

© Коллектив авторов, 2021

УДК 612.438:616-006.66:616-085:616-089:616-092.9

Казаков О.В.¹, Повещенко А.Ф.^{1,2}, Кабаков А.В.¹, Повещенко О.В.¹, Стрункин Д.Н.¹, Лыков А.П.¹,
Коненков В.И.¹

Сравнение влияния оперативного лечения и химиотерапии на структуру тимуса при экспериментальном раке молочной железы

¹«НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,

630060, Новосибирск, Россия, ул. Тимакова, д. 2;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»,

630126, Новосибирск, Россия, ул. Вилюйская, д. 28

Цель исследования – выявление структурных преобразований тимуса самок крыс Вистар при хирургическом лечении рака молочной железы и при химиотерапии.

Методика. Рак молочной железы (РМЖ) индуцировали введением N-метил-N-нитрозомочевины 5 раз с интервалом 7 сут подкожно в область 2-й молочной железы справа. Оперативное лечение РМЖ проводили через 6 мес от момента индукции РМЖ. Курс химиотерапии проводили по схеме СМФ. Гистологическое исследование тимуса и опухоли молочной железы проводили по стандартной методике. Методом точечного счёта производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в опухоли и структурно-функциональных зонах тимуса.

Результаты. При РМЖ без лечения выявлены структурные признаки акцидентальной инволюции тимуса. После оперативного лечения РМЖ акцидентальная инволюция тимуса менее выражена по сравнению с химиотерапией. После оперативного лечения РМЖ, как и в группе РМЖ без лечения, в тимусе сохраняется уменьшение площади коркового вещества. По сравнению с РМЖ без лечения в тимусе уменьшалась площадь железистых эпителиальных образований, увеличилась плотность расположения клеточных элементов в корковом веществе. В структурных зонах тимуса увеличивалось количество макрофагов, снижалось количество клеток с пикнотичными ядрами. После химиотерапии, по сравнению с резекцией опухоли МЖ, в тимусе выявлены структурные признаки прогрессирования процесса инволюции. В тимусе уменьшена площадь соединительно-тканых элементов, снижено количество митозов в субкапсулярной зоне коркового вещества. Во всех исследуемых зонах увеличено количество клеток с пикнотичными ядрами и уменьшено число макрофагов.

Заключение. После оперативного лечения РМЖ акцидентальная инволюция тимуса проявляется в менее выраженной форме, чем в группе с РМЖ без лечения. После химиотерапии РМЖ, по сравнению с оперативным лечением РМЖ, морфологические перестройки в тимусе свидетельствуют о снижении активности лимфоидного и эпителиального компонентов и увеличении числа гибнущих клеток.

Ключевые слова: вилочковая железа; рак молочной железы; терапевтические мероприятия; оперативное лечение; опыты на животных

Для цитирования: Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Кабаков А.В., Повещенко О.В., Стрункин Д.Н., Лыков А.П., Коненков В.И. Сравнение влияния оперативного лечения и химиотерапии на структуру тимуса при экспериментальном раке молочной железы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(2): 37-43.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.37-43

Для корреспонденции: Казаков Олег Васильевич, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Казаков О.В., Повещенко А.Ф.; сбор и обработка материала – Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко О.В.; статистическая обработка – Лыков А.П., Стрункин Д.Н.; редактирование – Коненков В.И. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.06.2020

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Kazakov O.V.¹, Poveshchenko A.F.^{1,2}, Kabakov A.V.¹, Poveshchenko O.V.¹, Strunkin D.N.¹, Lykov A.P.¹, Konenkov V.I.¹

Comparing the effects of surgical treatment and chemotherapy on the thymus structure in experimental breast cancer

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences,

Timakova St. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation;

²Novosibirsk State Pedagogical University,

Vilyuiskaya St. 28, Novosibirsk 630126, Russian Federation

Aim. To identify structural changes in the thymus of female Wistar rats during surgical treatment of breast cancer or with chemotherapy.

Methods. Breast cancer (BC) was induced by subcutaneous injection of N-methyl-N-nitrosourea into the second right breast 5 times at 7 day intervals. Resection of BC was performed 6 mos after BC induction, or chemotherapy was administered according to the CMF scheme. Histological examination of the thymus and breast tumor was performed according to a standard method. Morphometric study of sections and counting cell elements in the tumor and in structural and functional areas of the thymus were performed by point counting.

Results. In untreated BC, structural signs of accidental thymus involution were evident. There was an increase in the area of connective tissue elements and of glandular epithelial tumors. After surgical treatment of BC, accidental thymus involution was less pronounced than after chemotherapy. Also after surgical treatment, as in the case of untreated BC, the thymus cortical substance remained decreased. Compared with untreated BC, the area of glandular epithelial tumors in the thymus decreased, and the density of cellular elements in the cortical substance increased. In the structural zones of the thymus, the number of macrophages increased, and the number of cells with pyknotic nuclei decreased. After chemotherapy, in comparison with surgical treatment, structural signs of involution of the thymus were evident. In the thymus, the area of connective tissue elements was reduced, and the number of mitotically dividing cells in the subcapsular zone of the cortical substance was reduced. In all the zones of the thymus, the number of cells with pyknotic nuclei increased, and the number of macrophages decreased.

Conclusion. After surgical treatment of BC, accidental thymus involution was less pronounced than in the untreated group. After chemotherapy, compared with surgical treatment of BC, morphological changes in the thymus may indicate a decrease in the activity of the lymphoid and epithelial components and an increase in the number of dying cells.

Keywords: thymus; breast cancer; therapeutic measures; surgical treatment; animal experiments

For citation: Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Kabakov A.V., Poveshchenko O.V., Strunkin D.N., Lykov A.P., Konenkov V.I. Comparing the effects of surgical treatment and chemotherapy on the thymus structure in experimental breast cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(2): 37-43. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.37-43

For correspondence: **Oleg V. Kazakov**, candidate of biological sciences, leading researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences, Timakova St. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Contribution: study concept and design, text writing – Kazakov O.V., Poveshchenko A.F.; collection and treatment of materials – Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko O.V.; statistics – Strunkin D.N., Lykov A.P.; editing – Konenkov V.I.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kazakov O.V., <http://orcid.org/0000-0003-3947-4038>

Poveshchenko A.F., <http://orcid.org/0000-0002-4433-7110>

Kabakov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-4741-6674>

Poveshchenko O.V., <http://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Strunkin D.N., <http://orcid.org/0000-0003-4357-7443>

Lykov A.P., <http://orcid.org/0000-0003-4897-8676>

Konenkov V.I., <http://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Received 04.06.2020

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

Химически индуцированный рак молочной железы (РМЖ) имеет много общего с РМЖ у человека [1, 2]. В литературе отмечается большое количество работ по изучению морфологии тимуса при опухолевом росте и действии цитотоксических препаратов [3, 4]. Морфофункциональный статус тимуса после оперативного лечения химически индуцированного РМЖ и после химиотерапии (ХТ), которые влияют на уже имеющийся дисбаланс в иммунной системе организма, можно рассматривать в качестве маркера средового прессинга на центральный лимфоидный орган. От структурного состояния тимуса зависит поддержание гомеостаза в организме и обеспечение стабильности его антигенных структур. Данное исследование может иметь прогностическое значение для понимания действия известных и новых противоопухолевых цитостатических препаратов.

Цель исследования – сравнение структурных преобразований в тимусе после резекции экспериментальной опухоли молочной железы и после химиотерапии.

Методика

В работе использовали 80 половозрелых крыс-самок Wistar (возраст 3 мес на начало эксперимента, масса 250–280 г). Эксперименты проведены в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» от 12.08.1977 г. № 755 и с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Заключение этического комитета № 129. Группы животных: 1-я – интактные (возраст 9,5 мес) ($n=20$); 2-я – рак молочной железы (РМЖ) ($n=20$); 3-я оперативное лечение РМЖ ($n=20$, через 6 мес от момента индукции РМЖ, операция под наркозом (40 мг/кг нембутал внутривентриально; Sigma-Aldrich, США); 4-я – РМЖ ($n=20$), проводился только курс химиотерапии (ХТ). РМЖ моделировали введением N-метил-N-нитрозомочевина (МНМ; «Sigma-Aldrich») 5 раз с интервалом в 7 сут подкожно в область 2-й молочной железы справа, в результате чего через 6,5 месяцев развивается опухоль, гистологическая форма верифицирована как инфильтративный протоковый рак с предраковыми изменениями в краевых зонах, внутрипротоковой пролиферацией [5]. Курс ХТ (через 6 мес от начала введения МНМ) включал 15 мг/кг 5-фторурацила и 2,5 мг/кг метотрексата («Ebewe»; внутривентриально на 1-е и 8-е сут курса ХТ), 3 мг/кг циклофосфана («Биохимия»; внутривентриально, ежедневно однократно в течение 14 сут). Всех животных из эксперимента выводили в возрасте 9,5 мес передозировкой наркоза (нембутал, «Sigma», 60 мг/кг внутривентри-

но). Гистологическое исследование тимуса, опухоли молочной железы и подмышечного (каудальный из 4 узлов) лимфатического узла проводили по стандартной методике. Гистологические препараты изучали с помощью окулярной тестовой системы при увеличении 16, 32, 200 и 1000 раз, методом точечного счёта производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в опухоли и структурно-функциональных зонах тимуса. В тимусе подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади 2025 мкм², дифференцировали бласты, средние и малые лимфоциты, незрелые и зрелые плазматические клетки, клетки с фигурами митоза, гибнущие клетки, эпителиальные клетки, макрофаги, моноциты, тучные клетки. Клетки тимуса подсчитывались в четырех зонах: субкапсулярной, внутренней зоне коркового и мозгового вещества и в кортико-медуллярной зоне. В тимусе производили морфометрию коркового и мозгового вещества, соединительнотканых компонентов, железистых эпителиальных образований (эпителиальные тяжи, эпителиальные каналы), подсчитывали все тимусные тельца (Гассалья) на срезах всего органа, после чего рассчитывали их количество на стандартную площадь 10 мм². В подмышечных лимфатических узлах определяли распространенность метастазов (локализацию атипичных клеток), в опухоли МЖ определяли соотношение паренхимы и стромы, выраженность клеточного полиморфизма. Для всех морфологических данных вычисляли абсолютные и относительные показатели. Статистическую обработку проводили в программе «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.»), определяли статистическую значимость различий с помощью *t* критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Через 6,5 мес от начала введения МНМ выявлено замещение ткани МЖ крупными и, в основном, средними полиморфными атипичными клетками овальной, вытянутой или полигональной формы с гиперхромными ядрами. Выявлено преобладание паренхимы опухоли (60.5±1.7%) над стромой (39.5±1.2%), высокая пролиферативная активность клеток опухоли, клеточные тяжи опухоли разрушали окружающую жировую клетчатку, поперечнополосатую мышечную ткань, врастали в сосуды [5, 6]. В краевом синусе, паракортикальной зоне, мозговых синусах подмышечных лимфатических узлов выявлены метастазы опухоли – полиморфные атипичные клетки. Исследование показало, что в тимусе, через 6,5 мес от начала индукции РМЖ, выявлены признаки структурной дезорганизации, которые могут расцениваться как проявления 2-й фазы

акцидентальной инволюции тимуса: уменьшена площадь коркового вещества (**табл. 1**), уменьшено количество лимфоидных клеток (особенно во внутреннем слое коркового вещества), увеличено количество клеток с пикнотическими ядрами во всех зонах (**табл. 2**), увеличена площадь соединительнотканых элементов. Количество телец Гассалья в тимусе значительно увеличилось (РМЖ – 5.12 ± 1.1), по сравнению с интактной группой (2.84 ± 0.68). Во всех зонах тимуса уменьшено количество малых лимфоцитов, а в корковом веществе и кортико-медуллярной зоне увеличено количество иммунобластов и митотически делящихся клеток. Увеличение количества иммунобластов, средних лимфоцитов, клеток на стадии митоза в корковом веществе и в кортико-медуллярной зоне можно рассценивать как иммунную реакцию на рост опухоли [7], так и продукцию тимусом дефектных аутореактивных цитотоксических клеток, необходимых для формирования опухолевой иммунной толерантности [8, 9]. Увеличение площади железистых эпителиальных образований, по данным литературы, может свидетельствовать о повышенной секреции тимусных гормонов при экстремальных воздействиях на организм [10].

После оперативного лечения РМЖ метастазы в лимфатических узлах сохраняется на том же уровне, что и в группе с РМЖ без лечения. Из данных литературы известно, что оперативное удаление опухоли может способствовать стимулированию лимфо- и гематогенного распространения опухолевых клеток [11]. При этом полученные результаты структурных преобразований тимуса могут свидетельствовать об его акцидентальной инволюции, которая проявляется в менее выраженной форме, чем в группе с РМЖ без лечения: сохраняется уменьшение площади коркового вещества, снижена активность пролиферативных процессов в корковом веществе и центральной части моз-

гового вещества (уменьшено количество иммунобластов и митотически делящихся клеток), уменьшено количество клеток с пикнотическими ядрами, возросло количество эпителиоретикулярных клеток (**табл. 2**). Данные преобразования в структуре тимуса происходят на фоне увеличения плотности расположения клеточных элементов в корковом веществе (в субкапсулярной и центральной части), увеличения количества макрофагов во всех структурных компонентах. При этом структурные преобразования в тимусе, по сравнению с РМЖ без лечения, еще характеризуются уменьшением площади железистых эпителиальных образований на 54% (**табл. 1**), уменьшением количества телец Гассалья – 2.4 ± 0.75 .

После ХТ в опухоли МЖ наблюдаются умеренно выраженные признаки лечебного патоморфоза (II степень), выражающиеся в регрессе и трансформации опухолевой ткани, дистрофии клеток, увеличении площади стромальных компонентов опухоли (паренхима $54.5 \pm 2.4\%$, строма – $45.5 \pm 1.8\%$). В регионарных к опухоли подмышечных лимфатических узлах, по сравнению с РМЖ без лечения, выявлено уменьшение количества метастазов в паракортикальной зоне и мозговых синусах более чем на 80%. В тимусе после ХТ РМЖ, по сравнению с РМЖ без лечения, уменьшилась площадь железистых эпителиальных образований на 75% и количество телец Гассалья (2.1 ± 0.8). В нашем исследовании не отмечена гиперплазия тимуса после ХТ, которое описывается в литературе [4], напротив, выявлено уменьшение общей площади тимуса, площади долек, снижение количества иммунобластов в корковом веществе и малых лимфоцитов в центральной части коркового и мозгового вещества (**табл. 2**). Эти данные согласуются с результатами других авторов, показавшими влияние на регенерацию тимуса возраста пациента, а также ключевую роль IL-

Таблица 1

Относительное содержание структурных компонентов тимуса в норме (контроль), при химически индуцированном раке молочной железы (РМЖ), оперативном лечении РМЖ, химиотерапии (ХТ) РМЖ ($X \pm Sx, \%$)

Структурные компоненты тимуса	Интактные животные (1)	РМЖ (2)	Резекция РМЖ (3)	ХТ РМЖ (4)
Корковое вещество	58.8 ± 1.7	51.0 ± 1.5^1	49.0 ± 1.9^1	50.3 ± 1.4^1
Мозговое вещество	30.5 ± 1.2	34.5 ± 1.3	36.9 ± 1.0^1	37.9 ± 1.2^1
Соединительнотканые элементы (капсула, трабекулы)	10.2 ± 0.5	13.54 ± 0.7^1	13.7 ± 0.6^1	11.6 ± 0.4^3
Железистые эпителиальные образования	0.5 ± 0.08	0.96 ± 0.15^1	0.4 ± 0.07^2	0.2 ± 0.07^2

Примечание. Цифрами 1, 2 и 3 — обозначены статистически значимые отличия ($p < 0.05$) от величин соответствующих экспериментальных групп.

7 и IL-7Ra в развитии тимуса после химиотерапии [12]. По сравнению с оперативным лечением РМЖ в тимусе выявлено уменьшение площади соединитель-

нотканых элементов, снижение количества митотически делящихся клеток в субкапсулярной зоне коркового вещества на 24%. В субкапсулярной и цен-

Таблица 2

Клеточный состав структурных компонентов тимуса в норме (контроль) при химически индуцированном раке молочной железы (РМЖ), оперативном лечении РМЖ, химиотерапии (ХТ) РМЖ ($\bar{X} \pm Sx$, %)

Клетки	Интактные животные (1)	РМЖ (2)	Резекция РМЖ (3)	ХТ РМЖ (4)
Субкапсулярная зона коркового вещества				
ИМ	4.96±0.19	9.84±0.61 ¹	5.98±0.11 ^{1,2}	5.62±0.15 ^{1,2}
СЛ	11.32±0.41	21.07±1.1 ¹	20.88±0.68 ¹	23.98±0.67 ¹
МЛ	78.88±3.28	61.65±2.3 ¹	64.26±1.16 ¹	60.52±1.11 ¹
Митозы	1.04±0.08	3.03±0.18 ¹	2.47±0.11 ¹	1.89±0.13 ^{1,2,3}
КПЯ	0.65±0.08	1.98±0.15 ¹	0.7±0.09 ²	1.47±0.13 ^{1,3}
МФ	0.82±0.07	0.97±0.07	2.31±0.07 ^{1,2}	1.29±0.06 ^{1,2,3}
ЭРК	2.33±0.17	1.45±0.16 ¹	3.39±0.09 ^{1,2}	5.23±0.12 ^{1,2,3}
Центральная часть коркового вещества				
ИМ	3.13±0.16	5.66±0.37 ¹	2.95±0.1 ²	3.86±0.2 ^{2,3}
СЛ	9.33±0.39	17.93±1.2 ¹	21.76±0.65 ^{1,2}	22.93±0.51 ^{1,2}
МЛ	82.73±2.68	70.21±1.9 ¹	68.71±1.55 ¹	64.11±1.31 ^{1,2}
Митозы	0.8±0.06	1.8±0.16 ¹	1.08±0.07 ^{1,2}	1.46±0.07 ^{1,3}
КПЯ	0.68±0.09	2.04±0.12 ¹	0.34±0.07 ^{1,2}	1.52±0.1 ^{1,2,3}
МФ	0.58±0.07	0.71±0.06	1.72±0.05 ^{1,2}	1.39±0.07 ^{1,2,3}
ЭРК	2.76±0.12	1.64±0.17 ¹	3.45±0.13 ^{1,2}	4.74±0.2 ^{1,2,3}
Кортико-медуллярная зона				
ИМ	3.12±0.18	5.61±0.4 ¹	4.67±0.17 ¹	5.19±0.18 ¹
СЛ	8.67±0.4	19.26±0.7 ¹	20.43±0.87 ¹	21.01±0.78 ¹
МЛ	81.2±1.3	66.3±3.23 ¹	64.47±2.15 ¹	62.27±1.48 ¹
Митозы	1.08±0.07	1.91±0.21 ¹	1.73±0.1 ¹	1.7±0.11 ¹
КПЯ	0.89±0.06	1.36±0.15 ¹	0.58±0.09 ²	1.26±0.09 ^{1,3}
МФ	0.79±0.07	1.34±0.07 ¹	2.47±0.08 ^{1,2}	1.77±0.14 ^{1,3}
ЭРК	4.24±0.17	4.24±0.33	5.64±0.24 ^{1,2}	6.8±0.23 ^{1,2,3}
Центральная часть мозгового вещества				
ИМ	3.1±0.14	2.51±0.38	0.22±0.1 ^{1,2}	1.83±0.16 ^{1,2,3}
СЛ	12.95±0.46	20.37±0.8 ¹	16.13±0.71 ^{1,2}	23.66±1.03 ^{1,3}
МЛ	73.68±2.7	63.4±2.1 ¹	62.97±1.81 ¹	53.42±1.5 ^{1,2,3}
Митозы	0.68±0.1	1.03±0.19	0.07±0.05 ^{1,2}	0.26±0.08 ^{1,2}
КПЯ	0.86±0.06	1.68±0.18 ¹	0.33±0.1 ^{1,2}	1.79±0.14 ^{1,3}
МФ	1.04±0.1	2.41±0.13 ¹	5.07±0.3 ^{1,2}	2.91±0.15 ^{1,3}
ЭРК	7.7±0.24	8.6±0.37	15.21±0.7 ^{1,2}	16.13±0.94 ^{1,2}

Примечание. ИМ — иммунобласты, СЛ — средние лимфоциты, МЛ — малые лимфоциты, КПЯ — клетки с пикнотическими ядрами, МФ — макрофаги, ЭРК — эпителиоретикулярные клетки. Цифрами 1, 2 и 3 — обозначены статистически значимые отличия ($p < 0.05$) от величин соответствующих экспериментальных групп.

тральной части коркового вещества тимуса выявлено уменьшение плотности расположения клеточных элементов. Во всех исследуемых структурных компонентах тимуса возросло количество эпителиоретикулярных клеток, клеток с пикнотическими ядрами при уменьшении количества макрофагов. При этом все равно количество макрофагов увеличено как по сравнению с интактной группой, так и группой с РМЖ без лечения. Данный факт может быть также связан с деструктивными процессами в тимусе вызываемыми химиотерапией.

Заключение

Результаты исследований показали, что после проведения оперативного лечения или химиотерапии экспериментального РМЖ в тимусе происходят структурные преобразования, степень выраженности которых зависит от способа лечения. После оперативного лечения РМЖ акцидентальная инволюция тимуса проявляется в менее выраженной форме, чем после ХТ РМЖ. После ХТ РМЖ, по сравнению с оперативным лечением РМЖ, морфологические перестройки в тимусе могут свидетельствовать о снижении активности деятельности лимфоидного и эпителиального компонентов, влиянии на созревание лимфоцитов в соответствующих зонах тимуса, увеличении количества гибнущих клеток.

Литература

(п.п. 6-12 см. References)

1. Драндрова Е.Г., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Москвичев Е.В., Михайлова М.Н. и др. Иммуногистохимические исследования клеточного состава тимуса при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3: 193.
2. Кабаков А.В., Лыков А.П., Морозов Д.В., Казаков О.В., Повешенко А.Ф., Райтер Т.В. и др. Фенотипическая характеристика химически индуцированной опухоли молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163(4): 490-3.
3. Казаков О.В., Кабаков А.В., Повешенко А.Ф., Миллер Т.В., Чепик В.И., Райтер Т.В. и др. Тимус при экспериментальном канцерогенезе молочной железы. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2014; 12(3): 58-62.
4. Казаков О.В., Кабаков А.В., Ищенко И.Ю., Повешенко А.Ф., Райтер Т.В., Струнkin Д.Н. и др. Тимус при экспериментальном канцерогенезе молочной железы и полихимиотерапии.

Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016; 162(10): 476-80.

5. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. *Лимфология*. Новосибирск; Манускрипт; 2012.

References

1. Drandrova E.G., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu., Moskvichev E.V., Mihaylova M.N., et al. Immunohistochemical studies of the cell composition of the thymus in carcinogenesis in conditions of congenital immunodeficiency. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: 193. (In Russian)
2. Kabakov A.V., Lykov A.P., Morozov D.V., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., et al. Phenotypic characteristic of a chemically induced breast tumor. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 163(4): 490-3. (In Russian)
3. Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Miller T.V., Chepik V.I., Rajter T.V., et al. Thymus in experimental carcinogenesis of the mammary gland. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2014; 12(3): 58-62 (in Russian)
4. Kazakov O.V., Kabakov A.V., Ishhenko I.Yu., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D. N., et al. Thymus in experimental carcinogenesis of the mammary gland and chemotherapy. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016; 162(10): 476-80. (in Russian)
5. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S. *Lymphology. [Limfologiya]*. Novosibirsk; Manuskript; 2012. (in Russian)
6. Bodey B., Siegel S.E., Kaiser H.E. *Immunological Aspects of Neoplasia – The Role of the Thymus*. Dordrecht; Boston; Kluwer Academic Publishers; 2004.
7. Baum M., Demicheli R., Hrushesky W., Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases. *European Journal of Cancer*. 2005; 41(4): 508–15.
8. Esendagli G., Yilmaz G., Canpinar H., Gunel-Ozcan A, Guc M, Guc D. Coexistence of different tissue tumourigenesis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma model: a histopathological report in Sprague-Dawley rats. *Laboratory Animals*. 2009; 43: 60–4.
9. Mailloux A.W., Young M.R. Regulatory T-cell trafficking: from thymic development to tumorinduced immune suppression. *Critical Reviews in Immunology*. 2010; 30(5): 435-47.
10. Sehbai A.S., Tallaksen R.J., Bennett J., Abraham J. Thymic hyperplasia after adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of Thoracic Imaging*. 2006; 21(1): 43-6.
11. Sun D.P., Wang L., Ding C.Y., Liang J.H., Zhu H.Y., Wu Y.J., et al. Investigating Factors Associated with Thymic Regeneration after Chemotherapy in Patients with Lymphoma. *Frontiers in Immunology*. 2016; 7: 7: 654. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00654>
12. Tsubura A., Lai Y.C., Miki H., Sasaki T., Uehara N., Yuri T., et al. Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*. 2011; 25(1): 11-22.

Сведения об авторах:

Казакон Олег Васильевич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. физиологии протективной системы «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru;

Повещенко Александр Федорович, доктор мед. наук, руководитель лаб. физиологии протективной системы «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru;

Кабакон Алексей Васильевич, мл. науч. сотр. лаб. физиологии протективной системы «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: kabakov_av85@mail.ru;

Повещенко Ольга Владимировна, доктор мед. наук, руководитель лаб. клеточных технологий «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru;

Стрункин Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. физиологии протективной системы «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: Strunkind@mail.ru;

Лыков Александр Петрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клеточных технологий «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: aplykov2@mail.ru;

Коненков Владимир Иосифович, доктор мед. наук, акад. РАН, науч. руководитель филиала «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: vikonenkov@gmail.com