

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-171-176

# Морфология регионарных лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе предстательной железы

В.В. Асташов<sup>1</sup>, А.А. Ломшаков<sup>2</sup>, Т.А. Цехмистренко<sup>1</sup>, О.Ф. Выхристюк<sup>1,3</sup>, М.В. Улога<sup>1</sup>,  
И.Ю. Бородин<sup>1</sup>, А.О. Толкачев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>2</sup>МУ «Поликлиника ФНПР», Москва, Россия

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** миграция опухолевых клеток в кровеносные и лимфатические сосуды представляет собой ключевой этап метастатического процесса при злокачественных новообразованиях. Причем наличие опухолевых клеток в лимфатических узлах является индикатором агрессивности рака, а гистопатологическая характеристика лимфатических узлов — одним из важных параметров для прогноза лечения и выживаемости пациента.

**Цель исследования:** оценить изменения в лимфатических узлах мышей при экспериментальном канцерогенезе в предстательной железе.

**Материал и методы:** исследование проведено на 3-месячных самцах мышей (n=30) линии СВА. Для создания модели злокачественного опухолевого роста в предстательной железе выполнена перевивка в паренхиму простаты разведенного клеточного штамма трансплантируемой аденокарциномы Эрлиха. Модель канцерогенеза простаты создали за 18 дней путем перевивки опухоли Эрлиха в ткань предстательной железы мышам (n=15; основная группа). Оставшиеся 15 мышей составили контрольную группу. Все манипуляции с животными проводились с соблюдением основных этических принципов. После выведения животных из эксперимента проводили морфологический анализ простаты и регионарных (тазовых) лимфатических узлов. Оценивали площадь и клеточный состав основных структурно-функциональных зон тазовых лимфатических узлов обеих групп животных.

**Результаты исследования:** исследование показало, что на фоне канцерогенеза простаты в тазовых лимфатических узлах изменяется клеточный состав. В основной группе животных количество иммунобластов достоверно преобладало в светлом центре вторичных лимфоидных узелков по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Увеличение количества иммунобластов почти в 2 раза у мышей экспериментальной группы свидетельствует об угнетении гуморального иммунитета при канцерогенезе простаты. Также у мышей основной группы уменьшалась площадь коркового вещества на 14,5% и увеличивалась площадь паракортикальной зоны на 28,4% по сравнению с контрольной группой исследования (p<0,05).

**Заключение:** первые метастазы рака предстательной железы появляются в регионарных лимфатических узлах. На 18-е сутки канцерогенеза предстательной железы структура регионарных лимфатических узлов претерпевает изменения: гиперплазия паракортикальной зоны, сокращение площади мозговых тяжей и мозгового вещества, уменьшение мозговых синусов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак простаты, канцерогенез, эксперимент, опухоль Эрлиха, лимфангиогенез, лимфатический узел, регионарные метастазы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Асташов В.В., Ломшаков А.А., Цехмистренко Т.А. и др. Морфология регионарных лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе предстательной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):171–176. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-171-176.

## Morphology of regional lymph nodes in experimental prostate carcinogenesis

V.V. Astashov<sup>1</sup>, A.A. Lomshakov<sup>2</sup>, T.A. Tsekhmistrenko<sup>1</sup>, O.F. Vykhristyuk<sup>1,3</sup>, M.V. Uloga<sup>1</sup>,  
I.Yu. Borodina<sup>1</sup>, A.O. Tolkahev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Polyclinic FNPR, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** the migration of tumor cells into blood and lymphatic vessels is a key stage of the metastatic process in malignant neoplasms. Moreover, the presence of tumor cells in the lymph nodes is an indicator of cancer aggressiveness, and the histopathological characteristics of the lymph nodes are one of the important parameters for the treatment prognosis and patient survival.

**Aim:** to evaluate changes in the lymph nodes of mice during experimental carcinogenesis in the prostate gland.

**Material and Methods:** the study was conducted on CBA inbred 3-month-old male mice ( $n=30$ ). To create a model of malignant tumor growth in the prostate gland, a diluted cell strain of transplantable Ehrlich ascites carcinoma was inoculated into the prostate parenchyma. A model of prostate carcinogenesis was created in 18 days by transplanting Ehrlich ascites carcinoma into prostate tissue in mice ( $n=15$ ; main group). The remaining 15 mice were in the control group. All manipulations with animals were carried out in compliance with the basic ethical principles. After the animals were removed from the experiment, a morphological analysis of the prostate and regional (pelvic) lymph nodes was performed. The area and cellular composition concerning the main structural and functional zones of the pelvic lymph nodes in both groups of animals were evaluated.

**Results:** this study showed that the cellular composition changed in the setting of prostate carcinogenesis in the pelvic lymph nodes. In the main group of animals, the number of immunoblasts significantly prevailed in the germinal center of secondary lymphoid nodules versus the control group ( $p<0,05$ ). An increase in immunoblasts by almost 2 times in mice (experimental group) indicated the inhibition of humoral immunity in prostate carcinogenesis. Also, in the main group, the area of the cortical substance decreased by 14.5% and the area of the paracortex increased by 28.4% versus the control group ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** the first metastases of prostate cancer appear in regional lymph nodes. On the 18th day of prostate carcinogenesis, the structure of regional lymph nodes undergoes changes: paracortical hyperplasia, a decrease in the area of medullary cords and medullary substance, a decrease in cerebral sinuses.

**KEYWORDS:** prostate cancer, carcinogenesis, experiment, Ehrlich ascites carcinoma, lymphangiogenesis, lymph node, regional metastases.

**FOR CITATION:** *Astashov V.V., Lomshakov A.A., Tsekhmistrenko T.A. et al. Morphology of regional lymph nodes in experimental prostate carcinogenesis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(4):171–176 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-171-176.*

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное заболевание мочеполового синуса у мужчин [1–4]. Ежегодно во всем мире выявляется более 890 000 новых случаев заболевших РПЖ [5]. Заболеваемость РПЖ возросла в последние десятилетия в основном за счет активного использования тестирования на простат-специфический антиген, хотя уровень смертности от этого заболевания остается относительно стабильным в течение этого периода времени [6–9]. Среди злокачественных заболеваний у мужчин РПЖ является второй причиной смерти пациентов онкологического профиля [3]. Каждый год в мире регистрируется более 258 000 смертей от этого заболевания [5].

Заболеваемость РПЖ напрямую коррелирует с возрастом пациентов [10]. Она резко возрастает среди мужчин в возрасте 50 лет и достигает пика у мужчин старше 80 лет [11, 12]. Отягощенный семейный анамнез существенно влияет на риск развития РПЖ. Объединенные оценки риска показывают, что если у мужчины есть один родственник первой степени родства (отец или брат) с диагнозом РПЖ, то относительный риск возникновения РПЖ у этого человека составляет 2,48 (95% ДИ 2,25–2,74), повышаясь до 4,39 (95% ДИ 2,61–7,39), если таких родственников два и больше [13].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что прогрессирование РПЖ зависит от ангиогенеза и лимфангиогенеза [14]. Клетки РПЖ экспрессируют индукторы ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерлейкин 8. Первые метастазы РПЖ появляются в регионарных лимфатических узлах, и количество метастазов в лимфатические узлы влияет на прогноз общей и безрецидивной выживаемости [15–18]. Метастазированию РПЖ в лимфатические узлы способствует лимфангиогенез [19]. Существуют исследования, где сообщается об ассоциации между экспрессией активаторов лимфангиогенеза, таких как VEGF-C, VEGF-D и VEGFR-3, и метастазированием в лимфатические узлы.

Вовлечение лимфатических узлов в процесс канцерогенеза, безусловно, является индикатором агрессивности многих видов рака у человека, а состояние лимфатических узлов представляет собой один из наиболее важных параметров для прогноза заболевания и терапевтических стратегий.

**Цель исследования:** оценить изменения в лимфатических узлах мышей при экспериментальном канцерогенезе в предстательной железе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания модели канцерогенеза предстательной железы использовали 3-месячных самцов мышей линии СВА. При работе с животными соблюдали 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 приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Все животные ( $n=30$ ) были разделены на 2 группы. В основную группу были включены мыши ( $n=15$ ) с созданной моделью канцерогенеза простаты. Контрольную группу составили интактные мыши ( $n=15$ ), с которыми манипуляции не проводились.

Для создания модели злокачественного опухолевого роста в предстательной железе мы выполнили перевивку в паренхиму простаты разведенного клеточного штамма трансплантируемой асцитной опухоли Эрлиха. Все манипуляции с животными проводили под наркозом. После перевивки опухоли все животные находились под наблюдением 18 дней. После окончания срока наблюдения животных обеих групп выводили из эксперимента. Извлекали предстательную железу и регионарные (тазовые) лимфатические узлы и фиксировали их в растворе по Теллесницкому. После стандартной гистологической проводки гистологические срезы окрашивали гематоксилином и азурином II-эозином. Световую микроскопию проводили на световых микроскопах: Leica (Германия) и МБС-10 (Россия).

При изучении гистологических срезов с помощью световой микроскопии оценивали следующие морфологические структуры лимфатических узлов тазовой области: капсула, краевой и мозговой синусы, лимфоидные узелки, корковое и мозговое вещество. Также рассчитывали относительную площадь коркового и мозгового вещества, подсчитывали абсолютное количество иммунобластов и лимфоцитов в лимфатических узлах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Описательная статистика данных проводилась с расчетом средних значений и среднеквадратичных отклонений  $M \pm \sigma$ . Для установления различий между группами использовали непараметрические критерии Краскела — Уоллиса (H) и Манна — Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мышей контрольной группы паренхима предстательной железы была представлена ацинусами, которые выстланы железистым эпителием, строма — соединительной тканью и гладкими миоцитами. У животных основной группы на момент окончания эксперимента мы наблюдали практически полное замещение железистой части простаты крупными атипичными клетками, в скудных участках стромы наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация, что подтверждает злокачественное перерождение железы у этой группы животных.

Сравнительная характеристика площади основных структурно-функциональных зон тазовых лимфатических узлов животных обеих групп представлена на рисунке 1. Мы выявили достоверные различия между экспериментальной и контрольной группами животных: средний показатель площади коркового вещества у мышей первой группы был  $35,18 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup> и достоверно отличался от среднего показателя во второй группе —  $30,1 \pm 0,83$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Площадь паракортикальной зоны и мозгового вещества у животных первой группы составила  $27,23 \pm 1,55$  мкм<sup>2</sup> и  $59,85 \pm 1,25$  мкм<sup>2</sup> против  $19,5 \pm 0,47$  мкм<sup>2</sup> и  $27,23 \pm 1,55$  мкм<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,05$ ).

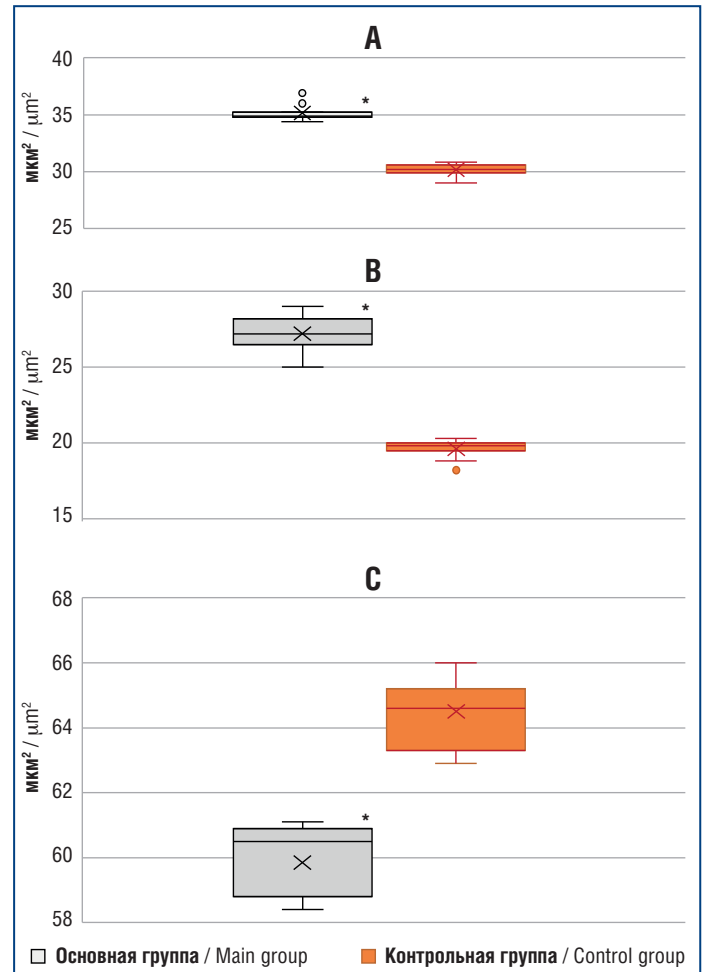
Через 2,5 нед. опухолевого роста в предстательной железе у мышей основной группы выявлена инфильтрация крупных атипичных клеток с выраженным полиморфизмом в регионарных (тазовых) лимфоузлах, особенно в области лимфатических капилляров краевого и мозгового синусов, что говорит о метастазах в регионарные лимфатические узлы (рис. 2).

Клеточный состав самих тазовых лимфатических узлов также отличался у мышей с моделью канцерогенеза и мышей контрольной группы (см. таблицу).

## ОБСУЖДЕНИЕ

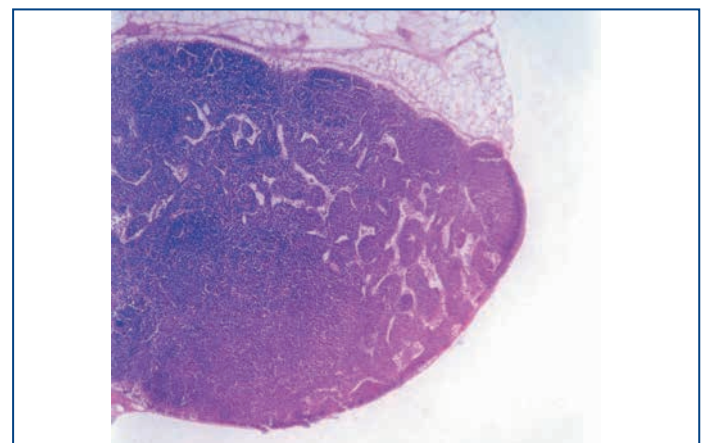
Миграция опухолевых клеток через стенку кровеносных и лимфатических сосудов представляет собой ключевой этап метастатического процесса при злокачественных новообразованиях. Выявление метастазов в лимфатических узлах указывает на неблагоприятный прогноз выживаемости для больных РПЖ [20]. Таким образом, выяснение лимфангиогенеза и механизма метастазирования в лимфатические узлы важно для понимания прогрессирования РПЖ, а также для разработки терапевтических вмешательств [21].

На протяжении десятилетий метастазирование через лимфатическую систему считалось пассивным процессом, в основном обусловленным естественным дренированием отслоившихся опухолевых клеток. Однако исследования последних лет показали, что опухолевые клетки и лимфатические сосуды активно взаимодействуют, что приводит к росту лимфатических сосудов (лимфангиогенезу). Это взаимодействие по-прежнему способ-



**Рис. 1.** Площадь коркового вещества (А), паракортикальной зоны (В) и мозгового вещества (С) тазовых лимфатических узлов исследуемых животных (\*  $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** The area of the cortical substance (A), the paracortical zone (B) and the medullary substance (C) of the pelvic lymph nodes in the studied animals (\*  $p < 0,05$ )



**Рис. 2.** Тазовый лимфатический узел животного основной группы наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 10$ .

Выраженная инфильтрация атипичными клетками коркового вещества и паракортикальной зоны. Мозговое вещество не визуализируется

**Fig. 2.** Animal pelvic lymph node of the main group. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 10$ . Significant infiltration by atypical cells of the cortical substance and paracortex. The medullary substance is not visualized



**Таблица.** Количественные показатели клеточного состава в различных структурно-функциональных зонах тазовых лимфоузлов обеих групп животных**Table.** Quantitative indicators of cellular composition in various structural and functional areas of pelvic lymph nodes in both animal groups

Группа животных Animal group	Структурно-функциональные зоны тазовых лимфоузлов Structural and functional areas of pelvic lymph nodes	Количество клеток в 1 мкм <sup>2</sup> Number of cells in 1 μm <sup>2</sup>		
		иммунобласты immunoblasts	малые лимфоциты small lymphocytes	средние лимфоциты average lymphocytes
Основная / Main	Светлый центр вторичных лимфоидных узлов Germinal center of secondary lymphoid nodules	11,6±0,54*	56,6±1,19*	19,8±0,71*
	Мозговые тяжи / Medullary cords	8,71±0,43*	27,6±1,05*	21,1±0,79**
	Мозговые синусы / Cerebral sinuses	2,93±0,23*	23,0±0,8	10,1±0,72*
Контрольная / Control	Светлый центр вторичных лимфоидных узлов Germinal center of secondary lymphoid nodules	7,8±0,36	64,5±0,75	18,11±0,55
	Мозговые тяжи / Medullary cords	1,98±0,18	34,0±0,72	6,55±0,27
	Мозговые синусы / Cerebral sinuses	1,96±0,14	23,04±1,1	5,12±0,36

**Примечание.** Статистическая значимость различий между группами: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .**Note.** Statistical significance of differences between groups: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

ствует доступу и последующему транспорту опухолевых клеток через лимфатические сосуды в проксимальные лимфатические узлы [22]. L. Oliveira-Ferrer et al. [23] в своем исследовании установили отрицательную корреляцию экспрессии фактора роста сосудов (VEGF-C) и лимфангиогенеза с результатами лечения пациентов со злокачественным новообразованием. Таким образом, считается, что индуцированный опухолью лимфангиогенез способствует метастазированию за счет увеличения вероятности проникновения раковых клеток во вновь образованные лимфатические капилляры. В настоящее время известно, что вещества, введенные в одну долю предстательной железы, распространяются билатерально и в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон [24]. В исследовании C.N. Qian et al. [25] показано, что количество лимфатических узлов с метастазами значимо коррелировало с массой первичной опухоли ( $p=0,03$ ) с коэффициентом корреляции 0,454.

По данным K. Stromvall et al. [24], у животных с канцерогенезом предстательной железы первые метастазы в регионарные лимфоузлы появлялись уже на 14-й день. Авторы заметили, что у животных с опухолью предстательной железы пролиферирующие и атипичные клетки были и в лимфатических фолликулах, и в парафолликулярной области, и в мозговом веществе. Увеличение массы лимфатических узлов и усиление клеточной пролиферации в них сопровождалось экспрессией фактора пролиферации Ki-67 [24]. Наше исследование показало, что на 18-й день канцерогенеза простаты тазовые лимфатические узлы у животных основной группы были изменены за счет уменьшения площади коркового вещества на 14,5% и увеличения площади паракортикальной зоны на 28,4% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

В стадировании РПЖ в первую очередь учитывают наличие лимфатических узлов, их анатомическое расположение, количество, размеры и структуру. Выявленные «положительные» лимфоузлы указывают на риск биохимического рецидива заболевания. Исследование механизмов метастазирования и лимфангиогенеза имеет огромное значение в прогнозе выживаемости пациентов с РПЖ [26]. Так, J.L. Voormans et al. [27] изучали гистопатологиче-

ские характеристики метастазов в лимфатические узлы при РПЖ и сроки выживаемости пациентов. Медиана общего наблюдения за пациентами, включенными в это исследование, составила 77,5 мес. При однофакторном анализе авторы выявили отрицательную корреляцию выживаемости пациентов с дифференцировкой опухоли в лимфатических узлах по Глисону  $>7$  (отношение рисков (ОР) 2,4;  $p < 0,001$ ), диаметром лимфатического узла (с метастазом)  $>3$  мм (ОР 2,2;  $p=0,025$ ), наличием метастазов в двух и более лимфатических узлах (ОР 2,0;  $p=0,003$ ) и экстранодальным ростом опухоли в одном лимфатическом узле и более (ОР 1,9;  $p=0,014$ ). Многофакторный анализ показал, что только сумма баллов по Глисону в лимфатическом узле и диаметр самого большого метастаза являются независимыми предикторами выживаемости пациента с РПЖ (ОР 1,8;  $p=0,021$  и ОР 2,2;  $p=0,046$  соответственно) [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее экспериментальное исследование показало, что перевивка опухоли Эрлиха позволяет создать модель злокачественного перерождения предстательной железы у экспериментальных животных через 2,5 нед. В основном первые метастазы РПЖ появляются в регионарных лимфатических узлах. На 18-е сутки канцерогенеза предстательной железы структура регионарных лимфатических узлов претерпевает изменения: появляется паракортикальная гиперплазия, снижается площадь мозговых тяжей и мозгового вещества, отмечается уменьшение мозговых синусов. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным критерием распространенности РПЖ, позволяющим прогнозировать течение злокачественного процесса.

## Литература

- Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F. et al. Immunohistochemical Evaluation of PARP and Caspase-3 as Prognostic Markers in Prostate Carcinomas. Clin Med Res. 2021;19(4):183–191. DOI: 10.3121/cm.2021.1607.
- Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1813. DOI: 10.3390/ijms20081813.

3. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Скрининг рака предстательной железы на основе многофакторного анализа. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2014;4(16):38–42.
4. Крашенинников А.А., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики. Южно-Российский онкологический журнал. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):60–68. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-5.
5. Ramalingam S., Ramamurthy V.P., Njar V.C.O. Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;166:16–27. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.006.
6. 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.
7. Merriell S.W.D., Funston G., Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. Adv Ther. 2018;35(9):1285–1294. DOI: 10.1007/s12325-018-0766-1.
8. 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.
9. Абоян И.А., Федотова Е.Н., Шевченко А.Н. и др. Современные биомаркеры рака предстательной железы. Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):96–108. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10.
10. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;1(25):60–67.
11. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119–1134. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
12. 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.
13. Telang J.M., Lane B.R., Cher M.L. et al. Prostate cancer family history and eligibility for active surveillance: a systematic review of the literature. BJU Int. 2017;120(4):464–467. DOI: 10.1111/bju.13862.
14. Nassar Z.D., Moon H., Duong T. et al. PTRF/Cavin-1 decreases prostate cancer angiogenesis and lymphangiogenesis. Oncotarget. 2013;4(10):1844–1855. DOI: 10.18632/oncotarget.1300.
15. Cai T., Nesi G., Tinacci G. Clinical importance of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. J Surg Res. 2011;167:267–272. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.004.
16. Wu P.Y., Lin Y.C., Huang Y.L. et al. Mechanisms of Lysophosphatidic Acid-Mediated Lymphangiogenesis in Prostate Cancer. Cancers. 2018;10(11):413. DOI: 10.3390/cancers10110413.
17. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
18. Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. Cancer Res. 2005;65(21):9789–9798. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0901.
19. Chen J.J., Zhu Z.S., Zhu Y.Y., Shi H.Q. Applied anatomy of pelvic lymph nodes and its clinical significance for prostate cancer: a single-center cadaveric study. BMC Cancer. 2020;20(1):330. DOI: 10.1186/s12885-020-06833-1.
20. Zarzour J.G., Galgano S., McConathy J. et al. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. World J Radiol. 2017;9(10):389–399. DOI: 10.4329/wjrv.v9.i10.389.
21. Sprute K., Kramer V., Koerber S.A. et al. Diagnostic Accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2021;62(2):208–213. DOI: 10.2967/jnumed.120.246363.
22. Stachura J., Wachowska M., Kilarski W.W. et al. The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development. Oncoimmunology. 2016;5:e1182278. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1182278.
23. Oliveira-Ferrer L., Milde-Langosch K., Eylmann K. et al. Mechanisms of Tumor-Lymphatic Interactions in Invasive Breast and Prostate Carcinoma. Int J Mol Sci. 2020;21(2):602. DOI: 10.3390/ijms21020602.
24. Stromvall K., Lundholm M., Thysell E. et al. Highly aggressive rat prostate tumors rapidly precondition regional lymph nodes for subsequent metastatic growth. PLOS One. 2017;12(10):e0187086. DOI: 10.1371/journal.pone.0187086.
25. Qian C.N., Takahashi M., Kahnoski R.J., Teh B.T. Effect of sildenafil citrate on an orthotopic prostate cancer growth and metastasis model. J Urol. 2003;170(3):994–997. DOI: 10.1097/01.ju.0000080321.99119.df.
26. Datta K., Muders M., Zhang H.Y., Tindall D.J. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. Future Oncol. 2010;6(5):823–836. DOI: 10.2217/FON.10.33.
27. Boormans J.L., Wildhagen M.F., Bangma C.H. et al. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. BJU Int. 2008;102(11):1589–1593. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07904.x.

## References

- Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F. et al. Immunohistochemical Evaluation of PARP and Caspase-3 as Prognostic Markers in Prostate Carcinomas. Clin Med Res. 2021;19(4):183–191. DOI: 10.3121/cmr.2021.1607.
- Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1813. DOI: 10.3390/ijms20081813.
- Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G., Tolkahev A.O. Prostate cancer screening based on multivariate analysis. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2014;4(16):38–42 (in Russ.).
- Krashennnikov A.A., Nyushko K.M., Vorobev N.V. et al. Adenosquamous cell cancer of the prostate: a clinical case. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):60–68 (in Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-5.
- Ramalingam S., Ramamurthy V.P., Njar V.C.O. Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;166:16–27. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.006.
- Kostin A.A., Asratov A.T., Kulchenko N.G., Tolkahev A.O. Prediction of prostate cancer by the general discriminant analysis models. RUDN Journal of Medicine. 2015;3:67–74 (in Russ.).
- Merriell S.W.D., Funston G., Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. Adv Ther. 2018;35(9):1285–1294. DOI: 10.1007/s12325-018-0766-1.
- Kulchenko N.G., Tolkahev A.O. Prostate cancer in the 21st century: a literature review. Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2017;6(30):106–113 (in Russ.).
- Aboian I.A., Fedotova E.N., Shevchenko A.N. et al. Current biomarkers of prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2021;8(4):96–108 (in Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10.
- Kostin A.A., Kulchenko N.G., Tolkahev A.O. Forecasting the development of cancer of prostate. Multidisciplinary approach. Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2017;1(25):60–67 (in Russ.).
- Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119–1134. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
- Kostin A.A., Kulchenko N.G., Tolkahev A.O. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. RUDN Journal of Medicine. 2016;4:68–76 (in Russ.).
- Telang J.M., Lane B.R., Cher M.L. et al. Prostate cancer family history and eligibility for active surveillance: a systematic review of the literature. BJU Int. 2017;120(4):464–467. DOI: 10.1111/bju.13862.
- Nassar Z.D., Moon H., Duong T. et al. PTRF/Cavin-1 decreases prostate cancer angiogenesis and lymphangiogenesis. Oncotarget. 2013;4(10):1844–1855. DOI: 10.18632/oncotarget.1300.
- Cai T., Nesi G., Tinacci G. Clinical importance of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. J Surg Res. 2011;167:267–272. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.004.
- Wu P.Y., Lin Y.C., Huang Y.L. et al. Mechanisms of Lysophosphatidic Acid-Mediated Lymphangiogenesis in Prostate Cancer. Cancers. 2018;10(11):413. DOI: 10.3390/cancers10110413.
- Gromov A.I., Buirov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).
- Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. Cancer Res. 2005;65(21):9789–9798. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0901.



19. Chen J.J., Zhu Z.S., Zhu Y.Y., Shi H.Q. Applied anatomy of pelvic lymph nodes and its clinical significance for prostate cancer: a single-center cadaveric study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):330. DOI: 10.1186/s12885-020-06833-1.
20. Zarzour J.G., Galgano S., McConathy J. et al. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World J Radiol*. 2017;9(10):389–399. DOI: 10.4329/wjr.v9.i10.389.
21. Sprute K., Kramer V., Koerber S.A. et al. Diagnostic Accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. *J Nucl Med*. 2021;62(2):208–213. DOI: 10.2967/jnumed.120.246363.
22. Stachura J., Wachowska M., Kilarski W.W. et al. The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1182278. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1182278.
23. Oliveira-Ferrer L., Milde-Langosch K., Eylmann K. et al. Mechanisms of Tumor-Lymphatic Interactions in Invasive Breast and Prostate Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):602. DOI: 10.3390/ijms21020602.
24. Stromvall K., Lundholm M., Thysell E. et al. Highly aggressive rat prostate tumors rapidly precondition regional lymph nodes for subsequent metastatic growth. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187086. DOI: 10.1371/journal.pone.0187086.
25. Qian C.N., Takahashi M., Kahnoski R.J., Teh B.T. Effect of sildenafil citrate on an orthotopic prostate cancer growth and metastasis model. *J Urol*. 2003;170(3):994–997. DOI: 10.1097/01.ju.0000080321.99119.df.
26. Datta K., Muders M., Zhang H.Y., Tindall D.J. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. *Future Oncol*. 2010;6(5):823–836. DOI: 10.2217/FON.10.33.
27. Boormans J.L., Wildhagen M.F., Bangma C.H. et al. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102(11):1589–1593. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07904.x.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Асташов Вадим Васильевич** — д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0003-2846-1944.

**Ломшаков Андрей Александрович** — к.м.н., врач-уролог МУ «Поликлиника ФНПР»; 119334, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 37; ORCID iD 0000-0001-5831-5409.

**Цехмистренко Татьяна Александровна** — д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0003-2130-9405.

**Выхристюк Ольга Филипповна** — д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; профессор кафедры педиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0352-9642.

**Улога Михаил Васильевич** — ассистент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0002-1274-8310.

**Бородина Инна Юрьевна** — ассистент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198,

Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0002-8640-1379.

**Толкачев Александр Олегович** — м.н.с. отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID iD 0000-0002-8630-6072.

**Контактная информация:** Асташов Вадим Васильевич, e-mail: vastashov3@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 28.01.2022.**

**Получила после рецензирования 22.02.2022.**

**Принята в печать 22.03.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vadim V. Astashov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2846-1944.

**Andrey A. Lomshakov** — C. Sc. (Med.), urologist of Polyclinic FNPR; 37 Leninsky Ave., Moscow, 119334, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5831-5409.

**Tatiana A. Tsekhmistrenko** — Dr. Sc. (Bio.), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2130-9405.

**Olga F. Vyhristyuk** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Evidence-based Medicine, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics, Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0352-9642.

**Mikhail V. Uloga** — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1274-8310.

**Inna Yu. Borodina** — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8640-1379.

**Alexander O. Tolkahev** — Junior Fellow of the Department of Oncology, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8630-6072.

**Contact information:** Vadim V. Astashov, e-mail: vastashov3@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 28.01.2022.**

**Revised 22.02.2022.**

**Accepted 22.03.2022.**