

Особенности состава цитокинов различного биологического действия у пациентов с увеальной меланомой: анализ сыворотки крови. Часть 2



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(2):378–383

Цель: провести расширенный анализ цитокинового статуса и его роли в воспалительных процессах при увеальной меланоме на основании мультиплексного анализа сыворотки крови. **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 обследованных — $53,7 \pm 12,2$ 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 Luminex XPONENT 3.1 с помощью наборов 47 plex (ProcartaPlex, eBioscience, Австрия) в сыворотке крови определяли содержание цитокинов. **Результаты.** В сыворотке крови диагностировали увеличение провоспалительных (LIF, RANTES, IP-10), противовоспалительного (TGF-1 β), пролиферативного (IL-15), проопухолевого (EGF), ангиогенных (PlGF-1 и SDF-1 α) цитокинов по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$. **Заключение.** В ответ на манифестацию и рост увеальной меланомы вырабатывается множество хемоаттрактантных медиаторов провоспалительного, ангиогенного, пролиферативного действия, способствующих метастазированию. Исследование цитокинов на системном уровне в сыворотке крови ведет к более глубокому пониманию патофизиологии канцерогенеза и может способствовать разработке приемов таргетной терапии для ингибирования опухолевого роста.

Ключевые слова: увеальная меланوما, воспаление, цитокины, мультиплексный анализ, сыворотка крови

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: анализ сыворотки крови. Часть 2. *Офтальмология*. 2022; 19(2):378–383. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-378-383>

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: Analysis of Blood Serum. Part 2

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(2):378-383

Purpose. Conduct extended analysis of cytokine status and its role in inflammatory processes in uveal melanoma based on multiplex analysis of blood serum. **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 tumors (T2NoMo), group 3 — 22 patients with large tumor size (T3NoMo). Cytokine content was determined in blood serum by the method of multiplex analysis on the xMAP platform in the Luminex xPONENT 3.1 program using 47 plex kits (ProcartaPlex, eBioscience, Austria). **Results.** In blood serum — increase of pro-inflammatory (LIF, RANTES, IP-10), anti-inflammatory (TGF-1 β), proliferative (IL-15), pro-tumor (EGF), angiogenic (PIGF-1 and SDF-1 α) cytokines compared with control group, $p < 0.05$. **Conclusion.** In response to the manifestation and growth of uveal melanoma, many chemoattractant mediators of proinflammatory, angiogenic, proliferative action are produced that promote metastasis. The study of cytokines at the systemic level in serum leads to a deeper understanding of the pathophysiology of carcinogenesis and to facilitate the development of targeted therapies for inhibiting tumor growth.

Keywords: Uveal melanoma, inflammation, cytokines, multiplex analysis, blood serum

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: Analysis of Blood Serum. Part 2. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):378-383. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-378-383>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Вторая часть работы посвящена изучению изменений цитокинового статуса в сыворотке крови при увеальной меланоме.

D. Hanahan и соавт. обозначили шесть составляющих возникновения и развития новообразования: поддержание пролиферативной передачи сигналов, уклонение от влияния антиростовых факторов, сопротивление апоптозу, безграничный репликативный потенциал, индукция ангиогенеза, активация инвазивного роста и метастазирования [1]. В свою очередь, F. Colotta и соавт. указали на значимость седьмого аспекта — воспалительного микроокружения (рис. 1) [2]. Однако воспалительные механизмы при увеальной меланоме до конца не расшифрованы и активно изучаются [2–5].

Мультиплексный анализ дает возможность проанализировать в биологических жидкостях десятки цитокинов одновременно, в том числе и провоспалительного действия, что открывает широкие возможности анализа иммунного дисбаланса при увеальной меланоме.

Цель: провести расширенный анализ системного цитокинового статуса при увеальной меланоме на основании мультиплексного анализа сыворотки крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 118 человек в возрасте $53,7 \pm 12,2$ года с увеальной 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 [6], пациентов распределили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 32 пациента с меланомой хориоидеи малых размеров (T1NoMo), 2-ю группу составили 26 пациентов со средними размерами новообразования (T2NoMo), 3-ю группу — 22 пациента с большими размерами опухоли T3NoMo.

Определение хемоаттрактантных медиаторов проводили 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 47 биопроб сыворотки крови, которые до начала исследования хранились при температуре -70 °C.

В каждой тест-пробе сыворотки крови определяли 47 цитокинов различного биологического действия:

1) 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);

2) противовоспалительные (IL-1RA, IL-4, IL-13, IL-10, IL-5, TGF-1 β);

3) пролиферативные (FGF-2, HGF, SCF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin);

4) проопухолевые (NGF- β , BDNF, EGF, IL-7);

5) противоопухолевые (IL-21, IL-9);

6) ангиогенные (VEGF-D, VEGF-A, PlGF-1, SDF-1 α).

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

В сыворотке крови у пациентов с малыми размерами увеальной меланомы выявлено увеличение по сравнению с нормой провоспалительных цитокинов LIF (24,8 \pm 2,5 пкг/мл), RANTES (62,0 \pm 6,2 пкг/мл), IP-10 (39,2 \pm 3,5 пкг/мл), $p < 0,05$. Та же тенденция отмечена при меланоме средних и больших размеров. Диагностированы изменения уровня провоспалительных цитокинов однонаправленного (IL-18, IFN- γ , RANTES) и разнонаправленного (IL-22, MCP-1, IP-10) характера в сыворотке крови. Мультиплексный анализ провоспалительных цитокинов в сыворотке крови показал отсутствие IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12p70, IL-17A, IL-23, IL-27, IL-31, TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , GM-CSF, IL-8 как у больных, так и у здоровых людей.

Диагностировано нарастание по сравнению с нормой провоспалительного цитокина TGF-1 β как при малых (19 902,2 \pm 1406,0 пкг/мл), так и при средних (23325,4 \pm 1472,9 пкг/мл) и больших (23143,1 \pm 1984,5 пкг/мл) размерах меланомы, $p < 0,05$. Отмечено однонаправленное изменение содержания в сыворотке крови противовоспалительного медиатора TGF-1 β . При этом отсутствовали в сыворотке крови больных и здоровых людей многие из анализируемых противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1RA, IL-4, IL-13, IL-10, IL-5.

В сыворотке крови при меланоме малых размеров отмечено увеличение только пролиферативного цитокина PDGF-BB до уровня 438,1 \pm 27,3 пкг/мл по сравнению с нормой (166,5 \pm 24,1), $p < 0,05$. При этом HGF, SCF, Eotaxin сохранялись на том же уровне, что и у людей без офтальмопатологии. Выявлено отсутствие в сыворотке крови медиаторов IL-15 и FGF-2.

В сыворотке крови диагностировали уменьшение уровня проопухолевых цитокинов EGF и IL-7 во всех группах исследуемых пациентов.

В сыворотке крови как больных, так и здоровых пациентов не выявлены противоопухолевые цитокины.

Анализ цитокинов с ангиогенным эффектом в сыворотке крови показал достоверное нарастание PlGF-1 (145,1 \pm 6,4 пкг/мл) и SDF-1 α (555,7 \pm 20,9 пкг/мл) при меланоме малых размеров по сравнению со здоровыми до-

норами. Те же тенденции отмечены и у пациентов второй и третьей группы. Имеется однонаправленное изменение содержания в сыворотке крови уровня ангиогенного цитокина SDF-1 α (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Микроокружение опухоли содержит воспалительные клетки, которые могут быть перепрограммированы для формирования преметастатической ниши в ответ на генерируемые опухолью провоспалительные сигналы еще до распространения опухолевых клеток в органы-мишени [7–9]. В ответ на изменение собственных иммунных клеток организма под влиянием опухоли происходит неадекватная выработка хемоаттрактантных медиаторов не только на локальном уровне. Изменение цитокинового статуса на системном уровне свидетельствует о срыве адаптационных механизмов организма и нарушении гематоофтальмического барьера и активации воспалительных механизмов. Этот факт подтвержден собственными исследованиями, которые показали нарастание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов LIF, RANTES, IP-10.

Из провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отмечена гиперпродукция цитокина TGF-1 β при увеальной меланоме в собственных исследованиях. Этот цитокин играет модулирующую роль в канцерогенезе и способствует раннему метастазированию. Повышение уровня TGF- β 1 определяли при раке простаты, мочевого пузыря, печени, шейки матки и увеальной меланоме [10–12].

Сверхэкспрессия рецептора IL-13 была продемонстрирована в опухолевых клетках саркомы Капоши, злокачественных клетках глиомы, почечно-клеточного и плоскоклеточного рака; интересно, что некоторые из этих опухолей оказались чувствительны к лечению IL-13 [13]. В собственных исследованиях отмечено отсутствие IL-13 в сыворотке крови, что может свидетельствовать об отсутствии его системного действия. Это указывает на то, что его возможное таргетное увеличение на системном уровне может привести к снижению развития метастатической болезни.

Собственные результаты показали увеличение пролиферативного PDGF-BB, EGF в сыворотке крови. Факторы роста пролиферативного (HGF) и проопухолевого (EGF) действия регулируют инвазию клеток увеальной меланомы и способствуют выбору печени как органа-мишени для метастазирования [14, 15]. Доказана корреляция усиленной экспрессии рецептора EGF с высокой смертностью от метастатической болезни при увеальной меланоме [15].

На системном уровне не отмечено наличия противоопухолевых цитокинов, что может свидетельствовать о возможном угнетении системного противоопухолевого иммунного надзора.

Опухоль-ассоциированная дистантная макулопатия, встречающаяся при меланоме, сопровождалась

Таблица 1. Мультиплексный анализ цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с увеальной меланомой по сравнению с группой контроля**Table 1.** Multiplex analysis of cytokines (pg / ml) in blood serum in patients with uveal melanoma in comparison with control group

Показатели / Factors	Контрольная / Control (n = 38)		Группы УМ по размеру опухоли / UM groups by tumor size					
	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level	малый / small (n = 32)		средний / medium (n = 26)		большой / big (n = 22)	
			частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES								
1. IL-1α	-	-	-	-	-	-	-	-
2. IL-1β	-	-	-	-	-	-	-	-
3. IL-2	-	-	-	-	-	-	-	-
4. IL-6	-	-	-	-	-	-	-	-
5. IL-12p70	-	-	-	-	-	-	-	-
6. IL-17A	-	-	-	-	-	-	-	-
7. IL-18	-	-	11 (34)	32,7 ± 4,7	3 (12)	26,2 ± 9,2	4 (18)	22,9 ± 5,5
8. IL-22	6 (15,8)	180,9 ± 37,6	25 (78)	178,7 ± 30	24 (92)	182,4 ± 22	4 (18)	245,2 ± 29,7
9. IL-23	-	-	-	-	-	-	-	-
10. IL-27	-	-	-	-	-	-	-	-
11. IL-31	-	-	-	-	-	-	-	-
12. TNF-α	-	-	-	-	-	-	-	-
13. TNF-β	-	-	-	-	-	-	-	-
14. IFN-α	-	-	-	-	-	-	-	-
15. IFN-β	-	-	-	-	-	-	-	-
16. IFN-γ	-	-	14 (44)	24,7 ± 3	4 (15)	27,4 ± 8,7	5 (23)	36,9 ± 11,6
17. LIF	17 (44,7)	10,7 ± 1,97	31 (97)	24,8 ± 2,5*	26 (100)	23 ± 2,8*	22 (100)	26,1 ± 3,1*
18. GM-CSF	-	-	-	-	-	-	-	-
19. MCP-1	34 (89,5)	51,2 ± 16,2	30 (94)	84,6 ± 9,2	26 (100)	72,6 ± 10,5	22 (100)	61,6 ± 9,9
20. MIP-1α	15 (39,5)	9,7 ± 3,4	23 (72)	10,1 ± 1,7	19 (73)	11,5 ± 2,1	20 (91)	20,4 ± 4,3
21. MIP-1β	19 (50)	67,2 ± 18,3	21 (66)	46,7 ± 5,2	12 (46)	55,7 ± 11,8	17 (77)	48,3 ± 5,7
22. RANTES	38 (100)	19,7 ± 5,6	32 (100)	62,04 ± 6,2*	26 (100)	54,2 ± 2,1*	22 (100)	59,4 ± 1,8*
23. GRO-α	-	-	11 (34)	11,09 ± 1,7	3 (12)	7,4 ± 2,5	4 (18)	9,9 ± 2,3
24. IL-8	-	-	-	-	-	-	-	-
25. IP-10	34 (89,5)	14,1 ± 2,8	32 (100)	39,2 ± 3,5*	26 (100)	31,5 ± 3,5*	22 (100)	33,7 ± 3,5*
ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES								
1. IL-1RA	-	-	-	-	-	-	-	-
2. IL-4	-	-	-	-	-	-	-	-
3. IL-13	-	-	-	-	-	-	-	-
4. IL-10	-	-	-	-	-	-	-	-
5. IL-5	-	-	-	-	-	-	-	-
6. TGF-1β	31 (100)	17 363,9 ± 1829,0	32 (100)	19 902,2 ± 1406,0	26 (100)	23 325,4 ± 1472,9*	22 (100)	23 143,1 ± 1984,5*
ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦИТОКИНЫ PROLIFERATIVE CYTOKINES								
1. FGF-2	-	-	-	-	-	-	-	-
2. HGF	36 (94,7)	100,7 ± 18,7	32 (100)	114,5 ± 9,3	26 (100)	84,7 ± 8,1	22 (100)	107,4 ± 10,5
3. SCF	20 (52,6)	8,0 ± 1,2	32 (100)	9,4 ± 0,9	26 (100)	7,4 ± 1,0	22 (100)	8,1 ± 0,6
4. IL-15	-	-	-	-	-	-	-	-
5. PDGF-BB	37 (97,4)	166,5 ± 24,1	32 (100)	438,1 ± 27,3*	26 (100)	395,6 ± 33,0*	22 (100)	502,0 ± 48,7*
6. Eotaxin	38 (100)	43,4 ± 8,97	32 (100)	54,5 ± 5,2	26 (100)	60,7 ± 6,1	22 (100)	53,8 ± 5,4

Продолжение таблицы 1

Показатели / Factors	Контрольная / Control (n = 38)		Группы УМ по размеру опухоли / UM groups by tumor size					
			малый / small (n = 32)		средний / medium (n = 26)		большой / big (n = 22)	
	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level	частота абс. (%) / absolute frequency	сред. ур-нь, M ± m / middle level
ПРООПУХОЛЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ TUMOR CYTOKINES								
1. NGF-β	33 (86,8)	27,9 ± 5,3	30 (94)	33,4 ± 3,4	25 (96)	27,8 ± 2,4	21 (95)	36,1 ± 4,4
2. BDNF	34 (89,5)	1369,1 ± 173,2	31 (97)	883,6 ± 80,1	26 (100)	717 ± 92,1	22 (100)	976,4 ± 124,6
3. EGF	26 (68,4)	54,1 ± 9,1	25 (78)	17,4 ± 2,5*	19 (73)	14,2 ± 2*	15 (68)	15,1 ± 2,6*
4. IL-7	6 (15,8)	24,6 ± 4,1	27 (84)	3,9 ± 0,5*	23 (88)	4,7 ± 0,7*	19 (86)	3,9 ± 0,4*
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ ANTI-TUMOR CYTOKINES								
1. IL-21	-	-	-	-	-	-	-	-
2. IL-9	-	-	-	-	-	-	-	-
АНГИОГЕННЫЕ ЦИТОКИНЫ ANGIOGENIC CYTOKINES								
1. VEGF-D	-	-	-	-	-	-	-	-
2. VEGF A	33 (86,8)	271,0 ± 51,1	32 (100)	375,2 ± 31,6	26 (100)	369,0 ± 31,7	22 (100)	351,9 ± 27,2
3. PlGF-1	33 (86,8)	26,4 ± 4,8	32 (100)	145,1 ± 6,4*	26 (100)	125,1 ± 7,4*	22 (100)	170,1 ± 23,8*
4. SDF-1α	38 (100)	285,6 ± 45,9	32 (100)	555,7 ± 20,9*	26 (100)	466,7 ± 23,3*	22 (100)	539,1 ± 1,8*

Примечание. * — достоверное изменение показателя по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$).
Note. * — significant change in the indicator compared with healthy donors ($p < 0.05$).

достоверным повышением ангиогенных факторов PlGF-1 и SDF-1α, выявленных в сыворотке крови. Процессы неоангиогенеза и миграции клеток способствуют метастазированию при увеальной меланоме, участие в котором хемокина CXCL12 (SDF-1α), его рецептора CXCR4 и VEGF-пути доказано проведенными иммуногистохимическими исследованиями R. Franco [16]. Авторы предполагают, что SDF-1α и VEGF могут быть новыми прогностическими маркерами раннего появления метастазов, а таргетное ингибирование этих медиаторов способствует уменьшению вероятности развития метастатической болезни [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ цитокинового статуса при увеальной меланоме на основании мультиплексного анализа сыворотки крови показал наличие провоспалительных, противовоспалительных, проангиогенных, пролиферативных цитокинов при манифестации опухоли. Впервые выяв-

ленное нарушение секреции цитокинов на системном уровне открывает новые горизонты к пониманию механизмов патогенеза увеальной меланомы. Проведенные исследования способствуют планированию 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

- Hanahan D., Weinberg R.A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100:57–70. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9
- Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30:1073–1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127
- 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
- Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(3):65–78. [Savelieva O.E., Perelmutter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology = Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2017;16(3):65–78 (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78
- Клинические рекомендации «Увеальная меланомы», 2020. [Clinical guidelines “Uveal melanoma”, 2020 (In Russ.)]. https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja_melanoma.pdf
- 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 Dec 8;438(7069):820–827. DOI: 10.1038/nature04186.8
- Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Клеточное микроокружение увеальной меланомы: клинико-морфологические корреляции и предикторы неблагоприятного прогноза. *Молекулярная медицина*. 2020;18(3):27–33. [Saakyan S.V., Zakharova G.P., Myakoshina E.B. Cellular microenvironment of uveal melanoma: clinical and morphological correlations and predictors of poor

В.В. Нероев, С.В. Саакян, Л.А. Катаргина, Н.В. Балацкая, И.Г. Куликова, Е.Б. Мякошина

- prognosis. *Molecular Medicine = Molekulyarnaya meditsina*. 2020;18(3):27–33 (In Russ.]. DOI: 10.29296/24999490-2020-03-04
9. Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Тучные клетки в микроокружении увеальной меланомы. *Архив патологии*. 2019;81(6):63–70. [Saakyan S.V., Zakharova G.P., Myakoshina E.B. Mast cells in the microenvironment of uveal melanoma. *Archive of pathology = Arkhiv patologii*. 2019;81(6):63–70 (In Russ.]. DOI:org/10.17116/20198106163
 10. Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Трансформирующий фактор роста TGF- β при различном клиническом течении начальной меланомы хориоидеи до и после органосохранного лечения. *Офтальмохирургия*. 2020;3:58–64. [Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Saakyan S.V. Transforming growth factor TGF- β in different clinical course of initial choroidal melanoma before and after organ-preserving treatment. *Ophthalmic surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2020;3:58–64 (In Russ.]. DOI: 10.25276/0235-4160-2020-3-58-64
 11. Bierie V., Moses H.L. TGF- β and cancer. *Cytokine growth factor Rev*. 2006;17:29–40.
 12. Siegel P., Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:807–821. DOI: 10.1038/nrc1208
 13. Kawakami K., Kawakami M., Joshi B.H., Puri R.K. Interleukin-13 receptor-targeted cancer therapy in an immunodeficient animal model of human head and neck cancer. *Cancer Res*. 2001;61:6194–6200.
 14. Hendrix M.J.C., Seftor E.A., Seftor R.E.B., Kirschmann D.A., Gardner L.M., Boldt H.C., Meyer M., P \acute{e} er J., Folberg R. Regulation of uveal melanoma interconverted phenotype by hepatocyte growth factor/ scatter factor (HGF/SF). *Am J Pathol*. 1998;152:855–863.
 15. Monique H., Hurks H., Metzelaar-Blok J.A., Barthen E. R., Zwinderman A.H., Wolff-Rouendaal D., Keunen J.E., Jager M.J. Expression of epidermal growth factor receptor: risk factor in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2023–2027.
 16. Franco R., Botti G., Mascolo M., Loquercio G., Liguori G., Ilardi G., Losito S., Mura A.L., Calemma R., Ierano C., Bryce J., D'Alterio C., Scalaet S. CXCR4-CX-CL12 and VEGF correlate to uveal melanoma progression. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2010;2:13–21. DOI: 10.2741/e60

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-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Саакян Светлана Ваговна
д.м.н., проф., начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, 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-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, 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-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, 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-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

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

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases
Neroev Vladimir V.
acad. of Russian Academy of Sciences, 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 in 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, senior research officer of the Ophthalmology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation