

Трансформирующий фактор роста TGF- β при различном клиническом течении начальной меланомы хориоидеи до и после органосохранного лечения

Е.Б. Мякошина, И.Г. Куликова, Н.В. Балацкая, Л.А. Катаргина, С.В. Саакян
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить роль трансформирующего фактора роста TGF- β при различном клиническом течении начальной меланомы хориоидеи до и после органосохранного лечения.

Материал и методы. Всего в исследовании участвовали 111 обследуемых (средний возраст $53,7 \pm 12,2$ года): с меланомой хориоидеи ($n=78$) и здоровых доноров ($n=33$). В 1-ю группу ($n=32$) вошли пациенты с начальной стадией меланомы хориоидеи, во 2-ю группу ($n=25$) – с опухолями средних размеров, в 3-ю группу ($n=21$) – с меланомами больших размеров. Всем больным с меланомой хориоидеи проводили разрушающую лазерную коагуляцию, транспупиллярную термотерапию, брахитерапию. Наблюдение – через $7 \pm 1,2$ мес. Исследование трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$) осуществляли на проточном цитометре BD FACS Canto II. Статистическая обработка: t -критерий Стьюдента, критерии Фишера и χ^2 , $p < 0,05$.

Результаты. При анализе содержания TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$ в сыворотке крови отмечены достоверно более высокие показатели при начальной меланоме хориоидеи с ретинальным экссудатом ($19664,2 \pm 1708,7$ и $4914,4 \pm 325,2$ пкг/мл соответственно) по сравнению с таковыми Офтальмохирургия. 2020;3: 58–64.

без экссудата ($18778,7 \pm 1609,6$ и $3857,3 \pm 275,1$ пкг/мл соответственно). При сравнении динамики содержания TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$ в сыворотке крови при начальной стадии опухоли ($19902,2 \pm 1406$ и $4220,7 \pm 277,8$ пкг/мл соответственно) и опухолях больших размеров ($23143,1 \pm 1984,5$ и $4591,7 \pm 334,1$ пкг/мл соответственно) стадиями нами отмечено достоверное его увеличение с ростом новообразования. Количество TGF- $\beta 2$ в сыворотке крови при неблагоприятном течении начальной меланомы хориоидеи (наличии остаточной опухоли или продолженного роста) после лечения оказалось достоверно выше ($4864,1 \pm 1299,99$ пкг/мл) по сравнению с благоприятным ($3649,5 \pm 1216,5$ пкг/мл).

Заключение. Полученные нами данные могут свидетельствовать о роли трансформирующего фактора роста TGF- β в неблагоприятном течении опухолевого процесса при начальной меланоме хориоидеи и послужить поводом для разработки таргетной анти-TGF- β -терапии в комбинации с лучевой.

Ключевые слова: начальная меланомы хориоидеи, трансформирующий фактор роста. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

ABSTRACT

Transforming growth factor TGF- β in various small choroid melanoma clinical characteristics before and after eye-preserving treatment

E.B. Myakoshina, I.G. Kulikova, N.V. Balatskaya, L.A. Katargina, S.V. Saakyan
Helmholtz National Medical Research Eye Diseases Center, Moscow

Purpose. To study the role of transforming growth factor TGF- β in various small choroidal melanoma clinical characteristics before and after eye-preserving treatment.

Material and methods. In total, the study included 111 people with an average age of 53.7 ± 12.2 years with choroidal melanoma ($n=78$) and healthy donors ($n=33$). Group 1 ($n=32$) included patients with small choroidal melanoma; group 2 ($n=25$) included patients with medium-sized tumors; group 3 ($n=21$) included patients with large melanomas.

All patients with choroid melanoma were treated by laser coagulation, transpupillary thermotherapy, brachytherapy, observation after 7 ± 1.2 months.

A study of transforming growth factor (TGF- $\beta 1$ and TGF- $\beta 2$) was performed on a BD FACS Canto II flow cytometer.

Statistical processing: Student's t -test, Fisher criteria and χ^2 , $p < 0.05$.

Results. By analyzing the content of TGF- $\beta 1$ and TGF- $\beta 2$ in blood serum, significantly higher indices were noted in small choroidal

melanoma with retinal exudate (19664.2 ± 1708.7 and 4914.4 ± 325.2 pg/ml, respectively) compared with those without exudate (18778.7 ± 1609.6 and 3857.3 ± 275.1 pg/ml, respectively).

Comparing the dynamics of the content of TGF-β1 and TGF-β2 in blood serum in small stage of tumor (19902.2 ± 1406 and 4220.7 ± 277.8 pg/ml, respectively) big tumor (23143.1 ± 1984.5 and 4591.7 ± 334.1 pg/ml, respectively) we noted its significant increase with the growth of melanoma.

The amount of TGF-β2 in the blood serum with bad course (presence of residual tumor or continued growth) of small choroidal melanoma after

treatment was significantly higher (4864.1 ± 1299.99 pg/ml) compared with the good situation (3649.5 ± 1216.5 pg/ml).

Conclusion. Our data may indicate the role of transforming growth factor (TGF-β) in the bad course of small choroidal melanoma and serve as an occasion for the development of targeted anti-TGF-β therapy in combination with radiation therapy.

Key words: small choroid melanoma, transforming growth factor (TGF-β). ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;3: 58–64.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланома хориоидеи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, склонная к метастазированию уже на ранних стадиях возникновения [1–3]. При меланоме метастазы в печени и легких считаются наиболее важными показателями неблагоприятного прогноза [1, 3]. Патогенетические звенья этой опухоли активно изучаются в настоящее время [4, 5]. В последние годы повышенное внимание уделяется изучению сигнальных путей, вовлеченных в процесс метастазирования [6]. Молекулярные механизмы канцерогенеза, обнаружение маркеров метастатической активности злокачественных клеток дадут возможность предложить новые подходы к таргетной терапии меланомы хориоидеи.

Трансформирующий фактор роста TGF-β – один из тканевых факторов, секретируемых опухолями, вызывающих прогрессию и метастазирование по аутокринному механизму, подавляя иммунитет, усиливая неоангиогенез и дезорганизацию внеклеточного матрикса [6, 7].

TGF-β принадлежит к семейству димерных полипептидов, источниками которого являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации. Фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, туч-

ные клетки, гладкомышечные клетки, многие виды злокачественных опухолей также продуцируют изучаемый фактор [7]. TGF-β существует в виде 5 изоформ, 3 из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF-β1, TGF-β2 и TGF-β3 [8].

Изучаемый фактор может осуществлять свое действие через сеть лиганд-рецепторных взаимодействий [9]. По мнению некоторых ученых, он может выполнять двойную роль: с одной стороны, как супрессор опухолевого роста, с другой – как канцероген, что может зависеть от стадии новообразования [6].

Существуют работы, указывающие, что активация TGF-β-пути может быть одной из причин неблагоприятного прогноза при злокачественной опухоли [10].

Так, на примере пациентов с раком легких выявлено повышение уровня TGF-β1 в плазме крови как до лечения, так после лучевой терапии [11].

В настоящее время остается малоизученной роль трансформирующего фактора роста TGF-β при различном клиническом течении начальной меланомы хориоидеи до и после органосохранного лечения.

ЦЕЛЬ

Изучить роль трансформирующего фактора роста TGF-β при различном клиническом течении начальной меланомы хориоидеи до и после органосохранного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включены 111 человек (средний возраст $53,7 \pm 12,2$ года): с меланомой хориоидеи ($n=78$) и здоровых доноров ($n=33$).

Пациентам с меланомой проведены МРТ органов брюшной полости с контрастированием и рентгенография органов грудной полости. Метастатическая болезнь на момент обследования исключена.

Всем больным проведены офтальмологические методы обследования с включением офтальмоскопии (клинико-топографические особенности опухоли), ультразвуковых исследований (размеры образования) и оптической когерентной томографии с использованием программы Cyst Analysis, позволяющей выявить наличие и подсчитать площадь (в мм^2) и объем (в мм^3) опухоли-ассоциированного ретинального экссудата.

Пациенты с меланомой хориоидеи были разделены на группы согласно 8-му изданию классификации Tumor, nodule and metastasis (TNM) Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC), опубликованному в 2017 г. [12].

Для корреспонденции:

Мякошина Елена Борисовна, канд. мед. наук, научный сотрудник
ORCID ID: 0000-0002-2087-7155
E-mail: myakoshina@mail.ru



Рис. 1. Начальная меланома хориоидеи: пигментированная (а), слабопигментированная (б), беспигментная (в)

Fig. 1. Small choroidal melanoma: pigmented (a), low pigmented (b), amelanotic (c)



Рис. 2. Офтальмоскопия начальной меланомы хориоидеи с ретинальным экссудатом

Fig. 2. Ophthalmoscopy of small choroidal melanoma with retinal exudate

Основная группа исследования – 1-я группа (32 больных) – была представлена пациентами с начальной стадией меланомы хориоидеи (малые опухоли с проминенцией до 3 мм, диаметром основания до 10 мм).

В качестве групп сравнения исследовали больных с меланомой хориоидеи среднего размера – 2-я группа (25 пациентов): проминенция 3–5 мм, диаметр основания 10–15 мм; большого размера – 3-я группа (21 пациент): проминенция более 5 мм, диаметр основания более 15 мм.

В группу контроля вошли 33 практически здоровых донора, сопоставимых по возрасту (средний возраст $55,7 \pm 12,7$ года) и полу с пациентами групп исследования без признаков офтальмопатологии.

Всем больным с меланомой хориоидеи проводили органосохранное лечение, выбранное в зависимости от стадии опухоли (разрушающую лазерную коагуляцию, транспупиллярную термотерапию, брахитерапию). После которого через 6–12 (в среднем $7 \pm 1,2$) мес. оценивали формирование хориоретинального рубца, наличие остаточной опухоли или ее продолженного роста.

Количественное содержание трансформирующего фактора роста (TGF- β 1/TGF- β 2) в сыворотке крови до лечения исследовали с целью выявления его связи с наличием ретинальной экссудации, сопровождающей начальную меланому хориоидеи, изучения динамики содержания с увеличением размера опухоли и возможного влияния на эффективное, недостаточно эффективное или неэффективное лечение.

Исследование цитокина трансформирующего фактора роста TGF- β проводили на проточном цитометре BD FACS Canto II в программе BD FACS Diva, с помощью наборов CBA (BD Biosciences, США). Обработка данных осуществлялась в программе FCAP Array (SoftFlow, США). Пробы хранились при температуре -70°C . В каждой пробе определяли концентрацию TGF- β 1 и TGF- β 2. Оценку результатов проводили с учетом чувствительности теста.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного комплекса Professional

BioStat для Windows Version 2009 (t-критерий Стьюдента, критерии Фишера и χ^2), уровень статистической значимости: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Офтальмоскопически начальные меланомы хориоидеи отличались по цвету и были представлены аспидно-серым у 21 (65,6%), желтым у 7 (21,9%) и светло-серым оттенком у 4 (12,5%) из 32 больных. Образования имели круглую (59,4%) или овальную (40,6%) форму. По степени пигментации реже диагностировали умереннопигментированные (25%) опухоли по сравнению со слабопигментированными (40,6%) и беспигментными (34,4%), $p < 0,001$ (рис. 1). Большая часть меланом имела ровную поверхность (65,6%), опухоли с неровной поверхностью составляли 34,4%, $p < 0,001$. Сосуды опухоли офтальмоскопически отмечали в 1 (3,1%) случае.

На поверхности меланомы в 40,6% случаев выявляли субретинальный экссудат, который у 6 больных характеризовался небольшими размерами, локализовался в определенной зоне опухоли и выглядел полупрозрачным. Значительно реже (6,3%) экссудат был с плотным содержимым и покрывал всю проминирующую зону новообразования. Наличие экссудата над опухолью клинически отмечали по размытости или ступеватности контура сосудов сетчатки (рис. 2).

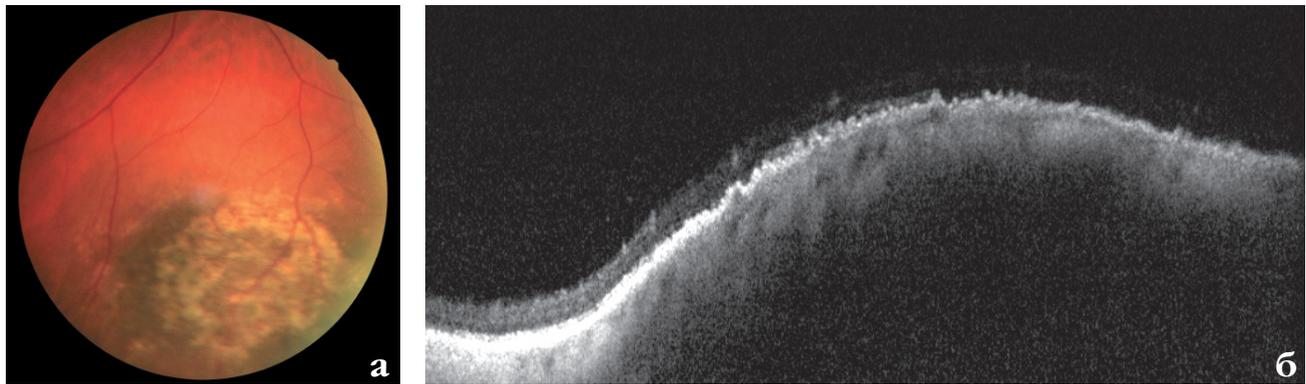


Рис. 3. Офтальмоскопия (а) и ОКТ-скан (б) начальной меланомы хориоидеи без экссудата

Fig. 3. Ophthalmoscopy (a) and OCT-scan (b) of small choroidal melanoma without exudate

По данным ОКТ опухоль-ассоциированный ретинальный экссудат диагностирован у 11 (34,4%), его отсутствие – у 21 (65,6%) из 32 пациентов (рис. 3) с начальной меланомой хориоидеи. Накопление интра- и субретинального экссудата в 11 случаях характеризовалось диффузным (n=1), кистовидным (n=4) отеком с формированием кист среднего калибра размером в среднем $179,84 \pm 1,57$ мкм и отслойкой нейроэпителия с высотой $175,39 \pm 3,6$ мкм (n=6). При этом площадь интра- и субретинального экссудата составила в среднем $56,77 \pm 0,15$ мм², объем $-4,64 \pm 0,04$ мм³ (рис. 4).

При анализе содержания трансформирующего фактора роста TGF- β 1 в сыворотке крови отмечены более высокие показатели при начальной меланоме хориоидеи с экссудатом ($19664,2 \pm 1708,7$ пкг/мл) по сравнению с таковыми без экссудата ($18778,7 \pm 1609,6$ пкг/мл). Эти данные превышали количество TGF- β 1, выявленные у здоровых доноров ($17363,9 \pm 1829$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Оценка количества трансформирующего фактора роста TGF- β 2 показала, что в случае наличия экссудативного компонента сетчатки при начальной меланоме хориоидеи отмечено более высокое содержание изучаемого цитокина по сравнению с отсутствием скопления интра- и субретинальной жидкости ($4914,4 \pm 325,2$ и $3857,3 \pm 275,1$ пкг/мл соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 5).

По сравнению со здоровыми людьми ($1861,5 \pm 227,8$ пкг/мл) нами диагностирована достоверная разница в сторону увеличения содержания в сыворотке крови TGF- β 2 при манифестации опухоли ($4914,4 \pm 325,2$ и $3857,3 \pm 275,1$ пкг/мл, $p < 0,0001$).

Нами проанализировано содержание трансформирующего фактора роста (TGF- β 1/TGF- β 2) в сыворотке крови при меланоме хориоидеи средней и далеко зашедшей стадии (группы сравнения).

В 1-й группе пациентов с начальными стадиями меланомы хориоидеи результаты исследования показали увеличение TGF- β 1 в сыворотке крови до $19902,2 \pm 1406$ пкг/мл по сравнению со здоровыми донорами $17363,9 \pm 1829$ пкг/мл ($p < 0,274$).

Достоверное нарастание по сравнению с нормальными показателями TGF- β 1 выявляли во 2-й и 3-й группах сравнения (средние и большие размеры меланомы) ($23325,4 \pm 1472,9$ пкг/мл, $p < 0,017$ и $23143,1 \pm 1984,5$ пкг/мл, $p < 0,041$ соответственно).

Значительное увеличение TGF- β 2 ($4220,7 \pm 277,8$ пкг/мл) в сыворотке крови диагностировали у пациентов с ранней стадией меланомы хориоидеи по сравнению со здоровыми донорами ($1861,5 \pm 227,8$ пкг/мл, $p < 0,0001$).

Нарастание изучаемого цитокина отмечали при средних ($4908,6 \pm 269,4$ пкг/мл) и больших ($4591,7 \pm 334,1$

пкг/мл) размерах опухоли по сравнению с нормой ($1861,5 \pm 227,8$ пкг/мл, $p < 0,0001$).

При сравнении динамики содержания трансформирующего фактора роста (TGF- β 1/TGF- β 2) в сыворотке крови при начальной стадии опухоли ($19902,2 \pm 1406$ и $4220,7 \pm 277,8$ пкг/мл соответственно) и II ($23325,4 \pm 1472,9$ и $4908,6 \pm 269,4$ пкг/мл соответственно) и III ($23143,1 \pm 1984,5$ и $4591,7 \pm 334,1$ пкг/мл, соответственно) стадиями мы отметили достоверное его увеличение с ростом новообразования (рис. 6).

Всем пациентам с начальной меланомой хориоидеи проводили разрушающую лазерную коагуляцию, транспупиллярную термотерапию и брахитерапию. При оценке эффективности проведенного лечения в среднем через $7 \pm 1,2$ мес. формирование хориоретинального рубца отмечено в 18 (56,3%) случаях (благоприятное течение) (рис. 7), наличие остаточной опухоли или продолженного роста (неблагоприятное течение) выявлено у 14 (43,8%) пациентов (рис. 8). Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов с благоприятным течением опухолевого процесса после проведенного лечения оказался примерно на одном уровне с неблагоприятным ($19133,6 \pm 6377,9$ и $19815,2 \pm 5295,8$ пкг/мл соответственно). Однако количество TGF- β 2 в сыворотке крови при не-

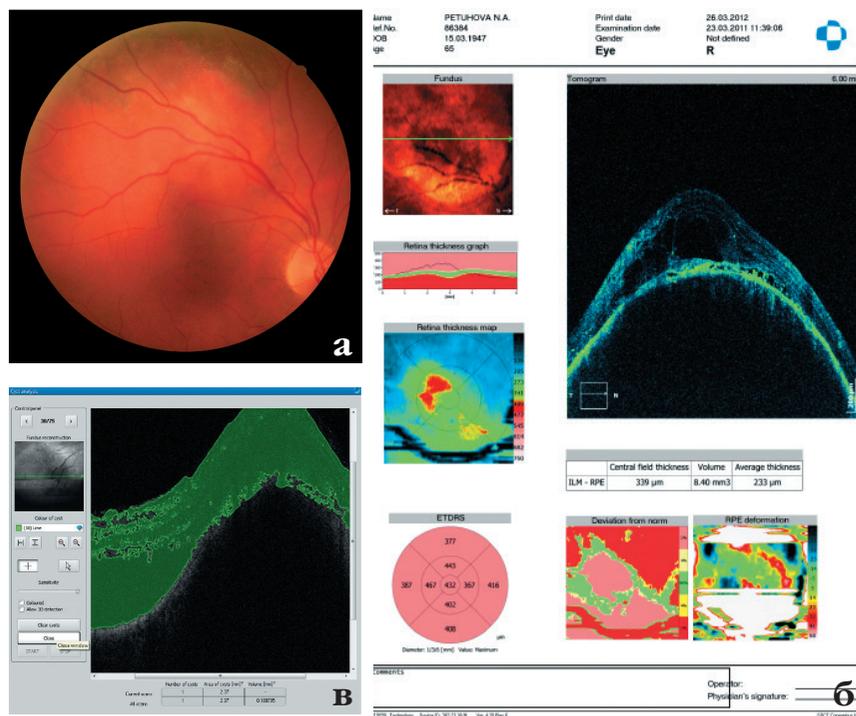


Рис. 4. Офтальмоскопия (а), карта толщины сетчатки, выявленная методом ОКТ, толщина сетчатки 432 мкм (б), карта площади (2,37 мм²) и объема (0,19 мм³) экссудата (в) при начальной меланоме хориоидеи с экссудатом

Fig. 4. Ophthalmoscopy (a), retinal thickness map detected by OCT – retinal thickness 432 μm (б), map of area (2.37 mm²) and volume (0.19 mm³) of exudate (в) in small choroidal melanoma with exudate

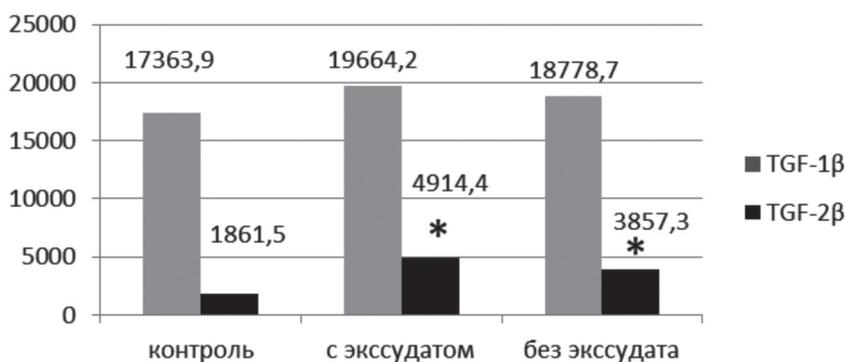


Рис. 5. Уровень трансформирующего фактора роста (TGF-β1/TGF-β2) в сыворотке крови при начальной меланоме хориоидеи с экссудатом и без экссудата по сравнению со здоровыми донорами (контроль) (* – достоверность показателей $p < 0,05$)

Fig. 5. The level of transforming growth factor (TGF-β1/TGF-β2) in the blood serum in small choroidal melanoma with exudate and without exudate compared with healthy donors (control) (the asterisk indicates the reliability of $p < 0,05$)

благоприятном течении начальной меланомы хориоидеи оказалось достоверно выше ($4864,1 \pm 1299,99$ пкг/мл) по сравнению с благоприятным ($3649,5 \pm 1216,5$ пкг/мл, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представители трансформирующего фактора роста (TGF-β), описанные в 1978 г., принадлежат к семей-

ству димерных полипептидов, впервые выделенных из тромбоцитов [13].

Одной из изоформ трансформирующего фактора роста является TGF-β1 – поливалентный цитокин, генная кодировка которого находится у человека на 19-й хромосоме [7].

TGF-β1 обладает ингибиторной активностью по отношению к Т- и В-клеточной пролиферации, а также к созреванию и активации макрофагов и является элементом обратной регуляции иммунного ответа (воспалительной реакции). TGF-β1 ингибирует активность NK-клеток, подавляет цитотоксическую активность CD8+ лимфоцитов, лимфокин-активированных киллеров, блокирует выработку цитокинов и секрецию иммуноглобулинов [14].

TGF-β1 может играть модулирующую роль в канцерогенезе. Сигнальное дерегулирование TGF-β часто встречается в опухолях и играет решающую роль в инициации новообразования, его развитии, ангиогенезе, подавлении иммунитета и метастазировании [15]. В нормальной клетке белок, называемый хлорид внутриклеточного канала 4 (CLIC4), реагирует на активацию молекулой TGF-β1 клеточной поверхности, что в итоге приводит к замедлению роста клетки. CLIC4 не функционирует должным образом в раковых клетках, следовательно, ингибирование роста не происходит [16]. Повышенные уровни TGF-β1 определяли при раке простаты, мочевого пузыря, печени, шейки матки [17, 18].

Второй изучаемый представитель семейства TGF-β – TGF-β2 – внеклеточный гликозилированный белок, цитокин, участвующий в морфогенезе клетки, в разделении соматических стволовых клеток и апоптозе [19].

TGF-β2 блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов [13], подавляет гемопоэз, синтез воспалительных цитокинов, пролиферацию лимфоцитов на IL-2, 4 и 7, формирование цитотоксических NK- и Т-клеток [17].

В нормальных клетках TGF-β2, работая через определенный сигнальный путь, блокирует клеточный цикл на G1-стадии, останавливает проли-

ферацию, индуцирует апоптоз или дифференцировку [17]. В раковой клетке участки TGF-β2-сигнального пути мутируют, и TGF-β больше не контролирует эту клетку. Фибробласты, окружающие стромальные клетки, пролиферируют и увеличивают производство TGF-β2. TGF-β2 действует на окружающие стромальные клетки, иммунные клетки, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Это приводит к супрессии иммунного ответа, усилению ангиогенеза и более агрессивному течению опухоли. TGF-β2 преобразует эффекторные Т-клетки, которые в обычной ситуации атакуют раковые клетки в ходе воспалительной реакции, в регуляторные (супрессорные) Т-клетки, которые выключают воспалительную реакцию [20].

По мнению некоторых ученых, иммуносупрессивные свойства внутриглазного микроокружения опосредованы влиянием TGF-β [21]. Доказано, что TGF-β увеличивает экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и IL-10 в клетках меланомы, усиливая опухолевую инфильтрацию и иммуносупрессию [22].

Меланома хориоидеи – наиболее частая злокачественная иммуногенная опухоль органа зрения, склонная к метастазированию даже на ранних стадиях своего развития [1–3]. На поверхности меланом малых размеров зачастую наблюдается экссудативный выпот – результат некробиотических изменений в опухоли, указывающей на активность опухоли, склонность к малигнизации и раннему метастазированию [23].

Возникновение интра- и субретинальной жидкости при начальной меланоме можно объяснить наличием компенсаторной реакции на ишемию, возникающей в результате нарушения функции хориокапилляров, обеспечивающих кровоснабжение наружных отделов сетчатки, включая фоторецепторы. В ответ на ишемию эндотелиоциты, перициты, клетки РПЭ начинают секретировать вазопротеративные факторы в

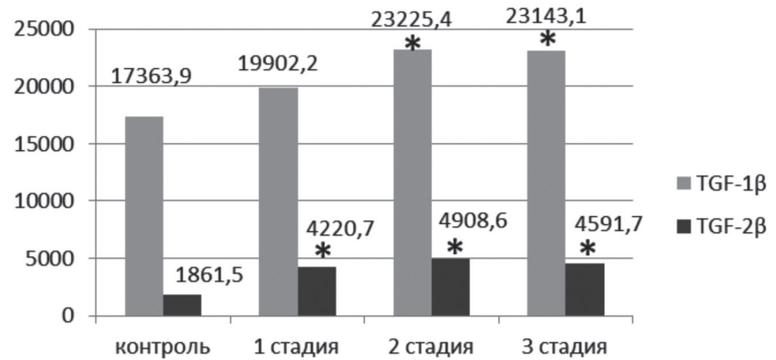


Рис. 6. Уровень трансформирующего фактора роста (TGF-β1/TGF-β2) в сыворотке крови при начальной меланоме хориоидеи по сравнению со средними и большими размерами опухоли и по сравнению со здоровыми донорами (контроль) (* – достоверность показателей $p < 0,05$)

Fig. 6. The level of transforming growth factor (TGF-β1/TGF-β2) in the blood serum in small choroidal melanoma compared with the middle and large size of tumor and compared with healthy donors (control) (an asterisk indicates the reliability of $p < 0,05$)

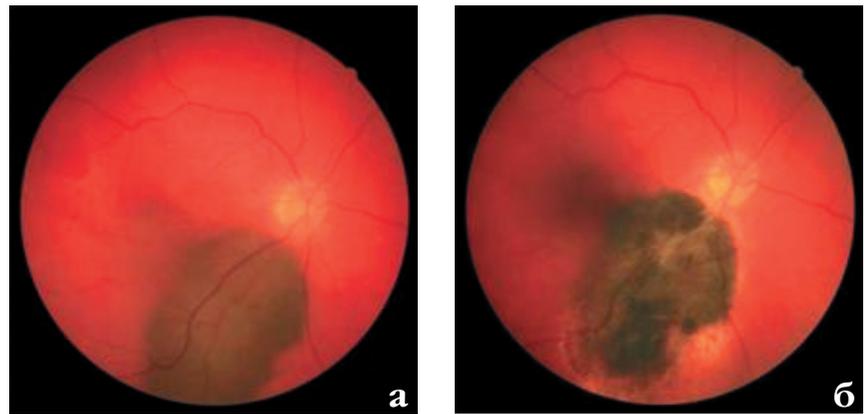


Рис. 7. Офтальмоскопия начальной меланомы хориоидеи до (а) и после (б – хориоретинальный рубец) лечения (благоприятное течение)

Fig. 7. Ophthalmoscopy of small choroidal melanoma before (a) and after (б – chorioretinal scar) treatment (good course)

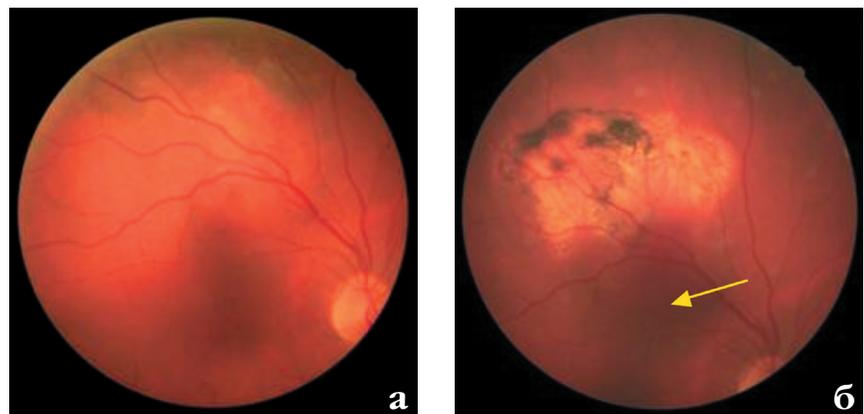


Рис. 8. Офтальмоскопия начальной меланомы хориоидеи до (а) и после (б – продолженный рост книзу от рубца указан желтой стрелкой) лечения (неблагоприятное течение)

Fig. 8. Ophthalmoscopy of small choroidal melanoma before (a) and after (б – continued growth in lower scar border indicated by a yellow arrow) treatment (adverse course)

избыточном количестве. Они, в свою очередь, индуцируют интенсивный неопластический ангиогенез с формированием порочно сформированных сосудов с неполноценностью их сосудистой стенки (фенестрацией, отсутствием базальной мембраны и функционально полноценных перicytот) и сосудистых каналов, характеризующих васкулогенную мимикрию [24] и, как следствие, выход экссудата за пределы сосудистого русла [25].

Ряд авторов иммуногистохимически доказали наличие изоформы TGF- β 2 в ткани увеальной меланомы и подтвердили его влияние на прогрессирующий рост опухоли [26].

Полученные нами результаты указывают на более высокие показатели TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови при начальной меланоме хориоидеи, сопровождающейся ретинальным экссудативным компонентом по сравнению с отсутствием последнего. Выявленные данные позволяют подтвердить неблагоприятную роль экссудата при начальной меланоме хориоидеи и свидетельствовать об изменении иммунного статуса уже на системном уровне при этом симптоме даже на ранней стадии опухолевого процесса.

Достоверное увеличение TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови при увеличении размеров меланомы может быть еще одним свидетельством их роли в системном иммунном дисбалансе.

Проанализированная нами эффективность органосохранного лечения начальной меланомы хориоидеи свидетельствовала о связи увеличения TGF- β 2 в сыворотке крови с неблагоприятным течением новообразования и замедленной его резорбцией. Эти показатели изучаемого цитокина позволяют нам предположить его участие в слабом ответе опухоли на проводимое лечение с развитием резистентных форм. Выявленные нами изменения TGF- β при начальной меланоме хориоидеи могут иметь значение для разработки таргетной терапии, влияющей на трансформирующий фактор роста с целью повышения эффектив-

ности лечения и уменьшения частоты резистентных форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные могут свидетельствовать о роли TGF- β в неблагоприятном течении опухолевого процесса при начальной меланоме хориоидеи и послужить поводом для разработки таргетной анти-TGF- β -терапии в комбинации с лучевой.

В настоящее время ингибиторы TGF- β вошли в клиническое развитие у онкологических больных с обнадеживающими первыми клиническими результатами. Будущее ингибиторов TGF- β в терапии рака как агентов таргетирования опухолевого микроокружения является перспективным и открывает новые задачи с точки зрения выбора биомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА

- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–1885. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.040
- Jouhi S, Jager MJ, De Geus SJR, Desjardins L, Eide NA, Grange J-D, Kilgaard JF, Seregard S, Midea E, Parrozzani R, Caujolle J-P, Rospond-Kubiak I, Kivela TT. The Small Fatal Choroidal Melanoma Study. A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol*. 2019;202: 100–108. doi:10.1016/j.ajo.2019.01.031
- Kivela TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L, Schmittl A, Bechrakis N, Midea E, Leyvraz S, Zografos L, Grange J-D, Ract-Madoux G, Marshall E, Damato B, Eskelin S. Validation of a prognostic staging for metastatic uveal melanoma: A Collaborative Study of the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol*. 2016;168: 217–226. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.002
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андрияшин А.С., Хорoshiлова-Маслова И.П., Захарова Г.П. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпес-вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2016;61(6): 284–287. [Saakyan SV, Myakoshina EB, Krichevskaya GI, Slepova OS, Panteleeva OG, Andryushin AS, Khoroshi-lova-Maslova IP, Zakharova GP. Examination of patients with uveal melanoma for the presence of herpes viral infection. *Voprosy virusologii*. 2016;61(6): 284–287. (In Russ.)] doi:10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склярова Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(2): 47–52. [Saakyan SV, Amiryany AG, Tsygankov AYU, Sklyarova NV, Zaletaev DV. Clinical, pathological and molecular genetic features of uveal melanoma with a high risk of metastasis. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal*. 2015;8(2): 47–52. (In Russ.)]
- Drabach Y, ten Dijke P. TGF-beta signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3-4): 553–568. doi:10.1007/s10555-012-9375-7
- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000;342: 1350–1358. doi:10.1056/NEJM200005043421807
- Itman C, Mendis S, Barakat B, Loveland KL. All in the family: TGF-beta family action in testis development. *Reproduction*. 2006;132(2): 233–246. doi:10.1530/rep.1.01075
- Rahimi RA, Leof EB. TGF-beta signaling: a tale of two responses. *J Cell Biochem*. 2007;102(3): 593–608. doi:10.1002/jcb.21501
- Zhao L, Ji W, Zhang L, Ou G, Feng Q, Zhou Z, Lei M, Yang W, Wang L. Changes of circulating transforming growth factor beta1 level during radiation therapy are correlated with the prognosis of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(4): 521–525. doi:10.1097/JTO.0b013e3181cbf761
- Dancea HC, Shareef MM, Ahmed MM. Role of radiation-induced TGF-beta signaling in cancer therapy. *Mol Cell Pharmacol*. 2009;1(1): 44–56.
- International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. Amin MB, Edge SB, Byrd DR, eds. Switzerland: Springer; 2017.
- Bakin AV. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGF-beta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration. *J Cell Sci*. 2002;115: 3193–3206.
- Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;3: 558–559. [Pelipenko LV, Sergienko AV, Ivashhev MN. The effects of transforming growth factor beta-1. *Mezhdunar. zhurn. jeksperiment. obrazov*. 2015;3: 558–559. (In Russ.)]
- Шевченко В.Е., Брюховецкий И.С., Никифорова З.Н., Ковалев С.В., Кудрявцев И.А., Арноцкая Н.Е. Трансформирующий фактор роста бета-1 в онкогенезе аденокарциномы легкого человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017;3(4): 67–74. [Shevchenko VE, Brjuhoveckij IS, Nikiforova ZN, Kovalev SV, Kudryavcev IA, Arnockaja NE. The transforming growth factor beta-1 in the oncogenesis of human lung adenocarcinoma. *Uspehi molekularnoj onkologii*. 2017;3(4): 67–74. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-67-74
- Wang P. Autocrine and exogenous transforming growth factor beta control cell cycle inhibition through pathways with different sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279: 40237–40244. doi:10.1074/jbc.M401665200
- Bierie B, Moses HL. TGF-beta and cancer. *Cytokine growth factor Rev*. 2006;17: 29–40.
- Siegel P, Massagué J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3: 807–821. doi:10.1038/nrc1208
- Moustakas A, Pardali K, Gal A, Heldin CH. Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation. *Immunol Lett*. 2002;82:85–91.
- Graycar JL, Miller DA, Arrick BA, Lyons RM, Moses HL, Derynck R. Human transforming growth factor-beta-3: recombinant expression, purification and biological activities in comparison with transforming growth factors-beta-1 and beta-2. *Molec Endocr*. 1989;3: 1977–1986.
- Streilein JW, Wilbanks GA, Taylor A, Cousins S. Eye-derived cytokines and the immunosuppressive intraocular microenvironment: a review. *Current Eye Research*. 1992;11: 41–47.
- Diaz-Valdes N, Basagoiti M, Dotor J, Aranda F, Monreal I, Riezu-Boj JI, Borr s-Cuesta F, Sarobe P, Feijó E. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-10 by TGF-beta1 in melanoma enhances tumor infiltration and immunosuppression. *Cancer Res*. 2011;71: 812–821. doi:10.1158/0008-5472
- Kivela T, Eskelin S, Makitie T, Summanen P. Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(9): 2085–2093.
- Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Sefter EA, Gardner LMG, Pe'er J, Trent JM, Meltzer PS, Hendrix MJC. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: Vasculogenic mimicry. *Am J Pathol*. 1999;155: 739–752.
- Бровкина А.Ф., Загарян А.Е., Туркина К.И., Шутько Е.Ю. Меланомы хориоидеи и макулопатии. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(6): 3–6. [Brovkina AF, Zagaryan AE, Turkina KI, Shut'ko EYu. Choroid melanoma and maculopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2011;127(6): 3–6. (In Russ.)]
- Esser P, Grisanti S, Bartz Schmidt KU. TGF beta in uveal melanoma. *Microscopy research and technique*. 2001;52: 396–400. doi:10.1002/1097-0029(20010215)
- Castet F, Garcia-Mulero S, Sanz-Pamplona R, Cuellar A, Casanovas O, Caminal JM, Piuñals JM. Uveal Melanoma, Angiogenesis and Immunotherapy, Is There Any Hope? *Cancers*. 2019;11: 834. doi:10.3390/cancers11060834

Поступила 17.02.2020