

УДК 616.5-006.81-091.8

ИЗУЧЕНИЕ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ И НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ МЕЛАНОЦИТАРНОЙ СИСТЕМЫ

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Курышова М.И., Ткаля Л.Д.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Повышенное количество меланоцитарных невусов на коже является одним из факторов риска возникновения меланомы. Изучение в сравнительном аспекте гормонального фона и насыщенности факторами роста ткани меланоцитарных невусов и меланомы на разных стадиях заболевания выявило существенные отклонения от показателей в интактной коже. Установлена гормональная регуляция активности факторов роста в меланоцитарных образованиях кожи, заключающаяся в высокой положительной корреляции между уровнем эстрогена и экспрессией VEGF, IGF-II и TGF. Для ткани меланомы характерно нарушение эстрогенно-андрогенного баланса в сторону увеличения в тканях концентрации эстрогена, а также факторов роста и повышения уровня пролактина, усугубляющиеся по мере развития процесса. Особенностью меланоцитарных невусов оказалось резкое увеличение в тканях уровня свободного тестостерона и изменения в системе факторов роста, что при неблагоприятных условиях может явиться пусковым механизмом возникновения метаболического фона тканей, характерного для злокачественной меланомы.

Ключевые слова: меланома, меланоцитарные невусы, тестостерон, эстроген, пролактин, факторы роста

COMPARATIVE STUDY OF CHANGES IN HORMONAL PROFILE AND SOME GROWTH FACTORS THAT ARE TYPICAL OF BENIGN AND MALIGNANT ABNORMALITIES OF MELANOCYTIC SYSTEM

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kuryshova M.I., Tkalya L.D.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

An increased amount of melanocytic nevi on skin is one of the melanoma risk factors. Comparative study of hormonal profile and growth factor saturation of tissues of melanocytic nevi and melanoma at various stages of the disease showed significant differences in comparison with the indices in intact tissue. Hormonal regulation of growth factors' activity in melanocytic skin neoplasms was found, consisting in a high positive correlation between estrone level and VEGF expression and between IGF-II and TGF. Melanoma tissue was characterized by abnormalities in estrogen-androgen balance towards an increased concentration of estrone and growth factors, as well as increased prolactin level, being aggravated during the process development. Melanocytic nevi were characterized by an increased level of free testosterone in tissues, as well as by changes in the system of growth factors which under adverse conditions can serve as a releaser for tissue metabolic profile typical for malignant melanoma.

Keywords: melanoma, melanocytic nevi, testosterone, estrone, prolactin, growth factors

Вопросы этиологии меланомы изучены до сих пор не полностью. Ряд ученых утверждают, что частота злокачественной трансформации невусов в меланому невысока [9], в то же время другие исследователи говорят о более чем 70% случаев возникновения меланомы из невусов, и только в 30% случаев – *de novo* [2]. Сравнительное исследование пигментных невусов у больных меланомой кожи и здоровых лиц подтвердило активацию невусов, заключающуюся в увеличении выработки пигмента, митотической активности и клеточной атипичности при наличии у пациентов меланомы кожи [8].

В клинической онкологии меланоцитарные невусы рассматриваются как фенотипически нестабильные, пролиферирующие под влиянием канцерогенов

популяции невусных клеток, пока еще не вышедших из-под контроля регулирующих рост факторов организма [2]. Так как канцерогенез – многоступенчатый процесс, к моменту обнаружения минимальной клинически проявляющейся злокачественной опухоли трансформированные клетки подвергаются как минимум тридцати популяционным удвоениям, то есть к моменту обнаружения сформировавшегося злокачественного новообразования его клетки завершают наибольшую часть своего жизненного цикла, что является главным препятствием при консервативном лечении злокачественной опухоли. Кожа является гормон-продуцирующим и гормон-зависимым органом, регуляция деятельности которого осуществляется нейрогуморальной системой [6]. Клетки злокачественной

меланомы продуцируют различные биологически активные вещества, такие как факторы роста, гормоны, интерлейкины и цитокины [3]. Способность малигнизированных клеток продуцировать гормоны и ростовые факторы, а также рецепторы к ним обуславливает возможность саморегуляции поведения клеток в опухоли. Существуют работы, в которых указывается на возрастающий риск перерождения меланоцитарных невусов в период беременности, под действием изменившихся гормональных факторов. Ряд ученых выявили нарушения в уровне периферического бензодиазепинового рецептора, участвующего в регуляции пролиферации клеток, апоптоза и синтеза стероидных гормонов, как в доброкачественных, так и в злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи [1]. Экспериментальные и клинические исследования указывают на активизацию механизмов образования сосудов – неангиогенеза, нелимфогенеза и васкулогенной мимикрии на всем протяжении развития меланомы [4, 5].

Однако работ по изучению в сравнительном аспекте локальной насыщенности гормонами и факторами роста невусов и опухолевых клеток меланомы не проводилось. Целью исследования явилось изучение в сравнительном аспекте гормонального профиля и уровня факторов роста с их рецепторами в интактной коже, меланоцитарных невусах, меланоме.

Материалы и методы исследования

Были изучены 40 образцов ткани меланомы кожи и ее перифокальной зоны, полученные при оперативном иссечении опухоли ($pT_{1-3}N_{0-1}M_0$) у больных обоего пола и 30 образцов ткани пигментных невусов. В 85 % случаев опухоли имели эпителиоподобное гистологическое строение. По 5 % приходилось на веретенноклеточную, невусоподобную и смешанноклеточную гистологическую структуру. Невусы имели размеры от 3 до 5 см и гистологическую структуру: внутридермальный пигментный – невус 19 случаев (63,3%), папилломатозный невус – 6 случаев (20%) и фиброэпителиальный невус – 5 случаев (16,7%). Тканью перифокальной зоны (40 образцов) считали образцы кожи на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. В качестве контроля использовали интактную кожу, полученную при оперативном лечении 20 больных без онкопатологии. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных на использование материала для научных исследований.

Уровень стероидных гормонов (эстрадиола E_2 , эстриола E_3 , эстрона E_1 , тестостерона – T общей – $T_{общ}$ и свободной формы – $T_{св}$, прогестерона (P_4), пролактина (Прл) и ССГ определяли в 10% цитозолях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем. Уровень ростовых факторов васкулоэндотелиального (VEGF), эпидермального (EGF), инсулиноподобных (IGF-1, IGF-2) определяли с помощью ИФА тест систем (Biosource, BCM Diagnostics, США; IDS, Англия) Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ принимали как значимый. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона r , корреляцию считали достоверной при $P < 0,05$. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая тот факт, что многие авторы рассматривают невусы как меланоциты на начальной стадии опухолевой прогрессии [2, 8], мы сочли целесообразным изучить у неонкологических больных в сравнительном аспекте с показателями в интактной коже уровень некоторых гормонов и факторов роста непосредственно в ткани невуса.

В результате исследования (табл. 1), в меланоцитарном невусе было выявлено повышение уровня общего тестостерона в 1,4 раза, а свободной формы тестостерона в 7,7 раз, на фоне сниженной в 2,1 раза концентрации тканевого ССГ, по сравнению с интактной кожей. Эстрогеновый статус невусов отличался от интактной кожи только повышенным в 1,4 раза уровнем свободного эстриола, что, вероятно, также было связано с низкой концентрацией ССГ. Насыщенность ткани невуса пролактином была снижена в 1,4 раза. В отношении уровня прогестерона, эстрона и эстрадиола отличий от показателей в интактной коже выявлено не было. Коэффициент соотношения E_1/E_3 , характеризующий метаболизм эстрогенов, оказался в 1,4 раза ниже, а T/E_1 – показывающий возможность расхождения андрогенов на образования эстрогенов, напротив, в 1,4 раза выше чем в интактной коже. То есть в ткани невусов стероидное равновесие было смещено в сторону превалирования андрогенов над эстрогенами.

Таблица 1

Уровень гормонов в ткани кожи, невусов и меланоме
в зависимости от стадии заболевания

| Показатели | Образцы тканей | | | |
|--------------------------------|----------------|--------------------------|---|---|
| | Интактная кожа | Невусы | Меланома T ₁₋₂ N ₀ M ₀ | Меланома T ₃ N ₁₋₀ M ₀ |
| Пролактин (мМе/гтк) | 85,4 ± 5,7 | 59,4 ± 3,1 ¹ | 70,1 ± 6,5 | 335,6 ± 23,4 ¹ |
| Прогестерон (нм/г тк) | 37,7 ± 2,1 | 48,7 ± 2,7 | 48,6 ± 4,3 | 18,9 ± 1,5 ¹ |
| Общ Т (нм/г тк) | 64,1 ± 4,2 | 88,5 ± 3,74 ¹ | 36,4 ± 2,8 ¹ | 44,1 ± 3,8 ¹ |
| Св Т (пг/г тк) | 4,4 ± 0,3 | 33,95 ± 1,2 ¹ | 6,4 ± 0,5 ¹ | 6,9 ± 0,5 ¹ |
| E ₁ (пг/г тк) | 92,1 ± 0,6 | 92,1 ± 6,5 | 145,3 ± 11,2 ¹ | 525,7 ± 39,8 ¹ |
| E ₂ (пг/г тк) | 288,6 ± 19,7 | 269,8 ± 14,8 | 298,8 ± 17 | 277,1 ± 21,4 |
| E ₃ (нм/г тк) | 0,5 ± 0,03 | 0,71 ± 0,03 ¹ | 0,2 ± 0,01 ^{1,2} | 0,3 ± 0,012 ¹ |
| ССГ (нм/г тк) | 12,8 ± 0,9 | 6,2 ± 0,31 ¹ | 85,0 ± 5,4 ^{1,2} | 60,3 ± 5,1 ^{1,2} |
| E ₁ /E ₃ | 184,2 ± 10 | 129,7 ± 9,7 ¹ | 726,5 ± 58 ^{1,2} | 1752 ± 56 ^{1,2} |
| T/E ₁ | 0,7 ± 0,02 | 0,96 ± 0,04 ¹ | 0,25 ± 0,01 ^{1,2} | 0,08 ± 0,001 ^{1,2} |

Примечания: ¹ – достоверно по отношению к показателю интактной кожи; ² – достоверно по отношению к показателям в ткани невусов P < 0,05.

Гормональный фон невусов имел отличия и от показателей, полученных при исследовании ткани меланомы на начальных стадиях развития – T₁₋₂N₀M₀. Так, уровень общего тестостерона в невусах был выше в 2,4 раза, а свободного – в 5,3 раза, по сравнению с показателями в меланоме. Уровень ССГ в невусах оказался ниже, чем в меланоме, в 13,7 раза. Что касается эстрогенного статуса, то основным отличием доброкачественного образования кожи – невуса, от злокачественного – меланомы, оказался повышенный уровень эстрогена и сниженный свободного эстриола в последней. Так концентрация эстрогена в меланоме на начальных стадиях роста была выше, чем в невусах в 1,6 раз. Уровень эстриола в невусах превышал показатели в меланоме в 3,6 раз. Концентрация эстридиола в ткани меланомы, невусах и интактной кожи не имела отличий. Насыщенность невусов прогестероном не отличалась от показателей в ткани меланомы.

Исследование уровня половых гормонов и пролактина в ткани меланоцитарных невусов указывает на стероидный дисбаланс в сторону увеличения свободного тестостерона, по сравнению с интактной кожей. При этом не происходит накопления, возможно синтезирующегося из андрогенов эстрогена, так как увеличивается образование эстриола, одного из неактивных метаболитов эстрогенов. Данный факт также подтверждает и снижение коэффициентов E₁/E₃ и повышение T/E₁, по сравнению с показателями в интактной коже. Для меланомы кожи еще на начальных стадиях, в отличие от

меланоцитарных невусов, характерно превалирование эстрогена и снижение эстриола, на фоне более низкого уровня, как общего, так и свободного тестостерона. При этом коэффициент E₁/E₃ – повышается в 5,6 раз, а T/E₁ снижается в 3,8 раза.

Опухолевая ткань меланомы исследовалась на разных стадиях заболевания, что позволило подтвердить некоторые патогенетически значимые изменения в гормональном фоне. Меланомы на стадии T₁₋₂N₀M₀ являлись показателем начальных стадий развития, когда опухоль еще являлась локализованной и находилась в фазе радиального роста. При T₃N₀₋₁M₀ опухоль переходила в вертикальную фазу роста, появлялись клетки, способные проникать в глубокие слои кожи, и заболевание перемещалось в стадию, характеризующуюся высокой способностью к метастазированию и плохим прогнозом выживаемости. Установлено прогрессирование следующих выявленных на начальных стадиях роста меланомы нарушений. В частности, существенно повышался уровень эстрогена – в 5,7 раз по сравнению с интактной кожей и в 3,6 раз по сравнению с показателями в меланоме на начальных стадиях развития. Это привело к возрастанию коэффициента соотношения E₁/E₃ в 9,5 раз по сравнению с интактной кожей и в 2,4 раза по сравнению с показателями в меланоме на начальных стадиях. Коэффициент соотношения тестостерона к эстрогену, напротив, резко снизился – в 8,8 раз по сравнению с интактной кожей и в 3,1 раза по сравнению с мела-

ноймой $T_{1,2}N_0M_0$. Также установлено возрастание пролактина – в 3,9 раза по сравнению с интактной кожей и с меланомой $T_{1,2}N_0M_0$. В данном исследовании установлены высокая отрицательная корреляционная связь между уровнем пролактина и прогестерона и положительная между пролактином и эстроном в тканях ($r_1 = -0,95$, $r_2 = 0,99$, $p < 0,05$), что согласуется с данными о возможной регуляции синтеза пролактина половыми гормонами. Следует отметить тот факт, что зачастую пролактин обладает ярко выраженными свойствами гормона, стимулирующего неангиогенез.

Известно, что половые гормоны также регулируют синтез факторов роста и экспрессию их рецепторов. Тесная взаимосвязь гормонов и факторов роста, усиленный их синтез злокачественными опухолями, в частности меланомой, дает возможность последним автономности существования, облегчая самостоятельно формирование сосудистой системы, обеспечивающей опухоль питательными веществами и кислородом.

Исследование факторов роста в ткани меланоцитарных невусов выявило (табл. 2) повышение концентрации EGF в 2,5 раза, IGF-II в 1,5 раза и FGF в 2,3 раза, по сравнению с интактной кожей. Уровень VEGF, IGF-I и TGF был в пределах нормы, соответствуя показателям интактной кожи.

на 50% выше, чем TGF- α [7]. Тем не менее наиболее активным стимулятором неангиогенеза является VEGF, уровень которого в меланоцитарных невусах остается в пределах физиологической нормы.

В отличие от невусов в меланоме, на разных стадиях развития было выявлено повышение уровня всех изученных факторов роста. В меланоме $T_{1,2}N_0M_0$ уровень VEGF повысился в 2,2 раза, EGF – в 2,9 раз, TGF – в 4,3 раза, IGF-I и IGF-II в 1,8 раза и в 2,5 раза, а FGF в 1,4 раза по сравнению с интактной кожей. При этом зависимым от стадии заболевания оказались уровень TGF и IGF-II – их концентрация с прогрессированием заболевания ($T_{3,4}N_{0-1}M_0$) достоверно выросли, по сравнению с $T_{1,2}N_0M_0$, в 2,3 раза и в 2,1 раза соответственно. При сравнении показателей уровня факторов роста в невусах и меланоме установлено, что содержание VEGF в МН оказалось в 2 раза ниже, чем в злокачественной опухоли. Уровень EGF в невусах не отличался от показателей в меланоме на ранней стадии развития и был ниже в 1,6 раз, по сравнению с показателями на поздних стадиях. Содержание TGF в меланоме было выше, чем в невусах, в 4,3–9,9 раза увеличиваясь с прогрессированием заболевания. Уровень IGF-I и IGF-II в меланоме был выше, чем в невусах в 1,6 раза и в 1,7 раза, нарастая

Таблица 2

Уровень факторов роста в ткани кожи, невусов, перифокальной зоне опухоли, и меланоме в зависимости от стадии заболевания

| Показатели | Образцы тканей | | | |
|-------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Интактная кожа | Невусы | Меланома $T_{1,2}N_0M_0$ | Меланома $T_{3,4}N_{1-0}M_0$ |
| VEGF (пг/г тк.) | 55,1 ± 4,7 | 65,8 ± 5,9 | 120,5 ± 9,4 ^{1,2} | 128,9 ± 12,3 ^{1,2} |
| EGF (пг/г тк.) | 16,9 ± 1,5 | 42,2 ± 3,9 ¹ | 49,6 ± 4,7 ¹ | 65,9 ± 5,1 ^{1,2} |
| IGF-I (нг/г тк.) | 8,8 ± 0,45 | 10,4 ± 0,7 | 16,2 ± 0,87 ^{1,2} | 19,7 ± 0,9 ^{1,2} |
| IGF-II (нг/г тк.) | 1,9 ± 0,10 | 2,8 ± 0,12 ¹ | 4,7 ± 0,32 ^{1,2} | 9,9 ± 0,54 ^{1,2} |
| TGF (пг/г тк.) | 23,3 ± 2,2 | 27,1 ± 2,3 | 100,3 ± 9,6 ^{1,2} | 230,2 ± 21,8 ^{1,2} |
| FGF (пг/г тк.) | 3754,7 ± 245 | 8626,6 ± 520 ¹ | 5314,6 ± 412 ^{1,2} | 6276,3 ± 3711 ^{1,2} |

Примечания: ¹ – достоверно по отношению к показателю интактной кожи; ² – достоверно по отношению к показателям в ткани невусов $P < 0,05$.

Известно, что инсулиноподобные факторы роста зачастую исполняют роль гормона роста, стимулируя пролиферацию клеток, а EGF играет важную роль в канцерогенезе. Он может вызывать малигнизацию клеток, индуцируя протоонкогены c-fos и c-myc. Биологические эффекты иммунореактивного EGF близки к таковым у TGF- α , и оба фактора связываются одним рецептором. Эффективность действия EGF

с прогрессированием заболевания – в 1,9 раз и в 3,5 раза соответственно. Только концентрация FGF оказалась в 1,4–1,6 раза выше в МН, по сравнению с меланомой.

Важным патогенетическим фактором, выявленным при исследовании гормонального фона меланомы, оказался высокий уровень эстрогена, на фоне низкого эстриола, нарастающий с прогрессированием заболевания. Это подтверждается повышением

коэффициента соотношения E_1/E_3 при развитии меланомы. В исследовании была выявлена высокая положительная корреляционная связь между соотношением E_1/E_3 , а также просто концентрацией эстрогена в тканях и насыщенности этих тканей VEGF, IGF-II и TGF ($r_1 = 0,95$, $r_2 = 0,99$; $r_3 = 0,98$ $p_{1,2,3} < 0,05$). В меланоцитарных невусах не отмечено превалирование эстрогена, напротив, повышен уровень эстриола, наименее активный эстроген, что, возможно является сдерживающим фактором для экспрессии данных факторов роста. Кроме того, возможна косвенная эстроновая регуляция IGF-I, так как установлены высокие положительные корреляционные связи между IGF-I, IGF-II и TGF ($r_1 = 0,95$, $r_2 = 0,99$ $p < 0,05$).

Тот факт, что невусы появляются в моменты всплеска гормональной активности организма, будь то подростковый возраст, беременность, менопауза, или исчезают в старческом возрасте – указывает на несомненную зависимость меланоцитарной системы от гормонального фактора. В настоящем исследовании выявлена высокая насыщенность невусов свободным тестостероном, что приводит к дисбалансу эстрогеново-андрогенного-прогестинового равновесия. Как известно, баланс половых гормонов в организме зачастую более важен, чем их абсолютные количества, так как его нарушения ведут к каскаду изменений, как в регулирующих системах, стремящихся к достижению равновесия, возможно за счет усиленного расхода свободных форм андрогенов в эстрогены, так и локальных нарушений, в частности регуляции факторов роста. Повышенная насыщенность меланоцитарных невусов такими факторами роста, как EGF, IGF-II и FGF, свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток и возможности митогенного действия на них, усилении неоангиогенеза и изменения проницаемости мембран.

Список литературы

1. Зубова А.В., Рукша Т.Г. Экспрессия ПБР в клетках меланомы кожи и в клетках невусов // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 79.
2. Молочкова В.А., Демидова Л.В. Меланоцитарные невусы и меланома кожи. – М.: «Литтерра», 2012. – 105 с.
3. Розенкранц А.А., Слестникова Т.А., Дурманов М.О., Соболев А.С. Меланокортиновые рецепторы первого типа и меланома // Биохимия. – 2013. – № 78(11). – С. 1564–1575.
4. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. Факторы

роста эндотелия сосудов и рецепторов в динамике развития перевиваемой меланомы B16/F10 // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 32–37.

5. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Бандовкина В.А., Позднякова В.В., Черярина Н.Д. Сравнительная оценка экспрессии факторов роста в пигментных новообразованиях кожи // Молекулярная медицина. – 2015. – № 1. – С. 14–16.

6. Шарова А. Кожа как эндокринный орган. Часть 1. Стероидные гормоны, кортикостероиды, катехоламины // Косметика и медицина. – 2008. – № 6. – С. 10–15.

7. Leahy D.J. Structure and function of the epidermal growth factor (EGF/ErbB) family of receptors // *Advances in Protein Chemistry*. – 2004. – Vol. 68. – P. 1–27.

8. Scope A., Benvenuto-Andrade C. Marghood A.A., Congenital Melanocytic Nevi // In *Color Atlas of Melanocytic Lesion of Skin* / Ed. H.P. Soyer et al. – Springer. – Berlin, 2007. – P. 106–118.

9. Tsao H., Bevona C., Goggins W., Oqinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate // *Arch Dermatol*. – 2003. – № 139 (3). – P. 282–288.

References

1. Zubova A.V., Ruksha T.G. *Siberian Journal of Oncology*, 2009, no. 1, pp. 79.
2. Molochkova V.A., Demidova L.V. *Melanotsitarnye nevusy i melanoma kozhi* [Melanocytic nevi and skin melanoma]. Moscow, Litterra, 2012, 105 p.
3. Rozenkrants A.A., Slastnikova T.A., Durymanov M.O., Sobolev A.S. *Biochemistry*, 2013, no. 78(11), pp. 1564–1575.
4. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. *Russian Journal of Oncology*, 2015, no. 2, pp. 32–37.
5. Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Bandovkina V.A., Pozdnyakova V.V., Cheryarina N.D. *Molecular Medicine*, 2015, no. 1, pp. 14–16.
6. Sharova A. *Kosmetika i meditsina*, 2008, no. 6, pp. 10–15.
7. Leahy D.J. *Advances in Protein Chemistry*, 2004, vol. 68, pp. 1–27.
8. Scope A., Benvenuto-Andrade C. Marghood A.A. Congenital Melanocytic Nevi. In *Color Atlas of Melanocytic Lesion of Skin*. Ed. H.P. Soyer et al. Springer, Berlin, 2007, pp. 106–118.
9. Tsao H., Bevona C., Goggins W., Oqinn T. *Arch Dermatol*, 2003, no. 139 (3), pp. 282–288.

Рецензенты:

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, зав. лабораторией изыскания новых противоопухолевых средств, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.