

УДК 616.4

Асташов В.В.¹, Синицына А.Р.¹, Ломшаков А.А.²**ИЗМЕНЕНИЯ В ТАЗОВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Научный руководитель - к.м.н. Кульченко Н.Г.¹**¹Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва²Поликлиника ФНПР, Москва

Окружающие ткани и клеточная среда могут влиять на рост и распространение опухолевых клеток, а следовательно, на образование метастазов. Такие факторы, как воспаление, ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов) и взаимодействие со стромальными клетками, могут способствовать метастазированию. Тучные клетки способствуют инвазии опухоли и метастазированию посредством различных механизмов, включая ремоделирование внеклеточного матрикса, стимулирование перехода эпителия в мезенхиму и взаимодействия с другими клетками в микроокружении опухоли. Данное экспериментальное исследование показало, что между количеством тучных и опухолевых клеток есть весьма высокая и прямая корреляция ($r=0,98$), которая указывает на участие тканевых базофилов в метастазировании опухоли. Увеличение количества тучных клеток на 1 единицу способствует увеличению опухолевых клеток в сотни раз ($b = 200,064$). Следовательно изучение вопроса воздействия на тучные клетки или связанные с ними сигнальные пути может иметь терапевтический потенциал при лечении рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тазовые лимфатические узлы, метастазы в регионарные лимфоузлы, тучные клетки, опухолевые клетки.

Astashov V.V.¹, Sinitsyna A.R.¹, Lomshakov A.A.²**CHANGES IN PELVIC LYMPH NODES IN EXPERIMENTAL PROSTATE CANCER****Scientific supervisor - Candidate of Medical Sciences Kulchenko N.G.¹**¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow²Polyclinic of the FNPR, Moscow

The surrounding tissue and cellular environment can influence the growth and spread of cancer cells, and therefore the formation of metastases. Factors such as inflammation, angiogenesis (formation of new blood vessels), and interactions with stromal cells can promote metastasis. Mast cells have been associated with promoting tumor invasion and metastasis through various mechanisms, including the remodeling of the extracellular matrix, promotion of epithelial-to-mesenchymal transition, and interactions with other cells in the tumor microenvironment. This experimental study showed that there is a very high and direct correlation between the number of mast and tumor cells ($r=0.98$), which indicates the participation of tissue basophils in tumor metastasis. An increase in the number of mast cells by 1 unit contributes to an increase in tumor cells hundreds of times ($b = 200.064$).

Therefore, studying the effects on mast cells or their associated signaling pathways may have therapeutic potential in the treatment of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, pelvic lymph nodes, metastases to regional lymph nodes, mast cells, cancer cells.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака у мужчин [2, 3]. Риск возникновения РПЖ возрастает с возрастом [1]. Распространенность РПЖ у мужчин в возрасте >65 лет составляет примерно шесть из десяти случаев [7]. Наиболее распространенный тип РПЖ – метастатический [6]. Развитие и прогрессирование метастатического РПЖ включает в себя несколько этапов [5]:

- Инициация: РПЖ начинается с трансформации нормальных клеток простаты в опухолевые клетки. Это может быть связано с генетическими мутациями, воздействием канцерогенов или другими факторами.

- Локальный рост: первоначально опухолевые клетки растут в самой простате. На этой стадии рак может не вызывать симптомов и часто может быть обнаружен только с помощью скрининговых тестов, таких как анализ крови на ПСА (простатспецифический антиген) или пальцевое ректальное исследование.

- Инвазия: со временем опухолевые клетки могут проникать в окружающие ткани и органы, такие как семенные пузырьки, мочевого пузырь, прямая кишка.

- Распространение на близлежащие лимфатические узлы - этап прогрессирования опухоли, который заключается в распространении опухолевых клеток в близлежащие (регионарные) лимфатические узлы.

- Метастазирование - наиболее запущенная стадия РПЖ, при которой опухолевые клетки отделяются от первичной опухоли и распространяются в отдаленные части тела через кровотоки или лимфатические капилляры. Распространенные места отдаленных метастазов при РПЖ являются кости, печень, легкие и другие органы.

В норме простата окружена тонкой капсулой, за пределами которой находится клетчатка малого таза, поэтому опухолевые клетки достаточно быстро могут распространяться в регионарные лимфатические узлы. Лимфатические узлы являются важными участками для иммунной системы, поэтому качественный состав клеток паренхимы тазовых лимфоузлов может иметь прогностическое значение для отдаленных метастазов опухоли.

Цель работы

Выявление количественных гистологических изменений в структуре лимфатических узлов таза при экспериментальном метастатическом РПЖ.

Материал и методы

Исследовали мышей-самцов возрастом 4 мес. Все животные ($n = 39$) были поделены на 2 группы. Группа А ($n = 13$) – контрольная: мыши, не подвергшиеся манипуляциям. Группа Б ($n=26$) – основная: мыши, с созданной моделью метастатического РПЖ путем перевивки опухоли Эрлиха. Основная группа животных подвергалась разделению на 2 равные подгруппы: Б1 ($n = 13$) – мыши, выведенные из эксперимента на 7 день; Б2 ($n = 13$) – мыши, выведенные из эксперимента на 17 день. После завершения эксперимента был выполнен морфологический анализ предстательной железы и тазовых лимфатических узлов у мышей обеих групп при помощи световой микроскопии.

Во время работы с животными соблюдались все этические принципы.

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. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$

Результаты и обсуждение

После перевивки опухоли Эрлиха в простате группы Б были выявлены неопластические процессы: в паренхиме преобладали опухолевые клетки. Количество тазовых лимфоузлов было увеличено на 90% (группа Б1) и на 178% (группа Б2), а их площадь возросла на 3,9% (Б1) и 7,6% (Б2) в сравнении с группой А. Количественные показатели основных структур регионарных лимфатических узлов у мышей при метастатическом РПЖ представлено на рисунке 1.

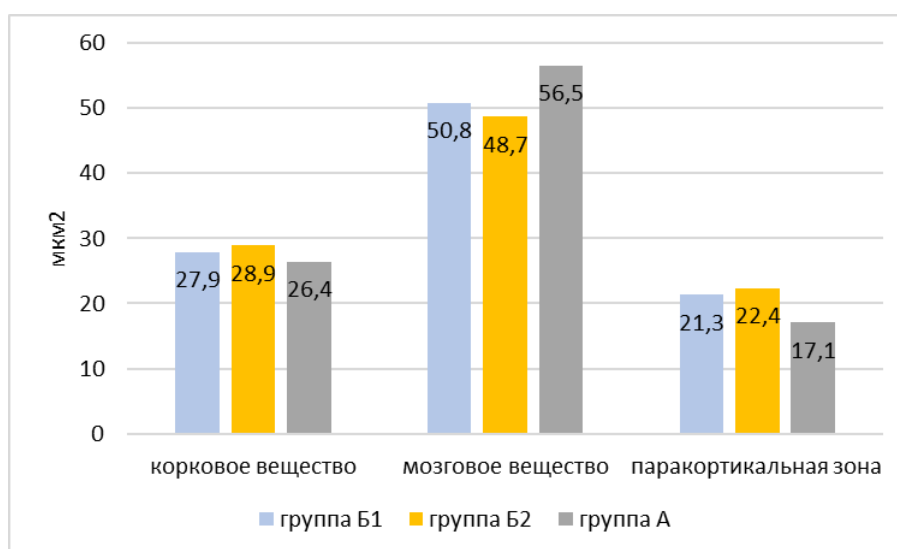


Рис. 1. Количественные показатели основных структур регионарных лимфатических узлов у мышей при метастатическом РПЖ.

Площадь мозговых тяжей не имеет значительных изменений; площадь мозговых синусов возросла на 2,3–4,6 мкм²; площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узелков имеет заметные отличия между группой Б2 и А.

Количество клеток в основных структурно-функциональных зонах регионарных лимфатических узлов у экспериментальных животных представлено на рисунке 2.

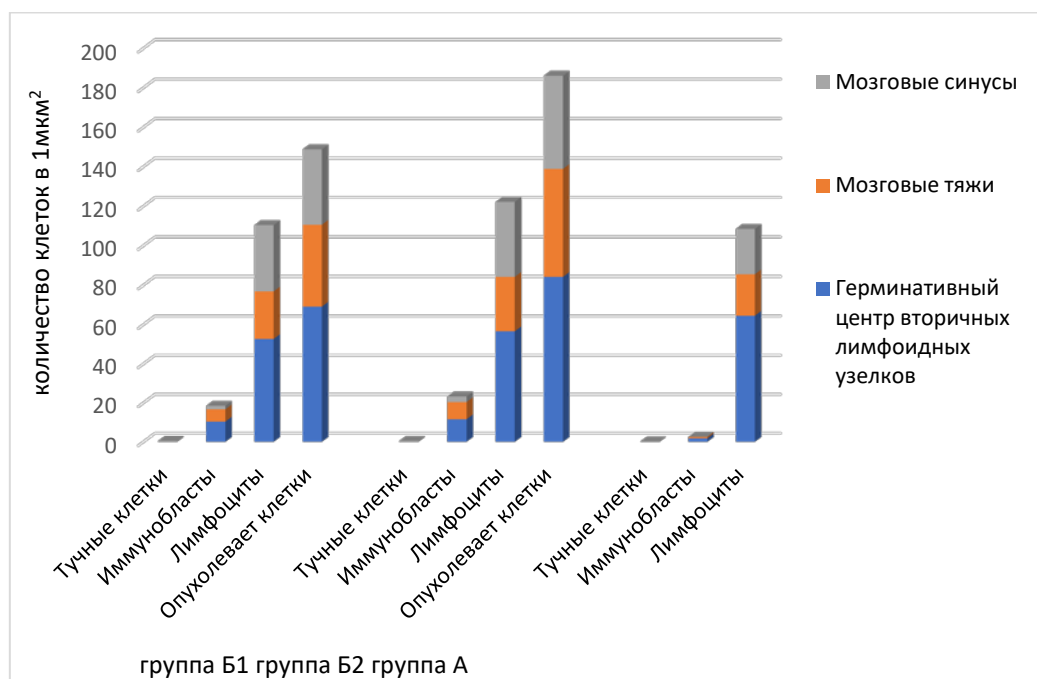


Рис. 2. Количественные показатели основного клеточного состава в структурно-функциональных зонах регионарных лимфатических узлов у экспериментальных животных.

В группе B2 доля тканевых базофилов в тазовых лимфатических узлах возросла в 2,3 раза. Рост числа иммунобластов в 5–11 раз в основной группе является показателем метастатического процесса. Была обнаружена весьма высокая и прямая корреляция между количеством тучных и опухолевых клеток, иммунобластов ($r=0,98$), указывающая на участие тканевых базофилов в метастазировании опухоли. Коэффициент эластичности был больше 1, следовательно изменение количества тучных клеток существенно влияет на прогрессирование РПЖ. Коэффициент регрессии $b = 200,064$, следовательно увеличение количества тучных клеток на 1 единицу способствует увеличению опухолевых клеток в сотни раз.

Известно, что на метастазирование РПЖ влияет большое количество факторов, в том числе и окружающая микросреда, иммунные и физиологические реакции организма. Тучные клетки способствуют инвазии опухоли и метастазированию посредством различных механизмов, включая ремоделирование внеклеточного матрикса, стимулирование перехода эпителия в мезенхиму (EMT) и взаимодействия с другими клетками в микроокружении опухоли [4].

Заключение и выводы

Число тучных клеток возрастает в тазовых лимфоузлах у животных с моделью метастатического рака предстательной железы. Данные клетки могут играть существенную роль в развитии злокачественных новообразований в простате и в распространении

метастазов. Понимание факторов, влияющих на метастазирование рака предстательной железы, имеет решающее значение для разработки таргетной терапии и стратегий лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костин А.А., Асратов А.Т., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Прогнозирование развития рака предстательной железы с помощью общих моделей дискриминантного анализа. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015;3:67–74.
2. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
3. Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;6(30):106–113.
4. Павлова Т.В., Атякшин Д.А., Павлов И.А., Бессмертный Д.В., Пилькевич Н.Б., Прощаев К.И. Тучные клетки как предикторы рака мочевого пузыря. Врач. 2022. Т. 33. № 9. С. 58-61.
5. Achard V, Putora PM, Omlin A, Zilli T, Fischer S. Metastatic Prostate Cancer: Treatment Options. Oncology. 2022;100(1):48-59. doi: 10.1159/000519861.
6. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. Annu Rev Med. 2019 Jan 27;70:479-499. doi: 10.1146/annurev-med-051517-011947.
7. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. Int J Mol Sci. 2022 Nov 17;23(22):14257. doi: 10.3390/ijms232214257.

Сведения об авторах статьи:

Асташов Вадим Васильевич – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва. ORCID iD 0000-0003-2846-1944.

Синицына Анастасия Романовна – ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, e-mail: anastasis0210@mail.ru

Ломшаков Андрей Александрович – к.м.н., врач-уролог МУ «Поликлиника ФНПР», г. Москва. ORCID iD 0000-0001-5831-5409.