



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32>

Ассоциация клиничко-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований

С.В. Саакян¹, А.Ю. Цыганков^{1✉}, Е.Б. Мякошина¹, А.М. Бурденный², В.И. Логинов², М.Р. Хлгатын^{1✉}

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

² ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — выявить частоту и возможные ассоциации онкогенов *GNAQ* и *GNA11* в цодНК периферической крови, а также связь полиморфного маркера *rs1045642* гена *ABCB1/MDR1* с клиничко-инструментальными характеристиками невусов и начальной меланомы хориоидеи. **Материал и методы.** Проспективное исследование 81 (84 глаза) ранее не леченного пациента (средний возраст — $57,8 \pm 13,8$ года) включало общую офтальмологическую и специальную инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование, спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) и ОКТ-ангиографию. С учетом характера патологического процесса больные были распределены на следующие группы: I — со стационарным невусом хориоидеи ($n = 23$ глаза, 28 %), средний возраст пациентов — $61,1 \pm 13,6$ года; II — с прогрессирующим невусом хориоидеи ($n = 24$ глаза, 29 %), средний возраст — $54,8 \pm 13,0$ года; III — с начальной меланомой хориоидеи ($n = 37$ глаз, 43 %), средний возраст — $56,2 \pm 14,8$ года. Генотипирование осуществляли методом анализа кривых плавления. **Результаты.** Показана значимая связь наличия циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) (онкогены *GNAQ/GNA11*) и генотипа *CC* гена *ABCB1* с риском развития начальной меланомы хориоидеи и невусов хориоидеи. У пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи отмечается неблагоприятная значимость мутаций в генах *GNAQ/GNA11* (цодНК). Предположена относительная неблагоприятная прогностическая значимость наличия мутаций генов *GNAQ/GNA11* в цодНК в периферической крови пациентов со стационарным невусом хориоидеи. Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах *GNAQ/GNA11* и полиморфизмом гена *ABCB1* с клиничко-инструментальными параметрами опухолей выявить не удалось. **Заключение.** Установленные особенности могут быть использованы для скрининга пациентов с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями и разработки современных подходов к прогнозированию течения увеальной меланомы в раннем доклиническом периоде.

Ключевые слова: меланоцитарные внутриглазные новообразования; онкогены *GNAQ/GNA11*; ген *MDR1/ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И., Хлгатын М.Р. Ассоциация клиничко-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 24-32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32>

Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms

Svetlana V. Saakyan¹, Alexander Yu. Tsygankov¹✉, Elena B. Myakoshina¹, Alexey M. Burdennyi², Vitaly I. Loginov², Mariam R. Khlgatyan¹✉

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

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia
alextsygankov1986@yandex.ru

Purpose: to analyze the frequency and possible associations of GNAQ and GNA11 oncogenes in peripheral blood ctDNA, as well as the relationship of the ABCB1/MDR1 rs1045642 polymorphic marker gene with the clinical and instrumental characteristics of nevi and initial choroidal melanoma. **Material and methods.** A prospective study of 81 previously untreated patients (84 eyes, mean age 57.8 ± 13.8 years) included general ophthalmological examinations and special instrumental diagnostics: ultrasound checkups, spectral optical coherent tomography (SOCT), OCT angiography. Depending on the nature of the pathology, the patients were divided into three groups: I — with benign choroidal nevus (23 eyes, 28 %; mean age 61.1 ± 13.6 years); II — with suspicious choroidal nevus (24 eyes, 29 %; mean age 54.8 ± 13.0 years); III — small choroidal melanoma (37 eyes, 43 %; mean age 56.2 ± 14.8 years). Genotyping was performed by melting curve analysis. **Results.** A significant association was revealed between the presence of ctDNA (GNAQ/GNA11 oncogenes) and the CC genotype of the ABCB1 gene with the risk of developing a small melanoma of the choroid and choroidal nevi. In patients with suspicious choroidal nevus, there is an unfavorable significance of mutations in the GNAQ/GNA11 genes (ctDNA). A relative unfavorable predictive significance of the presence of mutations in the GNAQ/GNA11 genes in peripheral blood ctDNA of patients with a benign choroidal nevus was suggested. No significant associations between GNAQ/GNA11 mutations, ABCB1 gene polymorphism and clinical/instrumental tumor features were found. **Conclusion.** The revealed features can be used for screening the patients with melanocytic intraocular tumors and for developing modern approaches to predicting the course of UM in the early preclinical period.

Keywords: melanocytic intraocular tumors; GNAQ/GNA11 oncogenes; MDR1/ABCB1 gene

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: Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., Burdennyi A.M., Loginov V.I., Khlgatyan M.R. 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 Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32>

Уvealная меланома (УМ) является мультифакторной злокачественной внутриглазной опухолью меланоцитарного генеза с наиболее частой локализацией в хориоиде [1]. Одним из актуальных направлений офтальмологии является ранняя диагностика меланомы хориоидеи в связи с ее неблагоприятным витальным прогнозом [1]. Однако не во всех случаях удастся выявить опухоль на ранних стадиях развития, что может быть связано с полиморфной клинической картиной и бессимптомным течением заболевания [1, 2]. Наиболее часто на начальных стадиях развития УМ затруднительно дифференцировать с невусом хориоидеи [1, 2]. Хотя невус хориоидеи является доброкачественной опухолью, он может подвергаться злокачественной трансформации в 1,2, 5,8, 13,9 % при 1-, 5-, 10-летнем наблюдении [3].

В настоящее время основное внимание направлено на выявление молекулярно-генетических предикторов развития начальной меланомы и невуса хориоидеи [4–8]. Для исследования генетических и эпигенетических нарушений необходима ткань опухоли, однако при начальной меланоме и невусе хориоидеи биопсия опухолевой ткани затруднена и зависит от опыта хирургов-офтальмологов [9]. «Жидкостная биопсия», основанная на исследовании циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в периферической

кулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в периферической крови, является альтернативой для данных групп пациентов и позволяет оценить большой спектр генетических aberrаций, может иметь как дифференциально-диагностическую, так прогностическую значимость [10–12]. Для УМ наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11 (80–96 %) является патогномичным и относится к ранним событиям в онкогенезе [11, 13, 14]. По данным литературы, частота встречаемости цоДНК (GNAQ/GNA11) у пациентов с метастатической болезнью при УМ составляет 84 % случаев [11]. Полиморфизм маркера С3435Т гена ABCB1/MDR1 также представляет особый интерес в связи с риском развития УМ и прогностической значимостью для данных пациентов [6–8]. Однако отсутствие исследований, направленных на изучение частоты выявления цоДНК (GNAQ/GNA11) и распределения генотипов полиморфного гена MDR1/ABCB1 у пациентов с меланомой и невусами хориоидеи, а также их ассоциации с клинико-инструментальными характеристиками опухоли, диктует необходимость изучения указанных взаимосвязей.

ЦЕЛЬ работы — выявить частоту и возможные ассоциации онкогенов GNAQ и GNA11 в цоДНК периферической

крови, а также связь полиморфного маркера rs1045642 гена ABCB1/MDR1 с клинико-инструментальными характеристиками невусов и начальной меланомы хориоидеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дизайне проспективного исследования обследована группа, состоящая из 81 ранее не леченного пациента, в том числе 65 (80 %) женщин и 16 (20 %) мужчин, возраст которых колебался от 24 до 87 лет (в среднем $57,8 \pm 13,8$ года). Всем пациентам проводили стандартное и инструментальное офтальмологическое обследование в условиях отдела офтальмоонкологии и радиологии и взрослого консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Все пациенты находились под динамическим наблюдением. Бинокулярная форма меланоцитарных опухолей на глазном дне диагностирована у 2 (2,4 %) пациентов (в одном случае стационарный невус в одном глазу и прогрессирующий невус хориоидеи в парном глазу; во втором случае — начальная меланома хориоидеи на обоих глазах). Мультифокусное поражение выявили у 3 (3,7 %) пациентов (в одном случае диагностировали один очаг с начальной меланомой хориоидеи и один очаг с прогрессирующим невусом хориоидеи; в двух случаях выявили 2 и 3 очага со стационарным невусом хориоидеи соответственно).

С учетом характера патологического процесса больные были распределены на группы.

I группа. Пациенты со стационарным невусом хориоидеи (23 глаза) в возрасте от 34 до 87 лет (в среднем $61,1 \pm 13,6$ года), в том числе 18 (78 %) женщин и 5 (22 %) мужчин. Мультифокусное поражение выявили в 2 (8,6 %) случаях. Таким образом, в исследование вошло 26 очагов со стационарным невусом хориоидеи. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) во всех случаях в области стационарного невуса диагностировали уплотнение оболочек глаза. Отягощенный онкологический семейный анамнез отмечен в 6 (26 %) случаях.

II группа. Пациенты с прогрессирующим невусом хориоидеи (24 глаза) в возрасте от 28 до 75 лет (в среднем $54,8 \pm 13,0$ года), в том числе 22 (88 %) женщины и 3 (12 %) мужчин. Проминенция опухоли по данным УЗИ составила в среднем $0,5 \pm 0,3$ мм, диаметр основания опухоли — $5,4 \pm 1,9$ мм. Всем пациентам проводили органосохранное лечение — разрушающую лазеркоагуляцию. Отягощенный онкологический семейный анамнез отмечен в 7 (28 %) случаях.

III группа. Пациенты с начальной меланомой хориоидеи (37 глаз) в возрасте от 24 до 79 лет (в среднем $56,2 \pm 14,8$ года), в том числе 27 (75 %) женщин и 9 (25 %) мужчин. По данным УЗИ проминенция опухоли составила в среднем $1,3 \pm 0,4$ мм, диаметр основания опухоли — $6,9 \pm 2,1$ мм. Всем пациентам проводили органосохранное лечение: разрушающую лазеркоагуляцию ($n = 19$, 52,7 %), транспиллярную термотерапию (ТТТ) ($n = 17$, 46 %) и брахитерапию ($n = 1$, 2,7 %). Для исключения отдаленных метастазов пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. Отягощенный онкологический семейный анамнез отмечен в 12 (33 %) случаях.

Всем пациентам проводили 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). Оптическую когерентную томографию-ангиографию (ОКТ-А) 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». При анализе сканов ОКТ-А анализировали особенности микроциркуляции на уровне хориокапилляров в области патологического очага. ОКТ-А провели 36 (44 %) пациентам с прозрачными оптическими средами при центральной локализации патологического очага: 11 глаз со стационарным невусом хориоидеи (I группа), 10 глаз с прогрессирующим невусом хориоидеи (II группа), 17 глаз с начальной меланомой хориоидеи (III группа).

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. Для полиморфного маркера rs1045642 гена MDR1/ABCB1 в качестве контрольной группы использовали выборку лиц без онкологических заболеваний, сопоставимую по возрасту и полу ($n = 60$). Для оценки мутаций в генах GNAQ/GNA11 в контрольную группу включили 31 человека, сопоставимого по возрасту и полу и без онкологических заболеваний в анамнезе. 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 1x 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 °C, 5 мин; ПЦР: 40 циклов (95 °C — 30 с; 60 °C — 30 с; 72 °C — 30 с). Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в таблице 1.

Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне 55–95 °C с увеличением температуры на 0,5 °C каждые 10 с (рис. 1) [15]. 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 частот встречаемости 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_1). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel, Statistica 10.1.

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} T _{annealing} Mg, mM	Длина продукта, п. н. Product length, bp
GNAQ/G183A, Arg183Gln	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAAGTAGTGC R: AAGCCTATCTTGTTTTGAAGCC	60	502
GNAQ/A209C, Glu209Pro	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAAGTAGTGC R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTTAC	60	298
GNA11/C183T, Arg183Cys	F: GTGCTGTGTCCCTGTCTCTG R: GGCAAATGAGCCTCTCAGTG	60	249
GNA11/A209T, Glu209Leu	F: GGTGGGAGCCGTCTGGGGAT R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC	60	344
ABCB1/rs1045642 (C3435T)	F: AGGTTTACATCACCAAGATTCC R: TTCTCAGAAAGGAGTATGCCTTA	60	206

Примечание. T_{отжига} — температура отжига; п. н. — пар нуклеотидов.
Note. T_{annealing} — annealing temperature; bp — base pair.

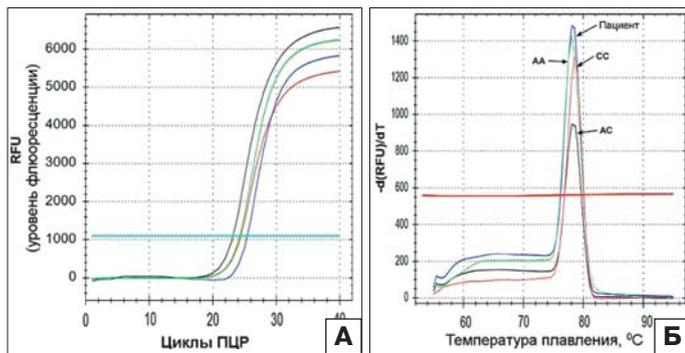


Рис. 1. Пример анализа мутации Glu209Pro (A209C) в гене GNAQ с использованием кривых плавления. А — кривые накопления продукта ПЦР для мутации Glu209Pro (A209C) в гене GNAQ в реальном времени. Б — температурные кривые плавления продукта ПЦР для мутации Glu209Pro (A209C) в гене GNAQ. AA — контроль «верхнего» гомозиготного генотипа (норма); AC — контроль гетерозиготного генотипа; CC — контроль «нижнего» гомозиготного генотипа (минорная гомозигота)

Fig. 1. To analysis of the Glu209Pro (A209C) mutation in the GNAQ gene using melting curves. А — Real-time PCR product accumulation curves for the Glu209pro mutation (A209C). Б — temperature curves of the PCR product melting for the Glu209Pro (A209C) mutation in the GNAQ gene. AA — control of the “upper” homozygous genotype (norm); AC — control of the heterozygous genotype; CC — control of the “lower” homozygous genotype (minor homozygote)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе диагностировали преимущественно парацентральную (n = 16, 61,5 %) и центральную (n = 3, 11,5 %) локализацию опухоли (рис. 2, А). В области экватора отмечено расположение 4 (15,3 %) фокусов со стационарным невусом хориоидеи, а также выявлены 3 (11,5 %) очага, которые имели преэкваториальную локализацию. Стационарные невусы хориоидеи определены как плоские очаги под сетчаткой округлой (n = 13, 60 %), овальной (n = 11, 42,3 %) и неправильной (n = 2, 7,6 %) формы с четкими неровными границами, ровной (n = 11, 42 %) и неровной (n = 15, 58 %) поверхностью. В большинстве случаев (n = 21, 80 %) выявляли пигментированную опухоль и в 5 (20 %) случаях — слабопигментированную. Наличие друз на поверхности образований отмечено в 11 (42,3 %) случаях.

Морфометрическое исследование (рис. 2, Б) I группы (n = 26) показало ровный ретино-хориоидальный профиль, где ниже комплекса «ретиальный пигментный эпителий (РПЭ) — мембрана Бруха (МБ)» определяли участок повы-

шенной однородной высокой рефлексивности, вызывающий эффект экранирования подлежащих структур. Диагностировали также умеренно рефлексивный материал (n = 13, 50 %), расположенный под волнообразным РПЭ и соответствующий зонам друз при офтальмоскопии.

При проведении ОКТ-А (рис. 2, В) у 10 (90 %) из 11 обследованных больных I группы в зоне образования диагностировали гиперрефлексивное гомогенное расширение хориокапилляров более яркого свечения по сравнению с окружающими хориоидальными капиллярами. В одном (10 %) случае диагностировали наличие гомогенных изорефлексивных хориокапилляров в области образования, сходных по яркости свечения с окружающими сосудами.

Во II группе выявляли парацентральную (n = 14, 58,3 %) и центральную (n = 6, 25 %) локализацию опухоли (рис. 3, А). В области экватора отмечено расположение 3 (12,5 %) фокусов, а также выявлен 1 (4,1 %) очаг, который имел преэкваториальную локализацию. При офтальмоскопии опухоли представляли собой слегка проминирующие очаги под сетчаткой округлой (n = 10, 41,6 %), овальной (n = 10, 41,6 %) и неправильной (n = 4, 16,6 %) формы с нечеткими неровными границами, ровной (n = 15, 62,5 %) и неровной (n = 9, 37,5 %) поверхностью. В большинстве случаев (n = 13, 54 %) выявляли слабопигментированную опухоль. В 9 (37,5 %) глазах диагностировали пигментированные прогрессирующие невусы хориоидеи и в 2 (8,3 %) случаях — беспигментные опухоли. При офтальмоскопии наличие друз на поверхности образований отмечено в 9 (37,5 %) случаях.

Морфометрическое исследование (рис. 3, Б) II группы показало, что во всех глазах под комплексом «РПЭ — МБ» определяется участок повышенной рефлексивности с эффектом тени подлежащих структур. Во всех глазах наблюдали куполообразную конвекс-деформацию сетчатки за счет элевации хориоидального профиля в сторону стекловидного тела в связи с наличием в этой зоне опухоли. Диагностировали интратетинальные микрокисты (n = 10, 41,6 %); локальную отслойку нейрорепителлия (НЭ) (n = 7, 29 %); интратетинальные гиперрефлексивные включения в 3 (12,5 %) случаях; дезорганизацию слоя фоторецепторов определяли в 8 (33 %) случаях; локальную отслойку РПЭ с оптически гипорефлексивным содержимым с четкими контурами (n = 4, 16,6 %) и деформацией вышележащих слоев НЭ по контуру отслойки; в 17 (70,8 %) случаях между РПЭ и МБ диагностировали умеренно рефлексивный материал, соответствующий зонам друз с волнообразной деформацией РПЭ по их контуру.

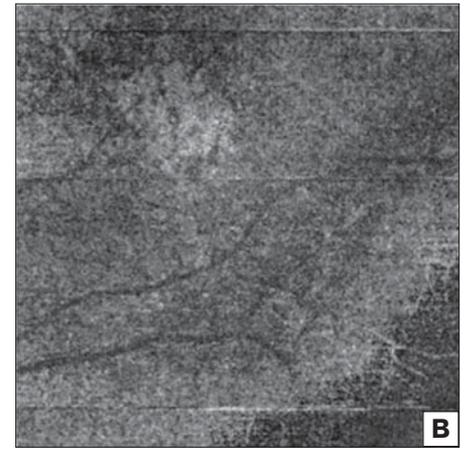
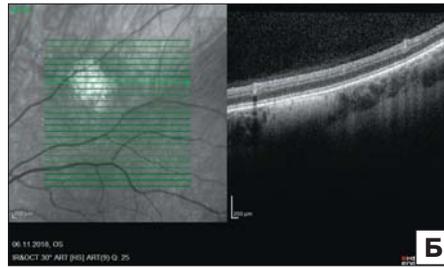
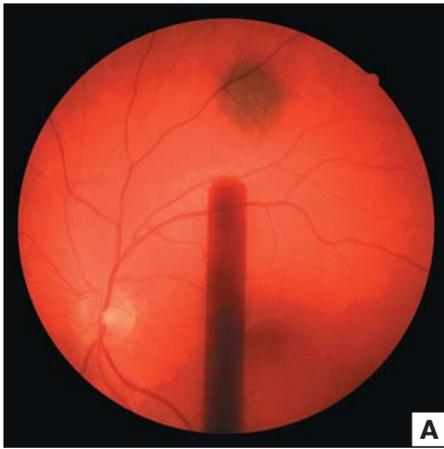


Рис. 2. Стационарный невус хориоидеи. А — офтальмоскопия. Б — спектральная оптическая когерентная томография. В — оптическая когерентная томография — ангиография
Fig. 2. Benign choroidal nevus. А — ophthalmoscopy. Б — spectral optical coherence tomography. В — optical coherence tomography angiography

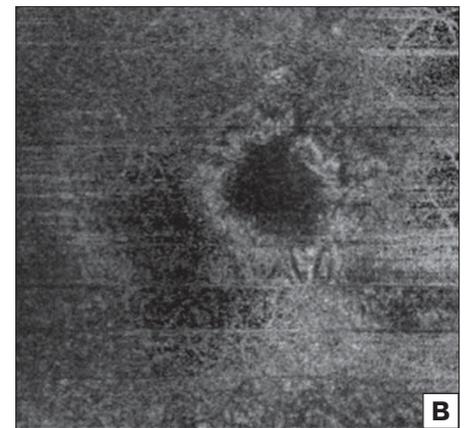
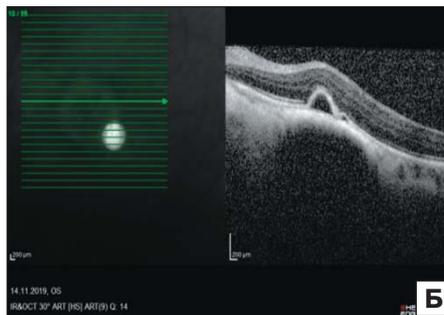


Рис. 3. Прогрессирующий невус хориоидеи. А — офтальмоскопия. Б — спектральная оптическая когерентная томография. В — оптическая когерентная томография — ангиография
Fig. 3. Suspicious choroidal nevus. А — ophthalmoscopy. Б — spectral optical coherence tomography. В — optical coherence tomography angiography

У всех пациентов II группы с помощью ОКТ-А (рис. 3, В) определяли гипорефлективную зону, окруженную кольцом гомогенно расширенных гиперрефлективных хориокапилляров.

В III группе диагностировали преимущественно парacentральную (n = 13, 35 %) и центральную (n = 13, 35 %) локализацию опухоли (рис. 4, А). В области экватора отмечено расположение фокусов в 8 (21,6 %) случаях, преэкваatorialную локализацию диагностировали в 3 (8 %) случаях. При офтальмоскопии начальные меланомы хориоидеи представляли собой проминирующий очаг под сетчаткой, округлой (n = 13, 35 %), овальной (n = 22, 59,4 %) и неправильной (n = 2, 3,8 %) формы с нечеткими неровными границами, ровной (n = 21, 56,7 %) и неровной (n = 16, 43,2 %) поверхностью. В большинстве случаев (n = 21, 56,7 %) выявляли пигментированную опухоль, в 13 (35,1 %) глазах опухоли имели слабую пигментацию и в 3 (8 %) случаях диагностировали беспигментную опухоль. При офтальмоскопии наличие друз на поверхности образований диагностировали в 16 (43,2 %) случаях, субретинальный эксудат — в 11 (29,7 %) случаях, зоны перераспределения пигмента на поверхности опухоли и по периферии — в 5 (13,5 %) случаях и отложение липофусцина в виде «полей оранжевого пигмента» выявлено в 6 (16,2 %) случаях.

Морфометрическое исследование (рис. 4, Б) III группы показало, что во всех глазах под комплексом «РПЭ — МБ» определяли участок повышенной рефлективности с эффектом тени подлежащих структур. Во всех случаях наблюдали конвекс-деформацию сетчатки в связи с наличием в этой зоне опухоли в хориоиде. Правильная куполообразная

форма хориоидального профиля зафиксирована в 36 (97 %) случаях. Неправильная форма хориоидального профиля выявлена в одном (3 %) случае. При изучении хориоидеи также диагностировали расширенные хориоидальные сосуды по периферии очага во всех случаях. Диагностировали следующие изменения в зоне РПЭ: дезорганизацию РПЭ в области патологического очага во всех глазах; гиперрефлективный материал (n = 28; 75,6 %) между комплексом «РПЭ — МБ» с волнообразной деформацией контура РПЭ; скопление депозитов, расположенных интратретинально (n = 2, 5,4 %) и субретинально (n = 17, 45,9 %) в виде небольших, умеренно гиперрефлективных участков, соответствующих «полям оранжевого пигмента» и зонам дискомплексации РПЭ на поверхности опухоли; локальную отслойку РПЭ с оптически прозрачным содержимым — в 8 (21 %) глазах. Изменения НЭ представляли собой щелевидную в 19 (51,3 %) и локальную в 23 (62 %) отслойку из 37 случаев. В 5 (13,5 %) глазах отмечена обширная высокая отслойка НЭ в области склонов образования (ближе к его периферии). Дезорганизацию слоя фоторецепторов наблюдали во всех случаях. Помимо этого, диагностировали расслоение внутренних слоев НЭ (n = 1, 2,7 %) и разнокалиберные интратретинальные кисты (n = 23, 62%).

На ОКТ-ангиограммах (рис. 4, В) во всех случаях в области очага в слое хориокапилляров определялась гиперрефлективная неравномерная сосудистая сеть гетерогенного характера, формирующая неправильный паутинообразный рисунок (петлевидные, коленчато-извитые сосудистые сплетения с многочисленными изгибами и переплетениями, расположенными под сосудами сетчатки) с локальными гипорефлективными зонами.



Рис. 4. Начальная меланома хориоидеи. А — офтальмоскопия. Б — спектральная оптическая когерентная томография. В — оптическая когерентная томография — ангиография

Fig. 4. Small choroidal melanoma. А — ophthalmoscopy. Б — spectral optical coherence tomography. В — optical coherence tomography angiography

Частота мутаций генов GNAQ и GNA11 в исследуемых группах и контрольной группе представлена в таблице 2.

В исследуемых группах мутации в генах GNAQ и GNA11 встречаются в 40, 87,5 и 86 % случаев, в то время как в кон-

трольной группе указанные мутации не найдены, что может свидетельствовать о высокой специфичности данных мутаций для пациентов с внутриглазными меланоцитарными новообразованиями. Однако при сравнении опытных групп выявлено,

Таблица 2. Частота мутаций онкогенов GNAQ и GNA11 в цДНК периферической крови у пациентов с начальной меланомой хориоидеи, невусами хориоидеи и в контрольной группе

Table 2. The frequency of mutations of GNAQ and GNA11 oncogenes in peripheral blood ctDNA in patients with small choroidal melanoma, choroidal nevi and in control groups included in the study

Гены Genes	I группа I group n = 23	II группа II group n = 24	III группа III group n = 36	Контрольная группа Control group n = 31
Гетерозиготная мутация в GNAQ (Arg183Gln) Heterozygous mutation in GNAQ (Arg183Gln)	0,086	0,330	0,194	—
*I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,0462 $\chi^2 = 7,25$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,0003 $\chi^2 = 13,96$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,0107 $\chi^2 = 7,89$				
Гетерозиготная мутация в GNAQ (Glu209Pro) Heterozygous mutation in GNAQ (Glu209Pro)	0,173	0,290	0,416	—
*I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,0014 $\chi^2 = 15,31$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,000869 $\chi^2 = 11,94$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,00001 $\chi^2 = 19,79$				
Гетерозиготная мутация в GNA11 (Arg183Cys) Heterozygous mutation in GNA11 (Arg183Cys)	—	0,125	0,440	—
*I и III группы (I and III groups): OR = INF (NAN до INF) p = 0,005953 $\chi^2 = 7,74$ *II и III группы (II and III groups): OR = 0,16 (CI _{95%} 0,04 до 0,64) p = 0,008266 $\chi^2 = 7,52$ *I, II группы и контрольная группа (I, II groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,000002 $\chi^2 = 21,57$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,0602 $\chi^2 = 4,7$				
Гетерозиготная мутация в GNA11 (Glu209Leu) Heterozygous mutation in GNA11 (Glu209Leu)	0,130	0,208	0,360	—
*I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,008502 $\chi^2 = 11,17$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,006600 $\chi^2 = 8,59$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,000099 $\chi^2 = 13,89$				
Гомозиготная мутация в GNAQ (Glu209Pro) Homozygous mutation in GNAQ (Glu209Pro)	—	—	0,027	—
Мутации в генах GNAQ и GNA11 отсутствуют Mutations in genes GNAQ and GNA11 are absent	0,608	0,125	0,138	1000
*I и III группы (I and III groups): OR = 9,64 (CI _{95%} 2,73 до 34,08) p = 0,000397 $\chi^2 = 14,19$ *I и II группы (I and II groups): OR = 0,09 (CI _{95%} 0,02 до 0,4) p = 0,000781 $\chi^2 = 11,9$ *I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,000153 $\chi^2 = 14,56$; OR = INF (NAN до INF) p = 0 $\chi^2 = 43,88$; OR = INF (NAN до INF) p = 0 $\chi^2 = 49,68$ II и III группы (II and III groups): OR = 0,89 (CI _{95%} 0,19 до 4,11) p = 1 $\chi^2 = 0,02$				

Примечание. * — ассоциации статистически значимы.

Note. * — associations are statistically significant; INF — “Not a Number”; NAN — “Infinity”.

что у пациентов со стационарным невусом хориоидеи значимо реже определяются мутации в генах GNAQ и GNA11, чем во II и III группах. Кроме того, статистически значимых различий не выявлено при сравнении II и III группы, в связи с чем можно предположить высокий риск перерождения прогрессирующего невуса в меланому хориоидеи. При сопоставлении исследуемых групп выявлено, что гетерозиготная мутация в GNA11 (Arg183) статистически значимо ассоциируется с начальной меланомой хориоидеи, в отличие от групп пациентов со стационарным и прогрессирующим невусами хориоидеи.

Частота генотипов полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 в контрольной группе и в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, во всех опытных группах показана достоверно значимая ассоциация генотипа СС с высоким риском развития начальной меланомы и невусов хориоидеи. Выявлена также достоверная ассоциация генотипа ТТ гена ABCB1 с низким риском развития опухолей в исследуемых группах при сравнении с контрольной группой. Показана низкая специфичность генотипа СТ для пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи при сопоставлении с группой контроля.

Нам не удалось выявить статистически значимых связей при оценке ассоциаций между мутациями в генах GNAQ/GNA11, полиморфизмом гена ABCB1 в периферической крови и клинико-инструментальными параметрами опухолей. Анализировали связи с офтальмоскопической картиной (локализация, степень пигментации, отложение липофусцина в виде «полей оранжевого пигмента», наличие субретинального экссудата, зон перераспределения пигмента, друз на поверхности опухоли), размерами образования по данным УЗИ, морфометрическими показателями (контур хориоидального профиля, рефлективность патологического очага, отслойка РПЭ и/или НЭ, гиперплазия РПЭ, наличие гиперрефлективного материала, расположенного между РПЭ и МБ, деструкция слоя фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, нарушение дифференцировки всех слоев НЭ, наличие разнокалиберных интра- и субретинальных кист, интра- и субретинальных депозитов), ОКТ-А-снимками (паутинообразная сосудистая сеть в области образования, гипер- и гипорефлективность хориокапилляров, гомогенность/гетерогенность хориокапиллярного сплетения, наличие гиперрефлективного ободка).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день исследования в основном направлены на изучение взаимосвязей между клинико-инструментальными факторами риска, патоморфологическим

типом опухоли и молекулярно-генетическими aberrациями [16]. Существуют различные гипотезы развития меланомы хориоидеи, одной из которых является малигнизация невуса хориоидеи [1]. Из клинико-инструментальных характеристик «To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging (TFSOM-DIM)» С. Shields и соавт. считают наиболее информативными следующие факторы риска малигнизации невуса хориоидеи: толщина опухоли более 2 мм, наличие субретинального экссудата, снижение остроты зрения, наличие «полей оранжевого пигмента» на поверхности опухоли, симптом «пустоты» по данным УЗИ, диаметр опухоли более 5 мм по данным ретинофото [3, 17]. В среднем при 5-летнем наблюдении малигнизация невуса хориоидеи составляет 1 % при отсутствии указанных факторов риска и 11, 22, 34, 51, 55 % — при наличии от 1 до 5 факторов риска соответственно [3]. В настоящем исследовании в группе пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи диагностировали один фактор риска (снижение остроты зрения в 2 случаях при центральной локализации опухоли), в то время как в группе пациентов со стационарным невусом хориоидеи факторы риска, предложенные С. Shields и соавт., не были выявлены.

По данным литературы [18], наличие гипорефлективного сплетения и гиперрефлективного кольца в слое хориокапилляров в области невуса хориоидеи рассматривается как фактор риска его озлокачествления, что соответствует нашим данным, полученным в группе пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи. Следует отметить, что отличительной особенностью начальной меланомы хориоидеи является наличие в области патологического очага в слое хориокапилляров неравномерной сосудистой сети гетерогенного характера, формирующей неправильный паутинообразный рисунок, что также соответствует нашим данным, полученным в группе пациентов с начальной меланомой хориоидеи [18].

УМ имеет большое количество диагностических и прогностических молекулярно-генетических маркеров, которые исследуются в ткани опухоли, полученной при ликвидационном лечении (энуклеации) или тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) с последующей брахитерапией или криокоагуляцией [19, 20]. Однако трансвитреальным доступом ТИАБ удается осуществить в 40 % случаев при проминенции менее 2,0 мм, что не позволяет в полной мере провести дифференциальную диагностику внутриглазных меланоцитарных опухолей и оценить особенности молекулярно-генетических aberrаций [19]. В связи с этим возникает необходимость разработки новых современных методов дифференциальной диагностики меланомы хориоидеи на ранних стадиях развития.

Таблица 3. Частота генотипов полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 у пациентов исследуемых групп и в контрольной группе
Table 3. The frequency of genotypes of the ABCB1 C3435T polymorphism gene in patients and in control groups included in the study

Ген Gene	Генотип Genotype	I группа I group n = 23	II группа II group n = 24	III группа III group n = 36	Контрольная группа Control group n = 60
ABCB1	СС	0,61	0,79	0,58	0,15
	*I, II, III группа и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = 8,81 (CI _{95%} 2,94 до 26,4) p = 0,000073 $\chi^2 = 17,46$; OR = 21,53 (CI _{95%} 6,4 до 72,47) p = 0 $\chi^2 = 31,76$; OR = 7,93 (CI _{95%} 3,01 до 20,93) p = 0,000023 $\chi^2 = 19,67$				
	СТ	0,39	0,21	0,38	0,53
	*II группа и контрольная группа (II group and control group): OR = 0,23 (CI _{95%} 0,08 до 0,7) p = 0,007808 $\chi^2 = 7,35$				
	ТТ	–	–	0,027	0,31
*I, II, III группа и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = 0 (0 до NAN) p = 0,001028 $\chi^2 = 9,45$; OR = 0 (0 до NAN) p = 0,000976 $\chi^2 = 9,82$; OR = 0,06 (CI _{95%} 0,01 до 0,48) p = 0,000518 $\chi^2 = 11,39$					

Примечание. * — ассоциации статистически значимы.

Note. * — associations are statistically significant; NAN — “Not a Number”.

Определение в периферической крови цоДНК является перспективным методом диагностики в онкологии, так как пациенты со злокачественными новообразованиями имеют более высокое содержание цоДНК, чем здоровые люди [10]. Механизм высвобождения цоДНК в кровеносное русло до сих пор не ясен. Предполагают два возможных источника цоДНК: пассивное высвобождение посредством клеточной смерти (апоптоз и некроз) и активное высвобождение путем клеточной секреции (лимфоциты) [10]. Кроме того, лизис циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови способствует увеличению количества цоДНК [10, 21]. По данным литературы, цоДНК могут содержать все генетические и эпигенетические aberrации [10, 21]. Выявление специфических мутаций в генах может иметь дифференциально-диагностическое значение [12, 21, 22].

Согласно данным литературы, в большинстве случаев проводится выявление цоДНК в периферической крови у пациентов с метастатической болезнью для определения эффективности терапии [11, 20, 22, 23]. F. Bidard и соавт. [11] выявили 84 % цоДНК у пациентов с метастатической болезнью при УМ. В нашем исследовании впервые выявлено, что частота цоДНК (онкогены GNAQ/GNA11) у пациентов с начальной меланомой хориоидеи составляет 86 %. Это подтверждает тот факт, что мутации в генах GNAQ и GNA11 относятся к ранним событиям в онкогенезе УМ [13].

M. Vader и соавт. [4] при изучении кадаверных глаз, полученных из глазного банка, в 15 из 16 невусов обнаружили мутации в генах GNAQ и GNA11 в клетках невуса хориоидеи. В настоящем исследовании в группе пациентов со стационарным и прогрессирующим невусом хориоидеи цоДНК (GNAQ/GNA11) выявлены в 39 и 87,5 % случаев соответственно. Данный факт позволяет предположить высокую вероятность малигнизации прогрессирующего невуса хориоидеи в меланому хориоидеи, так как статистических различий во II и III группах не выявлено. Следует отметить, что по данным СОКТ у пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи имеются структурные изменения как в НЭ, так и в РПЭ, которые являются дополнительными факторами риска малигнизации.

В группе пациентов со стационарным невусом хориоидеи частота цоДНК (GNAQ/GNA11) статистически значимо ниже. Мы предполагаем, что стационарный невус хориоидеи, как потенциальный предшественник меланомы хориоидеи, может иметь мутации в генах GNAQ/GNA11 в меланоцитарных клетках дикого типа, которые вследствие клеточной смерти циркулируют в периферической крови. Однако данного факта недостаточно, чтобы с полной вероятностью ожидать трансформацию опухоли в меланому хориоидеи, так как в канцерогенез УМ вовлечены сложные генетические и эпигенетические механизмы [4, 6, 13, 14, 24]. Следует отметить, что у данной группы пациентов нет ни одного фактора риска трансформации, предложенного С. Shields и соавт. [3] при проспективном 2-летнем наблюдении. Тем не менее необходимо регулярное динамическое наблюдение данных пациентов для проведения своевременного лечения. По данным нашего исследования, в 13,8, 12,5 и 60,8 % случаев мутаций в генах GNAQ/GNA11 в наблюдаемых группах не найдено. Мы предполагаем, что доля цоДНК в этих случаях может составлять менее 0,01 % в периферической крови [25].

Ген ABCB1 исследован в клетках различных злокачественных опухолей, которые характеризуются лекарственной резистентностью [7, 8]. Отмечают, что клетки, содержащие ген ABCB1, обладали высокой метастатической активностью по сравнению с клетками, в которых отсутствовал данный

ген [7, 8]. С.В. Саакян и соавт. [6] впервые показали распределение частот генотипов полиморфного гена ABCB1 и их ассоциацию с риском развития и клинико-патоморфологическими характеристиками УМ при больших размерах. В настоящем исследовании наличие генотипа TT гена ABCB1 свидетельствует о низком риске развития как начальной меланомы хориоидеи, так невусов хориоидеи. При наличии генотипа CC гена ABCB1, напротив, определена статистически значимая ассоциация с риском развития начальной меланомы и невусов хориоидеи.

Таким образом, показана значимая связь наличия цоДНК (онкогены GNAQ/GNA11) и генотипа CC гена ABCB1 с риском развития начальной меланомы хориоидеи и невусов хориоидеи. У пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи отмечается неблагоприятная значимость мутаций в генах GNAQ/GNA11 (цоДНК), в связи с чем необходимо своевременное локальное лечение данной группы пациентов, так же, как и пациентов с начальной меланомой хориоидеи. Кроме того, предположена относительная неблагоприятная прогностическая значимость наличия мутаций генов GNAQ/GNA11 в цоДНК периферической крови в группе пациентов со стационарным невусом хориоидеи, в связи с чем необходимо постоянное динамическое наблюдение данной категории пациентов. Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах GNAQ/GNA11 с клинико-инструментальными параметрами опухолей выявить не удалось, что подтверждает факт того, что мутации в генах GNAQ и GNA11 относятся к ранним доклиническим событиям в канцерогенезе УМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые изучена связь распределения частот цоДНК (GNAQ и GNA11) полиморфизма гена ABCB1 с риском развития начальной меланомы хориоидеи, стационарного и прогрессирующего невуса хориоидеи и их ассоциация с клинико-инструментальными характеристиками опухолей. Для дифференциальной диагностики меланоцитарных внутриглазных новообразований необходимо проводить как комплексное офтальмологическое, клинико-инструментальное обследование, так и молекулярно-генетическое исследование. Выявленные особенности могут быть использованы для скрининга пациентов с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями и разработки современных подходов к прогнозированию течения УМ в раннем доклиническом периоде.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. A guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
2. Мякошина Е.Б. Начальная меланомы хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики. Часть 1. Офтальмоскопия. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 99–108. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108 [Myakoshina E.B. Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics. Part 1. Ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 99–108 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108]
3. Shields C.L., Dalvin L.A., Ancona-Lezama D., et al. Choroidal nevus imaging features in 3806 cases and risk factors transformation into melanoma in 2355: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. Retina. 2019; 39 (10): 1840–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000002440
4. Vader M.J.C., Madigan M.C., Versluis M., et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. Br. Journ. of Cancer. 2017; 117 (6): 884–7. doi:10.1038/bjc.2017.259
5. Harbour J.W., Paetz-Escamilla M., Cai L., et al. Are risk factors for growth of choroidal nevi associated with malignant transformation? Assessment with a validated genomic biomarker. Am. Journ. of Ophthalmology. 2019; 197: 168–79. doi:10.1016/j.ajo.2018.08.045
6. 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 Russian)].
- Landreville S., Agapova O.A., Kneass Z.T., et al. ABCB1 identifies a subpopulation of uveal melanoma cells with high metastatic propensity. Pigment Cell and Melanoma Research. 2011; 24 (3): 430–7. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00841.x
 - Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю. и др. Роль полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 в развитии начальной меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 51–8. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58 [Saakyan S.V., Khlgtayan M.R., Tsygankov A.Yu., et al. 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 Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58]
 - Aaron N., Colin A.M., Christian M., et al. Vitrectomy-assisted biopsy for molecular prognostication of choroidal melanoma. Retina. 2017; 37 (7): 1377–82. doi: 10.1097/IAE.0000000000001362
 - Тельшьева Е.Н. Свободно циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2017; 2: 1–29. [Telysheva E.N. Cell-free circulating DNA in plasma. Possibility of application in oncology. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2017; 2: 1–29 (in Russian)].
 - Bidard F.C., Madic J., Mariani P., et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. International journal of cancer. 2014; 134 (5): 1207–13. doi:10.1002/ijc.28436
 - Bryan C.U., Cloud P.P. Cell-Free DNA in oncology: gearing up for clinic. Annals of Laboratory Medicine. 2018; 38 (1): 1–8. doi: 10.3343/alm.2018.38.1.1
 - Alexander N.S., Richard D.C. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. Melanoma Research. 2014; 24 (6): 525–34. doi: 10.1097/CMR.0000000000000121
 - Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Мутации в онкогенах GNAQ и GNA11 у больных увеальной меланомой. Молекулярная медицина. 2014; 2: 34–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Mutations in oncogenes GNAQ and GNA11 in uveal melanoma patients. Molecular Medicine. 2014; 2: 34–7 (in Russian)].
 - Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Логинов В.И. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов XRCC1, ERCC2 и CDKN1A с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после химиотерапии производными платины и таксанами. Патогенез. 2019; 17 (1): 72–81. doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81 [Zavarykina T.M., Tyulyandina A.S., Loginov V.I., et al. Association of polymorphic markers of XRCC1, ERCC2, CDKN1A genes with progression free survival of ovarian cancer patients after platinum/taxanes-based chemotherapy. Patogenez. 2019; 17 (1): 72–81 (in Russian). doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81]
 - Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и др. Молекулярные факторы опухолевой прогрессии при увеальной меланоме. Эффективная фармакология. 2016; 39: 46–51 [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryani A.G., et al. Molecular factors of tumor progression in uveal melanoma. Effective pharmacotherapy. 2016; 39: 46–51 (in Russian)].
 - Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Оптическая когерентная томография в диагностике начальной меланомы хориоидеи. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (1): 56–64 doi:10.17116/oftalma202013601156 [Myakoshina E.B., Saakyan S.V. Optical coherence tomography in diagnostics of small choroidal melanoma. Vestnik oftalmologii. 2020; 136 (1): 56–64 (in Russian). doi:10.17116/oftalma202013601156]
 - Garcia-Arumi Fuste C., Peralta Iturburu F., Garcia-Arumi J. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? European Journal of Ophthalmology. 2020; 30 (4): 723–9. doi: 10.1177/1120672119851768
 - Frizziero L., Midena E., Trainiti S., et al. Uveal melanoma biopsy: a review. Cancers (Basel). 2019; 11 (8): 1075. doi: 10.3390/cancers11081075
 - Madic J., Piperno-Neumann S., Servois V., et al. Pyrophosphorolysis-activated polymerization detects circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. Clinical Cancer Research. 2012; 18 (14): 3934–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0309
 - Bande R.M.F., Fernandez M.B., Lago B.N., et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. Clinical Ophthalmology. 2020; 14: 157–69. doi: 10.2147/OPHT.S199064
 - Metz Hd. C., Scheulen M., Bornfeld N., et al. Ultradeep sequencing detects GNAQ and GNA11 mutations in cell-free DNA from plasma of patients with uveal melanoma. Cancer Medicine. 2013; 2 (2): 208–15. doi: 10.1002/cam4.61
 - Cabel L., Riva F., Servois V. Circulating tumor DNA changes for early monitoring of anti-PD1 immunotherapy: a proof-of-concept study. Annals of Oncology. 2017; 28 (8): 1996–2001. doi: 10.1093/annonc/mdx212
 - Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой. Эффективная фармакология. 2016; 39: 52–9. [Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Amiryani A.G. A role of clinical, pathomorphology and genetic factors in survival of patients with uveal melanoma. Effective pharmacotherapy. 2016; 39: 52–9 (in Russian)].
 - Diehl F., Schmidt K., Choti A.M., et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. Nature Medicine. 2008; 14 (9): 985–90. doi: 10.1038/nm.1789

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; А.Ю. Цыганков, Е.Б. Мякошина — набор материала, научное редактирование; А.М. Бурденный, В.И. Логинов — обработка материала, научное редактирование; М.Р. Хлгатын — набор материала, статистический анализ, написание текста.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — development of research concept and design, scientific editing; A.Yu. Tsygankov, E.B. Myakoshina — collection of the data, scientific editing; A.M. Burdennyi, V.I. Loginov — analysis of the data, scientific editing; M.R. Khlgtayan — collection of the data, statistical analysis, writing.

Поступила: 07.08.2020

Переработана: 05.09.2020

Принята к печати: 06.09.2020

Originally received: 07.08.2020

Final revision: 05.09.2020

Accepted: 06.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУНМИЦ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Елена Борисовна Мякошина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Мариам Рубеновна Хлгатын — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии

ФГБУН «Научно-исследовательский институт 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: Мариам Рубеновна Хлгатын,
khlgtayanmariam@yandex.ru;
Александр Юрьевич Цыганков,
alextsygankov1986@yandex.ru

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

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher, ocular oncology and radiology department

Mariam R. Khlgtayan — Ph D student, ocular oncology and radiology department Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy of Sciences, 8, Balthiyskaya, 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

Contact information: Mariam R. Khlgtayan,
khlgtayanmariam@yandex.ru;
Alexander Yu. Tsygankov,
alextsygankov1986@yandex.ru