

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТЕЧЕНИЯ НАЧАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ, ОСНОВАННАЯ НА КЛИНИКО-МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Меланома хориоидеи – злокачественная опухоль, характеризующаяся ранним метастазированием и неблагоприятным витальным прогнозом. Прогностические показатели развития опухолевого процесса имеют важное значение, зависят от различных факторов и дают возможность оптимизировать лечебные мероприятия. Применение существующих способов и моделей прогнозирования течения увеальной меланомы дают возможность оптимизировать ведение первичных приемов, улучшать консультирование пациентов со злокачественной опухолью с максимальной эффективностью. Однако до настоящего времени роль комплекса клинико-морфометрических и иммунологических показателей в создании прогностической модели неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения остается не до конца изученной. Цель – создание прогностической модели течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения, основанной на клинико-морфометрических и иммунологических показателях.

Обследования и лечение выполняли 31 пациенту с начальной меланомой хориоидеи – средний возраст  $53,7 \pm 12,2$  года. Для анализа были взяты клинические (возраст, снижение зрения, локализация опухоли, степень пигментации, наличие кровоизлияний, оранжевого пигмента), морфометрические (интра- и субретинальный экссудат и дезорганизация пигмента в ретинальном пигментном эпителии) и иммунологические (уровень провоспалительных, проангиогенных, пролиферативных, вызывающих метастазирование цитокинов в сыворотке крови) параметры. Отбор переменных для включения в модель – оценка значимости различий между группами с хориоретинальным рубцом ( $n = 14$ ) и остаточной опухолью и/или продолженным ростом ( $n = 17$ ).

Проведенный многофакторный анализ с условным исключением переменных выявил прогностическую значимость 4 показателей: морфометрического – дезорганизации пигмента в ретинальном пигментном эпителии –  $Z_1$  ( $r_s = 0,455$ ) и иммунологических – увеличения в сыворотке крови концентрации фактора роста гепатоцитов (HGF) –  $Z_2$  ( $r_s = 0,377$ ), уровня провоспалительного хемокина RANTES –  $Z_3$  ( $r_s = 0,362$ ), содержания трансформирующего фактора роста (TGF-2 $\beta$ ) –  $Z_4$  ( $r_s = 0,431$ ).

### Адрес для переписки:

Мякошина Елена Борисовна  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения РФ  
105062, Россия, Москва,  
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.  
Тел.: 8 (916) 196-90-30.  
E-mail: myakoshina@mail.ru

### Address for correspondence:

Myakoshina Elena B.  
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
105062, Russian Federation, Moscow,  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19.  
Phone: 7 (916) 196-90-30.  
E-mail: myakoshina@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.Б. Мякошина, И.Г. Куликова, Н.В. Балацкая, Л.А. Катаргина, С.В. Саакян «Прогностическая модель течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения, основанная на клинико-морфометрических и иммунологических показателях» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 81-88.  
doi: 10.15789/1563-0625-PMO-2180

© Мякошина Е.Б. и соавт., 2022

### For citation:

E.B. Myakoshina, I.G. Kulikova, N.V. Balatskaya, L.A. Katargina, S.V. Saakyan “Predictive model of small choroidal melanoma progression after eye-saving treatment based on clinical, morphometric and immunological parameters”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 81-88.  
doi: 10.15789/1563-0625-PMO-2180  
DOI: 10.15789/1563-0625-PMO-2180

Вычислили формулу, где  $P(z)$  – значение логистической функции,  $Z$  – линейная комбинация показателей,  $b_0$  – свободный член (константа),  $b_i$  – регрессионные коэффициенты для показателей  $Z_i$ .

$$P(z) = \frac{1}{1 + e^{-b_0 - b_1 z_1 - b_2 z_2 - b_3 z_3 - b_4 z_4}}$$

Логистическая функция является монотонно возрастающей и принимает значения от 0 до 1 при любых значениях  $b$  и  $Z$  [ $P \in (0;1)$ ]. Если  $P(Z)$  меньше значения отсечения – прогноз – хориоретинальный рубец, больше – остаточная опухоль или продолженный рост. Для модели площадь под ROC-кривой составила  $0,891 \pm 0,11$  – предсказание хорошего качества.

Использование прогностической модели является возможным решением планирования и коррекции тактики лечения больных с начальной меланомой хориоидеи с целью сведения к минимуму осложнений и ошибок, обеспечения контроля лечения.

*Ключевые слова:* прогностическая модель, начальная меланома хориоидеи, органосохранное лечение, фактор роста гепатоцитов, RANTES, трансформирующий фактор роста

## PREDICTIVE MODEL OF SMALL CHOROIDAL MELANOMA PROGRESSION AFTER EYE-SAVING TREATMENT BASED ON CLINICAL, MORPHOMETRIC AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS

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

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Choroidal melanoma is a malignant tumor characterized by early metastasis and poor vital prognosis. Prognostic indexes for the tumor development are of importance, depending on various factors and making it possible to optimize therapeutic measures. Usage of present models for prediction of the uveal melanoma course enables optimal management of the patients with a malignant tumor upon primary admission, and to perform maximally efficient counseling. So far, however, a complex of clinical, morphometric and immunological indexes predictive for unfavorable course of initial choroidal melanoma following the eye-saving treatment remains not fully determined. Our purpose was to create a prognostic model for initial choroidal melanoma after eye-saving treatment, basing on clinical, morphometric and immunological parameters.

We have performed examination and treatment of 31 patients with small choroidal melanoma (53.7 to 12.2 years old). To perform the analysis, we used clinical data (age, decreased vision, tumor localization, degree of pigmentation, presence of hemorrhages, orange pigmentation), morphometric indexes (intra- and subretinal exudate and disorganization of pigment of the retinal epithelium) and immunological parameters (serum levels of pro-inflammatory, pro-angiogenic, proliferative, metastasis-causing cytokines). Selection of variables for this model was based on assessment of significant differences between the groups with chorio-retinal scar ( $n = 14$ ) and residual tumor and/or continued tumor growth ( $n = 17$ ).

Multivariate analysis with conditional exclusion of variables revealed prognostic significance with four markers: morphometric, i.e., disorganization of the pigment in retinal pigment epithelium –  $Z_1$  ( $r_s = 0.455$ ); immunological, increased blood serum concentration of hepatocyte growth factor (HGF) –  $Z_2$  ( $r_s = 0.377$ ); level of pro-inflammatory chemokine RANTES –  $Z_3$  ( $r_s = 0.362$ ), content of transforming growth factor (TGF- $2\beta$ ) –  $Z_4$  ( $r_s = 0.431$ ). A formula was calculated where  $P(z)$  is the value of the logistic function;  $Z$ , linear combination of symptoms;  $b_0$ , intercept (free term),  $b_i$  – regression coefficients for parameters  $Z_i$ .

$$P(z) = \frac{1}{1 + e^{-b_0 - b_1 z_1 - b_2 z_2 - b_3 z_3 - b_4 z_4}}$$

The logistic function increases monotonically and takes the values from 0 to 1 for any  $b$  and  $Z$  values [ $P \in (0;1)$ ]. If  $P(Z)$  is under the cutoff value, chorioretinal scar prognosis is predicted, at the higher values, a residual tumor or continued growth is expected. In ROC analysis, the area under the curve with this model was  $0.891 \pm 0.11$ , thus providing good predictive quality.

Usage of the predictive model is a possible solution for planning and correcting treatment strategy in the patients with small choroidal melanoma, in order to minimize complications and errors, and to ensure control of treatment.

*Keywords:* prognostic model, small choroidal melanoma, eye-saving treatment, hepatocyte growth factor, RANTES, transforming growth factor

## Введение

Меланома хориоидеи – злокачественная опухоль, характеризующаяся ранним метастазированием и неблагоприятным витальным прогнозом [5, 11, 19]. Прогностические показатели развития опухолевого процесса имеют важное значение [1], зависят от различных факторов и дают возможность оптимизировать лечебные мероприятия [2].

Применение существующих способов и моделей прогнозирования течения увеальной меланомы дают возможность оптимизировать ведение первичных приемов, улучшать консультирование пациентов со злокачественной опухолью с максимальной эффективностью [3].

Однако до настоящего времени роль комплекса клиничко-морфометрических и иммунологических показателей в создании прогностической модели неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения остается не до конца изученной.

**Цель** – создание прогностической модели течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения, основанной на клиничко-морфометрических и иммунологических показателях.

## Материалы и методы

Обследования и органосохранное лечение выполняли 31 пациенту с начальной меланомой хориоидеи, средний возраст которых составил  $53,7 \pm 12,2$  года, в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Стадию опухоли устанавливали в соответствии с классификацией J. Shields [4].

До лечения в комплекс клиничко-инструментальных и лабораторных исследований входили спектральная оптическая когерентная томография (SOCT) на спектральном оптическом когерентном томографе (SOCT Sorernicus HR, Optopol, Польша) и определение хемоаттрактантных медиаторов в сыворотке крови методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex Corporation, США) в программе xPONENT 3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора для определения концентрации цитокинов и хемокинов Procarta Plex (Austria, eBioscience).

Отбор переменных для создания модели выполняли методом оценки различий между группами с наличием офтальмоскопических и морфометрических признаков хориоретинального рубца (группа 1 – благоприятный прогноз) и остаточной опухоли и/или продолженного роста

(группа 2 – неблагоприятный прогноз) с анализом клиничко-морфометрических показателей [9] и хемоаттрактантных медиаторов в сыворотке крови до лечения. Для создания модели применяли метод условного исключения. Оценка влияния нескольких показателей на течение опухолевого процесса проводили с помощью бинарной логистической регрессии.

Изучали клинические (возраст, снижение зрения, локализацию опухоли, степень пигментации, наличие кровоизлияний, оранжевого пигмента (рис. 1А, см. 3-ю стр. обложки)) и морфометрические (дезорганизацию пигмента в ретинальном пигментном эпителии и интра- и субретинальный экссудат, проявляющийся в виде кистовидного, диффузного ретинального отека, отслойки нейроэпителии (рис. 1Б, см. 3-ю стр. обложки)) критерии.

В сыворотке крови анализировали содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , GM-CSF, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, GRO- $\alpha$ , IL-31, IL-8, IP-10, IL-1 $\alpha$ , IL-2, LIF, IL-6, IL-1ra, IL-22, IL-4, IL-13, IL-12p70, IL-10, IL-5, IL-17A, IL-18, IL-27, IL-23, ITGF-1 $\beta$ , TGF-2 $\beta$ , FGF-2, HGF, SCF, IL-15, PDGF-BB, Eotaxin, NGF- $\beta$ , BDNF, EGF, IL-7, IL-21, IL-9, VEGF-D, VEGF-A, PIGF-1, SDF-1 $\alpha$ .

Применяли программу IBM SPSS Statistics 20, использовали коэффициенты логистической регрессии. Использовали методы  $\chi^2$  (Хи-квадрат), корреляционный анализ по Спирмену.

Срок наблюдения – в среднем  $3 \pm 0,6$  года.

## Результаты

При формировании обучающей матрицы отобран 31 случай с начальной меланомой хориоидеи (14 глаз с благоприятным течением меланомы хориоидеи (рис. 2А, Б, В, см. 3-ю стр. обложки) и 17 глаз с неблагоприятным течением новообразования (рис. 3А, Б, см. 3-ю стр. обложки)).

Для прогнозирования неблагоприятного течения применяли корреляционный анализ и установлена прямая корреляционная зависимость неблагоприятного течения опухолевого процесса от четырех факторов. Морфометрически подтвержденная дезорганизация пигмента в пигментном эпителии сетчатки в виде гиперрефлективных фокусов умеренной степени – до 5 фокусов (дистрофия) ( $r_s = 0,455$ ) [8], увеличение в сыворотке крови уровня фактора роста гепатоцитов (HGF) выше 100 пг/мл, ( $r_s = 0,377$ ), провоспалительного хемокина RANTES выше 55 пг/мл, ( $r_s = 0,362$ ), увеличение содержания трансформирующего фактора роста (TGF-2 $\beta$ ) выше 3900 пг/мл, ( $r_s = 0,431$ ).

$$P(z) = \frac{1}{1 + e^{-b_0 - b_1 z_1 - b_2 z_2 - b_3 z_3 - b_4 z_4}}$$

**Рисунок 4. Формула прогноза течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения**

Figure 4. Formula for predicting the course of small choroidal melanoma after eye-saving treatment

Вычислили формулу (рис. 4), содержащую величины  $P(z)$  (значение логистической функции – ее увеличение характеризует вероятность формирования рубца),  $Z$  – линейная комбинация показателей ( $z_i$  – известные значения показателей),  $b_0$  – константа,  $b_i$  – регрессионные коэффициенты для  $z_i$  ( $b_i$  – подбираемые коэффициенты модели).

Показатели  $z_1$  – морфометрически подтвержденная дезорганизация пигмента в ретинальном пигментном эпителии сетчатки в виде гиперрефлективных фокусов умеренной степени – до 5 фокусов (дистрофия),  $z_2$  – увеличение уровня HGF в сыворотке крови,  $z_3$  – увеличение уровня RANTES в сыворотке крови,  $z_4$  – увеличение уровня TGF-2 $\beta$  в сыворотке крови.

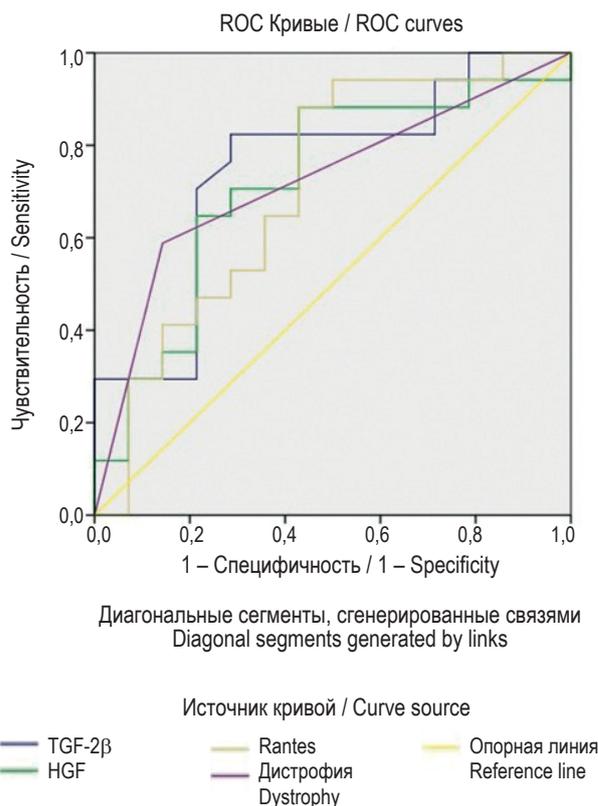
Логистическая функция имеет значения от 0 до 1 при различных показателях  $b$  и  $Z$  [ $P \in (0;1)$ ]. Если  $P(Z)$  меньше определенной цифры, дается прогноз, что у больного с начальной меланомой хориоидеи сформируется хориоретинальный рубец после примененного лечения, а в случае большего значения – дается прогноз о том, что будет сохраняться остаточная опухоль или будет выявлен продолженный рост.

Для исследования прогностических качеств модели строилась ROC-кривая, при этом получено значение отсечения – 0,65, чувствительности – 94%, специфичности – 64 % (рис. 5).

Оценку эффективности модели выполняли по площади под ROC-кривой. Для данной модели площадь под ROC-кривой – 0,891 $\pm$ 0,11, что свидетельствовало о предсказании хорошего качества (рис. 6).

## Обсуждение

Меланома хориоидеи – злокачественная опухоль, сопровождающаяся ранним метастазированием и неблагоприятным витальным прогнозом [6, 11, 19]. К прогностическим факторам относят возраст пациента, размеры, локализацию опухоли, гистологический тип, склеральную инвазию, эпибульбарный рост, наличие субретинального экссудата, характер ангиогенеза, показатели клеточной пролиферации, состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, присутствие генетических aberrаций и др. [10, 23].

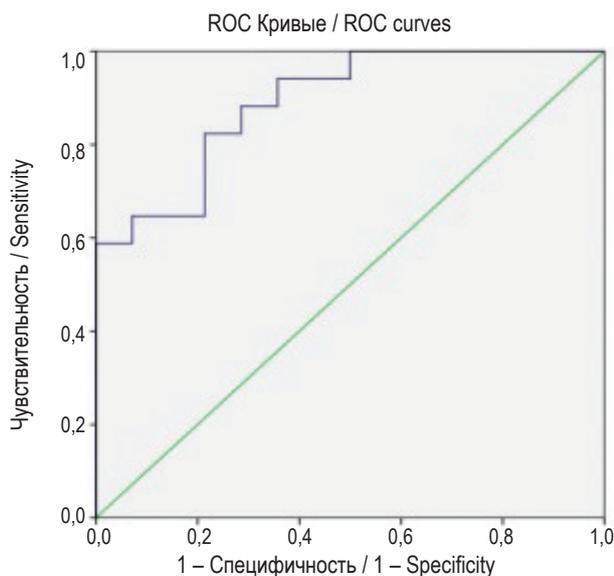


**Рисунок 5. Результаты ROC-анализа прогностически значимых показателей для неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения**

Figure 5. Results of ROC-analysis of prognostically significant indicators for the unfavorable course of small choroidal melanoma after eye-saving treatment

Примечание / Note.

Площадь под кривой Area under the curve	
Переменные результата проверки Test result variables	Область Range
<b>Дезорганизация пигмента в ретинальном пигментном эпителии с формированием гиперрефлективных фокусов умеренной степени – до 5 фокусов (дистрофия)</b> Disorganization of pigment of retinal pigment epithelium with the formation of moderate degree hyperreflective foci – up to 5 foci (dystrophy)	0,723
<b>Повышение в сыворотке крови уровня HGF</b> Increase in blood serum level of HGF	0,718
<b>Повышение в сыворотке крови уровня RANTES</b> Increase in blood serum level of RANTES	0,710
<b>Повышение в сыворотке крови содержания TGF-2<math>\beta</math></b> Increase in blood serum level of TGF-2 $\beta$	0,750



**Рисунок 6. Результаты ROC-анализа эффективности прогностической модели течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения**

Figure 6. Results of ROC-analysis of the effectiveness of a predictive model of small choroidal melanoma course after eye-saving treatment

Примечание / Note.

Область Range	Стандартная ошибка Standard error	Площадь под кривой Area under the curve	Асимптотический 95% доверительный интервал Asymptotic 95% confidence interval	
			Асимптотическая знач. b Asymptotic value b	Нижняя граница Lower limit
0,891	0,056	0,000	0,781	1,000

Пигментный эпителий непосредственно прилежит к опухоли (меланоме), манифестирующей в сосудистой оболочке глаза. Именно в этой области развивается опухоль-ассоциированная эпителиопатия, проявляющаяся пролиферацией, отслойкой, атрофией и метаплазией, наличием твердых и мягких друз в сочетании с базальными ламинарными отложениями в мембране Бруха [16]. Эти явления морфометрически сопровождаются гиперрефлективными фокусами различного размера на уровне всех слоев сетчатки [5].

По мнению Arrigo A. и соавт. (2020) и Schreur V. и соавт. (2018), наличие гиперрефлективных фокусов как на уровне пигментного эпителия, так и в слоях сетчатки можно расценить как морфометрические биомаркеры воспаления при различных патологических состояниях глазного дна [12, 22]. Эти явления отмечают и при начальной меланоме [5], что может свидетельствовать о наличии воспалительных процессов, сопровождающих развитие опухоли. Именно этот критерий определен в настоящей работе как наиболее значимый клиничко-морфометрический показатель неблагоприятного течения меланомы.

Фактор роста гепатоцитов (HGF) – цитокин, являющийся гликопротеином, вырабатываемым в печени, участвует в регенерации гепатоцитов за счет митогенного действия [7, 21].

HGF обладает способностью усиливать подвижность клеток и их матриксную инвазию через связывание с рецептором плазматической мембраны c-Met и играет важную роль в пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезе и метастазировании [14].

Ряд авторов показали, что повышение концентрации HGF в сыворотке крови является плохим прогностическим фактором при раке легких, органов желудочно-кишечного тракта и меланоме [18, 20]. Печень является органом-мишенью при метастазировании увеальной меланомы. Направленное метастазирование в печень, по мнению ряда авторов, обеспечивается усиленной экспрессией клетками меланомы протоонкогена c-Met, мембранного белка, который имеет сходство с HGF. В результате этих взаимодействий клетки увеальной меланомы становятся очень подвижными и инвазивными. Благодаря механизмам хемотаксиса опухолевые клетки формируют комплексы связывания HGF и C-Met, которые гематогенно распространяются в печень, и, ингибируя апоптоз, формируют метастатический узел (рис. 7) [13].

Собственные исследования показали, что одним из признаков неблагоприятного прогноза при увеальной меланоме оказался трансформирующий фактор роста TGF-2 $\beta$ , продуцирующийся злокачественными новообразованиями, обладающий способностями подавлять иммунитет, усиливать неоангиогенез и метастазирование [15]. Полученные данные согласуются с мнением Esser P. и соавт. (2001), которые в результате иммуногистохимических исследований выявили изучаемый ростовой фактор в ткани опухоли и доказали его влияние на прогрессию меланомы сосудистой оболочки глаза [17].

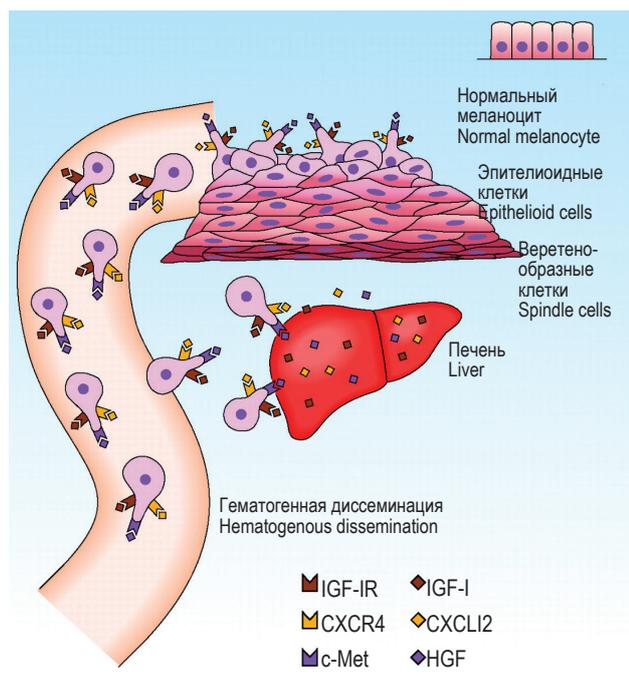


Рисунок 7. Схема метастазирования клеток увеальной меланомы с участием фактора роста гепатоцитов (HGF) (из [13])

Figure 7. Scheme of metastasis of uveal melanoma cells with the participation of hepatocyte growth factor (HGF) (from [13])

RANTES — провоспалительный хемокин, играющий ключевую роль в усилении воспаления при опухолях, тем самым способствующий пролиферации опухолевых клеток, усилению ангиогенеза, метастазированию [24]. Собственные исследования показали, что хемокин RANTES является значимым показателем неблагоприятного прогноза, выявленным в сыворотке крови у пациентов с меланомой хориоидеи на ранних стадиях ее развития.

## Заключение

Разработанная прогностическая модель позволяет на основании морфометрических признаков воспаления, сопровождающих начальную меланому хориоидеи (наличие дезорганизации пигмента в ретинальном пигментном эпителии) и иммунологических критериев (повышение уровня HGF, RANTES, TGF- $\beta$  в сыворотке крови) прогнозировать течение опухолевого процесса.

Дальнейшее накопление клинического материала даст возможность использовать прогностическую модель для планирования и коррекции тактики лечения больных с начальной меланомой хориоидеи с целью сведения к минимуму осложнений и ошибок, обеспечения контроля лечения.

## Список литературы / References

1. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы // Вестник офтальмологии, 2015. Т. 131, № 1. С. 90-95. [Amiryan A.G., Saakyan S.V. Prognosis factors of uveal melanoma. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2015, Vol. 131, no. 1, pp. 90-95. (In Russ.)]
2. Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия // Вестник офтальмологии, 2014. Т. 130, № 6. С. 13-19. [Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmic Oncology: New for the Last Two Decades. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2014, Vol. 130, no. 6, pp. 13-19. (In Russ.)]
3. Важенин А.В., Панова И. Е., Семёнова Л.Е., Ефименко И.Н., Важенина Д.А. Способ прогнозирования вероятности ранних и поздних лучевых осложнений при брахитерапии увеальной меланомы. Патент №2 290 071. [Vazhenin A.V., Panova I.E., Semyonova L.E., Efimenko I.N., Vazhenina D.A. A method for predicting the likelihood of early and late radiation complications in brachytherapy of uveal melanoma. Patent No. 2 290 071].
4. Клинические рекомендации «Увеальная меланوما», 2020 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja\\_melanoma.pdf](https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja_melanoma.pdf) (дата обращения: 15.11.20). [Clinical guidelines "Uveal melanoma", 2020 [Electronic resource]. Access mode: [https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja\\_melanoma.pdf](https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja_melanoma.pdf) (date of the application 15.11.20)].
5. Мякошина Е.Б. Комплексная диагностика начальной меланомы хориоидеи // Российский электронный журнал лучевой диагностики, 2016. Т. 6, № 4. С. 19-28. [Myakoshina E.B. Complex diagnostics of early choroidal melanoma. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology*, 2016, Vol. 6, no. 4, pp. 19-28. (In Russ.)]
6. Мякошина Е.Б. Начальная меланомы хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики. Часть 1. Офтальмоскопия // Российский офтальмологический журнал, 2019. Т. 12, № 4.

C. 99-108. [Myakoshina E.B. Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnosis. Part 1. Ophthalmoscopy. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*), 2019, Vol. 12, no. 4, pp. 99-108. (In Russ.)]

7. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 2. С. 301-310. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 301-310. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-LAS-1802.

8. Саакян С.В., Нероев В.В., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Мякошина Е.Б., Тацков Р.А. Способ диагностики внутриглазных новообразований. Патент № 2 387378. [Saakyan S.V., Neroev V.V., Yurovskaya N.N., Ryabina M.V., Myakoshina E.B., Tatskov R.A. A method for diagnosing intraocular neoplasms. Patent No. 2 387378].

9. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н. Спектральная оптическая когерентная томография в оценке эффективности транспупиллярной термотерапии начальной меланомы хориоидеи // Вестник офтальмологии, 2013. Т. 129, № 3. С. 32-37. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N. Spectral optical coherence tomography in evaluating the effectiveness of transpupillary thermotherapy of initial choroidal melanoma. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2013, Vol. 129, no. 3, pp. 32-37. (In Russ.)]

10. Саакян С.В., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Куликова И.Г., Мякошина Е.Б. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при увеальной меланоме // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 765-772. [Saakyan S.V., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Kulikova I.G., Myakoshina E.B. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in uveal melanoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 765-772. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-765-772.

11. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров // Эффективная фармакотерапия, 2020. Т. 16, № 21. С. 18-22. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Zakharova G.P., Garri D.D. Survival of patients with small and medium-sized uveal melanoma. *Effective pharmacotherapy = Effective Pharmacotherapy*, 2020, Vol. 16, no. 21, pp. 18-22. (In Russ.)]

12. Arrigo A., Capone L., Lattanzio R., Capone L., Lattanzio R., Emanuela Aragona E., Piero Zollet P., Bandello F. Optical Coherence Tomography Biomarkers of Inflammation in Diabetic Macular Edema Treated by Fluocinolone Acetonide Intravitreal Drug-Delivery System Implant. *Ophthalmol. Ther.*, 2020, Vol. 9, no. 4, pp. 971-980.

13. Bakalian S., Marshall J.C., Logan P., Faingold D., Maloney S., Di Cesare S., Martins C., Fernandes B.F., Burnier M.N. Jr. Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. *Clin. Cancer Res.*, 2008, Vol. 14, pp. 951-956.

14. Birchmeier C., Birchmeier W., Gherardi E., Vande Woude G.F. Met, metastasis, motility and more. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2003, Vol. 4, no. 12, pp. 915-925.

15. Blobel G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000, Vol. 342, pp. 1350-1358.

16. Damato B.E., Foulds W.S. Tumor-associated retinal pigment epitheliopathy. *Eye*, 1990, Vol. 4, pp. 382-387.

17. Esser P., Grisanti S., Bartz Schmidt K.U. TGF  $\beta$  in uveal melanoma. *Microsc. Res. Tech.*, 2001, Vol. 52, pp. 396-400.

18. Kwon M.J., Kim D.H., Park H.R., Shin H.S., Kwon J.H., Lee D. J., Kim J.H., Cho S.J., Nam E.S. Frequent hepatocyte growth factor overexpression and low frequency of c-Met gene amplification in human papillomavirus-negative tonsillar squamous cell carcinoma and their prognostic significances. *Hum. Pathol.*, 2014, Vol. 45, pp. 1327-1338.

19. Li Y., Shi J., Yang J., Ge S., Zhang J., Jia R., Fan X. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2020, Vol. 12, pp. 1-27.

20. Naldini L., Vigna E., Narsimhan R.P., Gaudino G., Zarnegar R., Michalopoulos G.K., Comoglio P.M. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET. *Oncogene*, 1991, Vol. 6, pp. 501-504.

21. Rychli K., Richter B., Hohensinner P.J., Kariem Mahdy A., Neuhold S., Zorn G., Berger R., Mörtl D., Huber K., Pacher R., Wojta J., Niessner A., Hülsmann M. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart*, 2011, Vol. 97, no. 14, pp. 1158-1163.

22. Schreur V., Altay L., van Asten F., Groenewoud J.M.M., Fauser S., Klevering B.J., Hoyng C.B., de Jong E.K. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema, *PLoS One*, 2018, Vol. 13, no. 10, e0206482. doi: 10.1371/journal.pone.0206482.
23. Seider M.I., Mruthyunjaya P. Molecular prognostics for uveal melanoma. *Retina*, 2018, Vol. 38, no. 2, pp. 211-219.
24. Yong C., Jing F., Xuemei Z., Jianhong L. Cytokines concentrations in aqueous humor of eyes with uveal melanoma. *Medicine*, 2019, Vol. 98, no. 5, e14030. doi: 10.1097/MD.00000000000014030.

---

**Авторы:**

**Мякошина Е.Б.** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Куликова И.Г.** — старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Балацкая Н.В.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Катаргина Л.А.** — д.м.н., профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Саакян С.В.** — д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Myakoshina E.B.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Ophthalmology and Radiology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Kulikova I.G.**, Senior Research Associate, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Balatskaya N.V.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Head, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Katargina L.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Children's Eye Pathology Department, Deputy Director for Research, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Saakyan S.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Ophthalmology and Radiology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 10.01.2021  
Принята к печати 07.11.2021

Received 10.01.2021  
Accepted 07.11.2021