

ЭКСПРЕССИЯ CD68+, Bcl-2+, Ki-67+ В СТОРОЖЕВЫХ, НАТИВНЫХ И ПОСТНАТАЛЬНО ИНДУЦИРОВАННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Рустамханов Р.А.¹, Зайратьянц О.В.², Ганцев Ш.Х.³

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Россия, ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, ³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, e-mail: weather86@mail.ru

EXPRESSION OF CD68+, BCL-2+, KI-67+ IN SENTINEL, NATIVE AND POSTNATAL INDUCED LYMPH NODES

Rustamkhanov RA¹, Zayrat'yants OV², Gantsev ShKh³

¹Republic Clinical Cancer Center, Ufa, Russia, ²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, ³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: weather86@mail.ru

Для цитирования:

Рустамханов Р.А., Зайратьянц О.В., Ганцев Ш.Х. Экспрессия CD68+, Bcl-2+, Ki-67+ в сторожевых, нативных и постнатально индуцированных лимфатических узлах// Морфологические ведомости.- 2017.- Том 25.- № 2.- С. 37-42. [https://doi.org/10.20340/mv-mm.17\(25\).02.06](https://doi.org/10.20340/mv-mm.17(25).02.06)

For the citation:

Rustamkhanov RA, Zayrat'yants OV, Gantsev ShKh. Expression of CD68+, BCL-2+, KI-67+ in sentinel, native and postnatal induced lymph nodes. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2017 Jun 30;25(2):37-42. [https://doi.org/10.20340/mv-mm.17\(25\).02.06](https://doi.org/10.20340/mv-mm.17(25).02.06)

Резюме. В работе исследованы иммуногистохимические особенности постнатально индуцированных лимфатических узлов в сравнении со сторожевыми и нативными лимфатическими узлами в эксперименте. Для постнатального формирования лимфатических узлов проведен эксперимент на 25 белых крысах-самцах линии Wistar. Первой группе животных (15 крыс) произведена перевивка саркомы M1, вторая группа состояла из интактных животных (10 крыс). В эксперименте на модели перевиваемой саркомы M1 показана возможность воспроизведения постнатальной индукции неоплимфогенеза при опухолевом росте. Исследование продемонстрировало высокий уровень антигенной стимуляции Т- и В-лимфоцитов в постнатально индуцированных лимфоузлах и показало возможную роль клеток макрофагального ряда в стимуляции неоплимфогенеза и образованных лимфоузлов.

Ключевые слова: *постнатально индуцированный лимфоузел, саркома M1, CD68, Bcl-2, Ki-67, неоплимфогенез*

Summary. Immunohistochemically features of postnatal induced lymph nodes in comparison with sentinel and native lymph nodes in the experiment were studied. For the postnatal formation of lymph nodes, an experiment was performed on 25 white male rats of the Wistar line. The first group of animals (15 rats) was treated with sarcoma M1, the second group consisted of intact animals (10 rats). In the experiment, the possibility of reproducing postnatal induction of neolymphogenesis in tumor growth was demonstrated in the model of sarcoma M1. The study demonstrated a high level of antigen stimulation of T and B lymphocytes in postnatal induced lymph nodes and showed the possible role of macrophage cells in stimulating neolymphogenesis and the formation of new lymph nodes.

Key words: *postnatal induced lymph node, sarcoma M1, CD68, Bcl-2, Ki-67, neolymphogenesis*

Введение. Исследования последних лет в области клинической онколимфологии позволили обнаружить ранее не описанный феномен постнатального неоплимфогенеза при онкологических заболеваниях [1-2]. Этот феномен характеризуется появлением новых лимфатических узлов, имеющих некоторые анатомические особенности, которые позволяют отличить их от нативных по числу приносящих и отводящих лимфатических сосудов, структуре капсулы и «привязанности» к сторожевому лимфатическому узлу. Ранее проведенные исследования при раке молочной железы с метастазами в подмышечный лимфатический регион установили, что центром перераспределения потоков лимфы является сторожевой лимфатический узел. Функционирование этой анатомической структуры определяет движение лимфы и масштабы лимфогенного метастазирования [2-3]. Предполагается, что появление новых лимфатических узлов при злокачественных опухолях можно рассматривать с позиций сложных механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолью. В постнатально индуцированных лимфатических узлах (далее - ПНИЛУ) у онкологических больных содержатся различные вещества, которые обладают высокой биологической активностью [1, 3]. Макрофаги играют важную роль в реакциях иммунной системы на процессы онкогенеза, представляют собой центральное звено врожденного иммунного ответа, и именно их реакция на патоген детерминирует развитие адаптивного иммунитета. Макрофаг является основным клеточным трансдуктором биологического сигнала как для патогенных микроорганизмов, так и для опухолевых клеток на иммунную систему организма [4-5]. Можно предположить важную роль макрофагов в процессах неоплимфогенеза. Для объективной визуализации макрофагов и ряда других клеток системы мононуклеарных фагоцитов в тканях используется иммуногистохимическое выявление экспрессии их мембранного маркера - белка CD68 [6]. Выявляемый иммуногистохимически белок-ингибитор апоптоза Bcl-2 в лимфатических узлах обнаруживается в цитоплазме лимфоцитов лимфоидных узелков кортикальной зоны (в малых В-лимфоцитах мантии, лимфоцитах и лимфобластах зародышевых центров), а также в единичных Т-лимфоцитах паракортикальной Т-зависимой зоны. Этот белок осуществляет защиту клеток от эндогенных и экзогенных воздействий, индуцирующих апоптоз [7-8]. Для оценки пролиферативной активности различных клеток используется иммуногистохимический метод с выявлением экспрессии белка Ki-67. Экспрессия Ki-67 – негистонового ядерного белка, позволяет выделить пролиферирующие клетки, находящиеся в поздней G1, S, M и G2 фазах клеточного цикла, кроме G0 и ранней G1 фаз, поскольку в течение 60–90 минут после митоза этот белок разрушается [9].

Цель работы - изучить иммуногистохимические особенности ПНИЛУ в сравнении со сторожевыми и нативными лимфатическими узлами в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на белых крысах-самцах альбиносах линии Wistar, вес животных варьировал в пределах 120-180 грамм. Животные были разделены на две группы. Первая группа (экспериментальная) включала 15 крыс, которым перевивался опухолевый штамм саркомы M1 в мягкие ткани правой боковой области живота; вторая группа (контрольная) состояла из 10 интактных крыс. Все манипуляции на лабораторных животных проводили согласно международным и отечественным этическим и научным стандартам планирования и выполнения исследований на животных (приказ МЗ и СР РФ от 23.08.2010 г. № 708н «Правила лабораторной практики», приложения к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755 и приказу Минсельхоза РФ от 05.11.2008 г. № 490 «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований в области ветеринарии»; Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ЕЭС, Страсбург, 1985; требования Хельсинкской декларации и Всемирной медицинской ассоциации, 2000; рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества, 86/609 ЕС). Объектом исследования явились новообразованные лимфатические узлы аксиллярной области, индуцированные опухолевым ростом перевивной саркомы M1 с лимфогенными метастазами в регионарные лимфатические узлы. Для сравнительного анализа изучали сторожевые с метастазами опухоли (далее - СЛУ) животных основной группы и нативные лимфоузлы (далее - НЛУ) аксиллярной области у интактных крыс контрольной группы. Лимфатические узлы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования парафиновые гистологические срезы изготовленные на микротоме LEICA RM 2145 (Германия) толщиной 4 мкм, окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия) согласно протоколам фирм-изготовителей антител. В качестве первичных моноклональных антител применяли следующую панель: Bcl2 в разведении 1:200 (клон N-19, Santa Cruz Biotechnology, США); CD68 в разведении 1:300 (клон ED 1, Santa Cruz Biotechnology, США); Ki-67 в разведении 1:75 (клон Mib 5, Daco, Дания). Для окрашивания использовали непрямую стрептавидин-биотинную систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Полученные препараты исследовали с использованием микроскопа Leica DM 2500 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения. Для оценки результатов иммуногистохимической реакции проводили подсчет индексов экспрессии CD68, Bcl-2 и Ki-67 в процентах на 1000 клеток (или их ядер для Ki-67) в 10 случайным образом отобранных полях зрения (увеличение микроскопа х400). Учитывали умеренное и выраженное иммуногистохимическое окрашивание.

Полученные данные подвергали статистическому анализу. В зависимости от характера распределения выборок (групп) использовали как параметрические, так и непараметрические методы статистической обработки. Для выборок, которые не отличались по распределению от нормального, и имели положительные тесты на равенство дисперсий применяли параметрические методы. В отдельных случаях после параметрических расчетов анализ проверялся ранговыми методами для исключения возможных ошибок. Применяли однофакторный дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера (F) и уровня его статистической значимости. Множественное сравнение средних проводили при помощи одного из самых жестких тестов – теста Тьюки для равных и неравных выборок. В случае отсутствия условий для использования параметрических тестов применяли непараметрические (ранговые) тесты. При наличии большего числа групп оценку проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. При множественном сравнении средних рангов учитывали поправку Бонферрони (0,05/n, n - число групп). Критический уровень статистической значимости при сравнении 2-х групп принимали за 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Лимфоидная ткань СЛУ была в разной степени вытеснена метастазами опухоли. Исследовали сохраненные участки лимфоидной ткани с неизменной структурой их строения. CD68+клетки (макрофаги и гистиоциты) определялись преимущественно в краевом и промежуточных синусах, а также в кортикальной межузелковой и паракортикальной зонах (рис. 1-а). Исследование экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 показало, что она была выражена в клетках (В-лимфоцитах) герминативных центров лимфоидных узелков и отдельных клетках (Т-лимфоцитах, макрофагах) паракортикальной зоны и локализованных в краевом и промежуточном синусах. Такая картина характерна для узелковой гиперплазии лимфатического узла (рис. 1-б). Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 была выражена в ядрах клеток (В-лимфоцитов) герминативных центров лимфоидных узелков (до 90% клеток). Она была высокой в лимфоцитах и макрофагах синусов (до 20-30%) и отмечалась также в единичных клетках (лимфоцитах, макрофагах) других структур лимфатического узла. Однако в паракортикальной зоне встречались очаги высокой пролиферативной активности Т-лимфоцитов, в которых интенсивность составляла 50-60% (рис. 1-в).

Исследование НЛУ контрольной группы показало, что CD68+клетки (макрофаги и гистиоциты) локализовались преимущественно в краевом и промежуточных синусах (рис. 2-а). Исследование экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 показало, что она была более выражена в клетках (В-лимфоцитах) герминативных центров лимфоидных узелков и отдельных клетках (Т-лимфоцитах, макрофагах) паракортикальной зоны, а также краевого и промежуточного синусов (рис. 2-б). Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 преобладала в ядрах клеток (В-лимфоцитов) герминативных центров лимфоидных узелков (до 90% клеток), лимфоцитах и макрофагах синусов (до 20-30%) и определялась лишь в единичных клетках (лимфоцитах, макрофагах) других структур лимфатического узла. Распределение клеток, экспрессирующих этот маркер, указывает на нормальную функциональную активность лимфатического узла (рис. 2-в) [4].

Исследование экспрессии маркера CD68 в ПНИЛУ позволило выявить большое количество макрофагов и гистиоцитов в просвете синусов. Местами они определялись в лимфоидных узелках и в паракортикальной зоне (рис 3-а). Экспрессия ингибитора апоптоза белка Bcl-2 выявлялась в цитоплазме лимфоцитов герминативных центров лимфоидных узелков, единичных макрофагах и лимфоцитах, расположенных в синусах и вокруг лимфатических узелков (рис. 3-б).

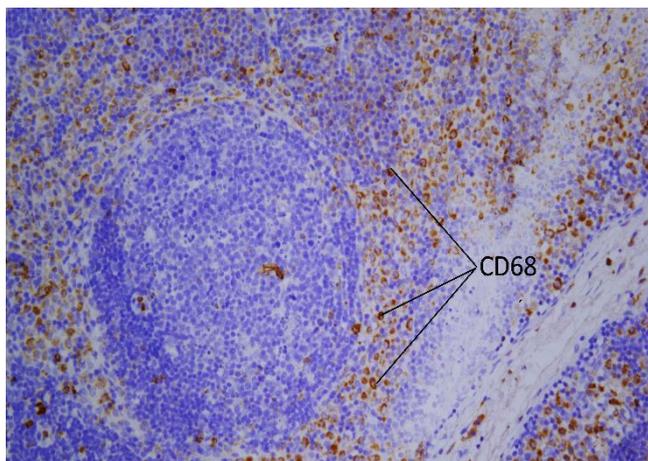


Рис. 1-а. Сторожевой лимфатический узел. CD68+ макрофаги и гистиоциты в краевом и промежуточных синусах, кортикальной межузелковой и паракортикальной зонах. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x200.

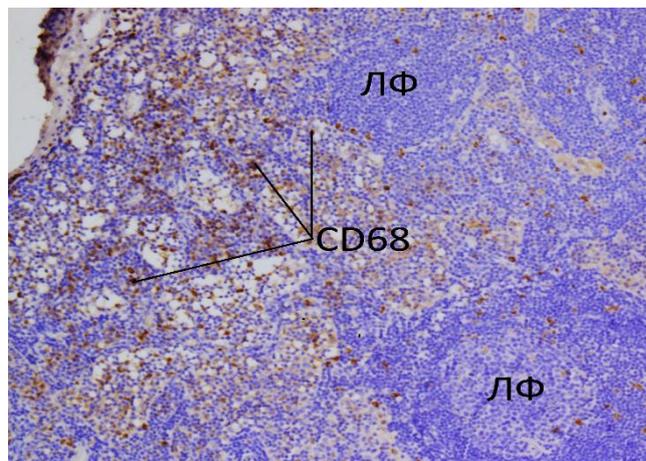


Рис. 2-а. Нативный лимфатический узел. CD68+ макрофаги и гистиоциты в краевом и промежуточных синусах; ЛФ – лимфоидные узелки. Непрямой иммунопероксидазный метод Ув.200.

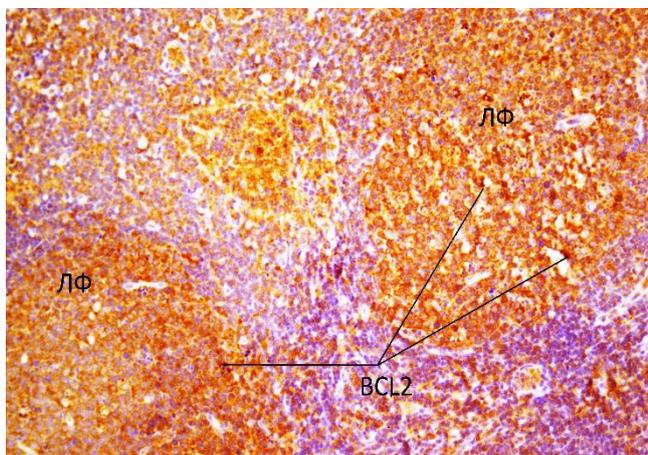


Рис. 1-б. Сторожевой лимфатический узел. Экспрессия Bcl-2 в В-лимфоцитах герминативных центров лимфоидных узелков, Т-лимфоцитах и макрофагах паракортикальной зоны, краевого и промежуточного синусов. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x200.

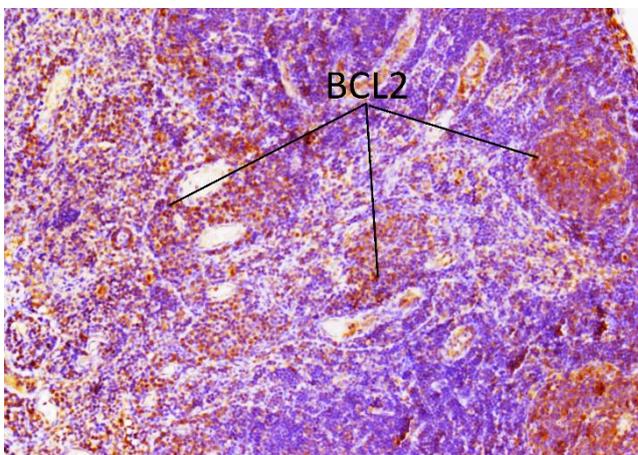


Рис. 2-б. Нативный лимфатический узел. Экспрессия Bcl-2 в В-лимфоцитах герминативных центров лимфоидных узелков и отдельных Т-лимфоцитах и макрофагах паракортикальной зоны, краевого и промежуточного синусов. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x200.

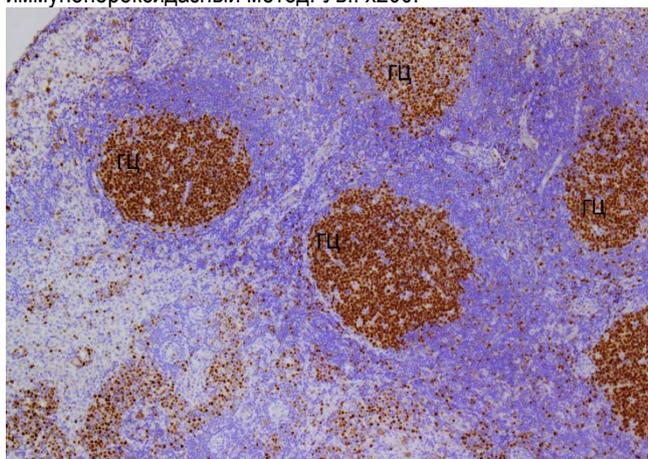


Рис. 1-в. Сторожевой лимфатический узел. Экспрессия Ki-67 в ядрах В-лимфоцитов герминативных центров лимфоидных узелков и в лимфоцитах, макрофагах и других структурах. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x200.

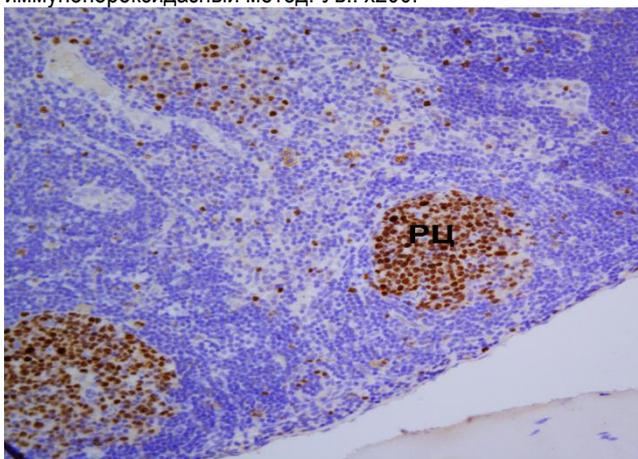


Рис. 2-в. Экспрессия Ki-67 в ядрах (В-лимфоцитов герминативных центров лимфоидных узелков (PЦ), лимфоцитах, макрофагах и других структурах. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x250.

Таблица 1

Показатели индекса экспрессии CD68 в сторожевых, нативных и постнатально индуцированных лимфоузлах

№№	Структурно- функциональные зоны лимфоузлов	n	СЛУ	НЛУ	ПНИЛУ
1	Краевые синусы	10	17,7±4,0* 0,000128 ^P 0,000127 ^N	6,1±2,6* 0,387462 ^P 0,000127 ^S	8,1±3,3* 0,387462 ^N 0,000128 ^S
2	Промежуточные синусы	10	23,0(20,0-28,0)** 1,000000 ^P 0,001076 ^N	10,0(8,0-10,0)** 0,000180 ^P 0,001076 ^S	25,0(20,0-30,0)** 0,000180 ^N 1,000000 ^S
3	Лимфатические узелки	10	28,5(12,0-35,0)** 0,000021 ^N 0,006084 ^P	0,0 (0,0-0,0)** 0,475884 ^P 0,000021 ^S	1,0 (1,0-2,0)** 0,475884 ^N 0,006084 ^S
4	Паракортикальная зона	10	19,2±7,0* 0,175656 ^P 0,000130 ^N	3,8±1,3* 0,000855 ^P 0,000130 ^S	14,5±6,9* 0,000855 ^N 0,175656 ^S

Примечания: n – количество полей зрения, исследованных в каждом лимфоузле, * - при параметрическом распределении выборок ($M \pm \sigma$), ** - при непараметрическом распределении выборок - $Me(LQ-UQ)$, где M – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение, Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, ^s – различия по сравнению с группой СЛУ, ⁿ – различия по сравнению с группой НЛУ, ^P – различия по сравнению с группой ПНИЛУ

Таблица 2

Показатели индекс экспрессии Vc1-2 в сторожевых, нативных и постнатально индуцированных лимфоузлах

№№	Структурно функциональные зоны лимфоузлов	n	СЛУ	НЛУ	ПНИЛУ
1	Краевые синусы	10	1,5 (1,0-3,0) * 0,006911 ^P ^N	0,0 (0,0-0,0) * 1,000000 ^P 0,006911 ^S	0,0 (0,0-0,0) * 1,000000 ^N 0,006911 ^S
2	Промежуточные синусы	10	1,0 (0,0-2,0) 0,807607 ^P 1,000000 ^N	0,0 (0,0-2,0) 1,000000 ^P 1,000000 ^S	0,0 (0,0-1,0) 1,000000 ^N 0,807607 ^S
3	Лимфатические узелки	10	1,0 (0,0-2,0) 0,026674 ^P ** 0,151465 ^N	1,0 (0,0-1,0) 1,000000 ^P 0,151465 ^S	0,0 (0,0-1,0) 1,000000 ^N 0,026674 ^S **
4	Паракортикальная зона	10	1,0 (0,0-1,0) 0,487239 ^P 1,000000 ^N	0,5 (0,0-1,0) 1,000000 ^P 1,000000 ^S	0,0 (0,0-1,0) 1,000000 ^N 0,487239 ^S

Примечания: n – количество полей зрения, исследованных в каждом лимфоузле, * $Me(LQ-UQ)$, где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, ^s – различия по сравнению с группой СЛУ, ⁿ – различия по сравнению с группой НЛУ, ^P – различия по сравнению с группой ПНИЛУ, ** - с учетом поправки Бонферрони ($p=0,017$) между группами нет статистически значимых различий

Таблица 3

Показатели индекса пролиферации Ki-67 в сторожевых, нативных и постнатально индуцированных лимфоузлах

№	Структурно- функциональные зоны лимфоузлов	n	СЛУ	НЛУ	ПНИЛУ
1	Краевые синусы	10	34,0 (27,0-54,0)** 0,000127 ^P ^N	1,5 (0,0-4,0) ** 0,771182 ^P 0,000127 ^S	4,5 (3,0-7,0) ** 0,771182 ^N 0,000127 ^S
2	Промежуточные синусы	10	35,3±12,5* 0,002958 ^P 0,000127 ^N	10,0±3,4* 0,013245 ^P 0,000127 ^S	21,5±6,5* 0,013245 ^N 0,002958 ^S
3	Лимфатические узелки	10	88,2±2,8* 0,001421 ^N 0,000127 ^P	62,0±24,3* 0,011811 ^P 0,001421 ^S	41,5±7,2* 0,011811 ^N 0,000127 ^S
4	Паракортикальная зона	10	43,7±7,6* 0,000127 ^P ^N	12,9±1,9* 0,045684 ^P 0,000127 ^S	18,5±3,5* 0,045684 ^N 0,000127 ^S

Примечания: n – количество полей зрения, исследованных в каждом лимфоузле, * - при параметрическом распределении выборок $M \pm \sigma$, ** - при непараметрическом распределении выборок $Me(LQ-UQ)$, где M – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение, Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, ^s – различия по сравнению с группой СЛУ, ⁿ – различия по сравнению с группой НЛУ, ^P – различия по сравнению с группой ПНИЛУ

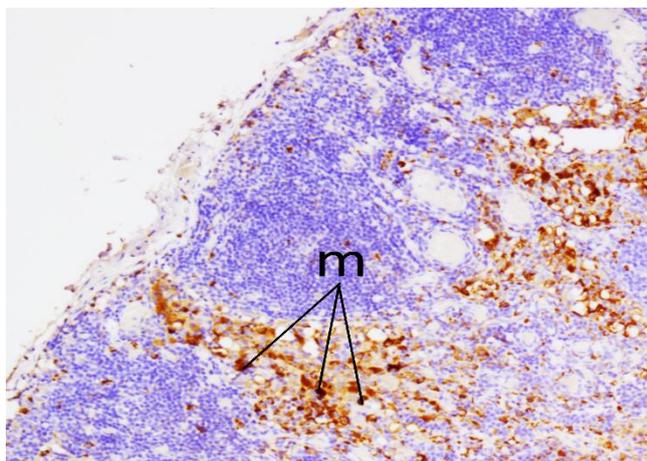


Рис. 3-а. Постнатально индуцированный лимфатический узел. CD68+ макрофаги (m) и гистиоциты в краевом и промежуточном синусах, между узелками, лимфоидных узелках и в паракортикальной зоне/ Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x 200.

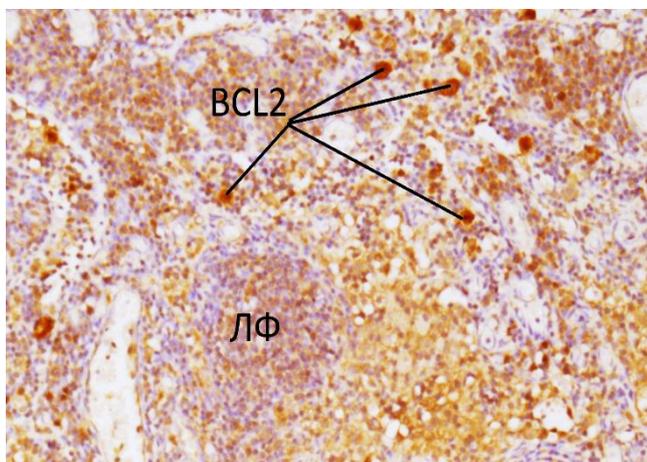


Рис. 3-б. Постнатально индуцированный лимфатический узел. Экспрессия Bcl-2 в В-лимфоцитах герминативных центров лимфоидных узелков (ЛФ), лимфоцитах и макрофагах в синусах и вокруг лимфоидных узелков. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x200.

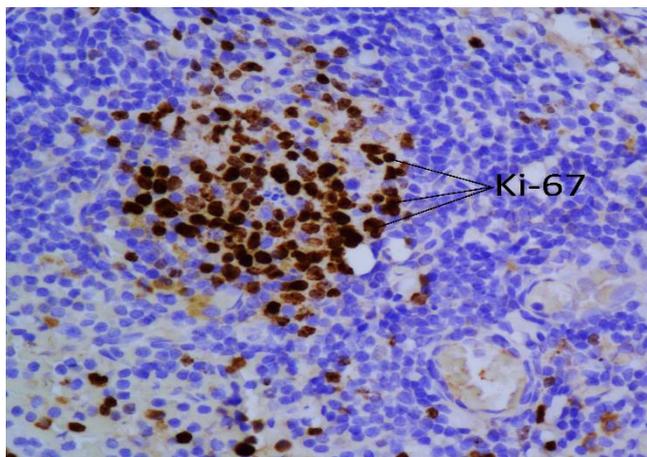


Рис. 3-в. Постнатально индуцированный лимфатический узел. Экспрессия Ki-67 в ядрах В-лимфоцитов герминативного центра лимфоидного узелка. Непрямой иммунопероксидазный метод. Ув.: x400.

высокий уровень антигенной стимуляции Т- и В-лимфоцитов в ПНИЛУ, а также указывает на возможную роль клеток макрофагального ряда в стимуляции неоплимогенеза и образования новых лимфоузлов.

Исследование экспрессии ядрами клеток маркера пролиферации, белка Ki-67 показало, что пролиферативная активность В-лимфоцитов лимфатических узелков (преимущественно в герминативных центрах) составляла около 80%. В промежуточных синусах пролиферативная активность клеток (лимфоцитов и макрофагов) доходила до 40%. В паракортикальной зоне определялись лишь единичные клетки (Т-лимфоциты), экспрессирующие Ki-67 и их пролиферативная активность составляла около 2-5% (рис. 3-в). Таким образом, исследование экспрессии белка CD68 – маркера антигенпрезентирующих клеток системы моноцитарных фагоцитов, которые определяют интенсивность иммунного ответа, позволило выявить накопление таких клеток в лимфоидных узелках и синусах лимфатических узлов.

При сравнении числа CD68-позитивных клеток макрофагального происхождения в различных лимфатических узлах установлено, что в их количество в ПНИЛУ занимает промежуточное значение между группами НЛУ и СЛУ. Наибольший показатель был в группе СЛУ, в которых имелись метастазы саркомы М1 (табл. 1). Интенсивность экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 была выше в СЛУ, особенно в В-лимфоцитах герминативных центров лимфоидных узелков и, в меньшей степени, в Т-лимфоцитах паракортикальной зоны и клетках (лимфоцитах, и, возможно, макрофагах) синусов (табл. 2). Это свидетельствует об активации В- и Т- звеньев иммунной системы как реакции на опухоль, особенно в СЛУ, где выявлялись ее метастазы. При этом важно отметить, что степень экспрессии Bcl-2 в ПНИЛУ мало отличалась от выявленной в СЛУ, что указывает на высокую функциональную активность ПНИЛУ. Это подтверждается и результатами исследования пролиферативной активности лимфоцитов. Число лимфоцитов с экспрессией в их ядрах маркера пролиферации Ki-67 было значимо выше в СЛУ, причем во всех их структурно-функциональных зонах (табл. 3). Показатели экспрессии этого маркера в ПНИЛУ занимали промежуточную позицию между показателями СЛУ и НЛУ. Кроме того, его выраженная экспрессия как в В-зависимой (лимфоидных узелках), так и Т-зависимой (паракортикальной) зонах СЛУ и ПНИЛУ свидетельствует о том, что имела место комплексная стимуляция как гуморального, так и клеточного звеньев иммунной системы. Показатели экспрессии этого маркера в ПНИЛУ занимали промежуточную позицию между показателями СЛУ и НЛУ. Кроме того, его выраженная экспрессия как в В-зависимой (лимфоидных узелках), так и Т-зависимой (паракортикальной) зонах СЛУ и ПНИЛУ свидетельствует о том, что имела место комплексная стимуляция как гуморального, так и клеточного звеньев иммунной системы.

Заключение. Таким образом, в эксперименте на модели перевиваемой саркомы М1 показана возможность воспроизведения постнатальной индукции неоплимогенеза при опухолевом росте. В ПНИЛУ выявлена отличная от НЛУ и СЛУ пролиферативная и макрофагальная активность, что может указывать на повышенный функциональный статус новообразованных лимфоузлов. Проведенное исследование демонстрирует

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы// Креативная хирургия и онкология. - 2009.- № 1.- С. 6-9.
2. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы: Атлас.– М.: МИА, 2011.— 194 с.
3. Gantsev ShKh, Umezawa K, Islamgulov DV et al. The role of inflammatory chemokines in lymphoid neoorganogenesis in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2013;67(5):363-366.
4. Бородин Ю.И. Лимфатическая система и старение// Фундаментальные исследования.– 2011.– № 5.– С. 11–15.
5. Martin TR, Frevert CW. Innate Immunity in the Lungs. *Proc. Am. Thor. Soc.* 2005;2:403–411.
6. Holness CL, Simmons DL. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood.* 1993;81(6):1607–1613.
7. Белкин А.Д. Содержание белков регуляторов апоптоза *bcl-2* и *bad* в регионарных лимфатических узлах печени при воздействии магнитного поля 50 гц// Гигиена и санитария.– 2015.– № 1.– С. 112-114.
8. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза// Архив патологии.— 2001.— Том 63.— № 1.— С. 51–60.
9. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell. Physiol.* 2000;182:311–322.

Авторская справка

Рустамханов Расул Айдарович, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Россия; e-mail: weather86@mail.ru

Зайратьянц Олег Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Едокимова, Москва, Россия; e-mail: ovzair@mail.ru

Ганцев Шамиль Ханяфиевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АН РБ, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; e-mail: prfg@mail.ru