



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>

Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований

А.Ю. Цыганков^{1, 2} ✉, С.В. Саакян^{1, 2}, Е.Б. Мякошина^{1, 2}, А.М. Бурденный³, В.И. Логинов³

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* на большой выборке пациентов с внутриглазными меланоцитарными новообразованиями (ВМН). **Материал и методы.** В рамках открытого проспективного исследования в период 2015–2022 гг. обследовано 272 пациента с ВМН в возрасте от 28 до 87 лет (в среднем $58,3 \pm 12,6$ года), в том числе 68,8 % ($n = 187$) женщин, 31,2 % ($n = 85$) мужчин. Пациенты разделены на исследуемые группы в зависимости от характера опухолевого очага: группа I ($n = 141$) — меланомы хориоидеи прогрессирующие, группа II ($n = 67$) — стационарные, группа III ($n = 64$) невусы хориоидеи. **Результаты.** В группе I хотя бы одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 134 (95,0 %) пациентов, из них две мутации — у 35 (24,8 %) пациентов, три мутации — у 16 (11,3 %) пациентов. В группе II одна мутация выявлена у 49 (73,1 %) больных, из них две мутации — у 3 (4,5 %) больных. В группе III одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 13 (20,3 %) больных. Сравнение общей частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в группах I и II показало значимые различия ($OR = 7,03$ (от 2,77 до 17,86), $F = 0,000015$, $\chi^2 = 20,6$), при этом в группе I мутации определяли в 95 % случаев, а в группе II — в 73,1 %. Значимые различия получены и при сравнении частоты исследуемых мутаций в группах I и III ($OR = 75,1$ (от 28,36 до 198,86), $F = 0,0000001$, $\chi^2 = 121,15$) при частоте в группе III 20,3 %. В группе II мутации в генах *GNAQ/GNA11* определялись значимо чаще, чем в группе III ($OR = 10,68$ (от 4,73 до 24,1), $F = 0,0000001$, $\chi^2 = 36,64$). Частота гетерозиготных мутаций во всех 4 экзонах в группе I была значимо выше, чем в группах II и III, за исключением гена *GNAQ*₁₈₃ при сравнении групп I и II. В группе II гетерозиготные мутации во всех 4 экзонах определялись значимо чаще, чем в группе III. Гомозиготные мутации находили только у пациентов группы I, однако, несмотря на это, значимых различий с другими группами не выявлено. В группе I частота генотипа *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* была значимо меньше, чем в группе II, а частота генотипа *CT* — значимо больше, чем в группе II. **Заключение.** Анализ обобщенного опыта молекулярно-генетических исследований 272 пациентов с ВМН показал прямую зависимость частоты выявления мутаций в генах от размеров и характера опухолевого очага. Полученные результаты позволяют проводить как скрининг пациентов из групп риска, так и дифференцировать больных в зависимости от размеров и характера опухолевого очага.

Ключевые слова: увеальная меланома; невус хориоидеи; цоДНК; *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И. Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 105–112. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>

Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms

Alexander Yu. Tsygankov^{1, 2} ✉, Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Elena B. Myakoshina^{1, 2}, Alexey M. Burdennyi³, Vitaliy I. Loginov³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia
alextsygankov1986@yandex.ru

Purpose: to analyze the mutation frequency of the *GNAQ/GNA11* gene in circulating tumor DNA and genotypes of the polymorphic marker C3435T of the *ABCB1* gene in a large sample of patients with intraocular melanocytic neoplasms (IMN). **Material and methods.** In an open prospective study performed in 2015–2022, 272 IMN patients with intraocular melanocytic neoplasms aged 28 to 87 (ave. 58.3 ± 12.6), including 187 females (68.8%) and 85 males (31.2%), were divided into three groups depending on the nature of the tumor focus: Group I, n = 141, progressing choroidal melanomas; Group II, n = 67, stationary melanomas, and Group III, n = 64, choroidal nevi. **Results.** In Group I, at least one mutation in the *GNAQ/GNA11* gene was detected in 134 patients (95.0%). Of these, 35 patients (24.8%) revealed two mutations, and 16 patients (11.3%) had 3 mutations. In Group II, one mutation was detected in 49 patients (73.1%), of which three patients (4.5%) had two mutations. In Group III, one mutation in the *GNAQ/GNA11* gene was detected in 13 patients (20.3%). When comparing the overall frequency of mutations in the *GNAQ/GNA11* genes in Groups I and II, significant differences were obtained (OR = 7.03 (2.77 to 17.86), $F = 0.000015$, $\xi^2 = 20.6$), with Group I having mutations identified in 95% of cases and Group II, in 73.1%. Significant differences were also obtained when comparing the frequency of the studied mutations in Groups I and III (OR = 75.1 (28.36 to 198.86), $F = 0.0000001$, $\xi^2 = 121.15$) with a frequency of 20.3% in Group III. The frequency of mutations in the *GNAQ/GNA11* genes was significantly higher in Group II than in Group III (OR = 10.68 (4.73 to 24.1), $F = 0.0000001$, $\xi^2 = 36.64$). The frequencies of heterozygous mutations in all 4 exons were significantly higher in Group I than in Groups II and III, except for the *GNAQ*₁₈₃ gene when comparing Groups I and II. Heterozygous mutations in all 4 exons were significantly more frequent in Group II than in Group III. Homozygous mutations were found only in Group I patients, but, in spite of this, no significant differences were detected when comparing them with other groups. The frequency of genotype CC of the polymorphic marker C3435T of *ABCB1* gene was significantly lower in Group I as compared to Group II, whilst the frequency of genotype CT was significantly higher than in group II. **Conclusion.** The general analysis of molecular genetic studies of 272 patients with intraocular melanocytic neoplasms showed a direct correlation between the frequency of detection of mutations in genes and the size and source of the tumor. The obtained results substantiate both screening of patients from risk groups and differentiation of patients depending on the size and source of the tumor.

Keywords: uveal melanoma; choroidal nevus; ctDNA; *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Burdenny A.M., Loginov V.I. Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 105-112 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>

Уvealная меланома (УМ) является наиболее распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых [1–3] и второй по распространенности формой меланомы после меланомы кожи [4]. Несмотря на относительную редкость, до 6–10 случаев на миллион населения [4], опухоль ассоциирована с высоким уровнем смертности [3]. Независимо от первичного лечения и эффективного локального контроля опухоли, примерно у 50% пациентов развиваются метастазы, в основном в печень, путем гематогенного распространения [4]. Метастазы в печень приводят к летальному исходу у большинства пациентов, выживаемость которых оценивается в 6–12 мес после подтверждения метастазирования [4].

Предрасполагающие факторы риска развития УМ включают воздействие окружающей среды и генетические мутации (например, *GNAQ*, *GNA11*, *BAP1*, *CYSLTR2*, *PLCB4*) [5–10]. Для УМ характерна конститутивная активация сигнализации рецепторов, связанных с белками G, с мутацией «горячей точки» в субъединице белка G альфа Q (*GNAQ*) или альфа 11 (*GNA11*). Эти мутации являются пусковым со-

бытием при 90% всех случаев УМ [8, 9]. Реже встречаются мутации в рецепторе цистеинил-лейкотриена 2 (*CYSLTR2*) или фосфолипазе С бета 4 (*PLCB4*) [11, 12]. Невусы хориоидеи являются потенциальными предшественниками УМ [13]. Интересно, что мутации *GNAQ/11* были также обнаружены при невусах хориоидеи [13], что позволяет предположить, что такие мутации могут быть необходимыми, но недостаточными для злокачественной трансформации. Невусы хориоидеи являются наиболее распространенными пигментными внутриглазными новообразованиями, распространенность которых, по разным данным, составляет от 4,6 до 7,9% [14]. В связи с бессимптомностью невусов в значительном проценте случаев считается, что истинная распространенность может быть гораздо выше. Как правило, невус остается стабильным при длительном наблюдении [15]; однако сообщалось о частоте злокачественной трансформации в 2, 9 и 13% через 1, 5 и 10 лет соответственно [16]. Хотя биопсия невусов хориоидеи не проводится, их клиническое наблюдение осуществляется на предмет признаков роста или злокачественной трансформации [16]. Факторы риска злокачественной

трансформации включают толщину опухоли более 2 мм, субретинальную жидкость, зрительные симптомы, наличие оранжевого пигмента (липофусцина), определение края опухоли в пределах 3 мм от диска зрительного нерва (так называемую перипапиллярную локализацию), ультрасонографическую «пустоту» и отсутствие ореола [16].

Более того, из-за бессимптомного характера УМ это заболевание часто выявляется во время стандартного офтальмологического осмотра, а его диагностика основывается на ультразвуковом исследовании [4], что делает УМ одной из немногих злокачественных опухолей, при которой биопсия для подтверждения диагноза обычно не используется [17]. Выявление классических проявлений УМ обычно позволяет поставить точный диагноз; однако клиническая диагностика невусов, имеющих клинические факторы риска, граничащие со злокачественностью, становится сложной задачей [18]. Кроме того, эту проблему усугубляет совпадение размеров начальных УМ и невусов хориоидеи [19]. Поэтому наличие количественного метода скрининга имеет решающее значение для дифференциации доброкачественных невусов хориоидеи и начальных меланом, поскольку и те и другие часто имеют ряд общих черт, таких как размер, цвет, расположение, наличие друз, оранжевого пигмента и субретинальной жидкости.

Выявлены важные прогностические факторы метастазирования, такие как хромосомные аномалии, определяемые цитогенетическими методами, профилирование экспрессии генов и наличие мутаций *VAP1* с потерей функции белка [20]. Однако биопсии тканей, помимо инвазивности, дают статичную картину опухоли, игнорируя пространственную и временную гетерогенность, и не позволяют исследовать диссеминированное заболевание, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) или микрометастазы [21, 22]. Таким образом, диагностика УМ требует точного профилирования, правильной интерпретации невусов и/или правильной стратификации риска [19]. Учитывая высокую частоту метастазирования, ассоциированную с УМ, необходим более объективный мониторинг для определения оптимальных вариантов лечения. Альтернативный подход, не зависящий от биопсии и позволяющий неинвазивно взять образец опухолевого материала, был бы крайне важен, особенно для того, чтобы дифференцировать невусы хориоидеи с высоким риском злокачественной трансформации от начальных УМ, а также для выявления метастазов.

Жидкостная биопсия — это минимально инвазивный подход для выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, рецидивов и ответа на лечение путем оценки характеристик опухоли с помощью различных биологических жидкостей, чаще всего крови, а также других, таких как моча [23], слюна [24] и плевральный выпот [25]. В глазу водянистая влага и стекловидное тело были предложены в качестве источников циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) при ретинобластоме [26]. Ранее в ряде работ нами проведен анализ возможности выявления специфических мутаций в крови больных с начальной УМ и невусами хориоидеи [14, 27, 28], однако исследования проведены на ограниченном количестве пациентов и нуждаются в дополнении и расширении.

ЦЕЛЬ настоящей работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* на большой выборке пациентов с внутриглазными меланоцитарными новообразованиями (ВМН).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках открытого проспективного исследования в период 2015–2022 гг. обследовано 272 пациента с ВМН.

Женщины составили 68,8 % ($n = 187$), мужчины — 31,2 % ($n = 85$). Возраст пациентов общей когорты варьировал от 28 до 87 лет (в среднем $58,3 \pm 12,6$ года). Во всех случаях проведено стандартное и инструментальное обследование. Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование (УЗИ) на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (General Electric, Healthcare, Германия) и спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) в режиме улучшенного глубокого изображения EDI на ретиноангиотомографе HRA + OCT (Heidelberg, Германия) при толщине опухоли до 3,0 мм. Оптическую когерентную томографию — ангиографию (ОКТА) проводили с помощью OCT-Angiography Software for RS-3000 (Advance, Nidek, Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) и En Face в режиме AngioRetina. Все пациенты находились под динамическим наблюдением, срок наблюдения составлял от 6 до 98 мес (в среднем $42,1 \pm 19,7$ месяца). У троих больных со стационарными невусами хориоидеи отмечено мультифокальное поражение (два невуса в одном глазу).

Пациенты разделены на группы в зависимости от характера опухолевого очага.

В группу I вошел 141 пациент с меланомой хориоидеи (141 очаг). Средний возраст пациентов в группе составил $56,9 \pm 10,9$ (32–81) года. В данной группе преобладали женщины: $n = 93$ (66 %) соответственно, мужчин было $n = 48$ (34 %). У 33 (23,4 %) пациентов отмечен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям различных локализаций.

Группу II составили 67 пациентов (67 очагов) с прогрессирующим невусом хориоидеи. Средний возраст пациентов в группе составил $54,7 \pm 10,8$ года (28–75 лет). Женщины составили 70,1 % ($n = 47$), мужчины — 29,9 % ($n = 20$). Отягощенный семейный анамнез по онкологической патологии определен у 25,4 % ($n = 17$) больных.

Пациенты со стационарными невусами хориоидеи 64 чел. (67 очагов) составили группу III. В данной группе средний возраст больных составлял $59,9 \pm 11,5$ (35–87) года. Как и в группах I и II, женщин было значительно больше ($n = 47$, 73,4 %), чем мужчин ($n = 17$, 26,6 %). В 23,4 % случаев ($n = 15$) определен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям.

Молекулярно-генетическое исследование проводили аналогично опубликованному нами ранее в 2020 г. на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии [14]. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. В качестве контроля использовали группу из 91 человека без онкологических заболеваний в анамнезе и сопоставимых по полу и возрасту с основной когортой пациентов. Материалом исследования служила геномная цоДНК, выделенная из плазмы периферической крови с помощью протеиназы K с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20 °C. Качественную и количественную оценку ДНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 1000 (NanoDrop, США). Изучение мутаций в генах *GNAQ/GNA11* и идентификацию аллелей полиморфного маркера *C3435T* (rs1045642) гена *ABCB1* выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) методом анализа кривых плавления. Амплификацию проводили согласно протоколу для использованного набора и программным настройкам Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System в 25 мкл реакционной смеси, содержащей

1х qPCRmix-HS SYBR, по 0,4 мкМ каждого праймера (табл. 1), 50–100 нг ДНК матрицы; в 96-луночных планшетах Optical Reaction Plate по следующей программе: предварительная денатурация: 1 цикл, 95 °С, 5 мин; ПЦР: 40 циклов {95 °С — 30 с; 60 °С — 30 с; 72 °С — 30 с}. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в таблице 1 [14].

Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне 55–95 °С с увеличением температуры на 0,5 °С каждые 10 с. Обработку полученных данных осуществляли в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма и мутаций генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди — Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частоты выявления применяли точный критерий Фишера. Комплексную оценку связей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом с уровнем значимости, равным 0,05. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m.). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе I средняя максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила $0,76 \pm 0,27$ (от 0,02 до 1,0), внутриглазное давление — $15,4 \pm 3,1$ (от 8 до 23) мм рт. ст.; 67 (47,5 %) пациентов предъявляли жалобы на снижение зрения, появление «пелены» или «завесы», затуманивание. Во всех случаях (141 глаз) определяли один очаг в пораженном глазу. Опухоли выявляли в центральной зоне в 13,5 % (n = 19), парацентрально — в 17,7 % (n = 25), преэкваatorialно — в 24,1 % (n = 63) и постэкваatorialно — в 44,7 % (n = 63). При офтальмоскопии в большинстве случаев (54,6 %; n = 77) отмечали пигментированные опухоли, реже — неравномерно пигментированные (29,1 %; n = 41) и беспигментные (16,3 %; n = 23). Экссудацию определяли в 82,3 % (n = 116), очаги дистрофии на поверхности опухоли — в 63,8 % (n = 90), поля оранжевого пигмента — в 45,4 % (n = 64), друзы — в 29,1 % (n = 41) и перераспределение пигмента — в 13,5 % (n = 19) случаев. Средняя высота опухоли составила $3,1 \pm 2,2$ (от 0,5 до 10) мм, средний диаметр основания — $9,8 \pm 3,7$ (от 2,9 до 21,8) мм. По данным ульт-

развукового дуплексного сканирования в 90,8 % (n = 128) случаев определяли собственные сосуды, а в 9,2 % (n = 13) сосуды «нельзя исключить» в связи с небольшими размерами опухоли. ОКТ-признаки в данной группе соответствовали выявленным нами ранее: дугообразное изменение хориоретинального профиля, участок повышенной рефлексивности с эффектом тени подлежащих структур, конвекс-деформация сетчатки в связи с наличием в этой зоне опухоли в хориоидее, дезорганизация ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в области патологического очага во всех глазах, щелевидная и локальная отслойка нейроэпителия, дезорганизация слоя фоторецепторов, интратретинальные кисты. По данным ОКТА выявляли гиперрефлективную неравномерную сосудистую сеть гетерогенного характера, формирующую неправильный паутинообразный рисунок с локальными гиперрефлективными зонами [14].

У пациентов группы II средняя МКОЗ до операции составила $0,98 \pm 0,1$ (от 0,2 до 1,0). Мультифокусное поражение ни у одного пациента не определено. Диагностировали очаги в центральной (11,9 %; n = 8), парацентральной (35,8 %; n = 24), преэкваatorialной (23,9 %; n = 16) и постэкваatorialной (28,3 %; n = 19) зоне. В 11,9 % (n = 8) диагностировали наличие очагов дистрофии, в 31,3 % (n = 21) — друзы на поверхности очага. Пигментированные и неравномерно пигментированные очаги определяли с практической одинаковой частотой (41,8 % (n = 28) и 43,3 % (n = 29) соответственно). Беспигментные очаги выявляли в 14,9 % (n = 10) случаев. Средняя высота очага составила $0,5 \pm 0,2$ (от 0,4 до 1,1) мм, средний диаметр основания — $5,2 \pm 1,7$ (от 2,1 до 6,7) мм. Морфометрические признаки включали описанные нами ранее участки повышенной рефлексивности с эффектом тени подлежащих структур, куполообразную конвекс-деформацию сетчатки за счет элевации хориоидального профиля в сторону стекловидного тела в связи с наличием в этой зоне опухоли, интратретинальные микрокисты, локальную отслойку нейроэпителия (НЭ), дезорганизацию слоя фоторецепторов, локальную отслойку РПЭ с оптически гипорефлективным содержимым с четкими контурами и деформацией вышележащих слоев НЭ по контуру отслойки. По данным ОКТА определяли гипорефлективную зону, окруженную кольцом гомогенно расширенных гиперрефлективных хориокапилляров [14].

В группе III средняя МКОЗ была высокой и составила $0,99 \pm 0,06$ (от 0,6 до 1,0). У троих пациентов выявили по

Таблица 1. Характеристика праймеров и условий ПЦР
Table 1. Characterization of primers and PCR conditions

Ген/Мутация / Полиморфизм Gene/Mutation / Polymorphism	Структура праймеров Primer structure	T _{отжига} ¹ T _{annealing} ¹ Mg, мМ	Длина продукта, п. н. ² Product length, bp ²
GNAQ/G183A, Arg183Gln	F: TTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTGC	60	502
	R: AAGCCTATCTTGTTTTGAAGCC		
GNAQ/A209C, Glu209Pro	F: TTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTGC	60	298
	R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTAC		
GNA11/C183T, Arg183Cys	F: GTGCTGTGTCCCTGTCCTG	60	249
	R: GGCAAATGAGCCTCTCAGTG		
GNA11/A209T, Glu209Leu	F: GGTGGGAGCCGTCCTGGGAT	60	344
	R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC		
ABCB1/rs1045642 (C3435T)	F: AGGTTTCACATCACCAAGATTCC	60	206
	R: TTCTCAGAAAGGAGTATGCCTTA		

Примечание. ¹ — время отжига; состав буферного раствора: 67 мМ Tris-HCl, pH 9,3, 16,7 мМ (NH₄)₂ SO₄, 0,01 % Tween-20, 2,0 мМ MgCl₂; ² — пар нуклеотидов.

Note. ¹ — time of annealing; buffer solution composition: 67 мМ Tris-HCl, pH 9.3, 16.7 мМ (NH₄)₂ SO₄, 0.01 % Tween-20, 2.0 мМ MgCl₂; ² — base pairs.

два очага в одном глазу. Центральная локализация опухолевого очага по данным офтальмоскопии определена в 7,5 % (n = 5), парацентральная — в 44,8 % (n = 30), преэквадриальная и постэквадриальная — по 23,9 % (n = 16 и n = 16 соответственно). В подавляющем большинстве случаев (82,1 %; n = 55) опухолевые очаги были пигментированными, реже — неравномерно пигментированными (16,4 %; n = 11) и беспигментными (1,5 %; n = 1). По данным УЗИ определяли уплотнение оболочек глаза. Морфометрические признаки по данным ОКТ включали ровный ретинохориоидальный профиль, где ниже комплекса «РПЭ — мембрана Бруха (МБ) определяли участок повышенной однородной высокой рефлексивности, вызывающий эффект экранирования подлежащих структур, а также умеренно рефлексивный материал, расположенный под волнообразным РПЭ и соответствующий зонам друз при офтальмоскопии. По данным ОКТА диагностировали гиперрефлексивное гомогенное расширение хориокапилляров более яркого свечения по сравнению с окружающими хориоидальными капиллярами» [14].

На рисунке представлена частота определения одной мутации в генах *GNAQ/GNA11* в исследуемых группах.

В группе I хотя бы одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 134 (95,0 %) пациентов, из них две мутации — у 35 (24,8 %) пациентов, три мутации — у 16 (11,3 %) пациентов. В группе II одна мутация выявлена у 49 (73,1 %) больных, из них две мутации — у 3 (4,5 %) больных. В группе III одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 13 (20,3 %) больных. При сравнении общей частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в группах I и II получены значимые различия (OR = 7,03 (2,77 до 17,86), F = 0,000015, $\chi^2 = 20,6$), при этом в группе I мутации определяли в 95 % случаев, а в группе II — в 73,1 %. Значимые различия получены и при сравнении частоты исследуемых мутаций в группах I и III (OR = 75,1 (от 28,36 до 198,86), F = 0,0000001, $\chi^2 = 121,15$) при частоте в группе III 20,3 %. В группе II частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11* значимо выше, чем в группе III (OR = 10,68 (от 4,73 до 24,1), F = 0,0000001, $\chi^2 = 36,64$). Таким образом, показана прямая взаимосвязь частоты определения мутаций в генах *GNAQ/GNA11* цодНК в крови больных с ВМН в зависимости от характера опухолевого очага.

Отдельно анализировали частоту выявления мутаций генов *GNAQ* и *GNA11* в группе меланом толщиной до 3,0 мм (n = 85) и более 3,0 мм (n = 56). В первой подгруппе указанные мутации выявлены в 81 (95,3 %) случае, во второй — в 53 (94,6 %) случаях. Различия между группами не были статистически значимыми (OR = 1,15 (от 0,25 до 5,33), F = 0,999999, $\chi^2 = 0,03$).

В таблице 2 приведена частота мутаций генов *GNAQ* и *GNA11* в исследуемых группах в зависимости от экзона.

Частота гетерозиготных мутаций во всех 4 экзонах в группе I значимо выше, чем в группах II и III, за исключением гена *GNAQ*₁₈₃ при сравнении групп I и II. В группе II гетерозиготные мутации во всех 4 экзонах определяли значимо чаще, чем в группе III. Гомозиготные мутации находили только у пациентов группы I, однако, несмотря на это, значимых различий с другими исследуемыми группами не выявлено.

Частота генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в исследуемых группах приведена в таблице 3.

В группе I частота генотипа CC полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* была значимо меньше, чем в группе II, а частота генотипа CT — значимо больше, чем в группе II. Генотип TT ни в одной из исследуемых групп не выявлен.

Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах *GNAQ/GNA11*, полиморфизмом гена *ABCB1*

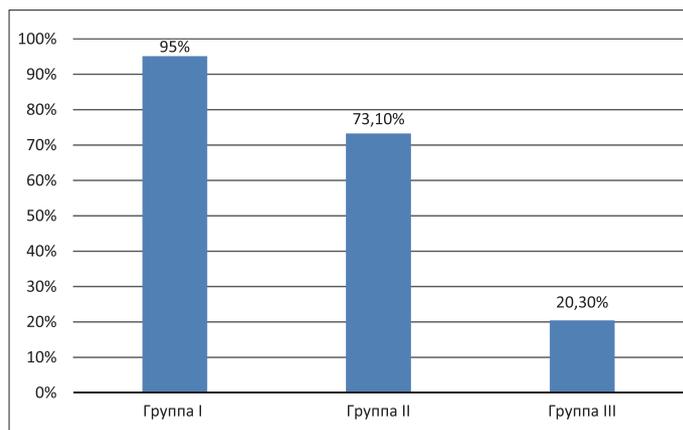


Рисунок. Частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11* цодНК в исследуемых группах

Figure. Frequency of mutations in the *GNAQ/GNA11* genes in ctDNA in the study groups

в периферической крови и клиническо-инструментальными параметрами внутриглазных меланоцитарных новообразований не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на свою редкость, УМ остается наиболее распространенным первичным внутриглазным злокачественным новообразованием у взрослых и ассоциируется с высокой смертностью [4]. Заболевание часто протекает бессимптомно и диагностируется после стандартного офтальмологического осмотра или в результате наблюдения за пациентами с невусами хориоидеи [1–3]. Это аргументирует необходимость разработки новых количественных инструментов для скрининга пациентов с риском развития заболевания [20]. Жидкостная биопсия на основе анализа биологических жидкостей, главным образом крови, предложена как один из возможных методов для обнаружения и мониторинга прогрессирования злокачественного новообразования, рецидивов и ответа на лечение [21]. Многие циркулирующие биологические материалы были предложены в качестве индикатора состояния опухоли, из которых большое внимание привлекла измененная цодНК [29, 30]. Наличие специфических генных мутаций, например в *GNAQ* и *GNA11*, предложено в качестве предрасполагающих факторов риска развития УМ [8, 9]. Поскольку цодНК присутствует на очень низком уровне, необходим высокочувствительный и специфичный анализ для выявления мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* в крови пациентов [31].

В работе P. Bustamante и соавт. [32] использовали высокочувствительную цифровую капельную ПЦР (ddPCR) для количественного определения драйверных мутаций УМ (*GNAQ*, *GNA11*, *PLCβ4* и *CYSTLR2*) в бесклеточной ДНК (ктДНК). КтДНК анализировали в шести хорошо известных клеточных линиях УМ человека с известным мутационным статусом. КтДНК определяли в крови и водянистой влаге кроличьей модели УМ и в крови пациентов. Кроликам инокулировали человеческие клетки УМ в супрахориоидальное пространство, и измененную ктДНК количественно определяли в образцах периферической крови и водянистой влаги. Клинические образцы крови были получены от первичных пациентов с УМ (n = 14), пациентов с невусами хориоидеи (n = 16) и здоровых людей (n = 15). Авторы отмечают, что у пациентов с УМ уровень ктДНК значительно выше, чем у пациентов с невусами, при этом наблюдалась сильная кор-

Таблица 2. Частота мутаций онкогенов *GNAQ* и *GNAI1* в цДНК периферической крови у пациентов исследуемых групп в зависимости от экзона

Table 2. Frequency of *GNAQ* and *GNAI1* oncogenes mutations in peripheral blood cDNA in patients of the study groups depending on exon

Гены Genes	I группа I group n = 141	II группа II group n = 67	III группа III group n = 64
Гетерозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Arg183Gln) Heterozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Arg183Gln)	0,31	0,24	0,05
*I и II группы (I and II Groups): OR = 1,45 (0,74–2,81), F = 0,327052, $\xi^2 = 1,19$ *I и III группы (I and III Groups): OR = 9,22 (2,74–31,01), F = 0,000009, $\xi^2 = 17,52$ *II и III группы (II and III Groups): OR = 6,38 (1,76–23,13), F = 0,002294, $\xi^2 = 9,72$			
Гетерозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Glu209Pro) Heterozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Glu209Pro)	0,44	0,24	0,08
*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,5 (1,3–4,8), F = 0,005771, $\xi^2 = 7,82$ *I и III группы (I and III Groups): OR = 9,26 (3,5–24,47), F = 0,000000, $\xi^2 = 26,16$ *II и III группы (II and III Groups): OR = 3,7 (1,27–10,81), F = 0,016399, $\xi^2 = 6,28$			
Гетерозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Arg183Cys) Heterozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Arg183Cys)	0,35	0,18	–
*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,52 (1,23–5,14), F = 0,009759, $\xi^2 = 6,69$ *I и III группы (I and III Groups): OR = 34,62 (4,66–257,16), F = 0,000000, $\xi^2 = 27,07$ *II и III группы (II and III Groups): OR = 13,75 (1,73–109,13), F = 0,002211, $\xi^2 = 9,79$			
Гетерозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Glu209Leu) Heterozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Glu209Leu)	0,28	0,15	0,08
*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,26 (1,05–4,85), F = 0,037752, $\xi^2 = 4,5$ *I и III группы (I and III Groups): OR = 4,67 (1,75–12,5), F = 0,000878, $\xi^2 = 10,86$ *II и III группы (II and III Groups): OR = 2,07 (0,67–6,43), F = 0,274320, $\xi^2 = 1,63$			
Гомозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Arg183Gln) Homozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Arg183Gln)	0,007	–	–
I и II группы (I and II Groups): OR = 0,47 (0,03–7,65), F = 0,541527, $\xi^2 = 0,29$ I и III группы (I and III Groups): OR = 0,45 (0,03–7,31), F = 0,527977, $\xi^2 = 0,33$ II и III группы (II and III Groups): OR = 0,95 (0,06–15,59), F = 0,999999, $\xi^2 = 0$			
Гомозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Glu209Pro) Homozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Glu209Pro)	0,05	–	–
I и II группы (I and II Groups): OR = 3,45 (0,42–28,61), F = 0,441154, $\xi^2 = 1,48$ I и III группы (I and III Groups): OR = 3,29 (0,4–27,33), F = 0,439419, $\xi^2 = 1,36$ II и III группы (II and III Groups): OR = 0,95 (0,06–15,59), F = 0,999999, $\xi^2 = 0$			
Гомозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Arg183Gln) Homozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Arg183Gln)	–	–	–
NAN ¹			
Гомозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Glu209Pro) Homozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Glu209Pro)	0,02	–	–
I и II группы (I and II Groups): OR = 1,43 (0,15–14,06), F = 0,999999, $\xi^2 = 0,1$ I и III группы (I and III Groups): OR = 1,37 (0,14–13,43), F = 1,000000, $\xi^2 = 0,07$ II и III группы (II and III Groups): OR = 0,95 (0,06–15,59), F = 0,999999, $\xi^2 = 0$			
Мутации в генах <i>GNAQ</i> и <i>GNAI1</i> отсутствуют Mutations in genes <i>GNAQ</i> and <i>GNAI1</i> are absent	0,05	0,27	0,80
*I и II группы (I and II Groups): OR = 0,14 (0,06–0,36), F = 0,000015, $\xi^2 = 20,6$ *I и III группы (I and III Groups): OR = 0,01 (0,01–0,04), F = 0,000000, $\xi^2 = 121,15$ *II и III группы (II and III Groups): OR = 0,09 (0,04–0,21), F = 0,000000, $\xi^2 = 36,64$			

Примечание. Здесь и в таблице 3: * — различия статистически значимы; ¹ — не определяется.

Note. * — differences are significant; ¹ — not a number.

Таблица 3. Частота генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов исследуемых групп

Table 3. The frequency of genotypes of the *ABCB1 C3435T* polymorphism gene in studied groups

Ген Gene	Генотип Genotype	I группа I group n = 141	II группа II group n = 67	III группа III group n = 64
<i>ABCB1</i>	CC	0,57	0,75	0,64
	*I и II группы (I and II Groups): OR = 0,46 (0,24–0,87), F = 0,020901, $\xi^2 = 5,75$ I и III группы (I and III Groups): OR = 0,76 (0,41–1,39), F = 0,443130, $\xi^2 = 0,8$ II и III группы (II and III Groups): OR = 1,65 (0,78–3,5), F = 0,254821, $\xi^2 = 1,72$			
	CT	0,43	0,25	0,36
	*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,18 (1,14–4,15), F = 0,020901, $\xi^2 = 5,75$ I и III группы (I and III Groups): OR = 1,32 (0,72–2,43), F = 0,443130, $\xi^2 = 0,8$ II и III группы (II and III Groups): OR = 0,61 (0,29–1,28), F = 0,254821, $\xi^2 = 1,72$			
	TT	–	–	–
NAN ¹				

реляция между уровнем ктДНК и характером опухолевого процесса [32]. В нашей работе также показана прямая зависимость частоты выявления мутаций в онкогенах *GNAQ* и *GNAQ/GNA11* от характера опухолевого очага.

В более ранней работе М. Vader и соавт. [13] исследовали 16 невусов из 13 глаз на наличие драйверных мутаций *GNAQ/GNA11* с помощью капельной цифровой ПЦР путем количественного определения фракций измененных клеток невусов. Иммуногистохимическое исследование проведено на 15 невусах для анализа активации *YAP*. В 15 из 16 невусов обнаружена мутация *GNAQ/GNA11*, хотя и с низкой частотой, медиана которой составила 13 %. В 14/15 невусах обнаружен ядерный *YAP*, транскрипционный ко-активатор в опухолевом супрессорном пути Hippo. Авторы предположили, что мутация в *GNAQ/GNA11* происходит в подмножестве клеток невуса хориоидеи [13]. Стоит отметить, что в вышеуказанной работе изучали ткань невуса, а в нашей работе выполнен минимально инвазивный забор венозной крови, и исследование проводили без применения тонкоигольной аспирационной биопсии.

В опубликованной нами ранее работе исследуемая группа включала 84 пациента с ВМН, разделенных на 3 группы: стационарные, прогрессирующие невусы и начальные меланомы хориоидеи. В группах пациентов с прогрессирующими невусами и начальными меланомами хориоидеи определена схожая частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11*: 87,5 и 86%, соответственно в то время как у пациентов со стационарными невусами мутации выявляли значимо реже — в 40 % случаев [14]. В настоящей работе показано, что в группе меланом (включая не только начальные, но и больших размеров) частота выявления мутаций составляет 95 %, что значимо выше, чем у пациентов с прогрессирующими (73,1 %) и стационарными (20,3 %) невусами хориоидеи.

В 2014 г. нами опубликована пилотная работа о роли гена *ABCB1* в развитии УМ. На основании анализа результатов молекулярно-генетического исследования 30 пациентов с УМ и группы контроля мы заключили, что генотип *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* ассоциирован с неблагоприятными клинико-морфологическими признаками опухоли [33]. В дальнейшем в 2020 г. нами показана статистически значимая ассоциация генотипа *CC* с риском развития начальной меланомы хориоидеи у 26 пациентов и значимая связь генотипа *TT* гена *ABCB1* с низким риском развития опухоли. Выявлена достоверная ассоциация генотипа *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с наличием очагов оранжевого пигмента на поверхности опухоли и отягощенным онкологическим семейным анамнезом больных начальной меланомой хориоидеи [28]. В другой работе также показана значимая ассоциация генотипа *CC* с риском развития начальных меланом и прогрессирующих невусов хориоидеи [14]. В настоящем исследовании, с учетом данных молекулярно-генетического исследования 272 пациентов, роль генотипа *CC* не подтверждена, а в группе УМ показана более высокая частота выявления генотипа *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* по сравнению с генотипом *CC*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе обобщен опыт молекулярно-генетических исследований 272 пациентов с ВМН. Показана прямая зависимость частоты выявления мутаций в генах *GNAQ/GNA11* от размеров и характера опухолевого очага. Гомозиготные мутации в генах *GNAQ/GNA11* определяли только у пациентов с УМ. Частота генотипа *CT* гена *ABCB1* в группе УМ значимо выше, чем в группе прогрессирующих

невусов хориоидеи. Полученные результаты позволяют проводить как скрининг пациентов из групп риска, так и дифференцировать больных в зависимости от размеров и характера опухолевого очага.

Литература/References

1. Kalirai H, Tsygankov AI, Thornton S, Saakyan SV, Coupland SE. Genetics of uveal melanoma. In: Khetan V, ed. Intraocular Tumors. Springer, Singapore; 2020. doi:10.1007/978-981-15-0395-5_7
2. Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kili E. Uveal melanoma: towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 75: 100800. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100800
3. Bustamante P, Piquet L, Landreville S, Burnier JV. Uveal melanoma pathobiology: metastasis to the liver. *Semin Cancer Biol.* 2021; 71: 65–85. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.05.003
4. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36 (1): 109–140. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
5. Hammer H, Oláh J, Tóth-Molnár E. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol.* 1996; 6 (4): 472–4. doi:10.1177/112067219600600423
6. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (8): 993–1003. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.129
7. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebuga CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet.* 2011; 48 (12): 856–9. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100156
8. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* у больных увеальной меланомой. Молекулярная медицина. 2014; 2: 34–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Iu., Loginov V.I., Burdennyi A.M. Mutations in oncogenes *GNAQ* and *GNA11* in uveal melanoma patients. *Molecular medicine.* 2014; 2: 34–7 (in Russ.).]
9. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in *GNA11* in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (23): 2191–9. doi:10.1056/NEJMoa1000584
10. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN, Jr. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Curr Eye Res.* 2017; 42 (8): 1085–93. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997
11. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, et al. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor *CYSLTR2* in uveal melanoma. *Nat Genet.* 2016; 48 (6): 675–80. doi:10.1038/ng.3549
12. Johansson P, Aoude LG, Wadt K, et al. Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in *PLCB4*. *Oncotarget.* 2016; 7 (4): 4624–31. doi: 10.18632/oncotarget.6614
13. Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, et al. *GNAQ* and *GNA11* mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer.* 2017; 117 (6): 884–7. doi:10.1038/bjc.2017.259
14. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б. и др. Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (4): 24–32. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., et al. Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (4): 24–32 (In Russ.).] doi:10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32
15. Marous CL, Shields CL, Yu MD, et al. Malignant transformation of choroidal nevus according to race in 3334 consecutive patients. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67 (12): 2035–42. doi: 10.4103/ijo.IJO_1217_19
16. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127 (8): 989–98. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.208
17. Frizziero L, Midea E, Trainiti S, et al. Uveal melanoma biopsy: A review. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 30; 11 (8): 1075. doi: 10.3390/cancers11081075
18. Mccannel T. Choroidal melanoma: updates for a challenging disease. *Retin Physician.* 2014; 12: 35–7. <https://www.retinalphysician.com/issues/2014/march-2014/choroidal-melanoma-updates-for-a-challenging-dise>
19. Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N, Shaikh A. Size overlap between benign melanocytic Choroidal nevi and Choroidal malignant melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (7): 2823–8. doi: 10.1167/iovs.07-1603
20. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, et al. Personalized prognosis of Uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period: the 2017 Harry S. Gradle Lecture. *Ophthalmology.* 2017; 124 (10): 1523–31. doi:10.1016/j.ophtha.2017.04.003
21. Pantel K., Alix-Panabieres C. Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16 (7): 409–24. doi: 10.1038/s41571-019-0187-3

22. Bande Rodriguez MF, Fernandez Marta B, Lago Baameiro N, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 157–69. doi:10.2147/OPTH.S199064
23. Yu H, Han L, Yuan J, Sun Y. Circulating tumor cell free DNA from plasma and urine in the clinical management of colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2020; 27 (1): 29–37. doi:10.3233/CBM-182344
24. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (293): 293ra104. doi:10.1126/scitranslmed.aaa8507
25. Zhang P, Wu X, Tang M, Nie X, Li L. Detection of EGFR gene mutation status from pleural effusions and other body fluid specimens in patients with lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer.* 2019; 10 (12): 2218–24. doi: 10.1111/1759-7714.13201
26. Jin E, Burnier JV. Liquid biopsy in Uveal melanoma: are we there yet? *Ocular Oncol Pathol.* 2021; 7 (1): 1–16. doi: 10.1159/000508613
27. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю. и др. Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях. *Голова и шея. Российский журнал.* 2020; 8 (4): 8–16. [Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., et al. OCT-morphometric and genetic predictors of the malignant transformation in melanocytic intraocular tumor. *Head and neck. Russian journal.* 2020; 8 (4): 8–16 (In Russ.)]. doi: 10.25792/HN.2020.8.4.8–16
28. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю., Бурденный А.М., Логинов В.И. Роль полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в развитии начальной меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (1): 51–8. [Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., Burdennyi A.M., Loginov V.I. The role of the *C3435T* polymorphic marker of the *ABCB1* gene in the development of early choroidal melanoma. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (1): 51–8 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58
29. Heitzer E, Aunger L, Speicher MR. Cell-free DNA and apoptosis: how dead cells inform about the living. *Trends Mol Med.* 2020; 26 (5): 519–28. doi: 10.1016/j.molmed.2020.01.012
30. Siravegna G, Mussolin B, Venesio T, et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Ann Oncol.* 2019; 30 (10): 1580–90. doi: 10.1093/annonc/mdz227
31. Busser B, Lupo J, Sancey L, et al. Plasma circulating tumor DNA levels for the monitoring of melanoma patients: landscape of available technologies and clinical applications. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5986129. doi:10.1155/2017/5986129
32. Bustamante P, Tsering T, Coblenz J, et al. Circulating tumor DNA tracking through driver mutations as a liquid biopsy-based biomarker for uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40 (1): 196. doi: 10.1186/s13046-021-01984-w.oa
33. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена *ABCB1* с риском развития увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2014; 76 (2): 3–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Association of the *ABCB1* gene with risk for uveal melanoma. *Arkhiv patologii.* 2014; 76 (2): 3–7 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.Ю. Цыганков — сбор, статистическая обработка и анализ данных, написание статьи; С.В. Саакян — концепция исследования, набор материала, научное редактирование статьи; Е.Б. Мякошина — сбор и обработка данных, написание статьи; А.М. Бурденный, В.И. Логинов — проведение молекулярно-генетических исследований.

Authors' contribution: A.Yu. Tsygankov — data collection, processing and analysis, writing of the article; S.V. Saakyan — study concept, data collection, editing of the article; E.B. Myakoshina — data collection and analysis, writing of the article; A.M. Burdennyi, V.I. Loginov — molecular genetic studies.

Поступила: 12.04.2023. Переработана: 10.05.2023. Принята к печати: 11.05.2023

Originally received: 12.04.2023. Final revision: 10.05.2023. Accepted: 11.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней²

Светлана Владимировна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней²

Елена Борисовна Мякошина — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, старший лаборант кафедры глазных болезней²

ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Алексей Михайлович Бурденный — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Виталий Игоревич Логинов — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Для контактов: Александр Юрьевич Цыганков, alextsygankov1986@yandex.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher of ocular oncology and radiology department¹, assistant of chair of eye diseases²

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy head of chair of eye diseases²

Elena B. Myakoshina — Dr. of Med. Sci., senior researcher of ocular oncology and radiology department¹, senior research assistant of chair of eye diseases²

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Alexey M. Burdennyi — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Vitaliy I. Loginov — Cand. of Biol. Sci., leading researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

For contacts: Alexander Yu. Tsygankov, alextsygankov1986@yandex.ru