

Особенности состава цитокинов различного биологического действия у пациентов с увеальной меланомой: локальные изменения в слезной жидкости. Часть 1



В.В. Неров



С.В. Саакян



Л.А. Катаргина



Н.В. Балацкая



И.Г. Куликова



Е.Б. Мякошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(1):156–166

Цель: провести расширенный анализ цитокинового статуса и его роли в воспалительных процессах при увеальной меланоме на основании мультиплексного анализа слезной жидкости. **Пациенты и методы.** Иммунологические исследования сыворотки крови и слезной жидкости выполнены у 80 пациентов с увеальной меланомой и 38 здоровых доноров (группа контроля), средний возраст — $53,7 \pm 12,2$ года. В 1-ю группу вошли 32 пациента с меланомой хориоидеи малых размеров (T1NoMo), 2-ю группу составили 26 пациентов со средними размерами образования (T2NoMo), 3-я группа — 22 пациента с большими размерами опухоли (T3NoMo). Методом мультиплексного анализа на платформе xMAP в программе Lumiplex xPONENT 3.1 с помощью наборов 47 plex (ProcartaPlex, eBioscience, Австрия) в слезной жидкости определяли содержание цитокинов. **Результаты.** В слезной жидкости больного и парного глаза определено увеличение провоспалительных (IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-18, TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , RANTES, GRO- α , IL-8, IP-10), противовоспалительных (IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-5, TGF-1 β), пролиферативных (FGF-2, HGF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin), проопухолевых (NGF- β , IL-7), противоопухолевого (IL-21), ангиогенных (VEGF-A, SDF-1 α) цитокинов при начальной стадии увеальной меланомы по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$. **Заключение.** В ответ на манифестацию и рост увеальной меланомы вырабатывается множество хемоаттрактантных медиаторов, в том числе провоспалительного и ангиогенного действия, способствующих прогрессированию опухоли и влияющих на иммунный ответ организма. Исследование слезной жидкости доказало наличие дисбаланса локального иммунитета не только больного, но и парного здорового глаза. Исследование цитокинов ведет к более глубокому пониманию патофизиологии канцерогенеза и может способствовать разработке приемов таргетной терапии для ингибирования опухолевого роста.

Ключевые слова: увеальная меланомы, воспаление, цитокины, мультиплексный анализ, слезная жидкость

Для цитирования: Неров В.В., Саакян С.В., Катаргина Л.А., Балацкая Н.В., Куликова И.Г., Мякошина Е.Б. Особенности состава цитокинов различного биологического действия у пациентов с увеальной меланомой: локальные изменения в слезной жидкости. Часть 1. *Офтальмология*. 2022;19(1):156–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-156-166>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Features of the Composition of Cytokines of Various Biological Effects in Patients with Uveal Melanoma: Local Changes in the Lacrimal Fluid. Part 1

V.V. Neroev, S.V. Saakyan, L.A. Katargina, N.V. Balatskaya, I.G. Kulikova, E.B. Myakoshina
Helmholtz National Medical Research Eye Diseases Center
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(1):156–166

Purpose. Conduct an extended analysis of the cytokine status and its role in inflammatory processes in uveal melanoma based on multiplex analysis of the tear fluid. **Patients and methods.** Immunological studies of blood serum and lacrimal fluid were performed in 80 patients with uveal melanoma and 38 healthy donors (control group). The average age of the surveyed was 53.7 ± 12.2 years. Group 1 included 32 patients with small-sized choroidal melanoma (T1NoMo), group 2 consisted of 26 patients with medium-sized lesions (T2NoMo), group 3 — 22 patients with large tumor sizes (T3NoMo). The cytokine content in the tear fluid was determined by the method of multiplex analysis on the xMAP platform in the Luminex xPONENT 3.1 software using 47 plex kits (ProcartaPlex, eBioscience, Austria). **Results.** In the lacrimal fluid of the patient and the paired eye — an increase in pro-inflammatory (IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-18, TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , RANTES, GRO- α , IL-8, IP-10), anti-inflammatory (IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-5, TGF-1 β), proliferative (FGF-2, HGF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin), pro-tumor (NGF- β , IL-7), antitumor (IL-21), angiogenic (VEGF-A, SDF-1 α) cytokines in the initial stage of uveal melanoma compared with the control group, $p < 0.05$. **Conclusion.** In response to the manifestation and growth of uveal melanoma, many chemoattractant mediators are produced, including pro-inflammatory and angiogenic effects, which promote tumor progression and affect the body's immune response. The study of the lacrimal fluid proved the imbalance of the local immunity not only of the patient, but also of the paired «healthy eye». Research into cytokines leads to a deeper understanding of the pathophysiology of carcinogenesis and may contribute to the development of targeted therapies for inhibiting tumor growth.

Keywords: Uveal melanoma, inflammation, cytokines, multiplex analysis, lacrimal fluid

For citation: Neroev V.V., Saakyan S.V., Katargina L.A., Balatskaya N.V., Kulikova I.G., Myakoshina E.B. Features of the Composition of Cytokines of Various Biological Effects in Patients with Uveal Melanoma: Local Changes in the Lacrimal Fluid. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):156–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-156-166>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома — злокачественная опухоль с доказанной иммуногенностью и высоким метастатическим потенциалом, патогенез которой продолжает вызывать интерес [1, 2]. Немаловажную роль в патогенезе заболеваний играют цитокины — белково-пептидные факторы, продуцируемые клетками, осуществляющими регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий при различных патологических состояниях [3–5], включающих и новообразования [6–9]. Проведенные ранее работы описывают влияние ограниченного количества медиаторов (IL-1 β , IL-2, IL-2 Rs, IL-4, IL-6, IL-6sR, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ , TNF- α), осуществляющих конкретные биологические функции, на прогрессирование и метастазирование uvealной меланомы [6–9]. С внедрением технологии мультиплексного анализа, позволяющего одновременно проанализировать в биологических жидкостях до 50 цитокинов, появилась возможность оценить их содержание в слезной жидкости и сыворотке крови с акцентом на изучение роли воспаления при uvealной меланоме.

Цель: провести расширенный анализ локального цитокинового статуса при uvealной меланоме на основании мультиплексного анализа слезной жидкости.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 118 человек в возрасте $53,7 \pm 12,2$ года с uvealной меланомой ($n = 80$)

и здоровые доноры — группа контроля ($n = 38$). Метастатическая болезнь на момент обследования исключена. Всем больным проведены офтальмологические методы с включением офтальмоскопии, ультразвуковых исследований и оптической когерентной томографии на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

В соответствии с классификацией меланомы цилиарного тела и хориоидеи, предложенной J. Shields [10], пациентов распределили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 32 пациента с меланомой хориоидеи малых размеров (T1NoMo), во 2-ю — 26 пациентов со средними размерами новообразования (T2NoMo), в 3-ю группу — 22 пациента с большими размерами опухоли T3NoMo.

Определение хемоаттрактантных медиаторов выполняли методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex Corporation, США) в программе xPONENT 3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора для определения концентрации цитокинов и хемокинов Procarta Plex (eBioscience, Австрия) в условиях отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Всего проанализировано 307 проб слезной жидкости больного и парного глаза, которые до начала исследования хранились при температуре -70 °C.

V.V. Neroev, S.V. Saakyan, L.A. Katargina, N.V. Balatskaya, I.G. Kulikova, E.B. Myakoshina

Contact information: Myakoshina Elena B. myakoshina@mail.ru

157

Features of the Composition of Cytokines of Various Biological Effects in Patients with Uveal Melanoma...

В каждой тест-пробе слезной жидкости больного и парного глаза и сыворотке крови определяли 47 цитокинов различного биологического действия:

- провоспалительные (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- γ , LIF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, GRO- α , IL-8, IP-10),
- противовоспалительные (IL-1RA, IL-4, IL-13, IL-10, IL-5, TGF-1 β),
- пролиферативные (FGF-2, HGF, SCF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin),
- проопухолевые (NGF- β , BDNF, EGF, IL-7),
- противоопухолевые (IL-21, IL-9),
- ангиогенные (VEGF-D, VEGF-A, PlGF-1, SDF-1 α).

Пациенты с меланомой хориоидеи малых размеров проанализированы в зависимости от благоприятных и неблагоприятных клинических и морфометрических прогностических факторов [11, 12]. К благоприятным признакам отнесли локализацию на средней периферии, слабую и умеренную степень пигментации, дезорганизацию пигмента в ретинальном пигментном эпителии («1»); к неблагоприятным — юстапапиллярную и цилиарную локализацию, густую степень пигментации, наличие оранжевого пигмента, опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии, притуморального ретинального экссудата, мелких петехиальных кровоизлияний («2»). Проведен корреляционный анализ каждого благоприятного и неблагоприятного клинического и морфометрического признака с уровнем цитокинов в слезной жидкости больного и парного здорового глаза.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного комплекса Professional BioStat для Windows Version 2009 (*t*-критерий Стьюдента, критерии Фишера и χ^2), уровень статистической значимости: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты мультиплексного анализа слезной жидкости больного и парного здорового глаза у пациентов с увеальной меланомой показали достоверное увеличение провоспалительных цитокинов при опухолях малых размеров с сохранением их высокого уровня при средних и больших меланоммах по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$).

При начальной меланоме отмечали достоверное увеличение в слезной жидкости больного глаза провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-18, TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , RANTES, GRO- α , IL-8, IP-10 ($p < 0,05$) по сравнению с нормой (табл. 1). Обращает на себя внимание то, что в слезной жидкости парного здорового глаза диагностировали также высокий уровень цитокинов на том же уровне, что и в пораженном опухолью.

Отмечено появление ряда провоспалительных цитокинов в слезной жидкости больного и парного глаза при отсутствии таковых у здоровых людей. При манифестации опухоли диагностировали появление таких медиаторов воспаления, как IL-1 β , IL-12p70, IL-23, IL-27, IFN- γ , GM-CSF, MIP-1 β ($p < 0,05$). Уровень цитокинов сохранялся в слезной жидкости обоих глаз у пациентов со средней и большой меланомой. В то же время отмечено значимое увеличение TGF-1 β при росте меланомы (табл. 1).

Анализ связи клинических особенностей меланомы малых размеров и содержания определенных цитокинов в слезной жидкости больного глаза как первых маркеров воспалительного процесса и иммунного дисбаланса показал, что при пигментированных формах встречается более высокий уровень IL-18 и IL-8 по сравнению с беспигментными опухолями, $p < 0,05$ (рис. 1а, б). Отмечено достоверно низкое содержание MCP-1 и IL-8 в слезной жидкости при начальной меланоме, сопровождающейся дезорганизацией пигмента в ретинальном пигментном



Рис. 1. Клиническая картина пигментированной (а) и беспигментной (б) меланомы хориоидеи

Fig. 1. Clinical picture of pigmented (a) and non-pigmented (b) choroidal melanoma

эпителии (РПЭ) сетчатки (рис. 2а, б) по сравнению с таковым при наличии отека сетчатки, $p < 0,05$ (рис. 3а-в, табл. 4).

Диагностированы изменения уровня содержания провоспалительных цитокинов однонаправленного (IL-18, IFN- γ , RANTES) и разнонаправленного (IL-22, MCP-1, IP-10) характера в слезной жидкости (табл. 1, 2).

При меланоме малых размеров отмечено достоверное увеличение в слезной жидкости больного глаза по сравнению с нормой цитокинов IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-5, TGF-1 β ($p < 0,05$) противоположного противовоспалительного действия. При средних и больших размерах опухоли сохранялся высокий уровень отмеченных медиаторов. Те же тенденции отмечены и в парном здоровом

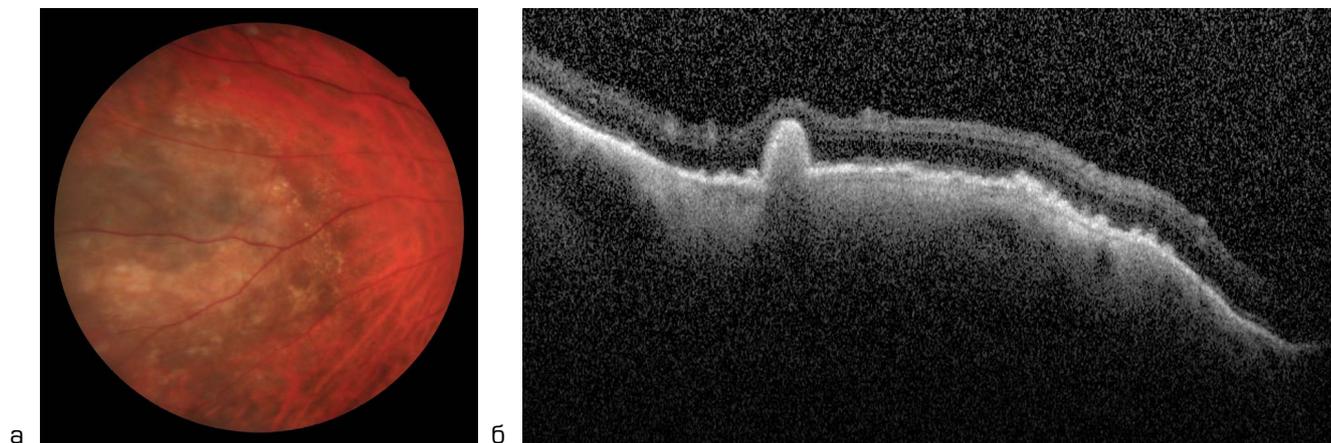


Рис. 2. Клиническая (а) и морфометрическая (б) картина меланомы хориоидеи с дезорганизацией пигмента в ретинальном пигментном эпителии

Fig. 2. Clinical (a) and morphometric (b) picture of choroidal melanoma with retinal pigment epithelium disorganization

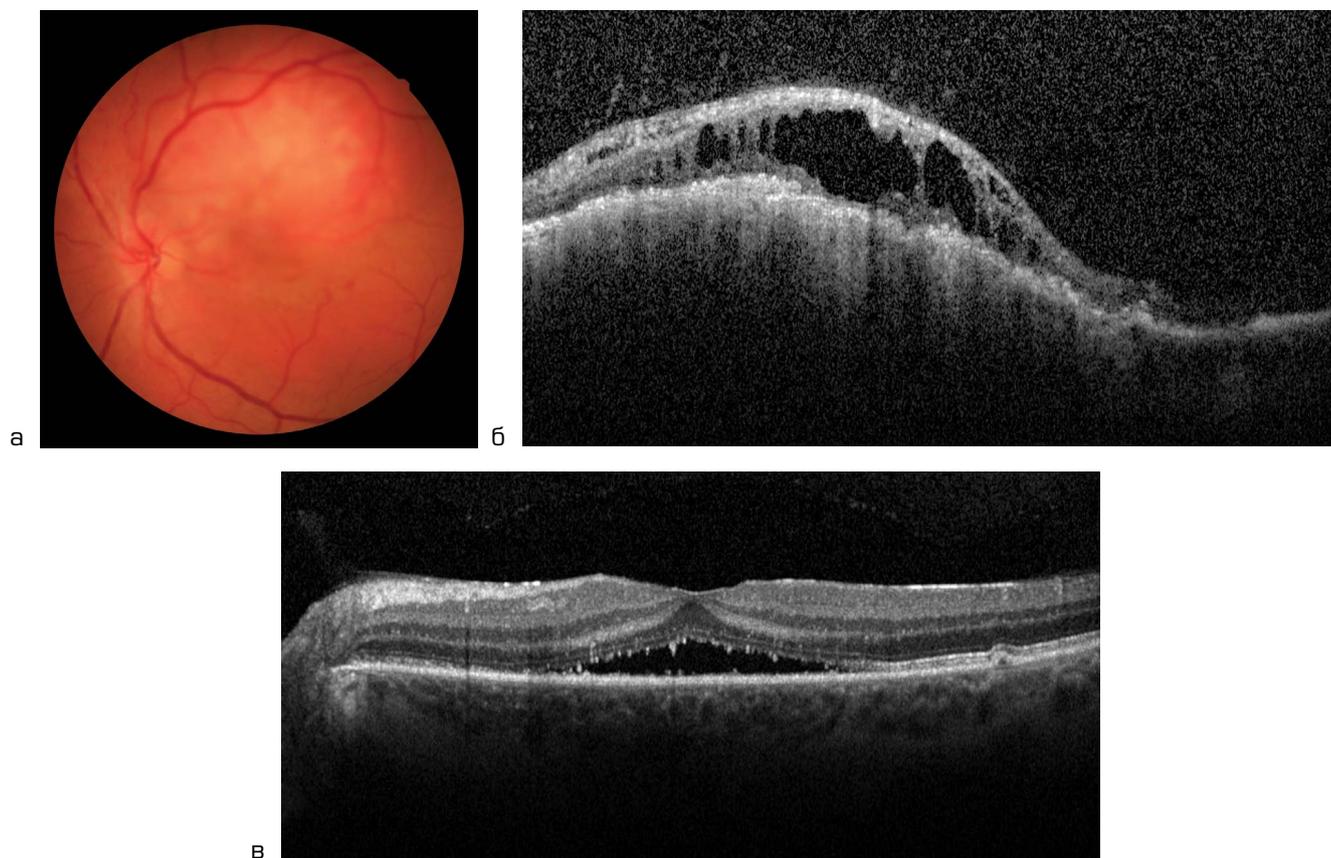


Рис. 3. Клиническая (а) и морфометрическая (б — кистовидный ретинальный отек, в — опухолеассоциированная дистантная макулопатия) картина меланомы хориоидеи

Fig. 3. Clinical (a) and morphometric (b — cystoid retinal edema, в — tumor-associated distant maculopathy) picture of choroidal melanoma

Таблица 1. Мультиплексный анализ цитокинов (пг/мл) в слезной жидкости у пациентов с увеальной меланомой по сравнению с парным здоровым глазом и группой контроля

Table 1. Multiplex analysis of cytokines (pg/ml) in the lacrimal fluid in patients with uveal melanoma in comparison with the paired healthy eye and control group

Показатели Factors		Контрольная Control (n = 38)	Группы УМ по размеру опухоли / UM groups by tumor size					
			малый / small		средний / medium		большой / big	
			больной глаз sore eye (n = 32)	здоровый глаз healthy eye (n = 32)	больной глаз sore eye (n = 26)	здоровый глаз healthy eye (n = 25)	больной глаз sore eye (n = 22)	здоровый глаз healthy eye (n = 22)
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ / PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES								
IL-1α	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	2,95 ± 1,00	8,2 ± 1,5*	11,1 ± 2,8*	5,9 ± 1,3*	5,8 ± 1,0*	5,9 ± 1,7*	6,1 ± 2,1*
IL-1β	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	27,3 ± 4,5	33,2 ± 7,2	18,4 ± 4,5	28,7 ± 6,9	12,7 ± 1,7	15,8 ± 1,9
IL-2	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	18,7 ± 4,5	56,9 ± 8,5*	59,6 ± 11,6*	43,7 ± 5,6*	57,0 ± 10,8*	28,6 ± 3,1*	35,6 ± 3,4*
IL-6	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	15,7 ± 2,8	114,5 ± 15,6*	133,8 ± 20,8*	86,2 ± 12,1*	118,2 ± 19,5*	75,6 ± 12,7*	115,1 ± 42,0*
IL-12p70	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	15,2 ± 2,1	13,6 ± 1,9	14,1 ± 2,7	17,2 ± 2,7	9,6 ± 0,9	10,6 ± 1,1
IL-17A	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	5,8 ± 1,0	24,2 ± 3,4*	24,5 ± 4,1*	20,3 ± 4*	27,7 ± 5,3*	14,3 ± 2,3*	19,8 ± 3,1*
IL-18	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	10,6 ± 1,8	76,4 ± 16,5*	73,8 ± 12,7*	29,8 ± 4,7*	41,3 ± 6,2*	31,2 ± 7,5*	42,5 ± 16,8*
IL-22	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	193,7 ± 26,5	89,7 ± 16,3*	73,4 ± 11,2*	74,2 ± 11,3*	78,6 ± 12,6*	37,0 ± 4,5*	47,2 ± 8,8*
IL-23	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	66,3 ± 11,8	65,2 ± 11,9	57,9 ± 15,7	88,2 ± 26,4	34,3 ± 6,4	36,9 ± 7,8
IL-27	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	207,6 ± 46,4	194,5 ± 49,7	190,3 ± 82,6	302,8 ± 128,8	114,4 ± 41,4	118,3 ± 29,4
IL-31	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	27,4 ± 5,9	37,0 ± 5,7	43,9 ± 6,0	31,3 ± 4,6	42,5 ± 7,3	22,0 ± 2,8	30,3 ± 5,1
TNF-α	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	12,1 ± 2,3	84,7 ± 12,8*	92,7 ± 20,2*	66,4 ± 16,9*	87,6 ± 19,5*	48,4 ± 7,0*	67,5 ± 19,8*
TNF-β	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	-	-	-	-	-	-
IFN-α	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	2,5 ± 0,5	5,7 ± 0,8	4,6 ± 0,59	4,0 ± 0,4	6,0 ± 0,6	2,9 ± 0,3	3,6 ± 0,5
IFN-β	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	-	-	-	-	-	-
IFN-γ	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	49,3 ± 10,2	48,3 ± 8,4	24,6 ± 5,6	34,6 ± 6,8	25,9 ± 5,2	33,5 ± 8,7
LIF	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	14,2 ± 1,2	20,7 ± 2,9	19,7 ± 2,6	16,8 ± 3,2	20,8 ± 4,4	14,4 ± 1,7	14,5 ± 1,8
GM-CSF	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	81,4 ± 14,2	65,9 ± 10,9	55,1 ± 11,4	83,6 ± 14,5	49,9 ± 8,2	51,5 ± 9,6
MCP-1	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	36,6 ± 11,3	407,7 ± 75,5*	386,0 ± 61,1*	444,1 ± 90,0*	411,0 ± 88,1*	559,5 ± 85,0*	486,1 ± 66,5*
MIP-1α	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	6,2 ± 0,7	24,3 ± 3,6*	22,3 ± 3,1*	29,8 ± 7,4*	30,4 ± 7,6*	22,7 ± 5,8*	20,1 ± 2,5*
MIP-1β	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	188,7 ± 40,1	154,8 ± 28,2	202,9 ± 46,9	194,0 ± 46,2	210,0 ± 44,5	168,0 ± 26,8
RANTES	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	17,8 ± 4,9	33,1 ± 5,7*	38,6 ± 7,5*	28,1 ± 6*	31,0 ± 5,5*	21,0 ± 2,8*	28,6 ± 9,7*
GRO-α	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	152,9 ± 20,9	315,0 ± 35,2*	355,7 ± 60,5*	315,9 ± 34,9*	294,8 ± 26,9*	253,7 ± 34,5*	315,7 ± 56,3*
IL-8	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	86,5 ± 29,8	376,1 ± 61,7*	374,7 ± 53,8*	461,6 ± 65,9*	367,4 ± 32,9*	517 ± 129,5*	537,7 ± 107,0*
IP-10	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	236,6 ± 88,7	728,9 ± 100,9*	771,5 ± 86,2*	738,6 ± 95,4*	720,3 ± 89,2*	824,7 ± 173,8*	760,3 ± 95,7*
ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ / ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES								
IL-1RA	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	9805,6 ± 1839,5	28 325,2 ± 4144,4*	25 857,0 ± 4720,1*	25 159,7 ± 3541,8*	23 034,3 ± 3586*	27 816,0 ± 5066,4*	25 008,2 ± 5421,0*
IL-4	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	20,5 ± 2,4	165,9 ± 37,3*	164,2 ± 44,2*	115,4 ± 25,7*	199,7 ± 43,7*	70,3 ± 18*	78,1 ± 15,3*
IL-13	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	14,6 ± 2,7	13,7 ± 2,5	11,9 ± 2,8	20,4 ± 4,0	8,7 ± 1,7	10,7 ± 2,1
IL-10	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	2,7 ± 0,1	15,7 ± 3,2*	17,7 ± 3,6*	11,4 ± 2,1*	18,7 ± 3,3*	9,4 ± 2,0*	9,9 ± 1,6*
IL-5	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	10,9 ± 3,3	65,3 ± 8,8*	67,9 ± 9,8*	43,7 ± 8,2*	65,2 ± 10,7*	44,7 ± 7,4*	54,6 ± 8,5*
TGF-1β	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	1027,7 ± 63,5	1406,8 ± 185,4*	1744,5 ± 287,6*	1820,2 ± 421,9*	2405,5 ± 668,1*	1939,4 ± 305,9*	2590,7 ± 495,7*
ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦИТОКИНЫ / PROLIFERATIVE CYTOKINES								
FGF-2	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	30,3 ± 4,2	75,2 ± 9,7*	74,2 ± 9,9*	49,0 ± 7,1	71,3 ± 10,2	45,2 ± 9,0	58,7 ± 11,4
HGF	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	93,8 ± 13,4	517,2 ± 78,1*	594,3 ± 109,8*	537,5 ± 82,3*	560,6 ± 95,3*	608,2 ± 138,3*	642,5 ± 159,1*
SCF	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	4,0 ± 0,6	6,1 ± 1,0	5,9 ± 0,9	7,1 ± 2,0	6,6 ± 1,3	3,7 ± 0,5	4,5 ± 0,6
IL-15	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	12,7 ± 1,3	33,3 ± 7,3*	30,3 ± 5,8*	22,9 ± 5,5*	31,8 ± 5,8*	14,6 ± 4,4	20,7 ± 4,9
PDGF-BB	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	73,7 ± 26,8	203,8 ± 33,6*	206,5 ± 39,9*	142,3 ± 18,4*	176,9 ± 39,4*	195,3 ± 40,2*	200,6 ± 41,4*
Eotaxin	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	12,8 ± 1,97	27,4 ± 3,5*	27,5 ± 3,5*	24,8 ± 3,0*	24,6 ± 3,3*	25,9 ± 3,4*	28,2 ± 3,4*

Продолжение таблицы 1

Показатели Factors		Контрольная Control (n = 38)	Группы УМ по размеру опухоли / UM groups by tumor size					
			малый / small		средний / medium		большой / big	
			больной глаз sore eye (n = 32)	здоровый глаз healthy eye (n = 32)	больной глаз sore eye (n = 26)	здоровый глаз healthy eye (n = 25)	больной глаз sore eye (n = 22)	здоровый глаз healthy eye (n = 22)
ПРООПУХОЛЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ / TUMOR CYTOKINES								
NGF-β	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	22,7 ± 2,5	58,6 ± 11,8*	45,9 ± 10,0*	35,9 ± 4,2	46,5 ± 9,4*	50,3 ± 13,5*	50,3 ± 10,4*
BDNF	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	431,7 ± 258,7	20,4 ± 4,4*	14,5 ± 2,9*	15,0 ± 4,0*	16,1 ± 4,4*	8,5 ± 1,6*	11,3 ± 1,9*
EGF	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	205,7 ± 56,7	364,4 ± 34,7	412,8 ± 49,2*	453,7 ± 52,8*	488,8 ± 41,1*	348,8 ± 39,7	359,6 ± 30,5
IL-7	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	36,4 ± 9,3	171,2 ± 20,6*	182,5 ± 18,7*	165,4 ± 21,1*	158,8 ± 21,9*	170 ± 24,1*	191,3 ± 43,0*
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ / ANTITUMOR CYTOKINES								
IL-21	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	13,1 ± 2,4	36,7 ± 5,3*	22,3 ± 5,9	-	-	-	-
IL-9	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	-	28,0 ± 5,9	26,7 ± 4,1	26 ± 13,0	44,0 ± 17,1	-	72,6 ± 41,9
АНГИОГЕННЫЕ ЦИТОКИНЫ / ANGIOGENIC CYTOKINES								
VEGF-D	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	8,3 ± 0,4	14,4 ± 3,1	12,3 ± 2,5	8,8 ± 2,5	12,5 ± 3,1	6,6 ± 1,2	10,3 ± 1,8
VEGF A	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	2433,0 ± 645,1	5289,4 ± 937,7*	5340,2 ± 766,03*	4532,8 ± 657,3*	4315,9 ± 604,5*	6407,1 ± 1299,1*	5451,8 ± 905,2*
PIGF-1	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	26,7 ± 6,3	33,9 ± 2,9	36,4 ± 4,0	24,9 ± 2,9	30,1 ± 3,1	17,7 ± 1,9	25,2 ± 4,8
SDF-1α	Сред. ур-нь M ± m / Middle level	240,0 ± 24,5	1192,3 ± 103,8*	1199,8 ± 87,9*	1073,1 ± 102,2*	1123,1 ± 86,2*	864,6 ± 86,6*	1026,7 ± 150,7*

Примечание: * достоверное изменение показателя по сравнению со здоровыми донорами.
Note: * significant change in the indicator in comparison with healthy donors.

Таблица 2. Средние показатели цитокинов (пг/мл) в слезной жидкости, достоверно отличающиеся при благоприятных и неблагоприятных особенностях клинической и морфометрической картины при начальной увеальной меланоме

Table 2. Average values of cytokines (pg/ml) in the lacrimal fluid, significantly differing with favorable and unfavorable features of clinical and morphometric picture in small uveal melanoma

Клини- ческие признаки Clinical signs	Контроль (n = 38) (средний ур- вень (M ± m) / частота абс.) Control (middle level (M ± m) / abso- lute frequency)	Локализация (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Localization (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Степень пигментации (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Pigmentation degree (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Дистантная макулопатия (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Distant maculopathy (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Петехиальные кровоизлияния (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Petechial hemorrhages (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Оранжевый пигмент (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Orange pigment (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Дезорганизация пигмента в РПЭ (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Retinal pigment epithelium disorganization (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Ретикулярный эксудат (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Retinal exudate (middle level (M ± m) / absolute frequency)	
		1 (n = 23)	2 (n = 8)	1 (n = 10)	2 (n = 21)	1 (n = 11)	2 (n = 20)	1 (n = 28)	2 (n = 3)	1 (n = 28)	2 (n = 3)	1 (n = 19)	2 (n = 12)	1 (n = 21)	2 (n = 10)
ПРОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ / PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES															
IL-18	10,6 ± 1,8 (19/38)	94,4 ± 25,4 (15/23)	46,8 ± 6,6 (7/8)	39,3 ± 6,5** (9/10)	107,0 ± 27,8** (13/21)	89,5 ± 31,2 (6/11)	75,5 ± 22,2 (16/20)	82,4 ± 20,6 (19/28)	59,5 ± 19,3 (3/3)	83,5 ± 20,6 (19/28)	52,8 ± 11,0 (3/3)	76,4 ± 20,5 (17/19)	89,0 ± 41,1 (5/12)	80,0 ± 22,8 (12/21)	78,4 ± 29,7 (10/10)
MCP-1	36,6 ± 11,3 (38/38)	357,4 ± 84,6 (23/23)	330,9 ± 46,7 (7/8)	382,0 ± 111,4 (10/10)	335,8 ± 82,5 (20/21)	296,2 ± 90,9 (10/20)	378,7 ± 87,8 (20/28)	373,7 ± 71,2 (27/28)	148,9 ± 58,3 (3/3)	345,6 ± 72,6 (27/28)	401,8 ± 37,4 (3/3)	461,8 ± 92,4* (19/19)	160,3 ± 38,7* (11/12)	321,6 ± 72,6 (20/21)	410,5 ± 135,8 (10/10)
IL-8	86,5 ± 29,8 (28/38)	349,3 ± 80,7 (22/23)	312,9 ± 96,5 (8/8)	94,9 ± 61,0** (10/10)	362,0 ± 91,4** (20/21)	312,4 ± 139,4 (11/20)	355,3 ± 63,7 (19/28)	358,4 ± 69,9 (27/28)	170,1 ± 37,1 (3/3)	333,9 ± 68,7 (27/28)	391,1 ± 190,1 (3/3)	445,8 ± 89,6* (19/19)	156,1 ± 43,7* (11/12)	311,0 ± 78,1 (20/21)	396,7 ± 114,1 (10/10)
ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ / ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES															
IL-4	20,5 ± 2,4 (28/38)	120,5 ± 26,3* (18/23)	293,2 ± 102,8* (5/8)	204,7 ± 68,6 (8/10)	142,0 ± 35,8 (14/21)	146,0 ± 63,6 (5/11)	170,3 ± 39,9 (17/20)	162,4 ± 34,9 (20/28)	128,7 ± 110,7 (3/3)	141,7 ± 32,1 (21/28)	329,8 ± 145,3 (2/3)	170,7 ± 42,7 (16/19)	129,1 ± 47,5 (7/12)	116,8 ± 25,3 (15/21)	235,3 ± 77,0 (8/10)
IL-13	-	14,1 ± 3,1 (15/23)	19,4 ± 7,0 (5/8)	16,4 ± 4,8 (8/10)	14,8 ± 3,7 (12/21)	15,2 ± 6,7 (5/11)	15,5 ± 3,2 (15/20)	14,7 ± 2,8 (18/28)	22,1 ± 16,4 (2/3)	13,6 ± 2,8* (18/28)	32,0 ± 5,2* (2/3)	16,2 ± 3,4 (14/19)	13,5 ± 5,7 (6/21)	13,5 ± 3,4 (13/21)	18,9 ± 5,4 (7/10)
TGF-1β	1027,7 ± 63,5 (38/38)	1194,9 ± 141,7 (23/23)	1543,3 ± 311,7 (8/8)	1493,8 ± 235,1 (10/10)	1185,3 ± 159,6 (21/21)	1641,6 ± 88,2 (11/11)	1088,6 ± 88,2 (20/20)	1375,3 ± 135,1* (28/28)	440,7 ± 161,8* (3/3)	1307,3 ± 145,2 (28/28)	1075,4 ± 200,1 (3/3)	1310,5 ± 129,5 (19/19)	1244,2 ± 282,7 (12/12)	1296,5 ± 156,2 (21/21)	1260,2 ± 259,7 (10/10)

Продолжение таблицы 2

Клинические признаки Clinical signs	Контроль (n = 38) (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Control (middle level (M ± m) / absolute frequency)	Локализация (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Localization (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Степень пигментации (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Pigmentation degree (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Дистантная макулопатия (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Distant maculopathy (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Петехиальные кровоизлияния (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Petechial hemorrhages (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Оранжевый пигмент (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Orange pigment (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Дезорганизация пигмента в РПЭ (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Retinal pigment epithelium disorganization (middle level (M ± m) / absolute frequency)		Ретинальный эксудат (средний уровень (M ± m) / частота абс.) Retinal exudate (middle level (M ± m) / absolute frequency)	
		1 (n = 23)	2 (n = 8)	1 (n = 10)	2 (n = 21)	1 (n = 11)	2 (n = 20)	1 (n = 28)	2 (n = 3)	1 (n = 28)	2 (n = 3)	1 (n = 19)	2 (n = 12)	1 (n = 21)	2 (n = 10)
ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦИТОКИНЫ / PROLIFERATIVE CYTOKINES															
FGF-2	30,3 ± 4,2 (28/38)	71,2 ± 11,0 (22/23)	83,2 ± 21,2 (7/8)	83,3 ± 15,4 (10/10)	69,3 ± 13,2 (19/21)	70,1 ± 24,8 (9/20)	76,0 ± 10,0 (20/28)	69,3 ± 9,5 (26/28)	116,4 ± 53,1 (3/3)	72,1 ± 10,7 (26/28)	91,5 ± 33,0 (3/3)	78,5 ± 10,0 (18/19)	67,0 ± 21,4 (11/12)	75,0 ± 14,3** (19/21)	72,5 ± 11,6** (10/10)
ПРООПУХОЛЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ / TUMOR CYTOKINES															
EGF	205,7 ± 56,7 (28/38)	332,4 ± 42,9 (23/23)	430,4 ± 76,4 (8/8)	325,3 ± 49,6 (10/10)	373,1 ± 50,7 (21/21)	262,8 ± 65,5 (11/20)	409,8 ± 42,6 (20/28)	365,6 ± 41,1 (28/28)	283,6 ± 62,0 (3/3)	344,3 ± 39,7 (28/28)	482,9 ± 109,6 (3/3)	408,8 ± 40,5 (19/19)	276,7 ± 68,9 (12/12)	305,5 ± 47,4* (21/21)	467,3 ± 46,5* (10/10)
АНГИОГЕННЫЕ ЦИТОКИНЫ / ANGIOGENIC CYTOKINES															
PIGF-1	26,7 ± 6,3 (33/38)	35,0 ± 3,3 (20/23)	33,0 ± 5,8 (7/8)	35,5 ± 4,1 (10/10)	33,9 ± 3,9 (17/21)	28,1 ± 2,7* (8/20)	37,2 ± 2,7* (19/28)	32,5 ± 2,8 (24/28)	50,8 ± 8,9 (3/3)	33,4 ± 3,1 (24/28)	43,0 ± 4,9 (3/3)	34,4 ± 2,9 (18/19)	34,7 ± 6,4 (9/12)	35,0 ± 3,7 (17/21)	33,7 ± 4,5 (10/10)
SDF-1α	240,0 ± 24,5 (38/38)	1191,9 ± 121,7 (22/23)	1323,1 ± 232,3 (7/8)	1331,7 ± 191,5 (10/10)	1166,6 ± 129,3 (19/21)	894,7 ± 243,8* (9/20)	1371,5 ± 96,1* (20/28)	1194,2 ± 113,0 (26/28)	1478,1 ± 336,4 (3/3)	1198,9 ± 117,4 (26/28)	1437,2 ± 116,7 (3/3)	1313,1 ± 112,5 (19/19)	1053,4 ± 221,7 (10/12)	1194,8 ± 143,6 (19/21)	1278,1 ± 152,6 (10/10)

Примечание: 1 — благоприятный клинический и морфометрический фактор, 2 — неблагоприятный клинический и морфометрический фактор; - — отсутствие показателя в слезной жидкости; * — достоверность показателей между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим и морфометрическим прогностическим фактором ($p < 0,05$); ** — достоверность показателей между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим и морфометрическим прогностическим фактором ($p < 0,061$).

Note: 1 — favorable clinical and morphometric factor, 2 — an unfavorable clinical and morphometric factor; - — no indicator in the lacrimal fluid; * — reliability of indicators between groups of patients with a favorable and unfavorable clinical and morphometric prognostic factor ($p < 0,05$); ** — reliability of indicators between groups of patients with a favorable and unfavorable clinical and morphometric prognostic factor ($p < 0,061$).

глазу. Появление IL-13 выявлено только при опухоли в отличие от пациентов без патологии (табл. 1).

Диагностирован достоверно высокий уровень провоспалительного цитокина IL-4 в слезной жидкости больного глаза при юкстапапиллярной локализации начальной меланомы по сравнению с таковым

при локализации новообразования на средней периферии ($p < 0,05$) (рис. 4а, б). Более высокое содержание в слезной жидкости IL-13 определено при наличии оранжевого пигмента на поверхности опухоли по сравнению с отсутствием такового, $p < 0,05$ (рис. 5а, б). Присутствие петехиальных кровоизлияний на поверхности начальной



Рис. 4. Клиническая картина меланомы хориоидеи юкстапапиллярной (а) локализации и при расположении на средней периферии (б)
Fig. 4. Clinical picture of juxtapapillary (a) choroidal melanoma and located on the middle periphery (b)

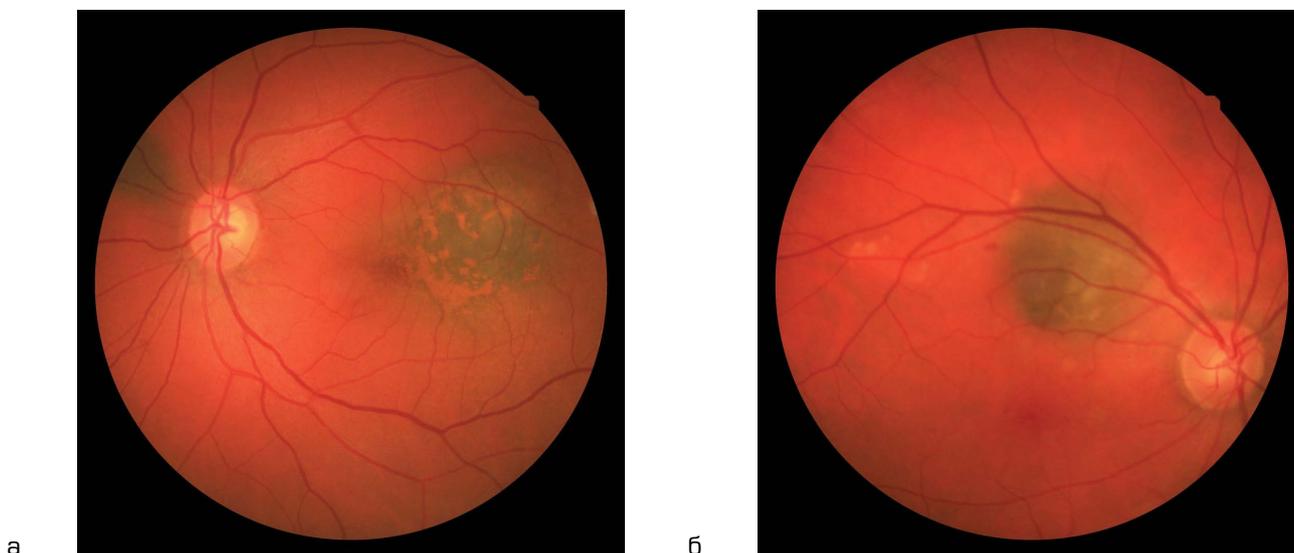


Рис. 5. Клиническая картина меланомы хориоидеи с (а) и без (б) оранжевого пигмента на поверхности опухоли

Fig. 5. Clinical picture of choroidal melanoma with (a) and without (b) orange pigment on the tumor surface



Рис. 6. Клиническая картина меланомы хориоидеи с (а) и без (б) петехиальных кровоизлияний на поверхности опухоли

Fig. 6. Clinical picture of choroidal melanoma with (a) and without (b) petechial hemorrhages on the tumor surface

меланомы сопровождалось достоверно низким уровнем TGF-1 β по сравнению с опухолями без кровоизлияний ($p < 0,05$) (рис. 6а, б, табл. 2).

Количество цитокинов, обладающих пролиферативным действием, достоверно чаще увеличивалось в слезной жидкости больного и парного глаза у пациентов с малыми, средними и большими размерами опухоли по сравнению с их содержанием у здоровых пациентов ($p < 0,05$). Повышенным оказался уровень FGF-2, HGF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наличие ретинального экссудата над опухолью при увеальной меланоме малых размеров сопровождалось достоверно более высоким содержанием в слезной жидкости больного глаза FGF-2 по сравнению с таковым

в случае отсутствия отека притуморальной сетчатки ($p < 0,05$) (рис. 4а, б, табл. 2).

Мультиплексный анализ в слезной жидкости хемоаттрактантных медиаторов с проопухолевым эффектом показал, с одной стороны, нарастание уровня NGF- β и IL-7, а с другой — уменьшение BDNF ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у здоровых доноров (табл. 1).

Выявлено достоверное увеличение в слезной жидкости больного глаза проопухолевого цитокина EGF при наличии ретинального экссудата по сравнению с уровнем медиатора при отсутствии отека сетчатки ($p < 0,05$) (табл. 2).

Анализ противоопухолевых цитокинов слезной жидкости больного глаза показал, что IL-21 найден

только при опухолях малых размеров на уровне $36,7 \pm 5,3$ пкг/мл ($p < 0,05$), так же как и в парном здоровом глазу, и отсутствует при средних и больших размерах новообразования. IL-9, в свою очередь, диагностирован в слезной жидкости только у больших пациентов в отличие от группы контроля (табл. 1).

Ангиогенные медиаторы увеличивались в слезной жидкости у больных с малыми размерами меланомы, и VEGF A достигал значений $5289,4 \pm 937,7$ пкг/мл, SDF-1 α — $1192,3 \pm 103,8$ пкг/мл ($p < 0,05$). Те же уровни цитокинов сохранялись и при средних и больших размерах новообразования (табл. 1).

Опухоль-ассоциированная дистантная макулопатия, сопутствующая начальной увеальной меланоме внемакулярной локализации, вызвала достоверное повышение PIGF-1 и SDF-1 α по сравнению с уровнем цитокинов в слезной жидкости больных с опухолью, не сопровождающейся отеком центральной зоны глазного дна ($p < 0,05$) (рис. 4а, б, табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотезы, указывающие на связь воспалительного процесса и развитие злокачественных опухолей, существовали еще в XIX веке [13]. Воспаление, с одной стороны, предопределяет развитие и прогрессирование новообразований, а с другой — может предшествовать малигнизации [14].

Эти процессы происходят путем продукции иммунокомпетентными клетками хемоаттрактантных медиаторов, повышающих проницаемость сосудов, что ведет к диссеминированию опухолевых клеток [15].

В последние годы работами многих ученых доказана ведущая роль цитокинов в иммунопатогенезе опухолевых заболеваний как активных биорегуляторов канцерогенных, воспалительных и пролиферативных процессов [6–9].

Увеальная меланома — злокачественная иммуногенная опухоль с наиболее частым метастазированием в печень, приводящим к смерти пациентов [16, 17].

Представления о роли иммунной системы и ее медиаторов в контроле опухолевого роста и связь с воспалительными процессами при увеальной меланоме до сих пор остаются дискуссионными [6–9, 13, 14]. Гипопродукция одних цитокинов (INF- α , TNF- α на ранних стадиях) наряду с увеличением синтеза других (IL-6, TNF- α при поздних стадиях) свидетельствует, по мнению В.Г. Лихванцевой, о нарастающем дисбалансе в цитокиновом статусе [8].

Полученные собственные данные согласуются с исследованиями, проведенными N. Nagarkatti-Gude и соавт., которые также отметили гиперпродукцию цитокинов IP-10, MIP-1 α , RANTES, TNF- α в стекловидном теле, нарастающую с увеличением размера опухоли [6]. Аналогичные результаты получены R. Dunavoelgyi и соавт., которые показали наличие локального увеличения IL-1 α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , RANTES [18]. Повышение

вitreальной концентрации IP-10 коррелировало с увеличением инфильтрации меланомы Т-лимфоцитами, что могло свидетельствовать о значительных воспалительных процессах в ткани опухоли [6].

При манифестации увеальной меланомы отмечалась активация IL-12p70, IL-23, IL-27, MIP-1 β при отсутствии таковой у здоровых людей. Причем более высокое содержание IL-18 диагностировано при пигментированных формах начальной увеальной меланомы, а MCP-1 — при отеке притуморальной сетчатки. Эти показатели могут свидетельствовать об активном воспалительном процессе не только в больном, но и в парном глазу, что, скорее всего, указывает на нарушение гематофтальмического барьера, приводящее также к появлению некоторых цитокинов в сыворотке крови при ранних стадиях опухоли.

Однако организм пытается «сопротивляться» воспалительному дисбалансу при манифестации и развитии меланомы. Это подтверждено повышением в слезной жидкости обоих глаз противовоспалительных цитокинов IL-5, TGF-1 β . При наличии петехиальных кровоизлияний отмечалась гиперпродукция TGF-1 β . Считается, что TGF- β вносит свой вклад в создание иммуносупрессивного микроокружения [18] и в то же время подавляет рост меланоцитов [19].

Результаты собственных исследований указали на появление в слезной жидкости противовоспалительного медиатора IL-13, увеличение которого также было связано с наличием оранжевого пигмента на поверхности меланомы.

IL-13 интересен тем, что он продуцируется НК-клетками и в экспериментальных моделях увеальной меланомы наличие НК-клеток снижает потенциал образования микрометастазов [19]. Мы предполагаем, что даже незначительное повышение концентрации IL-13 может увеличить активность НК-клеток и привести к снижению метастатических исходов и большей выживаемости.

Полученные данные показали, что маркерами ранней пролиферации оказались FGF-2, HGF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin, которые определены в слезной жидкости обоих глаз, а FGF-2 нарастал при наличии ретинального экссудата на ранних стадиях опухолевого процесса.

Считается, что системы PDGF (тромбоцитарного фактора роста) и FGF-2 (фактора роста фибробластов) взаимодействуют друг с другом и по-разному влияют на ангиогенез и микроокружение опухоли. FGF2 способствует пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, в то время как PDGF-BB влияет на восстановление перicyтов и стабилизацию сосудистой сети [20]. Воздействие на эти сигнальные пути может блокировать опухолевую пролиферацию и неоваскуляризацию.

Из проопухолевых цитокинов в слезной жидкости обоих глаз оказались увеличены NGF- β , IL-7. При этом наличие ретинального экссудата сопровождалось нарастанием цитокина EGF на ранних стадиях меланомы,

что могло подтверждать данные о связи отека сетчатки с ранним метастазированием опухоли [21].

Анализ собственных исследований показал, что уровень медиаторов, свидетельствующих об активном ангиогенезе (VEGF-A, SDF-1 α), увеличивался в слезной жидкости при ранней стадии меланомы и сохранялся при опухолях больших размеров. G.S. Missotten и соавт. экспериментально показали связь повышенной концентрации VEGF-A при увеальной меланоме и метастазировании [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ цитокинового статуса при увеальной меланоме на основании мультиплексного анализа слезной жидкости свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса при манифестации опухоли, что доказывается достоверным нарастанием 12 провоспалительных медиаторов: IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-18, TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , RANTES, GRO- α , IL-8, IP-10 в слезной жидкости. Активация ангиогенеза подтверждалась значимым увеличением в слезной жидкости VEGF A и SDF-1 α ($p < 0,05$). Изучение нарушения баланса между секрецией провоспалительных

и противовоспалительных, проопухолевых и противоопухолевых, пролиферативных и ангиогенных цитокинов может открывать новые горизонты в понимании механизмов патогенеза увеальной меланомы путем выявления достоверного изменения определенных хемотрактантных медиаторов. Проведенные исследования могут способствовать планированию в дальнейшем таргетного воздействия на воспалительный, пролиферативный и ангиогенный компоненты, сопровождающие канцерогенез, с целью уменьшения частоты метастазирования и увеличения сроков выживаемости пациентов с увеальной меланомой.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — руководство научными исследованиями, организация исследований;
Саакян С.В. — руководство научными исследованиями, организация исследований;
Катаргина Л.А. — руководство научными исследованиями, организация исследований;
Балацкая Н.В. — руководство научными исследованиями, организация исследований, проведение исследований, обработка и анализ материала, научное редактирование;
Куликова И.Г. — проведение исследований, обработка и анализ материала, научное редактирование, техническое редактирование;
Мякошина Е.Б. — обработка и анализ материала, анализ литературы, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Саакян С.В., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Куликова И.Г., Мякошина Е.Б. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при увеальной меланоме. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):765-772. [Saakyan S.V., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Kulikova I.G., Myakoshina E.B. Subpopulation profile of peripheral blood lymphocytes in uveal melanoma. *Medical immunology = Meditsinskaya immunologiya*. 2019;21(4):765-772 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-765-772
- Кричевская Г.И., Слепова О.С., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Влияние герпесвирусных инфекций на уровень сывороточного интерферона-альфа и интерферона-гамма у пациентов с начальной меланомой хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;7(2):28-31. [Krichevskaja G.I., Slepova O.S., Saakjan S.V., Myakoshina E.B. The effect of herpesvirus infections on the level of serum interferon-alpha and interferon-gamma in patients with initial choroidal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2014;7(2):28-31 (In Russ.)].
- Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*. 2002;1(1):9-16. [Simbircev A.S. Cytokines are a new system for regulating the body's defense reactions. *Cytokines and inflammation = Citokiny i vospalenie*. 2002;1(1):9-16 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология*. 2020;22(2):301-310. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2020;22(2):301-310 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
- Егорова Э.В., Иошин И.Э., Толчинская А.И., Власова Т.И. Иммунологические методы прогноза в хирургии осложненных катаракт. *Офтальмохирургия*. 1997;3:25-32. [Egorova E.V., Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Vlasova T.I. Immunologic methods of prediction in complicated cataract surgery. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgija*. 1997;3:25-32 (In Russ.)].
- Nagarkatti-Gude N., Bronkhorst I.H., van Duinen S.G., Luyten G.P., Jager M.J. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6748-6755. DOI: 10.1167/iov.12-10123.
- Franco R., Botti G., Mascolo M., Loquercio G., Liguori G., Iardi G., Losito S., Mura A.L., Calemma R., Ierano C., Bryce J., D'Alterio C., Scalaet S. CXCR4-CXCL12 and VEGF correlate to uveal melanoma progression. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2010;2:13-21. DOI: 10.2741/e60
- Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф. Кинетика продукции иммунорегуляторных пептидов цитокинового ряда у больных с различными стадиями увеальной меланомы. *Медицинская иммунология*. 1999;1(3-4):39-40. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S., Brovkina A.F. Kinetics of cytokine series immunoregulatory peptides production in patients with different stages of uveal melanoma. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya immunologiya*. 1999;1(3-4):39-40 (In Russ.)].
- Карагодин В.П., Мельниченко А.А., Орехов А.Н. Белки-хемокины: роль в канцерогенезе и воспалении. *Патогенез*. 2015;13(4):28-33. [Karagodin V.P., Mel'nichenko A.A., Orekhov A.N. Chemokine proteins: a role in carcinogenesis and inflammation. *Pathogenesis = Patogenez*. 2015;13(4):28-33 (In Russ.)].
- Клинические рекомендации «Увеальная меланомы», 2020. [Clinical guidelines "Uveal melanoma", 2020 (In Russ.)]. https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja_melanoma.pdf
- Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии*. 2015;1:90-94. [Amirjan A.G., Saakjan S.V. Prognosis factors for uveal melanoma. *Annales of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2015;1:90-94 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131190-94
- Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Оптическая когерентная томография в диагностике начальной меланомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(1):56-64. [Myakoshina E.B., Saakyan S.V. Optical coherence tomography in the diagnosis of initial choroidal melanoma. *Annales of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(1):56-64 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013601156
- Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436-444. DOI: 10.1038/nature07205
- Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:677-706. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075008
- Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche. *Nature*. 2005;438(7069):820-827. DOI: 10.1038/nature04186.8
- Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):274-284. DOI: 10.1038/nrc2622
- Aronow M.E., Topham A.K., Singh A.D. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(3):145-151. DOI: 10.1159/000480640
- Dunavoelgyi R., Funk M., Sacu S., Georgopoulos M., Zlabinger G., Zehetmayer M., Schmidt-Erfurth U. Intraocular activation of angiogenic and inflammatory pathways in uveal melanoma. *Retina*. 2012;32:1373-1384. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318239e299
- Vanky F., Nagy N., Hising C., Sjovalk K., Larson B., Klein E. Human ex vivo carcinoma cells produce transforming growth factor beta and thereby can inhibit lymphocyte functions in vitro. *Cancer Immunol Immunother*. 1997;43:317-323.
- Cao Y., Cao R., Hedlund E.M. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86:785-789. DOI: 10.1007/s00109-008-0337-z
- Ma D., Neiderkorn J.Y. Role of epidermal growth factor receptor in the metastasis of intraocular melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1067-1075.
- Crosby M.B., Yang H., Gao W., Zhang L., Grossniklaus H.E. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels correlate with number and location of micro-metastases in a murine model of uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95:112-117. DOI: 10.1136/bjo.2010.182402

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероев Владимир Владимирович
академик РАН, профессор, директор
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, 105062, Москва, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Саакян Светлана Ваговна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, 105062, Москва, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, 105062, Москва, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Балацкая Наталья Владимировна
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, 105062, Москва, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Куликова Ирина Геннадьевна
старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, 105062, Москва, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мякошина Елена Борисовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, 105062, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Neroev Vladimir V.
MD, Academician of Russian Academy of Science, Professor, Director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Saakyan Svetlana V.
MD, Professor, Head of the Ophthalmology and Radiology Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Katargina Ludmila A.
MD, Professor, Head of the Eye Pathology in Children Department, Deputy Director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Balatskaya Natalia V.
PhD (Biology), Leading Researcher, Head of the Immunology and Virology Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Kulikova Irina G.
Senior Researcher of the Immunology and Virology Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Myakoshina Elena B.
PhD, Researcher of the Ophthalmology and Radiology Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation