

5.4. Лимфатический узел при опухолевом росте.

Н.П.Бгатова

Лимфатические узлы являются основными гомеостатирующими органами внутренней среды организма [1]. В связи с тем, что их структурно-функциональный ответ на средовые влияния носит черты общей стереотипии, морфо-функциональный статус лимфатических узлов может быть маркером средового прессинга на лимфатическую систему [1, 2]. В современной концепции лимфатического региона также большое прогностическое значение для определения состояния дренируемого им органа отводится структурно-функциональному состоянию лимфатического узла [3, 4].

Статус регионарного лимфатического узла имеет диагностическое значение и для определения интенсивности злокачественного роста, так, как метастазирование опухоли к регионарным лимфатическим узлам представляет собой первый шаг распространения опухоли большинства раковых образований [5].

Одним из важных прогностических факторов метастазирования опухоли признан статус "сторожевого" лимфатического узла (Sentinel Lymph Node - SLN) [6-11]. Концепция "сторожевого" лимфатического узла разработана Morton et al. [12]. Основанием для SLN [12] послужили данные о том, что отток лимфы от первичной меланомы по направлению к регионарным лимфатическим узлам всегда идет через первый на этом пути лимфатический узел (или несколько узлов) (рис. 1).

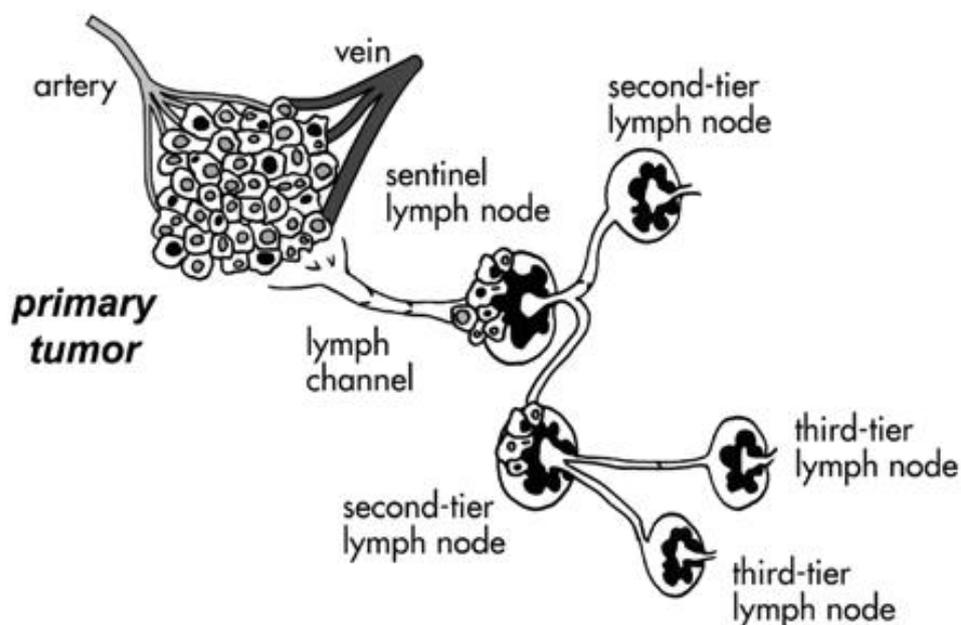


Рис. 1. Схематичная концептуализация сторожевого лимфатического узла. Первый узел дренирует первичную опухоль. Последующие группы лимфатических узлов получают лимфу и возможно опухолевые клетки от сторожевого лимфатического узла (Mariani G. et al., 2001) [13].

Для визуализации "сторожевого" узла применяется ультразвуковое исследование, предоперационная лимфосцинтиграфия (подкожное введение коллоидной взвеси сульфата ^{99m}Tc с последующей визуализацией лимфоузлов при помощи портативного гамма-детектора) и, непосредственно в момент биопсии, используются специальные красители. Лучшими из них оказались patent blue-V (Laboratoire Guerbert, France) и usosulfan blue (1% in aqueous solution, Zenith Parcenterals, Rosemont, III). Примерно через 5 мин после подкожного введения вокруг раны после иссечения первичной опухоли препарат с током лимфы достигает зоны регионарных лимфатических узлов, при этом, сначала накапливаясь в "сторожевом" лимфоузле, который удаляется из небольшого разреза. Рутинное гистологическое исследование удаленного препарата дополняется проведением иммуногистохимического исследования (рис. 2). Если в данном лимфатическом узле обнаруживаются микрометастазы меланомы, то больному производится выборочная регионарная лимфодиссекция щадящего объема в зоне регионарного метастазирования или стандартная лимфаденэктомия [14,15]. По данным D. Morton [12], при отрицательных данных гистологического исследования "сторожевого" узла можно с большой степенью надежности говорить об отсутствии метастазов в других лимфатических узлах, и, следовательно, необходимость в профилактической лимфаденэктомии отпадает. Лечебная лимфаденэктомия в этом случае проводится только при гистологическом и иммуно-гистохимическом обнаружении метастазов опухоли в удаленных лимфоузлах [7-10].

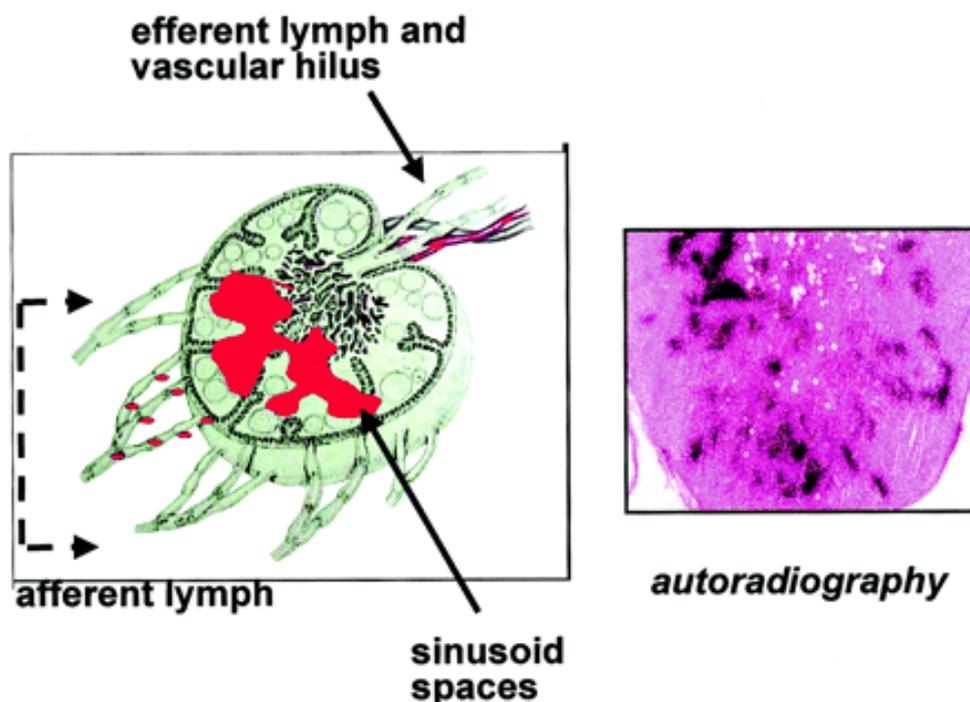


Рис. 2. Визуализация «сторожевого» лимфатического узла при введении коллоидной взвеси сульфата ^{99m}Tc и авторадииграфии (Mariani G. et al., 2001) .

В качестве маркера сторожевого лимфатического узла применяют частицы углерода [16]. Поскольку SLN получает лимфу от первичной опухоли, то, по мнению авторов [16], использование инертного маркера, типа углерода может указать, какая часть этого узла является наиболее вероятным участком метастазирования клетками опухоли. Было показано, что частицы углерода, введенные с синим красителем, накапливаются исключительно в подкапсульном синусе и в лимфоидной ткани в области вхождения афферентного лимфатического сосуда в SLN (рис. 3). Однако данная метка не может быть применена, если пациент имеет постоянную татуировку, расположенную по ходу лимфатического дренажа, потому что частицы углерода от татуировки часто мигрируют к регионарным лимфатическим узлам [16].

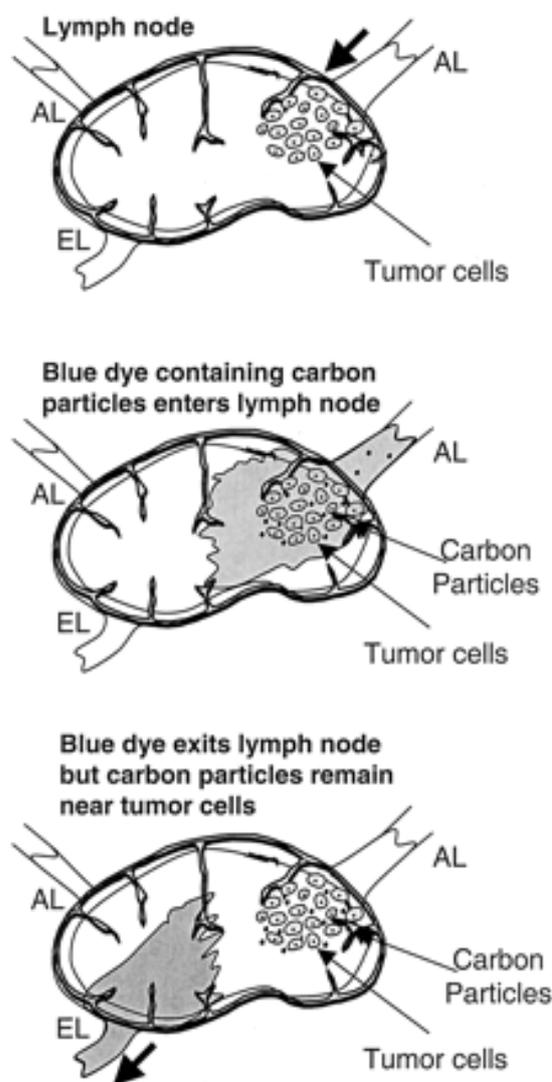


Рис. 3. Пути перемещения синего красителя, содержащего частицы углерода. Краситель проходит через узел, а частицы углерода депонируются в области вхождения афферентного лимфатического сосуда (AL). Присутствие этих углеродных частиц подтверждает статус сторожевого лимфатического узла и идентифицирует наиболее вероятную область в пределах узла для накопления опухолевых клеток. EL – выносящий лимфатический сосуд (Cochran A.J. et al., 2004)

Однако, исходя из данных литературы, концепция «сторожевого» лимфатического узла не во всех случаях может быть использована для прогноза процесса метастазирования [17].

Группа авторов [17], в своей работе продемонстрировала анатомическое обоснование возможных путей метастазирования опухоли. Эти метастазы, по мнению авторов, могли осуществляться перемещением клеток опухоли через коллатеральные сосуды или сосудистый ствол, который обходит один или более узлов лимфатического бассейна (рис. 3).

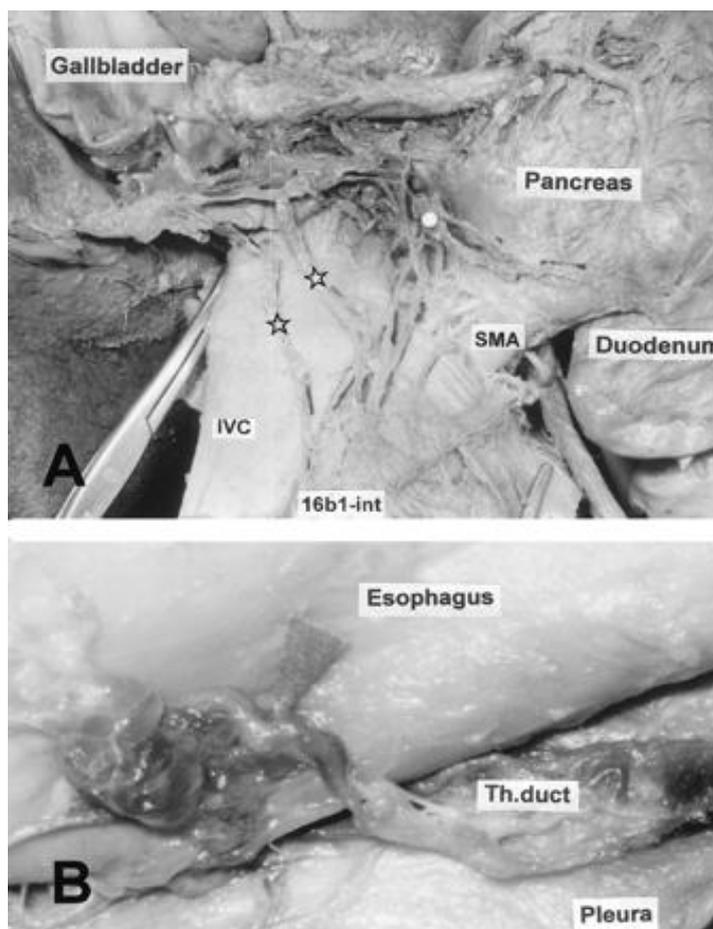


Рис. 4. Коллатеральные лимфатические сосуды потенциально могут быть путями метастазирования (Murakami G. et al., 2004).

В тоже время этими авторами [17] было отмечено, что гистология и клеточный состав лимфатических узлов может значительно изменяться в возрастном аспекте [18], что не учитывается хирургами. Так Hoshi H. et al. [19] описали регион-специфичные различия в структуре лимфатических узлов в постнатальном периоде у мышей. При изучении лимфатических узлов кролика, Fisher B., Fisher E.R. [20] экспериментально продемонстрировали, что способность к фильтрации отдельного узла ограничена и что для его оптимальной функции требуются последовательно выстраиваемые узлы. В работе Sainte-

Marie G. et al. [21] показано, что "промежутки" поверхностной коры могут обеспечить быстрый шунт для тока лимфы от подкапсульного синуса к мозговому синусу в лимфатических узлах крысы (рис. 4А). По мнению авторов [17], «промежутки» поверхностной коры могут существенно ухудшать узловую фильтрацию.

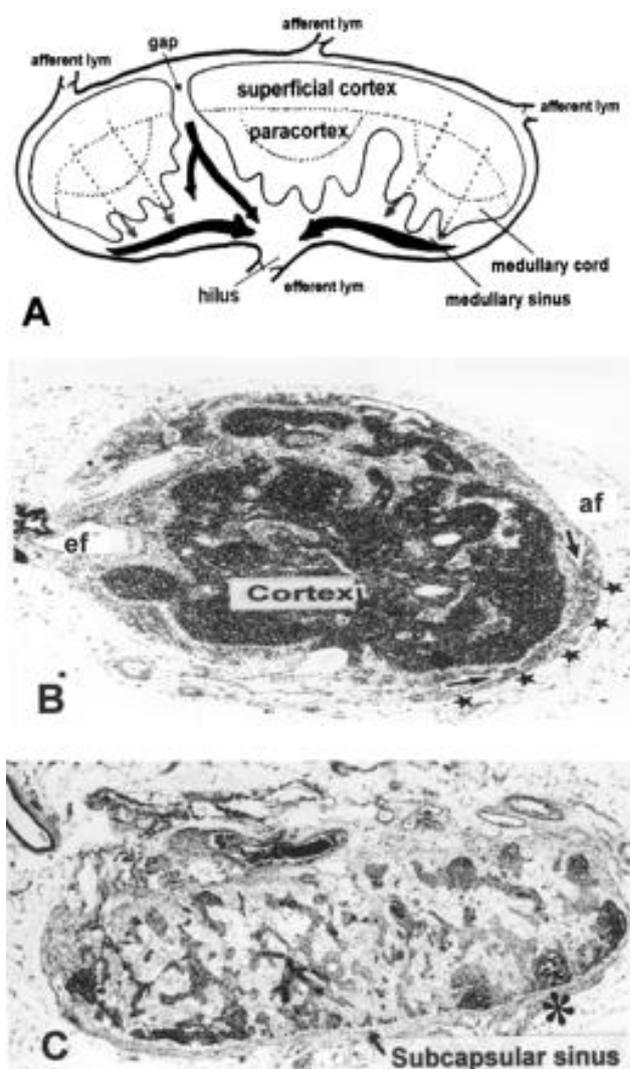


Рис. 5. «Промежутки» в корковой зоне лимфатического узла и атрофичные узлы

(А) Архитектура лимфатических узлов. Введенные чернила в афферентный сосуд быстро проходят через «промежуток» в поверхностной коре к мозговому синусу (В). Маленькие узлы с полностью измененной гистологической конфигурацией (С). В этом узле, незначительно развитый мозговой синус (стрелки) окружен подкапсульным синусом (звезды) (С). Небольшое развитие коры в узле. Узел содержит очень небольшое количество лимфоцитов. Фолликул, вероятно, содержит герминативный центр (звездочка), но может быть и артефактом (Murakami G. et al., 2004).

Для доказательства того, что гипотеза сторожевого лимфатического узла не всегда работает, было проведено исследование лимфатических узлов различной локализации от

трупов пожилых людей [17].

Было обследовано 419 лимфатических узлов (40 затылочных, 14 подмышечных, 154 грудных, 205 брюшных и тазовых, 6 паховых) от 27 трупов (12 японских мужчин и 15 японских женщин, в возрасте 72 - 95 лет). При взятии материала по возможности были маркированы выносящие сосуды каждого узла частицами углерода. Эти трупы не несли никаких макроскопически определяемых опухолей. Кроме того, было взято для исследования 150 лимфатических узлов от трупов 9 белых американских мужчин и 6 белых американских женщин, в возрасте 68 – 93 лет, которые использовали в качестве группы сравнения [17].

В результате проведенного исследования была выявлена специфичность архитектуры мелких лимфатических узлов. Из 419 узлов от японской группы, 12 узлов были меньше чем 3 мм в максимальном диаметре. Эти узлы имели расположенную в центре кору. Подкапсульный синус был отделен от мозгового синуса и располагался с наружи (рис. 4В). В 18 средостенных и легочных узлах и 12 узлах, расположенных в области кишечника (рис. 2С), поверхностная кора была более тонкой, чем максимальный диаметр фолликула. В этих узлах хорошо выявлялись промежутки коры. В то же время паракортикальную зону часто было трудно выделить [17].

Среди причин нарушения структуры и опустошения лимфатических узлов отмечали их жировое перерождение и фиброз. Инфильтрация жировой ткани в мозговой синус была обнаружена в 5 затылочных узлах, 3-х узлах около артерии левого желудочка и 1-м паховом узле. У пожилых белых американцев, жировому замещению редко подвергалась большая часть узла. А у пожилых японцев в парааортальной области вместо узлов, иногда идентифицировали капсулу, заполненную жировой тканью.

Фиброз был обнаружен в 12-ти средостенных и легочных узлах (72 из 154) и, особенно, в тазовые узлах, хотя степень этого процесса была различной. В средостенных лимфатических узлах фиброзирование отмечали в мозговом синусе, оно было представлено тонкими фибриллами коллагена (40 - 50 нм в диаметре, по данным электронной микроскопии). Напротив, фиброз тазовых узлов был представлен толстыми фибриллами (100 - 150 нм), которые ветвились и распространялись по периваскулярным пространствам в коре (рис. 5А). Этот тип фиброзирования иногда отмечали в брюшных и подмышечных лимфатических узлах. Экземпляры узлов от пожилых белых американцев также часто имели структурные признаки обширного фиброза в этих зонах. Фиброз в средостенных узлах обычно ограничивался 20 % от размера узла, но восемь узлов вокруг трахеи имели более значительное фиброзирование, занимающее больше чем 50 % от объема органа. Двенадцать

из 46 тазовых узлов от пожилых японцев демонстрировали фиброз, составляющий от 20 до 40 % от объема коры.

Из 154 грудных узлов, 98 средостенных и легочных узлов были заполнены макрофагами с частицами угля, и макрофагами, которые были CD68, но не содержали углерода. Накопление углерода иногда определяли в корковых зонах и в синусах (рис. 5B). Накопление угольных частиц хорошо выявлялось в экземплярах от пожилых японцев, которые, по-видимому, были курильщиками. Напротив, почти "белые" средостенные и легочные узлы были найдены у пяти из 10 некурящих пожилых белых американцев.

Первичные фолликулы были всегда опознаваемы, даже в маленьких или почти опустошенных лимфатических узлах. Их диаметр составлял от 150 до 250 мкм. Большие первичные фолликулы были найдены в тазовых узлах, а маленькие фолликулы определялись в узлах, локализованных в области желудка и пищевода.

Множественные вторичные фолликулы были отмечены в 25 из 154 средостенных узлов и 12 из 252 брюшных и тазовых узлов. Все 12 брюшных и тазовых узлов с вторичными фолликулами были от 2 трупов. Вторичный фолликул был обычно большего размера, чем первичный фолликул и его максимальный диаметр составлял 200 - 370 мкм. Кора и мозговые тяжи обычно занимали 70 - 80 % от объема лимфатического узла. Вариации между индивидуумами были очевидны. Авторами были обнаружены регион-специфичные различия. Легочные узлы обычно имели небольшую величину коры (почти 30 %), тогда как затылочные, подмышечные, и верхние средостенные узлы имели тенденцию к большему размеру корковой зоны. Было замечено, что кора затылочных узлов была значительно ($P < .01$) больше в экземплярах от пожилых белых американцев (64.7 ± 9.4 %), чем у пожилых японцев (55.9 ± 20.4 %).

«Промежутки» в коре (рис. 4A) были найдены в почти каждом узле, исследованном на серийных срезах. Однако, затылочные, подмышечные, и паховые узлы (то есть, соматические узлы) имели толстую поверхностную кору с немногими «промежутками». Наоборот, половина грудных узлов и одной трети брюшных и тазовых узлов имела тонкий слой коры с «промежутками» (один - три «промежутка» в случайным образом выбранных срезах). Кроме того, другая треть брюшных и тазовых узлов имела архитектуру коры, подобную «острову», характеризующуюся многократными «промежутками» в каждом срезе узла. Этот, подобный «острову» образец, был особенно представлен в парааортальных узлах (рис. 6A).

В узлах с архитектурой, подобной «острову», поверхностная кора была фрагментирована, в то время как мозговые тяжи были очень хорошо развиты. Области

локализации В-лимфоцитов часто были расположены глубоко в "острове", так же как и в поверхностной фрагментированной коре (рис. 6А). В половине случаев в лимфатических узлах со структурой, подобной «острову», волокнистая соединительная ткань занимала почти весь объем синуса.

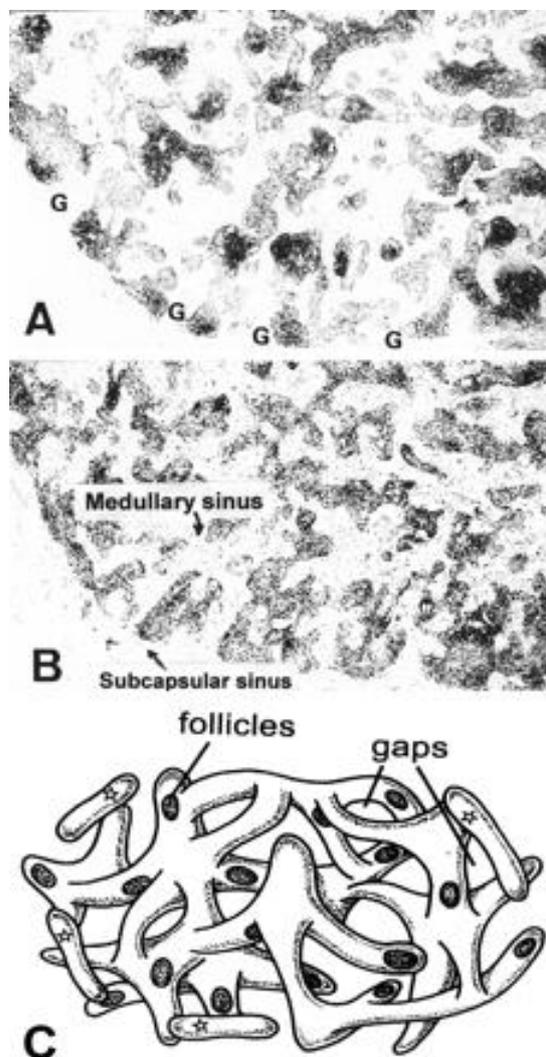


Рис. 6. Лимфатические узлы с архитектурой, подобной «острову».

Иммуногистохимические маркирования CD20-лимфоцитов (А) и CD3-лимфоцитов (В) имеют почти сходные характеристики. Локализация В и Т лимфоцитов сходна в большинстве корковых областей. Зона В-лимфоцитов расположена глубоко в среднем брюшном парааортальном узле. Обильные корковые «промежутки» (G) видны в подкапсульном синусе (С). В этом схематическом представлении, трехмерная конфигурация синусов и тяжей определяется как подобный «острову» образец. Большинство корковых тяжей связываются с другими тяжами, но имеют место и отдельные независимые, несвязанные «острова» (отмечены звездочками) (Murakami G. et al., 2004).

В зависимости от степени фиброза синуса, распределение макрофагов менялось от

диффузного типа, до их локализации вокруг коры, расположенной подобно «островам» (рис. 7). Лимфатические узлы, с подобной «острову» архитектурой коры иногда наблюдали в затылочных и верхних грудных узлах.

Полученные авторами данные исследования структуры лимфатических узлов от трупов пожилых людей свидетельствуют, что корковый щит по афферентной стороне узлов может быть неполон из-за «промежутков» в тонкой поверхностной коре, особенно в грудных и брюшных висцеральных узлах. По-видимому, внутриузловой шунт для тока лимфы (рис. 2А), является частым в висцеральных узлах пожилых людей. Вероятно маленькие, почти опустошенные или "разрушенные" узлы потеряли корковые функции, типа связывания антигена. Серьезный антракоз также может нарушать функцию связывания антигенов в коре и синусах. В результате, частицы или антигены могут легко пройти через измененные висцеральные узлы [17].

По мнению авторов [17], регион-специфические различия в пропорции объема корковой зоны могут быть критическим индикатором иммунной способности узла. Легочные лимфатические узлы, в которых обычно выявлялся значительный антракоз, имели наименьшие размеры коры в структуре всех узлов. Поэтому, их защитная способность против раковых образований легкого должна отличаться и возможно является менее эффективной чем, например, у поднижнечелюстного лимфатического узла при раке языка, потому что поднижнечелюстные узлы имеют наибольший объем коркового вещества в органе. Лимфатические узлы от подмышечных, затылочных, и паховых областей почти всегда имели большой объем корковой зоны, тогда как средостенные, брюшные, и тазовые узлы характеризовались небольшими размерами коры с существенными изменениями в пределах индивидуумов и уникальной архитектурой [17].

Отмеченная подобная «острову», архитектура корковой зоны, вероятно, предполагает свободную связь между подкапсульным и другими синусами узла. Эта архитектура может соответствовать группе маленьких узелков, каждый из которых окружен общим синусом. Это является аргументом против функциональных единиц, сосредоточенных в области вхождения афферентного лимфатического сосуда. Тогда как в лимфатических узлах с «островной» архитектурой коркового вещества, действия антиген-представляющих фолликулярных дендритных клеток могут зависеть от любого афферентного сосуда и из общего синуса. Эта уникальная архитектура, увеличивает корковые поверхностные зоны, в которых происходят различные критические взаимодействия между компонентами синусов и корой. Образование кластеров Т-, В-лимфоцитов и дендритных клеток - один из критических моментов в противораковой устойчивости. В отличие от различной

локализации Т-и В – лимфоцитов у большинства экспериментальных животных, такие группы клеток легко формируются в лимфатических узлах с подобной «острову» архитектурой коры, где происходит наложение зон локализации различных лимфоцитов и увеличена зона коры. Однако эти же факторы могут ускорить инактивацию Т лимфоцитов в узлах при первичном раке. Из-за уникальной архитектуры с общим синусом, метастазы в парааортальном узле могут с большой вероятностью говорить о том, что рак уже стал системной болезнью. Предполагаемые клетка-клетка взаимодействия в образцах узлов с подобной «острову» архитектурой или парааортальных узлах, способны ускорить системный иммунный ответ вместо того, чтобы обеспечить местный барьер. Парааортальные узлы могут быть специализированы как последние ворота лимфатического дренажа брюшных и тазовых внутренних органов [17].

Авторы задают вопрос, почему клинические патологи игнорируют корковые «промежутки» или подобную «острову» архитектуру узла? И выдвигают гипотезу, что, у пациентов с раковым заболеванием, в пожилом возрасте, гистологическая разнородность сменяет гомогенную морфологию с многочисленными или большими вторичными фолликулами в хорошо развитой коре. В то же время, SLN процедура чрезвычайно полезна для того, чтобы найти метастаз в узле на очень ранних стадиях рака. Раковые клетки, вероятно, будут мигрировать к узлам, с возрастными архитектурными изменениями. Гистологическая разнородность может модулировать перемещение раковой клетки. Способность к связыванию антигенов, вероятно, будет различной среди множества лимфатических узлов в пределах лимфатического бассейна, и даже в ближайших узлах. Поэтому авторы делают вывод о том, что регион-специфичная модификация и коррекция необходимы для оптимизирования применения SLN картографии, особенно для пожилых пациентов с ранней стадией рака [17].

Следовательно, использование метода идентификации «сторожевых» лимфатических узлов представляется значимым в плане изучения индивидуальных особенностей лимфооттока от различных сегментов туловища, направления которого могут отличаться.

В то же время механизмы метастаза опухоли к сторожевому лимфатическому узлу недостаточно изучены и понятны [22]. Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)-А играет принципиальную роль в прогрессии опухоли и ангиогенезе, однако его роль в связанных с опухолью лимфангиогенезом и метастазированием неясна [23-25]. На модели трансгенных мышей с гиперэкспрессией VEGF-А было показано, что VEGF-А не только обеспечивает быстрое развитие рака кожи, но и также вызывает активное увеличение экспрессии VEGF-А, способствующему развитию лимфатических сосудов и метастазы в

сторожевой лимфатический узел и к отдаленным лимфатическим узлам. Было обнаружено, что до развития метастазирования, VEGF-A индуцировал лимфангиогенез в сторожевом лимфатическом узле. Это дает основание предполагать, что первичные опухоли могут готовить будущий путь метастазирования, продуцируя факторы лимфангиогенеза, которые обеспечивают эффективный транспорт опухолевых клеток к сторожевому лимфатическому узлу. Этот механизм стимулирования лимфангиогенеза в сторожевом лимфатическом узле, способствующий метастазированию опухоли, представляет собой новую терапевтическую мишень для предотвращения метастаза [22].

Кроме того, показано, что по плотности околоопухолевых и внутриопухолевых лимфатических микрососудов можно судить о возможности метастазирования в сторожевой лимфатический узел и выживаемости пациентов [26].

Другие авторы [27], при развитии опухоли отмечали расширение синусов в регионарном лимфатическом узле. В лимфатическом узле отмечали развитие лимфатических сосудов и заселение его опухолевыми клетками. Было показано значительное увеличение транзита наночастиц через лимфоузел. Авторы полагают, что лимфангиогенез и усиление тока лимфы через дренирующую опухоль регионарный лимфатический узел может усилить метастазирование по лимфатикам [27].

Известно, что характер метастазирования зависит от иммунного статуса регионарного лимфатического узла. Показана регрессия метастазов в регионарных лимфатических узлах при лимфосаркоме WGT-4 на 10 день после инъекции опухолевых клеток в ткань бедра нормальных крыс и гибель животных в результате мощного опухолевого роста и метастазирования у иммуносупрессивных животных [28].

При изучении зависимости показателей иммунофункционального состояния регионарного лимфоколлектора от возраста больных установлено, что в группе пациентов старше 60 лет отмечается снижение общего количества лимфоидных клеток в лимфоузле, что свидетельствует о снижении регионарного противоопухолевого барьера [29].

Важную роль в иммунном ответе играет микроархитектоника лимфатического узла, которая в основном поддерживается ретикулярными клетками и внеклеточным матриксом. Хемокины, продуцируемые ретикулярными клетками, индуцируют хемотаксис и адгезию Т-клеток и дендритных клеток на поверхности ретикулярных клеток. В свою очередь, сигналы от лимфоцитов индуцируют ретикулярные клетки к образованию внеклеточного матрикса, который обеспечивает движение и взаимодействие иммунных клеток в лимфатическом узле [30]. Одним из положений теории рака является представление о перестройке стромальных компонентов, создающей более благоприятные условия для злокачественного роста [31].

Имеющиеся в литературе описания морфологических перестроек в регионарных лимфатических узлах в процессе злокачественного роста носят сходный характер и различаются по степени выраженности изменений в зависимости от вида опухоли, локализации и времени развития [31-36]. Так при исследовании взятых интраоперационно подвздошных лимфатических узлов у больных раком шейки матки было показано, что структура 25-41% узлов сильно изменена [34]. Отмечали жировое перерождение большей части лимфоидной паренхимы и склерозирование. По мнению авторов, это было следствием выраженной антигенной стимуляции и преждевременного старения организма, наблюдаемого у онкологических больных [34]. Наблюдалось большое содержание первичных и вторичных лимфоидных узелков. Среди вторичных лимфоидных узелков преобладали лимфоидные узелки с герминативными центрами III и VI - заключительных стадий развития. Паракортикальная зона, играющая ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе, была атрофирована и определялась виде узкой полосы между лимфоидными узелками и мозговыми тяжами. Посткапиллярные венулы встречались редко, как правило, имели плоский эндотелий и не обнаруживали признаки активной миграции лимфоцитов через их стенку. Морфофункциональное состояние лимфатических узлов соответствовало морфологической картине иммунодефицитного состояния [34].

Результаты исследования механизмов, развивающихся в регионарном лимфатическом узле при развитии опухолевого процесса, показывают, что опухолевая ткань оказывает регулирующее действие на процессы, связанные с рекрутированием антиген-представляющих дендритных клеток [35] и наивных лимфоцитов [36]. Близость опухоли нарушает процесс адгезии лимфоцитов к поверхности эндотелия венул с высоким эндотелием и способствует уменьшению экспрессии лимфоузлом хемокина CCL21. Параллельно с этими эффектами, опухоль регулирует через P-селектин-зависимый механизм вращение и адгезию циркулирующих полиморфноядерных клеток в пределах венул лимфатического узла, где обычно редко наблюдается этот процесс [36]. Отмеченные эффекты опухоли были независимы от присутствия метастаза в лимфатическом узле и имели место, пока развивалась опухоль. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что близость опухоли нарушает физиологию лимфатического узла, изменяя молекулярные, пространственные, и клеточные механизмы, которые обычно контролируют лейкоцит - эндотелиальные взаимодействия в периферических лимфатических узлах [35, 36].

В нашем исследовании структуры подвздошных лимфатических узлов на модели перевиваемой лимфосаркомы LS в область бедра экспериментальных животных (мышей самцов линии СВА) отмечали расширение лимфатических синусов (рис. 7), наличие

макрофагов, опухолевых клеток и лимфоцитов в просвете синусов (рис. 7,8), замещение лимфоидной паренхимы опухолевыми клетками (рис. 9).

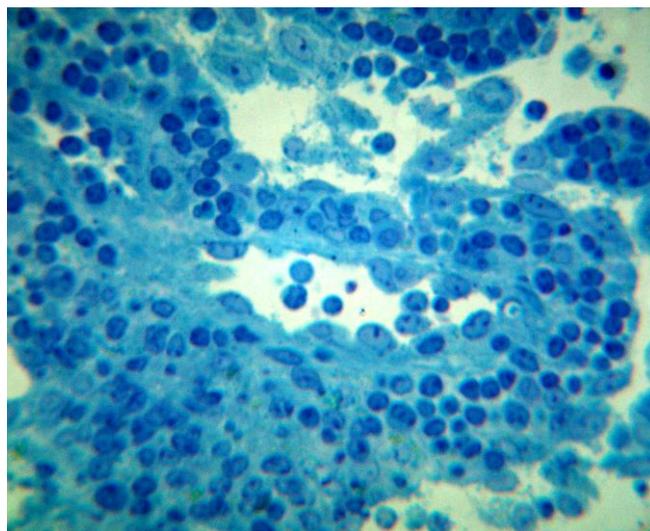


Рис. 7. Расширение лимфатических синусов. Наличие макрофагов, опухолевых клеток и лимфоцитов в просвете синусов. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40.

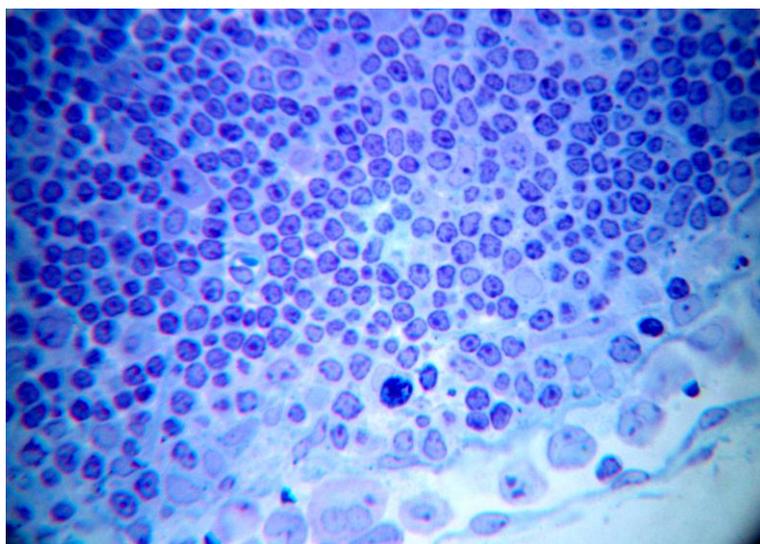


Рис. 8. Наличие опухолевых клеток в просвете краевого синуса. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x25.

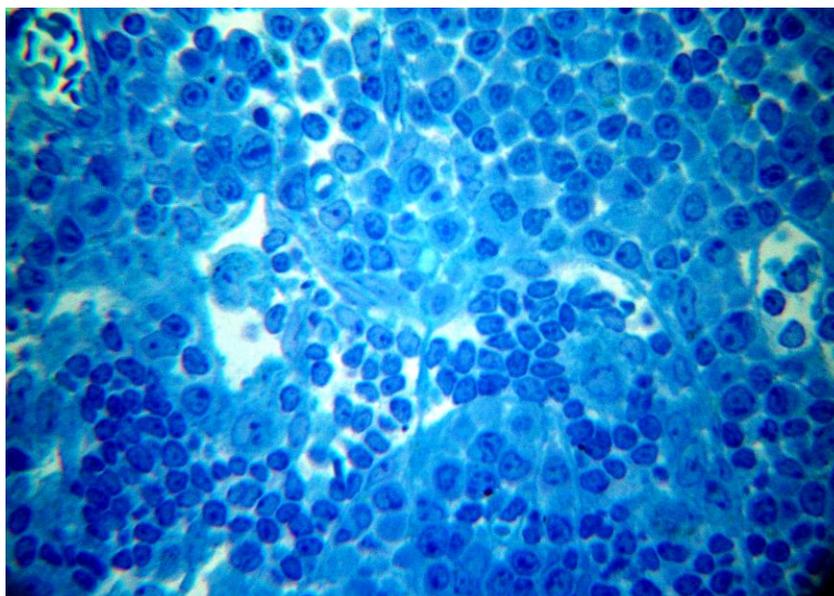


Рис. 9. Замещение лимфоидной паренхимы опухолевыми клетками. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40.

При введении наночастиц в область опухолевого роста, наблюдали большое количество макрофагов с перегруженным лизосомальным аппаратом в краевом синусе регионарного лимфатического узла (рис. 10, 11).

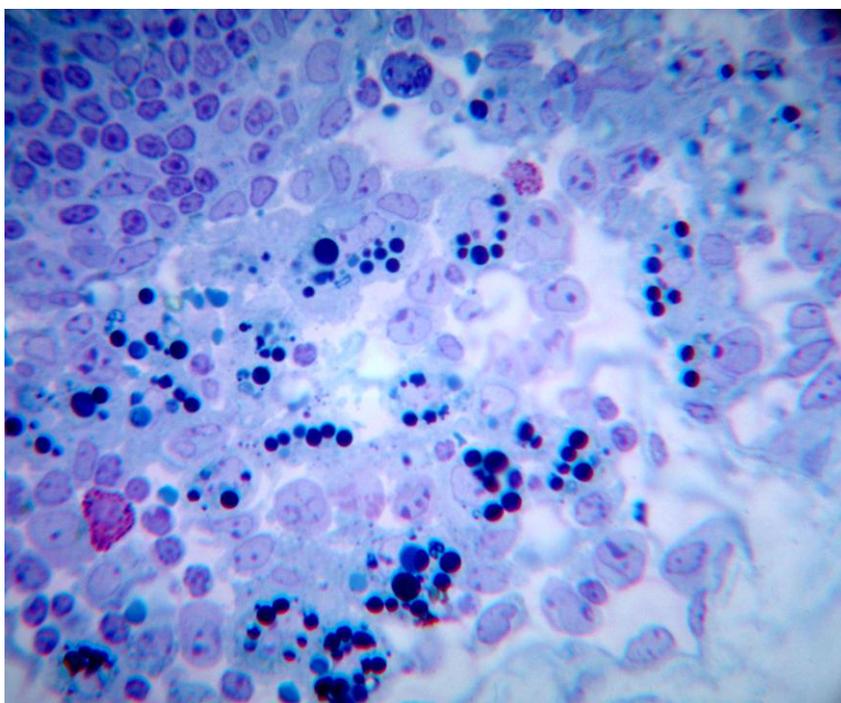


Рис. 10. Наличие опухолевых клеток и макрофагов с перегруженным лизосомальным аппаратом в краевом синусе регионарного лимфатического узла. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40.

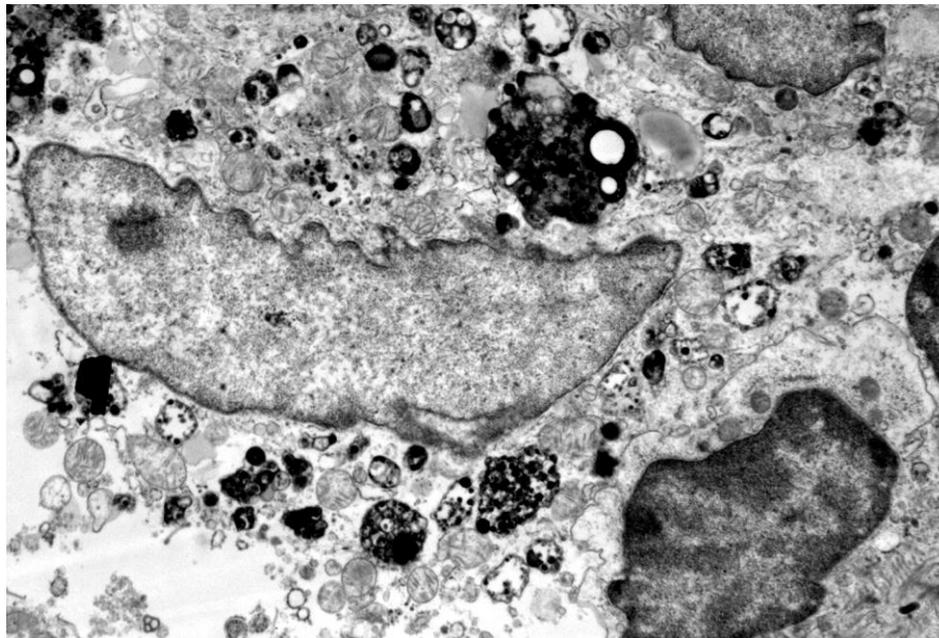


Рис. 11. Ультраструктура макрофага с наночастицами в фагосомах и лизосомах. Увеличение 8000.

Наши данные о накоплении опухолевых клеток и макрофагов с наночастицами в краевом синусе регионарных к опухоли подвздошных лимфатических узлов при развитии лимфосаркомы укладываются в рамки представлений о «сторожевом» лимфатическом узле, как маркере процесса метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Ю.И. Экологическая лимфология: морфофункциональная характеристика лимфатической системы // Бюлл. СО РАМН. - 1989 – N 3. С. 5-11.
2. Бородин Ю.И. Лимфатический узел как маркер средового прессинга на биосистему // Бюлл. СО РАМН. - 1993 - N2. С. 3-10.
3. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. – 2005. - N 40 – С. 25- 28.
4. Бородин Ю.И. Лимфология в Сибири: некоторые итоги и перспективы // Бюлл. СО РАМН. - 2007 – N 2. - С. 54-59.
5. Wissmann C., Detmar M. Pathways targeting tumor lymphangiogenesis.// Clin Cancer Res. 2006.- -Vol.12. – N.23. – P.6865-6868.

6. Ахметов И.Р., Важенин А.В., Привалов А.В., Анищенко И.С. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2006. - № 3. – С. 68-73.
7. Leong S.P., Stemmetz I., Habib A. et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma // Arch. Surg. 1997. Vol. 132. P. 666-673.
8. Buzaid A.C, Balch C.M. Prognostic Factors and the New American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma // Thirty-Eighth Annual Meeting May 18-21. Orlando, 2002. P. 421-427.
9. Aihara T., Munakata S., Morino H., Takatsuka Y. Comparison of Frozen Section and Touch Imprint Cytology for Evaluation of Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. // Annals of Surgical Oncology., 2004. – Vol.11. – N.8. – P.747–750.
10. Newman E.A., Sabel M.S., Nees A.V., Schott A., Diehl K.M., Cimmino V.M., Chang A.E., Kleer C., Hayes D.F., Newman L.A. Sentinel Lymph Node Biopsy Performed After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate in Patients with Documented Node-Positive Breast Cancer at Presentation. // Annals of Surgical Oncology. 2007. – Vol.14. – P.2946-2952.
11. Tsujimoto M., Nakabayashi K., Yoshidome K., Kaneko T., Iwase T., Akiyama F., Kato Y., Tsuda H., Ueda Sh., Sato K., Tamaki Y., Noguchi Sh., Kataoka T.R., Nakajima H., Komoike Y., Inaji H., Tsugawa K., Suzuki K., Nakamura S., Daitoh M., Otomo Y., Matsuura N. One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. // Clinical Cancer Research. 2007. – Vol.13. – P.4807-4816.
12. Morton D. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. 1992. Vol. 127 P. -392-399.
13. Mariani G., Moresco L., Viale G. et al Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery // Journal of Nuclear Medicine. – 2001. - Vol. 42. - No. 8. – P. 1198-1215.
14. Jiao X., Eslami A., Ioffe O., Kwong K.F., Henry M., Zeng O., Refaely Y., Burrows Wh., Gamliel Z., Krasna M.J. Immunohistochemistry analysis of micrometastasis in pretreatment lymph nodes from patients with esophageal cancer. // Ann Thorac Surg. 2003. – Vol.76. – P.996-1000.
15. Menes T.S., Tartter P.I., Mizrachi H., Smith Sh.R., Estabrook A. Touch Preparation or Frozen Section for Intraoperative Detection of Sentinel Lymph Node Metastases From Breast Cancer. // Annals of Surgical Oncology. 2003. – Vol.10. – N.10. – P.1166–1170.
16. Cochran A.J., Roberts A., Wen D.-R., Huang R.-R., Itakura E., Luo F., Binder S.W. Optimized Assessment of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma: Implications for

Regional Surgery and Overall Treatment Planning // *Annals of Surgical Oncology*. 2004. – Vol.11. – P.156S-161.

17. Murakami G., Izumi Taniguchi I. Histologic Heterogeneity and Intranodal Shunt Flow in Lymph Nodes from Elderly Subjects: A Cadaveric Study // *Annals of Surgical Oncology*. 2004. – Vol.11. – P.279S-284.

18. Bourgeois P. Effect of age and lateralization on lymphoscintigraphic interpretation // *Nuclear Med Comm* 2002; 23: 257–60.

19. Hoshi H., Horie K., Tanaka K., et al. Patterns of age-dependent changes in the numbers of lymph follicles and germinal centers in somatic and mesenteric lymph nodes in growing C57B1/6 mice. *J Anat* 2000; 198: 189–205.

20. Fisher B, Fisher ER. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes // I. Normal nodes. *Cancer*.- 1967. – 20. – C. 1907–1913.

21. Sainte-Marie G, Peng FS, Bélisle C. Overall architecture and pattern of lymph flow in the rat lymph node. *Am J Anat* 1982; 164: 275–309.

22. Hirakawa S., Kodama Sh., Kunstfeld R., Kajiya K., Brown L.F., Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis.// *JEM*.2005.- Vol. 201.-N. 7.-P.1089-1099.

23. Mylona E., Alexandrou P., Mpakali A. ,et al. Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast Carcinoma//*European Journal of Surgical Oncology*. – 2007. – V. 33. – N 3. – P. 294-300.

24. Warburton G., Nikitakis N.G., Roberson P. et al. Histopathological and Lymphangiogenic Parameters in Relation to Lymph Node Metastasis in Early Stage Oral Squamous Cell Carcinoma//*Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007. - V. 65. – N 3. – P. 475-484.

25. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J.C. et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours.// *Br J Cancer*. 2006. – N 2. - P. 1425-1429.

26. Massi D, S Puig, A Franchi, J Malveyh, S Vidal-Sicart, M González-Cao, G Baroni, S Ketabchi, J Palou and M Santucci. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case–control study.// *Journal of Clinical Pathology* 2006;59:166-173.

27. Harrel M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis // *Am. J. Pathol.* – 2007. – vol. 170. – N 2. – P. 774-786.

28. Kodama T., Gotohda E., Takeichi N., Kuzumaki N., Kobayashi H. Histopathology of Regression of Tumor Metastasis in the Lymph Nodes.// *Cancer Research*. 1975. – Vol.35. – P. 1628-1636.
29. Серов А.А. Оценка иммуногистологического состояния лимфатических узлов, регионарных к опухоли// *Бюлл. эксперим. биол. мед.* – 1980. - №2. - С. 196-197.
30. Katakai T., Hara T., Sugai M. et al. Lymph Node Fibroblastic Reticular Cells Construct the Stromal Reticulum via Contact with Lymphocytes // *JEM*. – 2004. – Vol. – 200. – N 6. – P. 783-795.
31. Имянитов Е.Н., Хансон Х.П. Фундаментальная онкология: наиболее примечательные события 2004 года // *Практическая онкология*. – 2005. – Т. 6. – N. 1. – С. 1-5.
32. Асташов В.В., Афанасьева О.Г., Марханова И.В. Морфо-функциональные изменения регионарных лимфатических узлов при моделировании опухолевого процесса // *Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Материалы международного симпозиума*. – Новосибирск, 2000. – С. 19-21.
33. Исакова Н.Б. Морфофункциональные преобразования паховых лимфатических узлов, регионарных злокачественному росту, а также ткани опухоли в условиях энтерального введения биофлавоноидов Красного корня // *Проблемы саногенных и патогенных эффектов экологических воздействий на внутреннюю среду организма: Материалы международной конференции*. Бишкек, 2001ю – С. 42-44.
34. Красильников С.Э., Бабаянц Е.В., Тархов А.В., Герасимов А.В. Дюрягина О.Ю. Морфологические изменения в регионарных лимфатических узлах у больных раком шейки матки после введения ридостина // *Проблемы лимфологии и интерстициального переноса. Труды ГУ НИИ КиЭЛ СО РАМН*. – Новосибирск, 2004. – т. 10. – Ч. 1. – С. 209-210.
35. Vuylsteke R. J. C. L. M., Molenkamp B.G., Gietema H.A., van Leeuwen P.A.M., Wijnands P.G.J.T.B., Vos W., van Diest P.J., Scheper R.J., Sybren Meijer S., de Gruijl T.D. Local Administration of Granulocyte/Macrophage Colony-stimulating Factor Increases the Number and Activation State of Dendritic Cells in the Sentinel Lymph Node of Early-Stage Melanoma // *Cancer Research*. 2004. - Vol. 64. - P. 8456-8460.
36. Carrière V., Colisson R., Jiguet-Jiglaire C., Bellard E., Bouche G., Saati T.A., Amalric F., Girard J.-Ph., M'Rini Ch. Cancer Cells Regulate Lymphocyte Recruitment and Leukocyte-Endothelium Interactions in the Tumor-Draining Lymph Node.// *Cancer Research*. 2005. - Vol.65. – P.11639-11648.