionov P.M., Konenkov V.I. Thymus in experimental carcinogenesis of the mammary gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2014; 12 (3): 58–62. [In Russian].
11. Майбородин И.В., Стрункин Д.Н., Майбородина В.И., Куликова О.В., Лебедев А.А., Зарубенков О.А., Черенкова М.М. Изменения групповых лимфоидных узелков и брыжеечных лимфатических узлов крыс после введения комплекса химиотерапевтических препаратов: сходство и различия реакции. *Морфология.* 2007; 132 (5): 68–73.
12. Mayborodin I.V., Strunkin D.N., Mayborodina V.I., Kulikova O.V., Lebedev A.A., Zarubnikov O.A., Cherenkova M.M. Changes in group lymphoid nodules and mesenteric lymph nodes of rats after the introduction of a complex of chemotherapeutic drugs: similarity and differences in response. *Morfologiya = Morphology.* 2007; 132 (5): 68–73. [in Russian].
13. Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Орлов Н.Б., Повещенко О.В., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Соловьева И.Г., Стрункин Д.Н., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Лыков А.П., Богачев С.С., Покушалов Е.А., Коненков В.И. Цитокины лимфы как маркеры онкогенеза и эффективности терапии при экспериментальной опухоли молочной железы крыс WISTAR. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2016; 60 (3): 68–75.
14. Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Orlov N.B., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Bondarenko N.A., Solovyova I.G., Strunkin D.N., Kabakov A.V., Rayter T.V., Lykov A.P., Bogachev S.S., Pokushalov E.A., Konenkov V.I. Cytokines of lymph as markers of cancer progression and effectiveness of therapy in experimental breast tumors of rats WISTAR. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2016; 60 (3): 68–75. [In Russian].
15. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. *Онкология.* 2009; 11 (2): 94–103.

- Fil'chenkov A.A. Lymphangiogenesis and metastasis of tumors. *Onkologiya = Oncology*. 2009; 11 (2): 94–103. [In Russian].
9. Allred C.D., Allred K.F., Ju Y.H., Clausen L.M., Doerge D.R., Schantz S.L., Korol D.L., Wallig M.A., Helferich W.G. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (2): 211–218. doi: 10.1093/carcin/bgg198.
10. Esendagli G., Yilmaz G., Canpinar H., Gunel-Ozcan A., Guc M., Guc D. Coexistence of different tissue tumorigenesis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma model: a histopathological report in Sprague-Dawley rats. *Lab. Animals*. 2009; 43 (1): 60–64. doi: 10.1258/la.2008.007076.
11. Farnsworth R.H., Karnezis T., Shayan R., Matsumoto M., Nowell C.J., Achen M.G., Stacker S.A. Vascular remodeling in cancer. *Oncogene*. 2014; 33 (27): 3496–3505. doi:10.1038/onc.2013.304.
12. Ikezawa Y., Nakazawa M., Tamura C., Takahashi K., Minami M., Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25+ CD4+ regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. *J. Dermatol. Sci.* 2005; 39 (2):105–112. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.02.002.
13. Lopez D.M., Charyulu V., Adkins B. Influence of breast cancer on thymic function in mice. *Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2002; 7 (2): 191–199. doi: 10.1023/A:1020356020542.
14. Mailloux A.W., Young M.R. Regulatory T-cell trafficking: from thymic development to tumor-induced immune suppression. *Crit. Rev. Immunol.* 2010; 30 (5): 435–447.
15. Meneses A., Verastegui E., Barrera J.L., de la Garza J., Hadden J.W. Lymph node histology in head and neck cancer: Impact of immunotherapy with IRX-2. *Int. Immunol.* 2003; 3 (8): 1083–1091. doi: 10.1016/S1567-5769(03)00017-1.
16. Su Y.C., Rolph M.S., Cooley M.A., Sewell W.A. Cyclophosphamide augments inflammation by reducing immunosuppression in a mouse model of allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 635–641. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.042.
17. Tsubura A., Lai Y.C., Miki H., Sasaki T., Uehara N., Yuri T., Yoshizawa K. Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*. 2011; 25 (1): 11–22.

#### Сведения об авторах:

**Казиков О.В.**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff\_oleg@mail.ru  
**Кабиков А.В.**, ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03 -85@ngs.ru  
**Повещенко А.Ф.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru  
**Райтер Т.В.**, ORCID: 0000-0003-0883-9516, e-mail: reitert@mail.ru  
**Стрункин Д.Н.**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4357-7443, e-mail: strunkind@mail.ru  
**Лыков А.П.**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru  
**Коненков В.И.**, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

#### Information about authors:

**Kazakov O.V.**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff\_oleg@mail.ru  
**Kabakov A.V.**, ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03 -85@ngs.ru  
**Poveshchenko A.F.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru  
**Rayter T.V.**, ORCID: 0000-0003-0883-9516, e-mail: reitert@mail.ru  
**Strunkin D.N.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4357-7443, e-mail: strunkind@mail.ru  
**Lykov A.P.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru  
**Konenkov V.I.**, doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com