



МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАЗОВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. В. Асташов, Н. Г. Кульченко✉

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ kle-kni@mail.ru

Резюме

Цель. Выявление структурно-функциональных изменений в тазовых лимфатических узлах при экспериментальном метастатическом раке предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 мышей-самцов в возрасте 3 мес. Все животные ($n = 30$) были разделены на 2 группы. В первую группу (основная, $n = 20$) были включены мыши, которым была создана модель метастатического рака предстательной железы путем перевивки опухоли Эрлиха в паренхиму предстательной железы. Эти животные были дополнительно разделены на две равные подгруппы: 1а ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 7-е сутки; 1б ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 18-е сутки. Во вторую группу ($n = 10$) были включены мыши, с которыми манипуляции не производились, они составили контрольную группу. После окончания эксперимента с помощью световой микроскопии проводился морфологический анализ предстательной железы и регионарных (тазовых) лимфатических узлов у мышей обеих групп. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении в контрольной группой у мышей группы 1а и 1б паренхима предстательной железы была практически полностью замещена атипичными клетками, что демонстрирует наличие неопластических процессов в предстательной железе. У мышей группы 1а количество тазовых лимфоузлов было в 1,9 раз больше, а у животных 1б группы этот показатель был выше в 2,7 раз по сравнению с второй группой ($p < 0,01$). У животных первой группы доля тучных клеток в тазовых лимфатических узлах увеличилась на 121 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом мы выявили прямую зависимость тучных клеток с количеством опухолевых клеток и иммунобластов в мозговых синусах, что свидетельствует об участии тканевых базофилов в метастазировании опухоли. Так же мы зафиксировали достоверное увеличение площади мозговых синусов регионарных лимфатических узлов у животных групп 1а на 12,4 % ($p < 0,05$) и 1б на 20,2 % ($p < 0,01$) на фоне увеличения количества тучных клеток в этой зоне по сравнению с контрольной группой, что указывает на возможное участие тучных клеток в лимфангиогенезе.

Заключение. Тучные клетки потенциально могут играть определенную роль в развитии злокачественных новообразований предстательной железы. Количество тучных клеток увеличивается в тазовых лимфоузлах у животных с созданной моделью метастатического рака предстательной железы. Полученная прямая зависимость увеличения количества тучных клеток и рост числа опухолевых клеток с иммунобластами позволяет предположить, участие тканевых базофилов в распространении метастазов. Можно считать, что инфильтрация тучными клетками лимфатических узлов может коррелировать с плохим прогнозом развития рака предстательной железы, так как эти гранулоциты способствуют метастазированию опухоли.

Ключевые слова:

тучные клетки, рак предстательной железы, тазовые лимфатические узлы, метастазы в регионарные лимфоузлы, ангиогенез

Для цитирования: Асташов В. В., Кульченко Н. Г. Морфометрические показатели тазовых лимфатических узлов при экспериментальном метастатическом раке предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 40–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-4>, EDN: TDFHIL

Для корреспонденции: Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Соблюдение этических стандартов: при работе с животными соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, определенным в приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 02.03.2023; одобрена после рецензирования 22.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Асташов В. В., Кульченко Н. Г., 2023

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PELVIC LYMPH NODES IN EXPERIMENTAL METASTATIC PROSTATE CANCER

V. V. Astashov, N. G. Kulchenko✉

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ kle-kni@mail.ru

Abstract

The study purpose. Identification of structural and functional changes in pelvic lymph nodes in experimental metastatic prostate cancer.

Materials and methods. The study included 30 male mice aged 3 months. All animals ($n = 30$) were divided into 2 groups. The first group (the main one, $n = 20$) included mice that had a model of metastatic prostate cancer created by transplanting an Ehrlich tumor into the prostate parenchyma. These animals were further divided into two equal subgroups: 1a ($n = 10$) – mice were withdrawn from the experiment on day 7; 1b ($n = 10$) – mice were withdrawn from the experiment on day 18. The second group ($n = 10$) included mice that were not manipulated, they made up the control group. After the end of the experiment, morphological analysis of the prostate gland and regional (pelvic) lymph nodes in mice of both groups was performed using light microscopy. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 8.0 software package. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. When compared to the control group the mice of groups 1a and 1b, the prostate parenchyma was almost completely replaced by atypical cells, which demonstrates the presence of neoplastic processes in the prostate gland. In group 1a mice, the number of pelvic lymph nodes was 1.9 times as large, and in group 1b animals, this indicator was 2.7 times higher compared to the second group ($p < 0.01$). In animals of the first group, the proportion of mast cells in the pelvic lymph nodes increased by 121 % compared to the control group ($p < 0.01$). At the same time, we revealed a direct relationship of mast cells with the number of tumor cells and immunoblasts in the medullar sinuses, which indicates the participation of tissue basophils in tumor metastasis. We also recorded a significant increase in the area of the medullar sinuses of regional lymph nodes in animals of groups 1a by 12.4 % ($p < 0.05$) and 1b by 20.2 % ($p < 0.01$) against the background of an increase in the number of mast cells in this zone compared to the control group, which indicates the possible participation of mast cells in lymphangiogenesis.

Conclusion. Mast cells can potentially play a role in the development of malignant neoplasms of the prostate gland. The number of mast cells increases in pelvic lymph nodes in animals with a created model of metastatic prostate cancer. The obtained direct dependence of the increase in the number of mast cells and the increase in the number of tumor cells with immunoblasts suggests the participation of tissue basophils in the spread of metastases. It can be assumed that infiltration of lymph nodes by mast cells may correlate with a poor prognosis of prostate cancer, since these granulocytes contribute to tumor metastasis.

Keywords:

mast cells, prostate cancer, pelvic lymph nodes, metastases to regional lymph nodes, angiogenesis

For citation: Astashov V. V., Kulchenko N. G. Morphometric parameters of pelvic lymph nodes in experimental metastatic prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 40-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-4>, EDN: TDFHIL

For correspondence: Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Medical Faculty, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Compliance with ethical standards: The ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes were met in this study when working with the animals (Strasbourg, 1986). The basic rules for the maintenance and care of experimental animals corresponded to the standards defined in the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n dated 01.04.2016 «On approval of the rules of adequate laboratory practice».

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 02.03.2023; approved after reviewing 22.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием (ЗНО) у лиц мужского пола. Показатели заболеваемости РПЖ демонстрируют тенденцию к ежегодному росту [1]. Так, заболеваемость РПЖ в России в 2020 г. составила 56,2 человека на 100 000 населения, а среднегодовой темп прироста – 4,4 % [2]. Таким образом, РПЖ занимает второе место в структуре ЗНО среди мужчин. Старение населения, изменение образа жизни и структуры питания будет способствовать дальнейшему росту количества заболевших РПЖ и, к 2050 г. уровень заболеваемости РПЖ увеличится в 2,5 раза [3].

Этиология РПЖ сложна и разнообразна. Риск возникновения, данного заболевания может быть связан с возрастом, факторами окружающей среды, наследственностью, уровнем половых гормонов и т.д. В последние годы появились исследования, которые демонстрируют, что хроническое воспаление предстательной железы может быть также фактором возникновения и прогрессирования РПЖ [4]. Известно, что клетки врожденного и приобретенного иммунитета (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, Т-лимфоциты) являются стромальными компонентами воспалительного инфильтрата, гиперактивность которых может способствовать канцерогенезу [5].

Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, является важным процессом для обеспечения растущих злокачественных тканей необходимыми питательными веществами и кислородом. Лимфангиогенез, образование новых лимфатических сосудов, играет важную роль в развитии метастазов. Тучные клетки и макрофаги могут быть важным источником проангиогенных факторов при ЗНО. В зарубежных исследованиях было показано, что тучные клетки продуцируют факторы роста кровеносных (VEGF-A, VEGF-B и FGF-2) [6] и лимфатических (VEGF-C и -D) [7] сосудов. Также известно, что тучные клетки также продуцируют протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы-2 и -9 и триптазу, которые способствуют инвазии опухолевых клеток в окружающую соединительную ткань [8, 9]. Однако, участие тучных клеток в патогенезе РПЖ до конца не изучено.

Цель исследования: выявление структурно-функциональных изменений в тазовых лимфатических узлах при экспериментальном метастатическом раке предстательной железы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены трехмесячные мыши-самцы СВА. Все животные ($n = 30$) были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 20$) были вклю-

чены мыши, которым была создана модель развития злокачественного процесса в предстательной железе – основная группа наблюдения. В зависимости от сроков выведения животных из наблюдения мыши этой группы были разделены на две подгруппы: 1а ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 7-е сутки, 1б ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 18-е сутки. Во 2-ю группу ($n = 10$) были включены мыши, с которыми манипуляции не производились – контрольная группа.

Мы создавали модель метастатического РПЖ путем перевивки асцитной опухоли Эрлиха в паренхиму предстательной железы. Манипуляции с мышами проводились под наркозом. После перевивки опухоли большая часть животных находилась под наблюдением 18 дней. После окончания эксперимента (животных выводили из эксперимента путем декапитации) проводился морфологический анализ предстательной железы и регионарных лимфатических узлов (тазовых) у мышей обеих групп. Извлеченный материал мы фиксировали в растворе по Теллесницкому. После стандартной гистологической проводки гистологические срезы окрашивали гематоксилином и азур II-эозином. Световая микроскопия проводилась на световых микроскопах (Leica (Германия)), МБС-10.

В изучении гистологических срезов тазовых лимфатических узлов оценивались следующие структуры: краевой и мозговой синусы, лимфоидные узелки, корковое и мозговое вещество. Так же мы рассчиты-

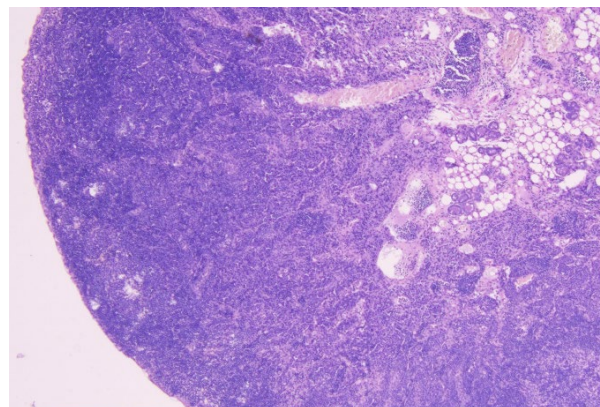


Рис. 1. Лимфатический узел животного группы 1б. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х 40. Изменение соотношения размеров коркового и мозгового вещества, увеличение лейкоцитарной инфильтрации мозговых тяжей, инфильтрация иммунобластами герминативного центра вторичных лимфоидных узелков.

Fig. 1. Lymph node of animal group 1b. Hematoxylin and Eosin staining was applied, with magnification x 40. A change in the ratio of the size of the cortex and medulla, an increase in leukocyte infiltration of medullary cords, infiltration by immunoblasts of the germinal center of secondary lymphoid nodules.

вали относительную площадь коркового и мозгового вещества, подсчитывали абсолютное количество иммунобластов, тучных клеток и лимфоцитов в лимфатических узлах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мышей группы 1а и 1б паренхима предстательной железы была практически полностью замещена атипичными, опухолевыми клетками, что демонстрирует наличие неопластических процессов в предстательной железе. У мышей 1б группы в оставшихся скудных участках стромы наблюдалась интенсивная лейкоцитарная инфильтрация. У мышей второй груп-

пы мы не выявили существенных изменений в морфологии простаты и признаков ЗНО при сравнении с животными 1-й группы.

У мышей контрольной группы количество тазовых лимфоузлов составило $3,2 \pm 1,4$ и этот показатель значительно отличался в группах 1а и 1б: $6,1 \pm 2,2$ и $8,9 \pm 2,8$ соответственно ($p < 0,01$). Площадь лимфатического узла у животных подгруппы 1а составила в среднем $118,7 \pm 12,5$ мкм², в подгруппе 1б – $122,9 \pm 14,1$ мкм², а у животных второй группы – $114,2 \pm 9,4$ мкм² ($p > 0,05$). У животных основной группы в тазовых лимфатических узлах мы выявили качественные изменения в корковом веществе в виде уменьшения вторичных лимфоидных узелков и инфильтрации опухолевыми клетками светлого центра данных структур (рис. 1). Так же мы зафиксировали отсутствие выраженной границы между кортикальной и паракортикальными зонами. Количественное соотношение основных морфологических структур лимфатических узлов всех групп наблюдения представлено на рисунке 2. Так, площадь коркового вещества существенно не отличалась в первой и второй

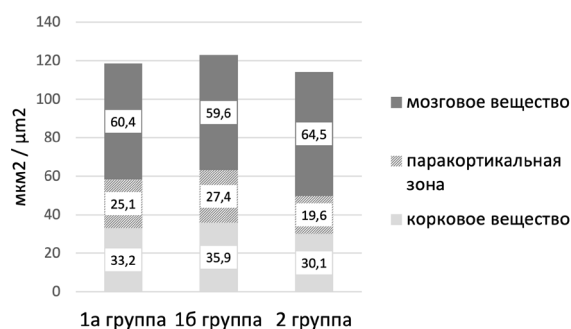


Рис. 2. Площадь основных морфологических структур лимфатических узлов у наблюдаемых групп животных.

Fig. 2. The area of the main morphological structures of lymph nodes in the observed groups of animals.

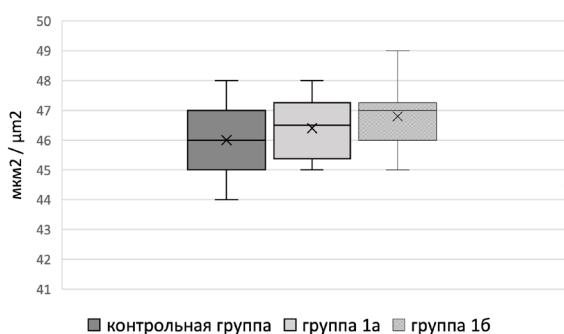


Рис. 4. Площадь мозговых тяжей тазовых лимфатических узлов.

Fig. 4. The area of the medullary cords of the pelvic lymph nodes.

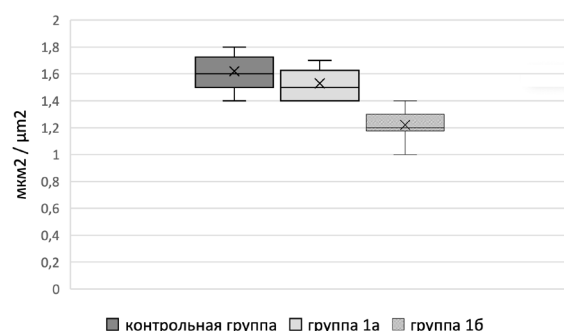


Рис. 3. Площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узелков.

Fig. 3. The area of the germinal center of secondary lymphoid nodules.

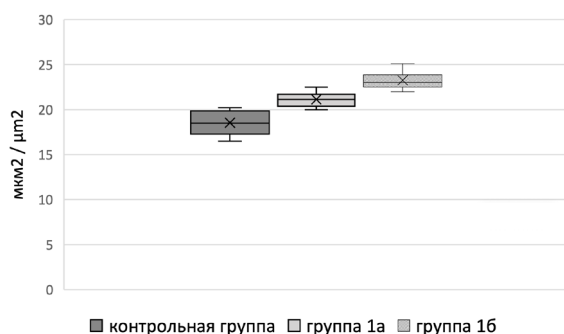


Рис. 5. Площадь мозговых синусов тазовых лимфатических узлов.

Fig. 5. The area of the medullary sinuses of the pelvic lymph nodes.

группах ($p > 0,05$). Однако, мы зафиксировали значительное уменьшение площади паракортикальной зоны в группе 1б по сравнению с контрольной на $7,8 \pm 1,1 \text{ мкм}^2$.

Площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узлов (рис. 3) значительно не отличалась между подгруппой 1а и группой 2: $1,5 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ соответственно ($p > 0,05$). Однако данный

показатель существенно отличался в подгруппе 1б, в которой площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узлов была меньше на $0,3 \pm 0,4 \text{ мкм}^2$ и на $0,4 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ по сравнению с мышами подгруппы 1а и группы 2 соответственно ($p < 0,05$).

Площадь мозговых тяжей тазовых лимфатических узлов (рис. 4) значительно не отличалась между подгруппами 1а, 1б и группой 2 ($p > 0,05$).

Таблица. Результаты оценки количества клеток в основных структурно-функциональных зонах тазовых лимфоузлов животных первой и второй групп
Table. The results of the assessment of the number of cells in the main structural and functional zones of pelvic lymph nodes of the first and second group animals

Группы животных / Animal groups	Структурно- функциональные зоны тазовых лимфоузлов / Structural and functional zones of pelvic lymph nodes	Состав клеток в тазовых лимфатических узлах / The content of cells in the pelvic lymph nodes				
		Тучные клетки, абс. / в 1 мкм² / Mast cells, abs. / μm²	Иммунобласты, абс. /в 1 мкм² / Immune blasts, abs. / μm²	Лимфоциты, абс. / в 1 мкм² / Lymphocytes, abs. / μm²	Опухолевые клетки абс. / в 1 мкм² / Tumor cells, abs. / μm²	
Основная группа / Main group	1a подгруппа / Subgroup 1a	Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков / Germinative center of secondary lymphoid nodules	Отсутствуют / Absent	10,4 ± 0,48*	52,7 ± 0,61	69,1 ± 14,8
		Мозговые тяжи / Medullar cords	Отсутствуют / Absent	6,34 ± 0,37*	24,1 ± 0,79	41,5 ± 9,7
		Мозговые синусы / Medullar sinuses	0,39 ± 0,17*	1,86 ± 0,14	33,6 ± 1,4*	38,2 ± 10,5
	1б подгруппа / Subgroup 1b	Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков / Germinative center of secondary lymphoid nodules	Отсутствуют / Absent	11,6 ± 0,54**	56,6 ± 1,19	84,2 ± 16,9***
		Мозговые тяжи / Medullar cords	Отсутствуют / Absent	8,81 ± 0,42**, ***	27,6 ± 1,05*	54,7 ± 11,8***
		Мозговые синусы / Medullar sinuses	0,42 ± 0,2**, ***	2,93 ± 0,23**, ***	38,06 ± 1,1**	47,2 ± 15,4***
Контрольная Группа / Control group	Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков / Germinative center of secondary lymphoid nodules	Отсутствуют / Absent	1,8 ± 0,36	64,5 ± 0,75	Отсутствуют / Absent	
	Мозговые тяжи / Medullar cords	Отсутствуют / Absent	0,8 ± 0,2	21,0 ± 0,72	Отсутствуют / Absent	
	Мозговые синусы / Medullar sinuses	0,19 ± 0,12	Отсутствуют	23,0 ± 0,8	Отсутствуют / Absent	

Примечание: $*p < 0,05$ при сравнении подгруппы 1а с контрольной группой животных; $**p < 0,05$ при сравнении подгруппы 1б с контрольной группой животных; $***p < 0,05$ при сравнении подгруппы 1б с подгруппой 1а.

Note: $*p < 0.05$ when comparing subgroup 1a with the control group of animals; $**p < 0.05$ when comparing subgroup 1b with the control group of animals;

$***p < 0.05$ when comparing subgroup 1b with subgroup 1a.

Площадь мозговых синусов тазовых лимфатических узлов (рис. 5) напротив значительно отличалась между группами наблюдения и была больше в подгруппе 1а на $2,6 \pm 0,7$ мкм², в подгруппе 1б на $4,7 \pm 0,6$ мкм² по сравнению с интактными мышами ($p < 0,05$).

Клеточный состав коркового и мозгового вещества лимфоузлов отличался между группами (табл. 1). Количество иммунобластов в герминативных центрах вторичных лимфоидных узелков коркового вещества в первой группе было больше почти в шесть раз по сравнению со второй ($p < 0,05$), что свидетельствует об их метастатическом поражении. Количество лимфоцитов в этой зоне лимфатических узлов значительно не отличалось между группами ($p > 0,05$). Однако, в подгруппе 1а количество иммуноцитов было меньше, чем в подгруппе 1б, что можно расценивать как иммунорезистентность у животных. Наибольшее количество лимфоцитов в мозговых тяжах лимфатических узлов мы наблюдали у животных подгруппы 1б – $27,6 \pm 1,05$ в 1 мкм². Этот показатель значительно отличался при сравнении с контрольной группой и был выше на 24 % ($p < 0,05$).

У интактных мышей тучные клетки присутствовали в небольшом количестве в мозговых синусах (таблица). Однако, их количество в этой области повышается почти в два раза у животных подгруппы 1а ($p < 0,05$) и в 2,2 раза в подгруппе 2б ($p < 0,01$). Учитывая, что у мышей основной группы площадь мозговых синусов тазовых лимфатических узлов была значительно выше, то можно утверждать, что тучные клетки могут способствовать лимфангиогенезу. Так же мы зафиксировали прямую зависимость тучных клеток с количеством опухолевых клеток и иммунобластов, что свидетельствует об участии тканевых базофилов в канцерогенезе предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение и прогрессирование ЗНО представляют собой многоступенчатый процесс, характеризующийся накоплением различного количества генетических и эпигенетических факторов [10]. Обычно иммунная система организма распознает и устраняет постоянно образующиеся мутантные клетки. Однако нарушения в иммунной системе способствуют развитию опухоли и проникновению иммунорезистентных раковых клеток в сосудистое русло [11]. Поэтому клеточный состав микроокружения (лимфоциты, фибробласты, макрофаги, тучные клетки), кровеносные и лимфатические сосуды и интерстициальный внеклеточный матрикс играют центральную роль в поддержании тканевого гомеостаза и являются барьером для опухолевых клеток [12].

В последнее время стали уделять внимание участию тучных клеток в развитии ЗНО. Тучные клетки

образуют гетерогенную популяцию иммунных клеток [13]. Тучные клетки человека происходят из CD34+, CD117+ плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, которые образуются в костном мозге [14]. Предшественники тучных клеток попадают в кровоток и впоследствии завершают свое созревание в соединительной ткани [15]. Тучные клетки зачастую являются клеточными компонентами воспалительного субстрата [16], который может модулировать возникновение и развитие опухоли. Широко известно, что тучные клетки участвуют в аллергических реакциях. Однако, появились сведения, что эти клетки являются основным источником проонкогенных (например, ангиогенных и лимфангиогенных) факторов и противоопухолевых молекул (например, TNF- α и IL-9) [14].

Анализ публикаций зарубежных авторов показал, что тучные клетки участвуют в развитии рака молочной [17] и щитовидной [18] желез, колоректального рака [19]. Тучные клетки и вырабатываемыми ими цитокины могут играть важную роль в опосредованном воспалением онкогенезе посредством регуляции провоспалительных цитокинов и индуцируемых воспалительных ферментов. Исследование Tanaka T. и соавт. показало, что у мышей, лишенных тучных клеток, колоректальный рак развивался реже по сравнению с животными, у которых были признаки колита [19].

Данные Ma Z. F. и соавт. демонстрируют, что тучные клетки могут способствовать пролиферации клеток паренхимы предстательной железы, возникновению эпителиально-мезенхимального перехода, что может способствовать развитию, инвазии и метастазированию РПЖ [20]. Исследование Pereira B. A. и соавт. показало, что триптаза-активные тучные клетки являются доминирующей субпопуляцией клеток при РПЖ, которые больше всего присутствуют на периферии опухоли и в тканях, окружающих ЗНО [21]. Следовательно присутствие тучных клеток способствует ремоделированию ткани и изменению микроокружения опухоли предстательной железы. Шведские ученые продемонстрировали, что увеличение количества тучных клеток на границе с ЗНО связано с ростом опухоли и повышенной ее инвазивности [22]. A. Hempel Sullivan H. и соавт. считают, что увеличение количества тучных клеток может служить биомаркером агрессивности рака и/или рецидива после радикальной простатэктомии [23].

Тучные клетки также являются мощными продуцентами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые могут способствовать ангиогенезу, и матриксной металлопротеиназы 9, которые могут модулировать внеклеточный матрикс и, возможно, способствовать инвазии опухоли [8]. Pittoni P. и соавт. продемонстрировали, что фармакологическое ингибирование кромолином, или генетическое уда-

ление тучных клеток ингибирует рак предстательной железы у мышей [24]. Наше исследование показало, что на момент окончания эксперимента у мышей, которым была создана модель метастатического рака предстательной железы, доля тучных клеток в тазовых лимфатических узлах увеличилась на 121 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом мы выявили прямую зависимость тучных клеток с количеством опухолевых клеток, иммунобластов в мозговых синусах лимфоузлов, что свидетельствует об участии тканевых базофилов в метастазировании опухоли и возможном появлении метастазов в отдаленных лимфатических узлах в дальнейшем.

Итальянские исследователи обнаружили высокую корреляцию между тучными клетками и плотностью сосудов микроциркуляторного русла [25]. Авторы считают, что тучные клетки напрямую влияют на микроокружение опухоли, способствуют ангиогенезу и распространению опухолевых клеток в последующем [25]. Наше исследование показало значительное увеличение площади мозговых синусов тазовых лимфатических узлов у животных подгрупп 1а и 1б на 12,4 % ($p < 0,05$) и 20,2 % ($p < 0,01$) на фоне увеличения количества тучных клеток в этой зоне по

сравнению с контрольной группой, что указывает на возможное участие тучных клеток в лимфангиогенезе. Недостатком данного исследования является малый срок наблюдения за основной группой животных.

Таким образом, появляется все больше экспериментальных и клинических данных, указывающих на то, что тучные клетки и/или их медиаторы являются причиной ЗНО предстательной железы и метастазирования опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало значительное увеличение площади мозговых синусов тазовых лимфатических узлов у животных основной группы (с созданной моделью метастатического рака предстательной железы) в среднем на 16,3 %, что напрямую связано с количеством опухолевых клеток, иммунобластов и увеличением числа тучных клеток. Следовательно, тучные клетки оказывают влияние на распространение метастазов в регионарные лимфатические узлы и лимфангиогенез. Можно предположить, что повышенная инфильтрация лимфатических узлов тучными клетками может быть связана с плохим прогнозом развития РПЖ.

Список источников

1. Крашенинников А. А., Нюшко К. М., Воробьев Н. В., Мальцагова Х. Р., Алексеев Б. Я., Волченко Н. Н., и др. Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(1):60–68. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-5>
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадовой А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Gourdin T. Recent progress in treating advanced prostate cancer. Curr Opin Oncol. 2020 May;32(3):210–215. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000624>
4. Doat S, Marous M, Rebillard X, Trétarre B, Lamy PJ, Soares P, et al. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer risk: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Results from the EPICAP study. Int J Cancer. 2018 Oct 1;143(7):1644–1651. <https://doi.org/10.1002/ijc.31565>
5. Paolino G, Corsetti P, Moliterni E, Corsetti S, Didona D, Albanesi M, et al. Mast cells and cancer. G Ital Dermatol Venereol. 2019 Dec;154(6):650–668. <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.17.05818-7>
6. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, Ammendola M, De Fazio M, Altomare DF, et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. Int J Mol Sci. 2019 Apr 29;20(9):2106. <https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
7. Cristinziano L, Poto R, Criscuolo G, Ferrara AL, Galdiero MR, Modestino L, et al. IL-33 and Superantigenic Activation of Human Lung Mast Cells Induce the Release of Angiogenic and Lymphangiogenic Factors. Cells. 2021 Jan 12;10(1):145. <https://doi.org/10.3390/cells10010145>
8. Aller MA, Arias A, Arias JI, Arias J. Carcinogenesis: the cancer cell-mast cell connection. Inflamm Res. 2019 Feb;68(2):103–116. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1201-4>
9. Atiakshin DA, Shishkina VV, Gerasimova OA, Meshkova VY, Samodurova NY, Samoilenko TV, et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. Acta Histochem. 2021 May;123(4):151711. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151711>
10. Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. N Engl J Med. 2012 Aug 16;367(7):647–657. <https://doi.org/10.1056/nejmra1112635>

11. Tuong ZK, Loudon KW, Berry B, Richoz N, Jones J, Tan X, et al. Resolving the immune landscape of human prostate at a single-cell level in health and cancer. *Cell Rep.* 2021 Dec 21;37(12):110132. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110132>
12. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med.* 2011 Mar;17(3):320–329. <https://doi.org/10.1038/nm.2328>
13. Атякшин Д. А., Костин А. А., Троценко И. Д., Шишкина В. В., Тиманн М., Бухвалов И. Б. Карбоксипептидаза А3 в структуре протеазного фенотипа тучных клеток: цитофизиологические аспекты. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2022;26(1):9–33. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-1-9-33>
14. Varricchi G, Granata F, Loffredo S, Genovese A, Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.041>
15. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
16. Атякшин Д. А., Ключкова С. В., Шишкина В. В., Никитюк Д. Б., Алексеева Н. Т., Костин А. А. Биогенез и секреторные пути химазы тучных клеток: структурно-функциональные аспекты. *Гены и клетки.* 2021;16(3):33–43. <https://doi.org/10.23868/202110004>
17. Floroni E, Ceaușu AR, Cosoroabă RM, Niculescu Talpoș IC, Popovici RA, et al. Mast cell density in the primary tumor predicts lymph node metastases in patients with breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2022 Jan-Mar;63(1):129–135. <https://doi.org/10.47162/rjme.63.1.13>
18. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 7;20(18):4413. <https://doi.org/10.3390/ijms20184413>
19. Tanaka T, Ishikawa H. Mast cells and inflammation-associated colorectal carcinogenesis. *Semin Immunopathol.* 2013 Mar;35(2):245–254. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0343-7>
20. Ma Z, Yue L, Xu Z, Zeng S, Ma Y, Li Z, et al. The effect of mast cells on the biological characteristics of prostate cancer cells. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(1):1–8. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.74867>
21. Pereira BA, Lister NL, Hashimoto K, Teng L, Flandes-Iparraguirre M, Eder A, et al.; Melbourne Urological Research Alliance (MURAL). Tissue engineered human prostate microtissues reveal key role of mast cell-derived tryptase in potentiating cancer-associated fibroblast (CAF)-induced morphometric transition in vitro. *Biomaterials.* 2019 Mar;197:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.12.030>
22. Johansson A, Rudolfsson S, Hammarsten P, Halin S, Pietras K, Jones J, et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol.* 2010 Aug;177(2):1031–1041. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100070>
23. Hempel Sullivan H, Heaphy CM, Kulac I, Cuka N, Lu J, Barber JR, et al. High Extratumoral Mast Cell Counts Are Associated with a Higher Risk of Adverse Prostate Cancer Outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Mar;29(3):668–675. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0962>
24. Pittoni P, Tripodo C, Piconese S, Mauri G, Parenza M, Rigoni A, et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res.* 2011 Sep 15;71(18):5987–5997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1637>
25. Ammendola M, Patruno R, Sacco R, Marech I, Sammarco G, Zuccalà V, Luposella M, Zizzo N, Gadaleta C, Porcelli M, Gadaleta CD, Ribatti D, Ranieri G. Mast cells positive to tryptase and tumour-associated macrophages correlate with angiogenesis in locally advanced colorectal cancer patients undergone to surgery. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(5):533–540. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1158811>

References

1. Krashennnikov AA, Nyushko KM, Vorobev NV, Maltzagova HR, Alekseev BY, Volchenko NN, et al. Adenosquamous cell cancer of the prostate: a clinical case. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(1):60–68. (In Russ). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-5>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Gourdin T. Recent progress in treating advanced prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2020 May;32(3):210–215. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000624>
4. Doat S, Marous M, Rebillard X, Trétarre B, Lamy PJ, Soares P, et al. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer risk: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Results from the EPICAP study. *Int J Cancer.* 2018 Oct 1;143(7):1644–1651. <https://doi.org/10.1002/ijc.31565>

5. Paolino G, Corsetti P, Moliterni E, Corsetti S, Didona D, Albanesi M, et al. Mast cells and cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Dec;154(6):650–668. <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.17.05818-7>
6. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, Ammendola M, De Fazio M, Altomare DF, et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2106. <https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
7. Cristinziano L, Poto R, Criscuolo G, Ferrara AL, Galdiero MR, Modestino L, et al. IL-33 and Superantigenic Activation of Human Lung Mast Cells Induce the Release of Angiogenic and Lymphangiogenic Factors. *Cells*. 2021 Jan 12;10(1):145. <https://doi.org/10.3390/cells10010145>
8. Aller MA, Arias A, Arias JI, Arias J. Carcinogenesis: the cancer cell-mast cell connection. *Inflamm Res*. 2019 Feb;68(2):103–116. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1201-4>
9. Atiakshin DA, Shishkina VV, Gerasimova OA, Meshkova VY, Samodurova NY, Samoilenko TV, et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. *Acta Histochem*. 2021 May;123(4):151711. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151711>
10. Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):647–657. <https://doi.org/10.1056/nejmra1112635>
11. Tuong ZK, Loudon KW, Berry B, Richoz N, Jones J, Tan X, et al. Resolving the immune landscape of human prostate at a single-cell level in health and cancer. *Cell Rep*. 2021 Dec 21;37(12):110132. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110132>
12. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med*. 2011 Mar;17(3):320–329. <https://doi.org/10.1038/nm.2328>
13. Атякшин Д. А., Костин А. А., Троценко И. Д., Шишкина В. В., Тиманн М., Бухвалов И. Б. Карбоксипептидаза А3 в структуре протеазного фенотипа тучных клеток: цитофизиологические аспекты. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022;26(1):9–33. (In Russ). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-1-9-33>
14. Varricchi G, Granata F, Loffredo S, Genovese A, Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.041>
15. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol*. 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
16. Atiakshin DA, Klochkova SV, Shishkina VV, Nikityuk DB, Alekseeva NT, Kostin AA. Biogenesis and secretory pathways of mast cell chymase: structural and functional aspects. *Genes and Cells*. 2021;16(3):33–43. (In Russ). <https://doi.org/10.23868/202110004>
17. Floroni E, Ceaușu AR, Cosoroabă RM, Niculescu Talpoș IC, Popovici RA, et al. Mast cell density in the primary tumor predicts lymph node metastases in patients with breast cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2022 Jan-Mar;63(1):129–135. <https://doi.org/10.47162/rjme.63.1.13>
18. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 7;20(18):4413. <https://doi.org/10.3390/ijms20184413>
19. Tanaka T, Ishikawa H. Mast cells and inflammation-associated colorectal carcinogenesis. *Semin Immunopathol*. 2013 Mar;35(2):245–254. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0343-7>
20. Ma Z, Yue L, Xu Z, Zeng S, Ma Y, Li Z, et al. The effect of mast cells on the biological characteristics of prostate cancer cells. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(1):1–8. <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.74867>
21. Pereira BA, Lister NL, Hashimoto K, Teng L, Flandes-Iparraguirre M, Eder A, et al.; Melbourne Urological Research Alliance (MURAL). Tissue engineered human prostate microtissues reveal key role of mast cell-derived tryptase in potentiating cancer-associated fibroblast (CAF)-induced morphometric transition in vitro. *Biomaterials*. 2019 Mar;197:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.12.030>
22. Johansson A, Rudolffson S, Hammarsten P, Halin S, Pietras K, Jones J, et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol*. 2010 Aug;177(2):1031–1041. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100070>
23. Hempel Sullivan H, Heaphy CM, Kulac I, Cuka N, Lu J, Barber JR, et al. High Extratumoral Mast Cell Counts Are Associated with a Higher Risk of Adverse Prostate Cancer Outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Mar;29(3):668–675. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0962>
24. Pittoni P, Tripodo C, Piconese S, Mauri G, Parenza M, Rigoni A, et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res*. 2011 Sep 15;71(18):5987–5997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1637>
25. Ammendola M, Patruno R, Sacco R, Marech I, Sammarco G, Zuccalà V, Luposella M, Zizzo N, Gadaleta C, Porcelli M, Gadaleta CD, Ribatti D, Ranieri G. Mast cells positive to tryptase and tumour-associated macrophages correlate with angiogenesis in locally advanced colorectal cancer patients undergone to surgery. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(5):533–540. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1158811>

Информация об авторах:

Асташов Вадим Васильевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2846-1944>, SPIN: 2568-3442, AuthorID: 81021

Кульченко Нина Геннадьевна [✉] – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about authors:

Vadim V. Astashov – Dr. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2846-1944>, SPIN: 2568-3442, AuthorID: 81021

Nina G. Kulchenko [✉] – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; Senior Researcher of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Вклад авторов:

Асташов В. В. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, научное редактирование;

Кульченко Н. Г. – анализ данных, написание текста, оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Astashov V. V. – research concept and design, data analysis, scientific editing;

Kulchenko N. G. – data analysis, text writing, bibliography design.