



Наблюдения из практики / Observation from practice

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-006.81-079.4 : 616-097.1-097.3

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-62-69>

А. В. Борисов¹, И. А. Чернов¹, В. Э. Родионов², А. М. Авдалян², Д. Н. Проценко²,
А. И. Ничипоров², В. И. Кукушкин³, Ю. А. Кириллов^{1, 2, 4*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физики твердого тела имени Ю. А. Осипяна Российской академии наук», г. Черноголовка, Московская область, Россия

⁴ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» Москва, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ОПУХОЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПИГМЕНТНОЙ И БЕСПИГМЕНТНОЙ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕЛАНОМ КОЖИ НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Описаны наблюдения пигментной (меланобластической) и беспигментной (ахроматической) поверхностных меланом кожи, для дифференциальной диагностики которых, наряду с традиционным гистологическим исследованием, использованы прецизионные (иммуногистохимические, молекулярно-генетические) методы изучения морфологического субстрата опухоли. На основании результатов рамановской спектроскопии образцов обеих опухолей осуществлен их мультиплексный анализ, с помощью которого в одном отдельно взятом образце биологического объекта одновременно идентифицировано значительное количество молекул различных аналитов.

Ключевые слова: пигментная меланома, беспигментная меланома, дифференциальная диагностика, мультиплексный анализ

Для цитирования: Борисов А. В., Чернов И. А., Родионов В. Э., Авдалян А. М., Проценко Д. Н., Ничипоров А. И., Кукушкин В. И., Кириллов Ю. А. Использование результатов мультиплексного анализа морфологического субстрата опухоли в дифференциальной диагностике пигментной и беспигментной поверхностных меланом кожи на примере двух клинических наблюдений. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):62–69. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-62-69.

* Автор для связи: Юрий Александрович Кириллов, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», 108814, Россия, Москва, Сосенское поселение, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. E-mail: youri_kirillov@mail.ru.

Alexey V. Borisov¹, Igor A. Chernov¹, Vladimir E. Rodionov², Ashot M. Avdalyan²,
Denis N. Protsenko², Andrey I. Nichiporov², Vladimir I. Kukushkin³, Yuri A. Kirillov^{1, 2, 4*}

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarika», Moscow, Russia

³ Osipyan Institute of Solid State Physics RAS, Chernogolovka, Moscow region, Russia

⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

THE USE OF THE RESULTS OF MULTIPLEX ANALYSIS OF THE MORPHOLOGICAL SUBSTRATE OF THE TUMOR IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PIGMENTED AND NON-PIGMENTED SUPERFICIAL MELANOMAS OF THE SKIN USING THE EXAMPLE OF TWO CLINICAL OBSERVATIONS

Received 09.01.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Observations of pigmented (melanoblastic) and non-pigmented (achromatic) superficial melanomas of the skin are described, for the differential diagnosis of which, along with traditional histological examination, precision (immunohistochemical,

molecular genetic) methods of studying the morphological substrate of the tumor were used. Based on the results of Raman spectroscopy of samples of both tumors, their multiplex analysis was carried out, with the help of which a significant number of molecules of various analytes were simultaneously identified in one individual sample of a biological object.

Keywords: pigmented melanoma, non-pigmented melanoma, differential diagnosis, multiplex analysis

For citation: Borisov A. V., Chernov I. A., Rodionov V. E., Avdalyan A. M., Protsenko D. N., Nichiporov A. I., Kukushkin V. I., Kirillov Yu. A. The use of the results of multiplex analysis of the morphological substrate of the tumor in the differential diagnosis of pigmented and non-pigmented superficial melanomas of the skin using the example of two clinical observations. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):62–69. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-62-69.

* **Corresponding author:** Yuri A. Kirillov, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», 8, Sosensky Stan str., Kommunarka, Moscow, 108814, Russia. E-mail: youri_kirillov@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний и патологических состояний человека, оказывающих существенное влияние на формирование показателей заболеваемости и смертности населения подавляющего большинства стран мира, по-прежнему преобладают новообразования различных локализаций. Это общеизвестное утверждение, подкрепленное результатами эпидемиологических исследований [1, 2], полностью применимо и для тех случаев, когда речь заходит об опухолях кожи локализации [3, 4]. В своей повседневной практике клиницистам и патоморфологам нередко приходится решать вопросы дифференциальной диагностики между меланобластическими меланомами и другими пигментными образованиями кожи, а также между пигментными и беспигментными (ахроматическими) меланомами [5].

Следует отметить, что подходы к осуществлению традиционного, уже ставшего хрестоматийным, патоморфологического исследования и интерпретации его результатов за последние столетия не претерпели существенных изменений. При описании макроскопического биообъекта, полученного интраоперационно, врач-патологоанатом, так же, как и до него клиницист, исследует новообразование морфометрически, оценивает интенсивность распределения меланина и наличие вторичных изменений, реализующихся в опухоли. Уже на этапе макроскопической визуализации в большей части случаев представляется возможность предположить клинко-морфологическую форму меланомы в виде поверхностно-распространяющейся, то есть меланомы с преобладающим горизонтальным, поверхностным характером роста, либо в виде узловой формы новообразования. Кроме того, патоморфологи, за которыми остается решающее слово в вынесении вердикта меланомы, в свою очередь, в обязательном порядке наряду с традиционным патогистологическим исследованием образцов тканей широко применяют прецизионные методы и технологии прижизненного изучения биологических объектов. К ним относятся гистохимические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, электронномикроскопические методы исследования. В последнее десятилетие появились публикации об использовании метода рамановской спектроско-

пии ткани для диагностики опухолей различной [6–8], в том числе и кожной [9] локализации.

Предпринимаются попытки осуществления мультиплексного анализа биологических объектов для изучения морфогенеза, улучшения диагностики и понимания существа различных заболеваний и патологических состояний [10–12].

Целью данной публикации явилось осуществление мультиплексного анализа морфологического субстрата образцов пигментной и беспигментной меланомы кожи с использованием метода рамановской спектроскопии, наряду с традиционными морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими технологиями, для их дифференциальной диагностики.

Исследованы образцы кожи двух пациентов, удаленной посредством хирургического иссечения ткани по поводу установленной клинически поверхностной меланомы, содержащей в первом наблюдении морфологический субстрат пигментной и, во втором — беспигментной меланомы. Образцы кожи фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине с дальнейшей проводкой через спирты возрастающей концентрации (50°, 60°, 70°, 80° и 96°) и ксилол с последующей заливкой в гистологическую среду «Гистомикс» («БиоВитрум», Россия). Серийные гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для верификации гистогенеза опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование. С парафинового блока сделаны срезы, на стекла нанесены внешние контроли из других тканей и проведены иммуногистохимические реакции с антителами к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein с использованием иммуногистостейнера Ventana BenchMark ULTRA. Предварительно была произведена оценка качества экспрессии антител в контрольных тканях: во внешнем позитивном контроле (тканях, нанесенных на эти же стекла) была выявлена экспрессия антител, во внешнем негативном контроле (тканях, нанесенных на эти же стекла) экспрессия антител отсутствовала. Положительный внешний контроль был расценен как позитивный, отрицательный внешний контроль — как негативный. Кроме того, было осуществлено молекулярно-генетическое исследование биообъекта с использованием полимеразно-цепной

реакции (ПЦР) с целью выявления мутации гена BRAF и NRAS.

Мутации гена BRAF исследовали на предмет наличия мутации V600.

Мутации гена NRAS изучали с целью идентификации 3 мутаций, расположенных в 12 кодоне 2 экзона (Gly12Asp, Gly12Cys, Gly12Ser); 2 мутаций, расположенных в 13 кодоне 2 экзона (Gly13Asp, Gly13Arg); 3 мутаций, расположенных в 61 кодоне 3 экзона (Gln61Lys, Gln61Leu, Gln61Arg). Было осуществлено также спектроскопическое исследование биообъекта с использованием спектрометра «ИнСпектр М», вариант исполнения: М-532 (ПУ от 18.06.2021 № РЗН 2015/2419, производитель: ООО «РамМикс», Россия), состоящего из оптического микроскопа Olympus CX41 и блока спектрометра с длиной волны возбуждающего излучения 532 нм. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 10 мкм, мощность лазерного излучения — 10 мВт. Управление прибором, регистрацию и запись спектров производили с помощью специальной компьютерной программы ИнСпектр, также разработанной сотрудниками ООО «РамМикс» (г. Черноголовка). Программа осуществляла идентификацию химических веществ и регистрировала изменения их количественного и качественного состава в изучаемом биологическом объекте по спектрам, сочетающим сигнал рамановского рассеяния и флуоресценции. Для сравнения выявленных изменений использовались результаты исследований контрольных выборок тканей кожи, полученных у лиц данной возрастной группы с отсутствием патологии кожи.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка М., 60 лет, с раннего детского возраста отмечала наличие пигментного образования в виде пятна светло-коричневого цвета, округлой формы, диаметром 0,3–0,4 см на коже в области дельтовидной мышцы левого плеча. Примерно 8 месяцев назад обратила внимание на увеличение образования в размерах, усиление пигментации и появление неровностей его границ. При осмотре и осуществлении дерматоскопии установлен диагноз поверхностной пигментной меланомы плеча, рекомендовано оперативное удаление новообразования. Произведено хирургическое иссечение опухоли. На патоморфологическое исследование направлен лоскут кожи ромбовидной формы 3,5 x 1,2 см, толщиной 0,6 см. В препаратах фрагменты кожи, покрытые многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговым умеренно выраженным акантозом, участками гиперкератоза. На отдельных участках в базальных отделах акантоотических тяжей определяется пролиферация умеренно полиморфных крупных невусных клеток эпителиоидного типа с оптически пустой цитоплазмой и множественными зернами меланина, клеточным и ядерным полиморфизмом

(рис. 1, а). Выявлены единичные митозы (1 митоз на 1 мм²). В дерме определяются гнезда веретеновидных невусных клеток, богатых меланином. Помимо этого, в сосочковом слое дермы видны свободно лежащие зерна меланина, очаговая, местами распространенная перитуморальная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Толщина по Бреслоу составляет 0,5 мм, уровень по Кларку II. Сосудистой (V0) и периневральной (Pn0) инвазии не выявлено. Патогистологическое заключение: поверхностно распространяющаяся меланома. При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein была выявлена их экспрессия в клетках опухоли (рис. 1 б, в). В результате проведенного молекулярно-генетического исследования была обнаружена мутация BRAF V600, мутаций в 12/13 кодоне 2 экзона и 61 кодоне 3 экзона гена NRAS не было выявлено. При спектроскопическом исследовании на фоне низких значений инициальной флуоресценции были зарегистрированы Рамановские пики в спектральном диапазоне: 485–2980 см⁻¹. Пик 485 см⁻¹ соответствовал молекулярным колебаниям триптофана, пик 1005,6 см⁻¹ был обусловлен молекулярными колебаниями фенилаланина, а пик 1162,4 см⁻¹ — тирозина (рис. 1, г).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка П., 62 лет, обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России в связи с появлением на месте предсуществующей розовой макулы медиальной поверхности правого предплечья округлого плотноватого неподвижного образования в виде узла правильной формы диаметром 0,5–0,6 см. Дерматоскопия без особенностей. Клинический диагноз: дерматофиброма. Произведено хирургическое иссечение опухоли. На патоморфологическое исследование направлен лоскут кожи ромбовидной формы 2,0x1,1 см, толщиной 0,8 см, содержащий узел. В препаратах — фрагмент кожи, покрытый атрофичным многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговым умеренно выраженным акантозом и отдельными участками гиперкератоза. В дерме опухолевый узел, представлен комплексом клеток эпителиоидного типа с единичными митозами, формирующими солидно альвеолярные структуры (рис. 2, а). Патогистологическое заключение: злокачественная эпителиоидноклеточная опухоль. Для верификации гистогенеза опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование с ограниченным количеством антител вследствие малого объема материала. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein была выявлена их экспрессия в клетках опухоли (рис. 2, б, в). Морфологическая картина и иммуно-

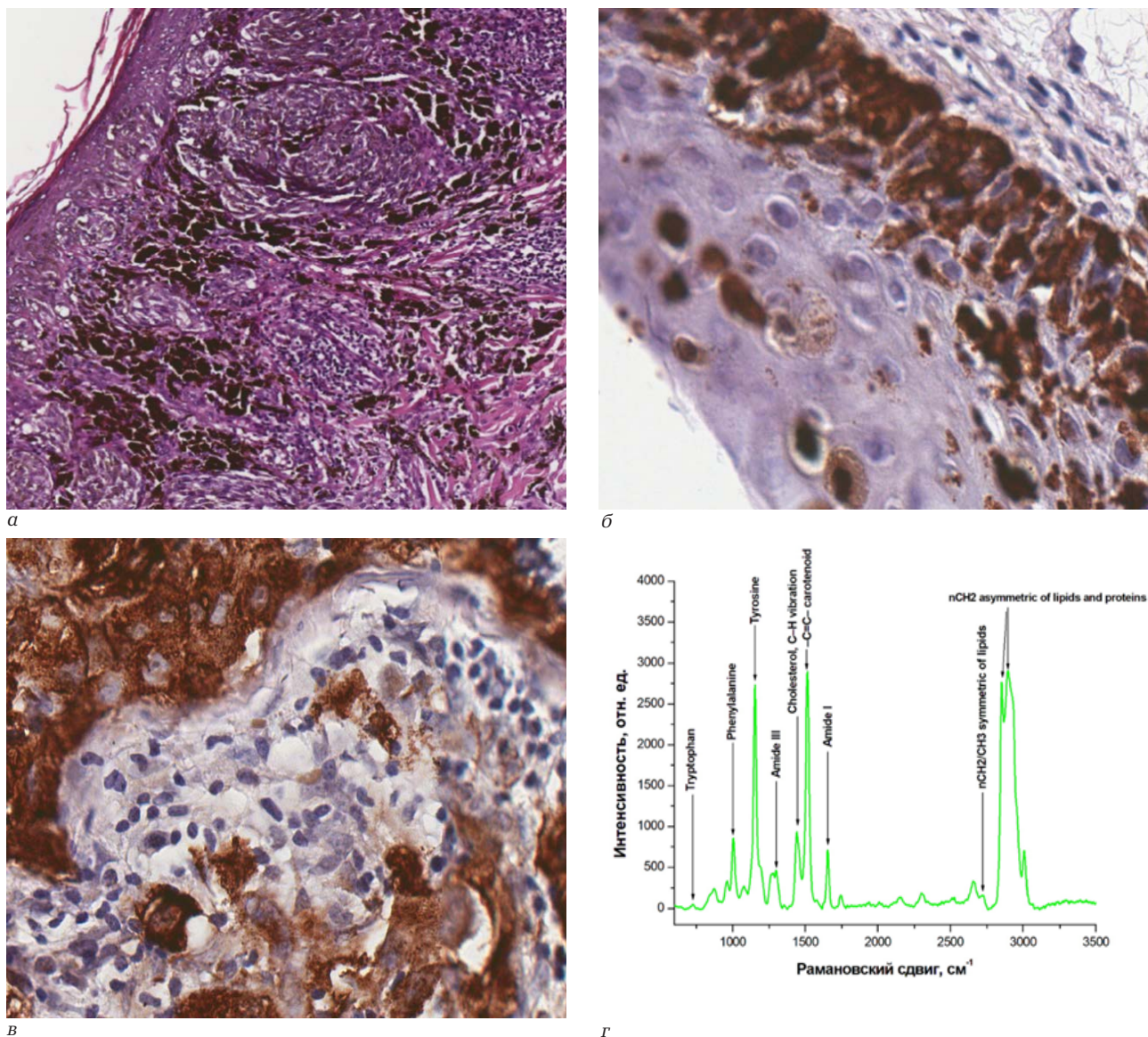


Рис. 1. Морфологическая иммуногистохимическая и спектроскопическая характеристика поверхностно распространяющейся пигментной меланомы кожи: *а* — участок пигментной меланомы, состоящей из атипичных пролиферирующих невусоподобных меланоцитов, местами инвазирующих сосочковый слой дермы, выраженная перитуморальная лимфогистиоцитарная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melanoma Marker (HMB45), $\times 200$; *в* — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melan A; очаговая и распространенная экспрессия антител к опухолевой ткани, перитуморальная лимфогистиоцитарная инфильтрация, $\times 200$; *г* — спектр образца пигментной меланомы кожи; низкие значения инициальной флуоресценции (20 относительных единиц); сравнительная интенсивность молекулярных колебаний прекурсоров меланина: триптофана (485 см^{-1}), фенилаланина ($1005,6\text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1162,4\text{ см}^{-1}$)

Fig. 1. Morphological immunohistochemical and spectroscopic characteristics of superficially spreading pigmented melanoma of the skin: *a* — a site of pigmented melanoma, consisting of atypical proliferating nevus-like melanocytes, in places invading the papillary dermis, pronounced peritumoral lymphohistiocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; *б* — immunohistochemical reaction with antibodies to Melanoma Marker (HMB45), $\times 200$; *в* — immunohistochemical reaction with antibodies to Melan A; focal and widespread expression of antibodies to tumor tissue, peritumoral lymphohistiocytic infiltration, $\times 200$; *г* — the spectrum of the skin pigmented melanoma sample; low values of initial fluorescence (20 relative units); comparative intensity of molecular vibrations of melanin precursors: tryptophan (485 cm^{-1}), phenylalanine ($1005,6\text{ cm}^{-1}$) and tyrosine ($1162,4\text{ cm}^{-1}$)

фенотип соответствовали беспигментной эпителиоидноклеточной меланоме. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация BRAF V600, мутаций в 12/13 кодоне 2 экзона и 61 кодоне 3 экзона гена NRAS не было выявлено. Спектроскопический анализ образцов беспигментной меланомы выявил значительно большие значения инициальной флуоресценции (1250 относительных единиц) по сравнению с ее пигментным антиподом, и крайне низкую интенсивность моле-

кулярных колебаний фенилаланина ($1003,8\text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4\text{ см}^{-1}$) (рис. 2, *г*).

Проведенное изучение двух клинических наблюдений-антиподов одного и того же злокачественного новообразования, развивающегося из меланинообразующей ткани, позволило, несмотря на полное отсутствие пигмента в клетках и строме опухоли в одном случае, выявить ряд признаков, присущих обоим опухолям. Прежде всего, мы учитывали мнение классиков онкоморфологии

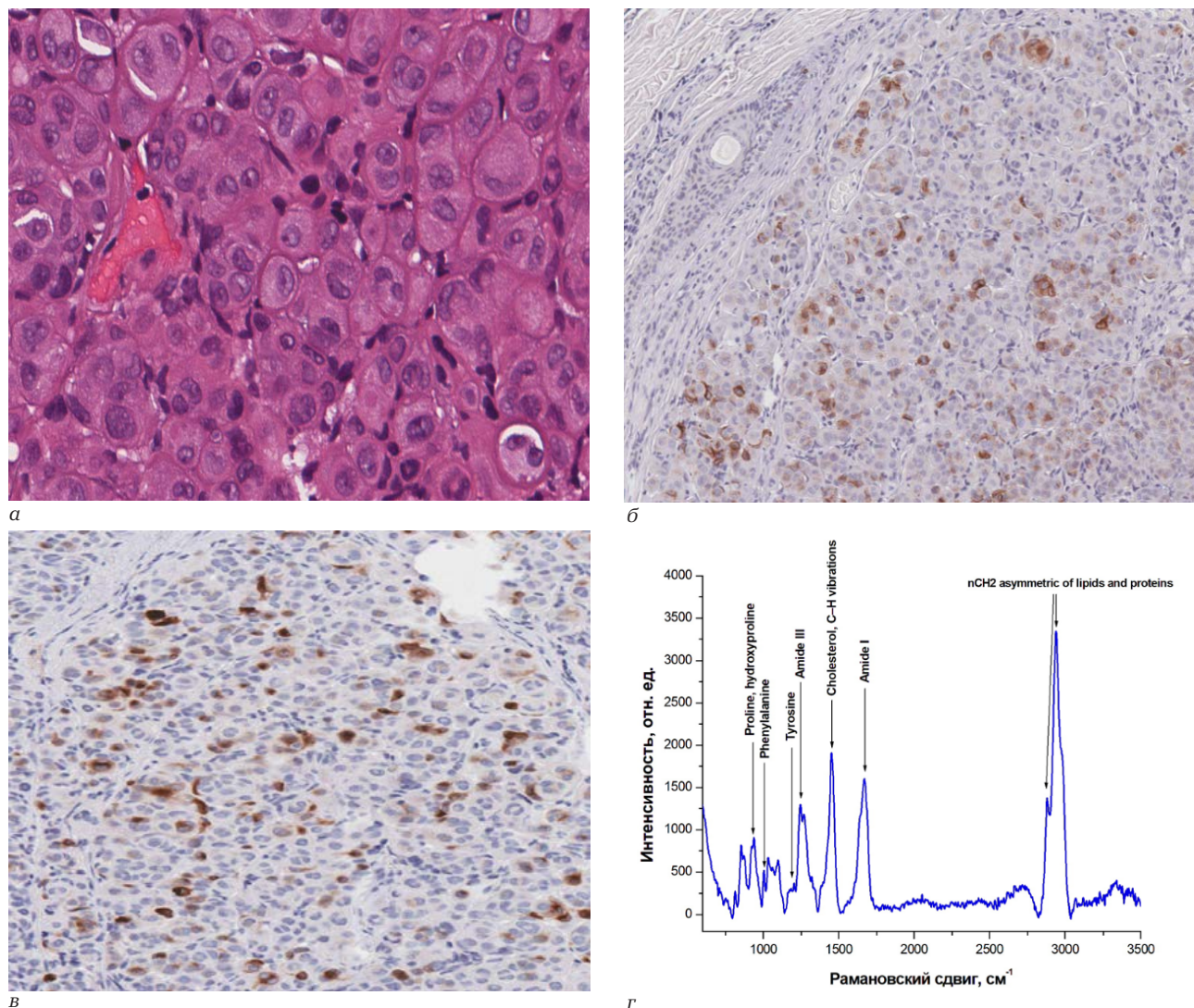


Рис. 2. Морфологическая иммуногистохимическая и спектроскопическая характеристика беспигментной меланомы кожи: а — опухоль представлена комплексами клеток эпителиоидного типа формирующими солидно альвеолярные структуры с участками митоза; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melan A; очаговая и местами распространенная экспрессия антител к опухолевой ткани, $\times 60$; в — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melanoma Marker (HMB45); очаговая и местами распространенная экспрессия антител к опухолевой ткани, $\times 60$; г — спектр образца беспигментной меланомы кожи; умеренные значения инициальной флуоресценции (1250 относительных единиц) и распределение интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина ($1003,8 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4 \text{ см}^{-1}$)

Fig. 2 Morphological immunohistochemical and spectroscopic characteristics of non-pigmented skin melanoma: a — the tumor is represented by complexes of epithelioid type cells forming solid alveolar structures with areas of mitosis; hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; б — immunohistochemical reaction with antibodies to Melan A; focal and locally widespread expression of antibodies to tumor tissue, $\times 60$; в — immunohistochemical reaction with antibodies to Melanoma Marker (HMB45); focal and locally widespread expression of antibodies to tumor tissue, $\times 60$; г — the spectrum of the amelanotic skin melanoma sample; moderate initial fluorescence values (1250 relative units) and the distribution of the intensity of molecular vibrations of phenylalanine (1003.8 cm^{-1}) and tyrosine (1172.4 cm^{-1})

[13, 14], указывавших на необходимость учитывать ряд характерных для большинства меланом морфологических признаков, независимо от количества и особенностей выявляемого пигмента при дифференциальном диагнозе между пигментной и беспигментной меланомами. К числу надежных морфологических признаков, присущих обоим типам меланом, по их мнению, следует отнести наличие альвеолярных и солидных структур, особенности ангио- и гистоархитектоники опухоли, характер клеточной составляющей новообразования, распределение хроматина в ядрах клеток меланомы, а также наличие выраженной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации вокруг опу-

холевых комплексов. Кроме того, в описываемых наблюдениях мы использовали как классический алгоритм диагностики меланом с различным содержанием пигмента, предписываемый клиническими рекомендациями «Меланомы кожи и слизистых оболочек», утвержденными Минздравом России в 2019 г. [5], так и комплекс прецизионных методов (ИГХ, молекулярно-генетическое исследование). Так, при оценке экспрессии антител в исследуемой опухолевой ткани с использованием антител к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein была выявлена их экспрессия в клетках и строме опухоли, и на этом основании в обоих случаях был установлен иммунофенотип, присущий

меланоме. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования в обоих наблюдениях была обнаружена мутация BRAF V600, что окончательно развеяло сомнения относительно гистогенеза новообразования. Спектроскопическое исследование образца классической пигментной меланомы выявило чрезвычайно низкие значения инициальной флуоресценции. На этом фоне были зарегистрированы наиболее интенсивные, значительно более высокие по сравнению с образцами кожи лиц с отсутствием кожной патологии и образцами беспигментной меланомы Рамановские пики прекурсоров меланина в спектральном диапазоне: $485 - 2980 \text{ см}^{-1}$. Пик 485 см^{-1} соответствовал молекулярным колебаниям триптофана, пик $1005,6 \text{ см}^{-1}$ был обусловлен молекулярными колебаниями фенилаланина, а пик $1162,4 \text{ см}^{-1}$ — тирозина. Спектры образцов кожи контрольной выборки (рис. 3) характеризовались значительно большими значениями инициальной флуоресценции (2000 относительных единиц), наличием дополнительных Рамановских пиков в спектральном диапазоне: $762 - 2980 \text{ см}^{-1}$, соответствовавших молекулярным колебаниям фенилаланина ($1045,1 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($862,8 \text{ см}^{-1}$).

Для подтверждения причин отсутствия пигмента в опухоли было проведено спектроскопическое исследование образца меланомы, которое выявило меньшие значения как инициальной комплексной флуоресценции аналитов биообъекта (1250 относительных единиц), так и минимальные показатели интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина ($1003,8 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4 \text{ см}^{-1}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные в статье данные, полученные в результате анализа материалов двух антиподов меланом (пигментной и беспигментной), безусловно, не призваны быть руководством к немедленному действию по коррекции парадигмы идентификации опухолей кожи и пересмотру комплекса устоявшихся диагностических аксиом.

Авторы, прежде всего, ставили своей целью привлечь внимание читательской аудитории на необходимость соблюдения установленного для диагностики меланом алгоритма независимо от количества и особенностей выявляемого пигмента. Применение прецизионных технологий диагностики меланомы позволило в обоих случаях выявить иммунофенотип и характерные для новообразования мутации (BRAF V600). Осуществленный на основании использования рамановской спектроскопии образцов обеих опухолей мультиплексный анализ полученных данных позволил идентифицировать в каждом образце биологического объекта одновременно значительное количество молекул различных аналитов. Отсутствие триптофана, а также дефицит тирозина и фенилаланина, являющихся прекурсорами меланина, ожидаемо явились прерогативой беспигментной

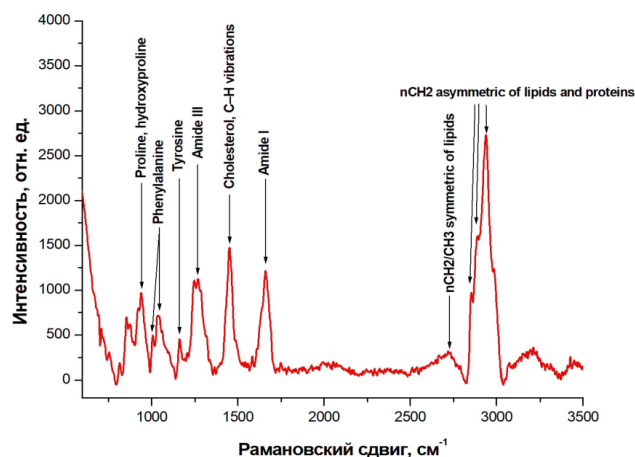


Рис. 3. Спектр образца кожи контрольной выборки; высокие значения инициальной флуоресценции (2000 относительных единиц) и распределение интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина ($1003,8 \text{ см}^{-1}$ и $1045,1 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4 \text{ см}^{-1}$)

Fig. 3. Spectrum of the control sample skin; high values of initial fluorescence (2000 relative units) and the distribution of the intensity of molecular vibrations of phenylalanine (1003.8 см^{-1} and 1045.1 см^{-1}) and tyrosine (1172.4 см^{-1})

меланомы. На этих двух наблюдениях авторам хотелось акцентировать внимание специалистов на высокой ценности и эффективности использования в диагностике меланом кожи информационных технологий. При этом под информационными технологиями понимаются не какие-то конкретные единичные диагностические манипуляции, а динамичная методология получения, обработки, осмысления и использования с диагностической целью полученной информации. Предшествующий опыт использования рамановской спектроскопии в диагностике опухолей различных локализаций, отсутствие каких бы то ни было противопоказаний, простота пробоподготовки позволяют предположить возможность и перспективность ее применения при идентификации новообразований кожной локализации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М., 2018. – 235 с.
2. Малишевская Н. П., Соколова А. В., Демидов Л. В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах // Медицинский совет. – 2018. – Т. 10. – С. 161–165.
3. Малишевская Н. П. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи // Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. – Курган: Зауралье, 2010. – С. 125–149.
4. Ostrowski S. M., Fisher D. E. Biology of melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 29–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.08.010.
5. Меланома кожи и слизистых оболочек: Клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 121 с.
6. Александров Н. С., Аврамова С. Т., Кириллов Ю. А. и др. Использование метода раман-флуоресцентной спектроскопии для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т. 4, № 24. – С. 59–65.
7. Zell D., Kim N., Olivero M., Elgart G. Early diagnosis of multiple primary amelanotichypomelanotic melanoma using dermoscopy // *Dermatol. Surg.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1254–1257.
8. Tchernev G., Temelkova I. Preputial melanoma // *Wien Med Wochenschr.* – 2021. – Vol. 171, № 1–2. – P. 41–42.
9. Anastassopoulou J., Kyriakidou M., Malesiou E. et al. Infrared and raman spectroscopic studies of molecular disorders in skin cancer // *In Vivo.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 567–572. DOI: 10.21873/invivo.11512.
10. Wang L. Nanoparticles for multiplex diagnostics and imaging // *Nanomedicine.* – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 413–426.
11. Полтавченко А. Г., Ерш А. В., Филатов П. В., Ушкаленко Н. Д. Мультиплексный ДОТ-иммуноанализ в диагностике инфекционных заболеваний. – Чебоксары: Издательский дом «Среда», 2022. – 225 с.
12. Олейникова Н. А., Харлова О. А., Данилова Н. В., Мальков П. Г. Мультиплексная флуоресцентная визуализация опухолеассоциированных фибробластов в колоректальном раке // *Архив патологии.* – 2022. – Т. 84, № 5. – С. 11–19.
13. Апатенко А. К. Мезенхимные и нейроэктодермальные опухоли и пороки развития кожи. – М.: Медицина, 1977. – 208 с.
14. Гольберт З. В. Состояние вопроса о морфологической классификации и прогностической ценности гисто-

логических критериев доброкачественности меланомы кожи // *Меланома кожи.* – М.: Медицина, 1972. – С. 41–46.

REFERENCES

1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M., 2018. 235 p. (In Russ.).
2. Malishevskaya N. P., Sokolova A. V., Demidov L. V. Current state of the incidence of skin melanoma in the Russian Federation and federal districts // *Medical advice.* 2018;10:161–165. (In Russ.).
3. Malishevskaya N. P. Errors in the clinical diagnosis of malignant neoplasms of the skin // *Malignant neoplasms of the skin: incidence, diagnostic errors, organization of early detection, prevention.* Kurgan: Trans-Urals, 2010. 125–149 p. (In Russ.).
4. Ostrowski S. M., Fisher D. E. Biology of melanoma // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2021;35(1):29–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.08.010.
5. Melanoma of the skin and mucous membranes: Clinical guidelines. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 121 p. (In Russ.).
6. Aleksandrov N. S., Avraamova S. T., Kirillov U. A. et al. Application of raman-fluorescence spectroscopy for diagnostics of clear cell renal cell carcinoma // *Clinical and experimental morphology.* 2017;4(24):59–65. (In Russ.).
7. Zell D., Kim N., Olivero M., Elgart G. Early diagnosis of multiple primary amelanotichypomelanotic melanoma using dermoscopy // *Dermatol. Surg.* 2008;34:1254–1257.
8. Tchernev G., Temelkova I. Preputial melanoma // *Wien Med Wochenschr.* 2021;171(1–2):41–42.
9. Anastassopoulou J., Kyriakidou M., Malesiou E. et al. Infrared and raman spectroscopic studies of molecular disorders in skin cancer // *In Vivo.* 2019;33(2):567–572. DOI: 10.21873/invivo.11512.
10. Wang L. Nanoparticles for multiplex diagnostics and imaging // *Nanomedicine.* 2006;1(4):413–426.
11. Poltavchenko A. G., Ersh A. V., Filatov P. V., Ushkalenko N. D. Multiplex DOT immunoassay in the diagnosis of infectious diseases. Cheboksary: Sreda Publishing House, 2022. 225 p. (In Russ.).
12. Oleynikova N. A., Kharlova O. A., Danilova N. V., Malkov P. G. Multiplex fluorescence imaging of tumor-associated fibroblasts in colorectal cancer // *Pathology archive.* 2022;84(5):11–19. (In Russ.).
13. Apatenko A. K. Mesenchymal and neuroectodermal tumors and skin malformations. M.: Medicine, 1977. 208 p. (In Russ.).
14. Golbert Z. V. The state of the issue about the morphological classification and prognostic value of histological criteria for the benignity of skin melanoma // *Skin melanoma.* M.: Medicine, 1972. 41–46 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Борисов Алексей Викторович, соискатель кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0002-6161-7456; **Чернов Игорь Алексеевич**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0002-6475-5731; **Родионов Владимир Эдуардович**, врач-патологоанатом, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-0842-4169; **Авдалян Ашот Меружанович**, доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), SPIN-код: 9890-8817, ORCID: 0000-0003-0842-41690000-0002-2229-1713; **Проценко Денис Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), SPIN-код: 1019-8216, ORCID: 0000-0002-5166-3280; **Ничипоров Андрей Ильич**, сотрудник, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), ORCID: 0009-0006-6895-5278; **Кукушкин Владимир Игоревич**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории неравновесных электронных процессов, Институт физики твердого тела имени Ю. А. Осипяна РАН (г. Черноголовка, Россия), WoS ResearcherID: P-4776-2015, Scopus AuthorID: 55866758000, ORCID: 0000-0001-6731-9508; **Кириллов Юрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории

клинической морфологии, «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия), профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0003-3555-0902.

Information about authors

Borisov Alexey V., Applicant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0002-6161-7456; **Chernov Igor A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0002-6475-5731; **Rodionov Vladimir E.**, Pathologist of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-0842-4169; **Avdalyan Ashot M.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathological Department of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), SPIN code: 9890-8817, ORCID: 0000-0002-2229-1713; **Protsenko Denis N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), SPIN-code: 1019-8216, ORCID: 0000-0002-5166-3280; **Nichiporov Andrey I.**, Employee of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), ORCID: 0009-0006-6895-5278; **Kukushkin Vladimir I.**, Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Senior Research Fellow of the Laboratory of Non-equilibrium Electronic Processes, Osipyan Institute of Solid State Physics RAS, (Chernogolovka, Russia), WoS ResearcherID: P-4776-2015, Scopus AuthorID: 55866758000, ORCID: 0000-0001-6731-9508; **Kirillov Yuri A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pathologist of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), Leading Research Fellow, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery» (Moscow, Russia), Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0003-3555-0902.