

ВЛИЯНИЕ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МОРФОЛОГИЮ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

^{1,2}Ерофеева Л.М., ^{1,2}Мнихович М.В., ¹Аминова Г.Г., ¹Мхитаров В.А., ¹Безуглова Т.В.,
¹Гιοева З.В.

¹Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, ²Московский медицинский университет РЕАВИЗ, Москва, Россия e-mail: gystology@mail.ru

Для цитирования:

Ерофеева Л.М., Мнихович М.В., Аминова Г.Г., Мхитаров В.А., Безуглова Т.В., Гιοева З.В. Влияние карциномы молочной железы на морфологию подмышечных лимфатических узлов. *Морфологические ведомости*. 2024;32(2):862. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(2\).862](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(2).862)

Резюме. Известно, что подмышечные лимфатические узлы являются главным барьером на пути распространения метастазов рака молочной железы. Поэтому изучение влияния карциномы молочной железы на паренхиму лимфатических узлов представляется актуальным. Цель настоящего исследования – изучить особенности морфологии подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы без метастазов и с метастазами в подмышечных лимфатических узлах. Используя гистологические методы, методы световой микроскопии и морфометрии исследовали подмышечные лимфатические узлы от 18 женщин (35–81 лет, средний возраст 63 года) с диагнозом инвазивная дольковая карцинома без признаков специфичности (GII, GIII), 5 из них без метастазов и подмышечные лимфатические узлы 5 умерших (15 узлов) в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в возрасте 57–70 лет (группа сравнения). Узлы были зафиксированы в 10% нейтральном растворе формалина и залиты в парафин. С каждого препарата лимфатического узла готовили 25–30 гистологических срезов толщиной 4–5 мкм. Окраску срезов проводили азуром-II и эозином, гематоксилином и эозином, а также по методу Маллори. В каждом структурном элементе узла подсчитывали абсолютное и процентное содержание всех находящихся там клеток в 60-ти полях зрения одного среза. Установлено, что рак молочной железы оказывает влияние на клеточный состав подмышечных лимфатических узлов еще до начала метастазирования, вызывая уменьшение количества лимфоцитов и увеличение числа клеток фибробластического ряда во всех структурных компонентах. Эти преобразования расцениваются нами как морфологическое проявление готовящейся метастатической «ниши». В начале метастазирования в лимфатический узел поступают клетки с хорошо структурированным ядром и оксифильной цитоплазмой, обладающие пролиферативным потенциалом. В дальнейшем, по мере распространения опухолевых клеток в структурах паренхимы лимфатического узла появляются клетки с признаками секреторной активности, а также с признаками деструкции.

Ключевые слова: молочная железа, карцинома, подмышечные лимфатические узлы, метастазы, клеточный состав

Статья поступила в редакцию 12 февраля 2024
Статья принята к публикации 01 октября 2024

ON AXILLARY LYMPH NODE MORPHOLOGY BREAST CARCINOMA INFLUENCE

^{1,2}Erofeeva LM, ^{1,2}Mnikhovich MV, ¹Aminova GG, ¹Mkhitarov VA, ¹Bezuglova TV,
¹Gioeva ZV

¹Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, ²REAVIZ Moscow Medical Private University, Moscow, Russia, e-mail: gystology@mail.ru

For the citation:

Erofeeva LM, Mnikhovich MV, Aminova GG, Mkhitarov VA, Bezuglova TV, Gioeva ZV. On axillary lymph node morphology breast carcinoma influence. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2024;32(2):862. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(2\).862](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(2).862)

Summary. It is known that axillary lymph nodes are the main barrier to the spread of breast cancer metastases. Therefore, the study of the effect of breast carcinoma on the parenchyma of the lymph nodes seems relevant. The purpose of this study is the morphological features of axillary lymph nodes in breast cancer without metastases and with metastases in the axillary lymph nodes. Using histological methods, light microscopy and morphometry, we examined axillary lymph nodes from 18 women (35–81 years old, average age 63 years) diagnosed with invasive lobular carcinoma without signs of specificity (GII, GIII), 5 of them without metastases, and axillary lymph nodes of 5 deceased (15 nodes) due to cardiovascular diseases aged 57–70 years (group of the comparison). The nodes were fixed in 10% neutral formalin solution and embedded in paraffin. From each lymph node preparation, 25–30 histological sections 4–5 µm thick were prepared. The sections were stained with azure-II and eosin, hematoxylin and eosin, and the Mallory method. In each structural element of the node, the absolute and percentage content of all cells located there was calculated in 60 fields of view of one histological slice. It was established that breast cancer affects the cellular composition of the axillary lymph nodes even before the onset of metastasis, causing a decrease in the number of lymphocytes and an increase in the number of fibroblast cells in all structural components. We regard these transformations as a morphological manifestation of the preparing metastatic «niche». At the onset of metastasis, cells with a well-structured nucleus and oxyphilic cytoplasm, possessing proliferative potential, enter the lymph node. Subsequently, as tumor cells spread in the structures of the lymph node parenchyma, cells with signs of secretory activity, as well as with signs of destruction, appear.

Keywords: mammary gland, breast cancer, axillary lymph nodes, metastases, carcinoma cellular composition

Article received 12 February 2024
Article accepted 01 October 2024

Введение. Известно, что в подмышечную группу лимфатических узлов поступает лимфа, притекающая из всех отделов молочной железы [1]. Вместе с лимфой поступают отделяющиеся раковые клетки при любой локализации опухоли. При этом меняются не только фенотип клеток, но и их структура, поэтому в лимфе, циркулирующей крови и лимфатических узлах отмечается полиморфизм раковых клеток [2-3]. Морфология мигрирующих в лимфатический узел опухолевых клеток остается недостаточно изученной. Неизвестно, какие из опухолевых клеток раньше попадают в лимфатический узел, каковы закономерности их распространения в паренхиме органа, каким образом возрастные изменения лимфатических узлов влияют на процесс дальнейшего распространения метастазов. Детальное изучение влияния карциномы на паренхиму лимфатических узлов представляется необходимым, поскольку эти органы являются главным барьером на пути распространения метастазов.

Цель исследования: изучить особенности морфологии подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы без метастазов и с метастазами в подмышечные лимфатические узлы.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследований послужили подмышечные лимфатические узлы от 18 женщин (35–81 лет, средний возраст 63 года), которые исследовали при раке молочной железы с метастазами и без метастазов. Патологоанатомический диагноз - инвазивная дольковая карцинома без признаков специфичности (GII, GIII). Для исключения возрастных изменений в структуре и цитоархитектонике узлов в качестве группы сравнения дополнительно были изучены подмышечные лимфатические узлы 5 случаев (15 узлов) в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в возрасте 57–70 лет (группа сравнения). Структура лимфатических узлов при раке молочной железы без метастазов в (преметастатический период) была изучена на материале от 5 случаев (17 узлов). Лимфатические узлы получены на базе больницы № 31 согласно п. 4 ст. 67 ФЗ 323

РФ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Узлы были зафиксированы в 10% нейтральном растворе формалина и после проведения по спиртам восходящей концентрации залиты в парафин. С каждого лимфатического узла готовили 25–30 гистологических срезов толщиной 4–5 мкм. Окраску срезов проводили азуром II и эозином, гематоксилином и эозином, а также по методу Маллори. Для проведения иммуногистохимического исследования срезы после депарафинирования нагревали для восстановления антигенных свойств при температуре 95°C в растворе для восстановления антигенных свойств с pH=6,0 (S 1700, DAKO, Дания). После остывания при комнатной температуре и промывки в дистиллированной воде блокировали эндогенную пероксидазу 3% раствором перекиси водорода (S 2001, DAKO, Дания). После нанесения первичных антител к рецепторам эстрогена (ER-α) (N 1575 DAKO, Дания), препараты инкубировали в холодильнике при 4°C в течение 12 часов. На всех этапах для промывки срезов использовали стандартный раствор трис-буфера (S 3001, DAKO, Дания). На втором этапе использовали проявочную систему DAKO REAL TM EnVision TM, Rabbit/Mouse. В качестве хромогена использовали диаминобензидин. Докрашивание исследуемых образцов проводили раствором гематоксилина Mayer. После дегидратации в этаноле, ксилоле срезы заключали в монтирующую среду.

Клеточный состав исследовали во всех структурных компонентах узлов: лимфоидных узелках, диффузной (паракортикальной) зоне, мозговых (мякотных) тяжах, а также в краевом и мозговых синусах. При подсчете фибробласты, фиброциты, а также плазматические клетки объединялись в самостоятельные группы. Лимфоцитобласты (бласты), большие, средние и малые лимфоциты (как стадии лимфоцитопоза) подсчитывались раздельно. При подсчете клеток учитывались также гранулярные лейкоциты, макрофаги и клетки, находящиеся в состоянии деструкции. На 10 стандартных площадях гистологического среза (1 мм²), в каждом

структурном элементе узла подсчитывали абсолютное и процентное содержание всех находящихся там клеток (60 полей в срезе). Подсчет клеток проводили под микроскопом «LeicaDM 2500» (Швейцария) при увеличении окуляра $\times 10$ и объектива $\times 100$. Для подсчета клеток использовали 25-узловую сетку (с шагом 10 мкм), вмонтированную в окуляр микроскопа.

Для статистической обработки проверка вариационных рядов на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова показала необходимость использования методов непараметрической статистики. Центральные моменты были охарактеризованы как Me (L 25%; U 75%) – медиана, нижний (25%) и верхний квартиль (75%), сравнение групп производилось методом Манн-Уитни.

Результаты и обсуждение. При раке молочной железы без метастазов в подмышечных лимфатических узлах наблюдаются изменения клеточного состава всех структурных компонентов. Так, статистически значимо снижается содержание клеток лимфоидного ряда, но в 4 раза увеличивается число клеток фибробластического ряда, особенно в областях расположения мозгового вещества. Отмечается также гипертрофия ретикулярных клеток, что особенно заметно в синусах узла, и усиление васкуляризации органа. Эти преобразования можно рассматривать как подготовку «преметастатической ниши» для раковых клеток [4]. Известно, что первичные опухоли создают благоприятное микроокружение, а именно «преметастатическую нишу» во вторичных органах и участках тканей для последующих метастазов. Преметастатическая ниша может быть образована благодаря сложному взаимодействию между первичными опухолевыми факторами, мобилизуемыми опухолью клетками костного мозга и локальными стромальными элементами. Преметастатическая ниша обеспечивает колонизацию опухолевых клеток и способствует метастазированию. К факторам, обеспечивающим формирование преметастатической ниши относят иммуносупрессию, воспаление, ангиогенез, проницаемость стенки сосудов, лим-

фангиогенез, органотропизм и генетическое перепрограммирование [4].

При раке молочной железы с метастазами можно проследить процесс распространения опухолевых клеток в паренхиме лимфатических узлов. Распространению клеток опухоли способствуют расширенные лимфатические синусы, а также разросшиеся кровеносные сосуды. Растянутые стенки сосудов микроциркуляторного русла наряду со сложными биохимическими процессами, протекающими как в опухоли, так в паренхиме узла, способствуют миграции раковых клеток [5- 6].

Эпителиально - мезенхимальная трансформация [6-7] определяет состав опухолевых клеток в лимфатических узлах. В начальной стадии метастазирования единичные опухолевые клетки, поступающие с лимфой, визуализируются в подкапсульной части паренхимы лимфатического узла, местами по краю коркового вещества (рис. 1-а). Группы опухолевых клеток наблюдаются в синусах коркового вещества и в области мозгового вещества (рис. 1-б). В диффузной части узла клетки опухоли появляются позднее и содержатся в меньшем количестве, по сравнению с мозговой зоной. В последнюю очередь раковые клетки определяются в области расположения лимфоидных узелков. Постепенно концентрация раковых клеток в корковой части узла нарастает и становится выше, по сравнению с зонами, прилежащими к мозговому веществу. Это приводит к дезорганизации и вытеснению лимфоидной паренхимы, которая принимает вид мелких фрагментов.

При наличии метастазов в синусах лимфатических узлов наблюдается интенсивное разрушение ретикулярных клеток, которые в преметастатическом периоде находились в состоянии гипертрофии. Заполненные раковыми клетками синусы становятся труднопроходимыми для протекающей лимфы, что вызывает застой в приносящих лимфатических сосудах и появление лимфоррагий в окружающей жировой ткани.

Структурный анализ опухолевых клеток, поступающих в узел, показал морфологическое их разнообразие (рис. 2). Все клетки имеют крупные размеры,

округлую форму с ровными контурами и тонкую цитолемму. По морфологическим признакам условно их можно разделить на 4 группы. В 1-ю группу отнесены крупные клетки, имеющие большое, округлой формы ядро, которое располагается в центре клетки или эксцентрично. Ядро содержит мелкодисперсный или пылевидный хроматин, который в большинстве клеток равномерно распределяется в карิโอплазме, иногда прилежит к ядерной мембране в виде кольца. Некоторые ядра содержат крупные ядрышки. Цитоплазма клеток этой группы имеет мелкопенистую структуру с оксифильной окраской (рис. 2-а, 2-б). В начале метастазирования они составляют основную массу находящихся в синусах клеток. Некоторые опухолевые клетки, оказавшиеся в диффузной части узла, при непосредственном контакте с лимфоцитами теряют свои тинкториальные свойства (рис. 2-в). Вторую группу представляют крупные клетки, слабо-оксифильная цитоплазма которых плохо просматривается. Ядра клеток округлой формы с мелкодисперсным хроматином. К 3-й группе отнесены раковые клетки с вытянутыми слегка изогнутыми ядрами, оттесненными к периферии цитоплазмы (рис. 2-г). Окраска ядер зависит от их толщины. Тонкие ядра из-за более плотного расположения хроматина окрашиваются темнее. Поскольку их цитоплазма оттесняется к периферии, клетки принимают перстневидную форму (рис. 2-д - 2-е). К 4-й группе отнесены опухолевые клетки с иной формой ядра. Ядра таких клеток чаще компактные с достаточно плотным распределением хроматина. При имеющимся разнообразии формы ядер структура и окраска цитоплазмы в последних 3-х группах клеток оказываются сходными, клетки выглядят набухшими. Ядра этих клеток в большинстве случаев оттеснены к периферии цитоплазмы. Помимо описанных групп клеток в метастазах встречаются раковые клетки с очень крупными, иногда гиперхромными ядрами, а также многоядерные и делящиеся с нормальными и патологическими митозами. Морфологический анализ перечисленных групп опухолевых клеток позволяет предположить, что клетки 1-й группы являются более мо-

лодыми, способными к пролиферации. Клетки остальных 3-х групп, по морфологическим признакам напоминающие мукоциты, вероятнее всего, являются секреторными элементами. Поскольку при агрессивном, метастатическом раке молочной железы, имеющем низкий ответ на терапию и с низкой выживаемостью пациентов, одним из продуктов секреции является муцин-1 [8-9], то, возможно, набухание опухолевых клеток связано с синтезом и накоплением этого белка в их цитоплазме. Кроме того, муцин располагается по всей поверхности опухолевых клеток чем, по-видимому, обусловлены свободные пространства по их периметру, обнаруживаемые на гистологических препаратах [10]. Установлено, что муцин-1 нарушает и ингибирует межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия и адгезию иммунных эффекторных клеток к злокачественным клеткам, тем самым создает иммуносупрессивный эффект [10]. Кроме того, установлено, что слой муцина, расположенный на поверхности раковых клеток, мешает проникновению, как правило гидрофобных, химиотерапевтических препаратов. С другой стороны, муциновый слой задерживает многочисленные факторы роста из окружающей клетку среды, что приводит к их концентрированию на поверхности клеток и ускорению роста раковых клеток [9].

Распределение разных групп опухолевых клеток в пределах лимфатического узла имеет свои особенности. В начале метастазирования подавляющая часть представлена клетками 1-го типа (73,3%). В зоне, приближенной к мозговому веществу, число этих клеток уменьшается. В местах скопления лимфоцитов они встречаются редко. Количество раковых клеток 2-го типа, наоборот, увеличивается по мере приближения к мозговому веществу. Деление клеток чаще наблюдалось в поверхностных частях узла (3,33%), а многоядерные раковые клетки в небольшом количестве были обнаружены в диффузной зоне и скоплениях лимфоцитов. В этих же местах осуществлялся более интенсивный распад клеток (13,2%), по сравнению с периферией узла (2,5%).

Цитоархитектоника структурных элементов лимфатического узла в начале метастазирования зависит от присутствия в них опухолевых клеток. В местах расположения лимфоидных узелков преобладают малые лимфоциты (81%), на долю опухолевых клеток в начале метастазирования приходится около 3%.

В диффузной части органа основная масса клеток также представлена малыми лимфоцитами. Здесь, наряду с небольшим числом сохранившихся ретикулярных клеток и клетками фибробластического ряда, изредка встречаются большие и средние лимфоциты (1,65% и 11,2%), крайне редко – плазматические клетки и гранулоциты. Клетки в состоянии деструкции составляют 3,63%. В этой части узла относительно в небольшом количестве располагаются опухолевые клетки. Большинство из них (73,3%) представлено крупными клетками со слабо оксифильной цитоплазмой и ядром, содержащим довольно большое количество эухроматина (1-я группа). Другой вид опухолевых клеток, представлен крупными, светлыми клетками со светлым пузырьвидным ядром (23,3%). В среднем на стандартной площади среза насчитывается 6 опухолевых клеток.

В сохранившихся фрагментах мозгового вещества на ранней стадии метастазирования, по сравнению с преметастатическим периодом, резко сокращается число малых лимфоцитов (соответственно, 78,8% и 19,5%), количество которых сравнивается с показателями увеличившихся в числе клеток фибробластического ряда (соответственно, 6,08% и 20,8%). В этой области скапливается самое большое количество раковых клеток (7,4 клетки на стандартной площади среза), на долю которых приходится более половины находящихся там клеток (58,4%). Среди этих клеток 62,2% представляют клетки с большим содержанием эухроматина (1-я группа). Светлые клетки встречаются в 2 раза реже (29,7%), а клетки с вытянутой формой ядра составляют всего 2,70%. Плазматические клетки, как и в группах сравнения, в этой части узла не определяются.

Количество опухолевых клеток в синусах зависит от места их локализации.

В краевом синусе раковые клетки встречаются редко, но в местах впадения лимфатических сосудов они могут образовывать небольшие скопления, где их доля может достигать 24,1%. В области мозгового вещества синусы содержат значительное количество раковых клеток (в среднем 41,7%). Во всех структурах лимфатического узла с метастазами, как и в группах сравнения, отсутствуют лимфобласты и крайне редко встречаются большие лимфоциты. В паренхиме узла заметно увеличивается количество расширенных сосудов микроциркулярного русла.

В период активного метастазирования структура подмышечных лимфатических узлов и их клеточный состав определяются двумя факторами: возрастными изменениями и влиянием клеток раковой опухоли молочной железы. С возрастным фактором связано отсутствие в корковом веществе лимфоидных узелков, редукция мозгового вещества, перестройка синусной системы, деструкция капсулы, склерозирование паренхимы. Опухолевые клетки постепенно полностью разрушают лимфоидную паренхиму органа. Сохранившиеся редкие скопления лимфоцитов в виде небольших островков или диффузно рассеянных клеток располагаются ближе к периферии узла. При заполнении узлов раковыми клетками лимфоидная паренхима практически исчезает. В итоге можно наблюдать 3 варианта распределения опухолевых клеток в лимфатических узлах. В начале активной фазы клетки опухоли диффузно распределяются в паренхиме органа (рис. 3-а). При обильном разрастании коллагеновых волокон раковые клетки располагаются вдоль волокон в виде тяжей, иногда образуя скопления (рис. 3-б и 3-в). Другой, вновь образованной, структурой в узлах являются крупные шаровидные образования, сформированные плотно расположенными раковыми клетками, которые окружают сохранившиеся небольшие фрагменты лимфоидной ткани (рис. 3-г и 3-е). В центре таких структур наблюдается гибель лимфоцитов. Граница между лимфоцитами и клетками опухоли может быть размытой или достаточно четкой (рис. 3-д).

В активный период метастазирования клетки опухоли распространяются в жировой ткани, окружающей узел. Они располагаются вдоль сосудов и во всех соединительнотканых прослойках, включая наиболее тонкие. Здесь, как и в паренхиме лимфатического узла, раковые клетки плотными тяжами распределяются вдоль коллагеновых волокон. Нередко они сопровождаются лимфоцитами, которые в разных частях жировой ткани собираются группами или формируют узелки достаточно крупных размеров. Кроме того, в жировой ткани, как и в паренхиме органа, наблюдается образование шарообразных скоплений, сформированных раковыми клетками с лимфоцитами, расположен-

ными в центральной части (рис. 3-е). Обычно такие структуры располагаются вблизи ворот узла.

Другой формой распределения раковых клеток в лимфатических узлах является образование островков разных размеров, которые четко отграничиваются от окружающей ткани структурой, напоминающей капсулу (рис. 4-а и 4-б). В составе таких островков отмечается гибель раковых клеток, в результате которой островки могут принимать вид фолликулоподобных структур. В активной фазе метастазирования в паренхиме узлов выявляется большое количество резко расширенных сосудов микроциркуляторного звена.

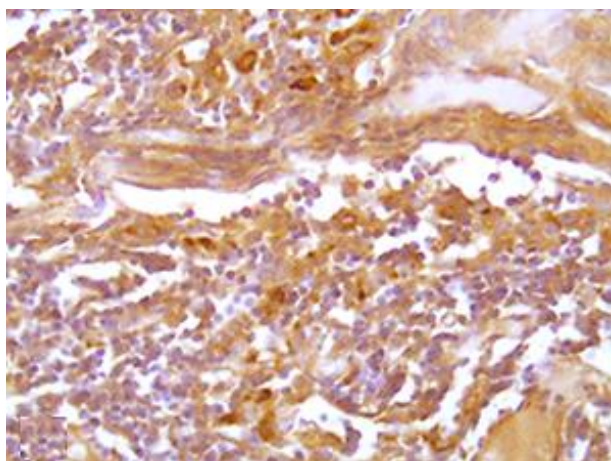


Рис. 1-а. Микрофото гистологического препарата. Опухолевые клетки в подмышечном лимфатическом узле в начальной стадии метастазирования. Окр.: иммуногистохимическая реакция с антителами к рецепторам эстрогена-α. Ув.: x200

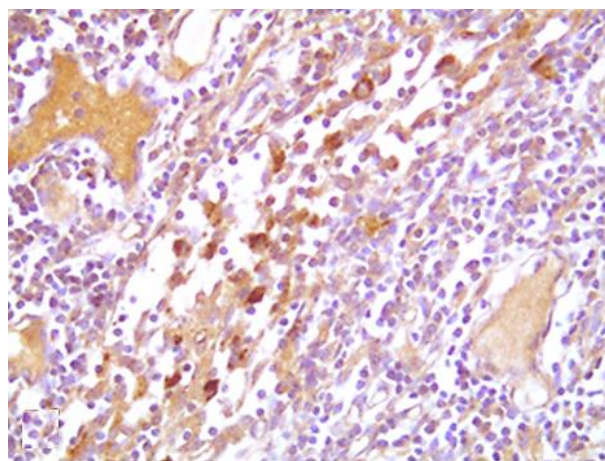
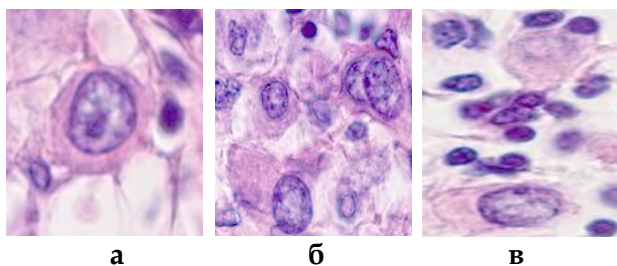


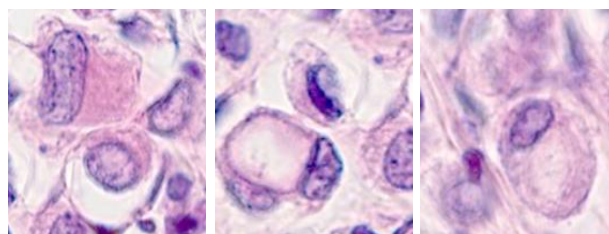
Рис. 1-б. Микрофото гистологического препарата. Опухолевые клетки в подмышечном лимфатическом узле в начальной стадии метастазирования. Окр.: иммуногистохимическая реакция с антителами к рецепторам эстрогена-α. Ув.: x200



а

б

в



г

д

е

Рис. 2. Микрофото гистологических препаратов. Полиморфизм опухолевых клеток в подмышечном лимфатическом узле при раке молочной железы: **а - б** - клетки в начальной стадии метастазирования; **в** - снижение тинкториальных свойств ядра и цитоплазмы опухолевой клетки при контакте с малыми лимфоцитами (показано стрелкой); **г** - клетки с вытянутыми ядрами; **д - е** - перстневидная форма опухолевых клеток. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x1500

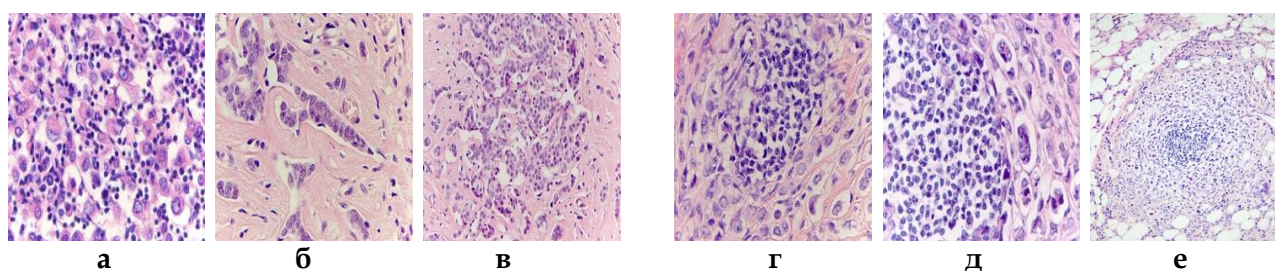


Рис. 3. Микрофото гистологических препаратов. Особенности распределения клеток опухоли в паренхиме подмышечного лимфатического узла при раке молочной железы: **а** – диффузная форма распределения клеток; **б** – образование клеточных тяжей; **в** – локальные скопления тяжей опухолевых клеток; **г** – лимфоциты в окружении раковых клеток; **д** – четкая граница разделения лимфоцитов и клеток опухоли; **е** – лимфоциты в окружении раковых клеток и жировой ткани, окружающей узел. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: а, г, д – х640; б – х400; в – х100; е – х320

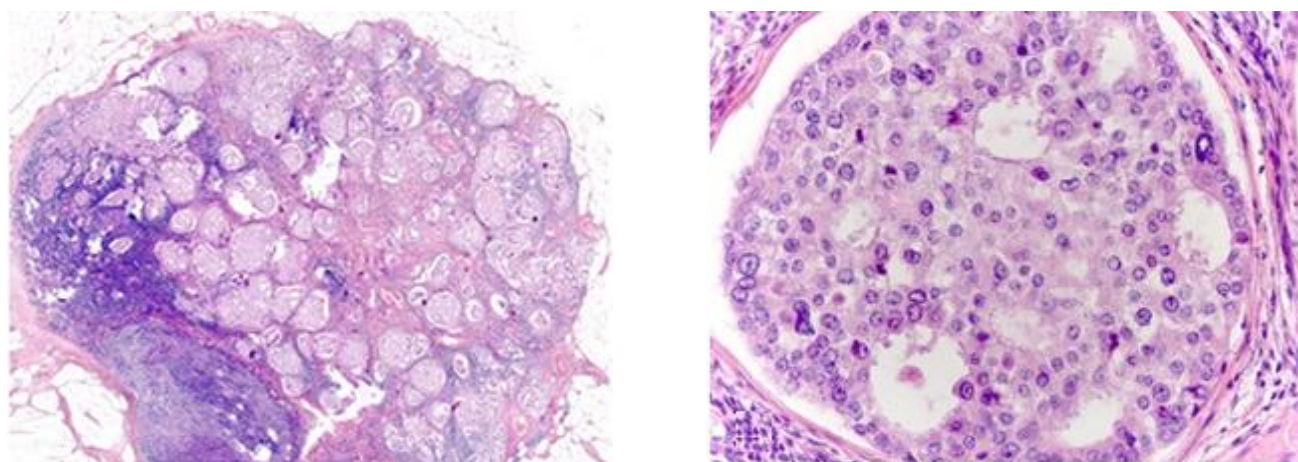


Рис. 4. Микрофото гистологических препаратов. Опухолевые клетки в паренхиме лимфатического узла при раке молочной железы: **а** – четкое разграничение опухоли от лимфоидной ткани узла; **б** – фрагмент рисунка 3-а: капсула, окружающая опухолевый узел и разной формы опухолевые клетки. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: а – х100; б – х640

Просветы крупных сосудов как кровеносных, так и лимфатических, в лимфатических узлах и жировой ткани также расширены, переполнены кровью. В просветах крупных вен наблюдаются гемолиз, сепарация эритроцитов, краевое стояние лейкоцитов, в венулах – миграция клеток в окружающую ткань. В жировой ткани встречаются небольшие кровоизлияния (диапедез). Приносящие и выносящие лимфатические сосуды резко расширены, переполнены лимфой. Местами сильное растяжение стенки лимфатического сосуда приводит к выпотеванию лимфы в окружающую ткань и развитию местного отека или появлению лимфоррагий. По ходу многих кровеносных и

лимфатических сосудов располагается большое количество опухолевых клеток.

Заключение. В результате исследования установлено, что рак молочной железы оказывает влияние на клеточный состав подмышечных лимфатических узлов еще до начала метастазирования, вызывая уменьшение количества лимфоцитов и увеличение числа клеток фибробластического ряда во всех структурных компонентах, кроме того, отмечается гипертрофия ретикулярных клеток, и усиление васкуляризации органа. Эти преобразования расцениваются как морфологическое проявление готовящейся «метастатической ниши». В метастазах рака молочной железы в подмышечных лимфатических узлах наблюдается полиморфизм опухо-

левых клеток. В начале метастазирования в лимфатический узел поступают опухолевые клетки с хорошо структурированным ядром и оксифильной цитоплазмой, обладающие пролиферативным потенциалом. В дальнейшем, по мере распространения опухолевых клеток в структурах паренхимы лимфатического узла, появляются клетки с признаками секреторной активности, а также клетки с признаками

деструкции. В активную фазу опухолевого процесса в лимфатических узлах усиливаются контакты опухолевых клеток с клетками фибробластического ряда и пучками коллагеновых волокон. Распределение опухолевых клеток в лимфатическом узле при раке молочной железы может быть диффузным, в виде тяжей и островков.

Литература References

1. Nikolaev AV. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya. 3-e izdanie. M.: GEOTAR-Media, 2019.- 736 s. In Russian
2. Kanwar N, Balde Z, Nair R et al. Heterogeneity of Circulating Tumor Cell-Associated Genomic Gains in Breast Cancer and Its Association with the Host Immune Response. *Cancer Res.* 2021;81(24):6196-6206. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1079>
3. Lyadov VK, Skrypnikova MA, Popova OP. Vydelenie tsirkuliruyushchikh v krovi opukholevykh kletok metodom «izolyatsii po razmeru» (ISET). *Voprosy onkologii.* 2014;60(5):548-552. In Russian
4. Yang Liu, Xuetao Cao. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell.* 2016;30:668-681. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.011>
5. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett.* 2007;253:180-204. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.12.014>
6. Ana Rita Lourenco, Yi Ba, Michael J Crowley et al. Differential contributions of pre- and post-ENT tumor cells in breast cancer metastasis. *Cancer Res.* 2020;80(2):163-169. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1427>
7. Puchinskaya MV. Epitelial'no-mezenkhimal'nyy perekhod v norme i patologii. *Arkhiv patologii.* 2015;77(1):75-83. In Russian
8. Yamashita N, Kufe D. Addiction of Cancer Stem Cells to MUC1-C in Triple-Negative Breast Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;23(15):8219. <https://doi.org/10.3390/ijms23158219>
9. Teresa M., Schroeder, Joyce A. MUC1 and metastatic cancer. *Cell Adhesion & Migration.* 2013;7(2):187-198. <https://doi.org/10.4161/cam.23131>
10. Deng, Junli, Wang Li, et al. The role of tumour-associated MUC1 in epithelial ovarian cancer metastasis and progression. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2013;32 (3):535-551. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9423-y>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122032100086-3

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

The study was performed within the framework of the state assignment № 122032100086-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ерофеева Людмила Михайловна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; профессор кафедры морфологии и патологии Московского медицинского университета РЕАВИЗ, Москва, Россия; **e-mail:** gystology@mail.ru

Мнихович Максим Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; доцент кафедры морфологии и патологии Московского медицинского университета РЕАВИЗ, Москва, Россия; **e-mail:** mnichmaxim@yandex.ru

Аминова Гульшат Гареевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; **e-mail:** Lab-funkanat@yandex.ru

Мхитаров Владимир Аршакович, кандидат биологи-

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyudmila M. Erofeeva, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; Professor of the Morphology and Pathology Department of the REAVIZ Moscow Medical Private University, Moscow, Russia; **e-mail:** gystology@mail.ru

Maksim V. Mnichovich, Candidate of Medical Sciences, Docent, Leading Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; Associate Professor of the Morphology and Pathology Department of the REAVIZ Moscow Medical Private University, Moscow, Russia; **e-mail:** mnichmaxim@yandex.ru

Gulshat G. Aminova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia; **e-mail:** Lab-funkanat@yandex.ru

Vladimir A. Mkhitarov, Candidate of Biological Sciences,

ческих наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;
e-mail: mkhitarov@mail.ru

Безуглова Татьяна Васильевна, кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе и старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; **e-mail:** bezuglovat@mail.ru

Гιοева Зарина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая центральной патологоанатомической лабораторией, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;
e-mail: gioeva_z@mail.ru

Leading Researcher of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of the Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;
e-mail: mkhitarov@mail.ru

Tatiana V. Bezuglova, Candidate of Biological Sciences, Deputy Director for Research and Senior Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;
e-mail: bezuglovat@mail.ru

Zarina V. Gioeva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;
e-mail: gioeva_z@mail.ru