 © Авторы статьи / Authors of the article

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ/ANATOMIC PATHOLOGY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.5 EDN: JZSRAC

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНГИОГЕНЕЗА В СТРУКТУРАХ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА ПРИ МАЛИГНИЗАЦИИ

Научная статья

Рева И.В.[1], Скачков Д.П.[2], Челядина А.В.[3], Дровняк Я.А.[4], Будёхин Я.Э.[5], Тарасовская А.Д.[6], Мельяновская А.А.[7], Можилевская Е.С.[8], Рева Г.В.[9,] *, Ямамото Т.[10]

[1] ORCID : 0000-0002-3727-393X;
[2] ORCID : 0000-0002-3961-2202;
[3] ORCID : 0009-0000-7270-9965;
[4] ORCID : 0009-0009-0582-9372;
[5] ORCID : 0009-0006-7462-9487;
[6] ORCID : 0009-0009-4990-9155;
[7] ORCID : 0009-0004-3492-8613;
[8] ORCID : 0000-0002-1706-9472;
[9] ORCID : 0000-0001-6502-4271;
[10] ORCID : 0000-0003-0920-271X;
[1, 3, 8, 9] Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация
[1, 9] Инновационный научный центр университета Линьи, Линьи, Китай
[1, 9] ИМЕРК, Ниигата, Япония
[2, 4, 5, 6, 7] Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Российская Федерация
[10] Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, Япония

* Корреспондирующий автор (revagal[at]yandex.ru)

Предложена: 21.02.2026; Принята: 01.07.2026; Опубликована: 17.07.2026

Аннотация

Внутриглазные опухоли человека чаще являются злокачественными, деструктурирующими ткани глаза, которые при поздней диагностике ведут не только к утрате зрительных функций, но и к летальному исходу. В исследовании с помощью классического морфологического и иммуногистохимического методов изучен материал опухолей глаза человека, энуклеированных по поводу меланомы сосудистой оболочки и ретинобластомы. Авторами рассмотрены отличия ангиогенеза в структуре ретинобластомы, развивающейся из эмбриональных тканей, и меланомы сосудистой оболочки, источником развития которой являются меланоциты. После энуклеации поражённого опухолью глаза на всём протяжении жизни пациента сохраняется угроза рецидива и метастазирования опухоли, связанная с новообразованными сосудами. Выявленные морфологические отличия в структуре новообразованных сосудов внутриглазных опухолей позволили авторам сделать предположения о различных ключевых механизмах ангиогенеза и их исходах при малигнизации структур глаза человека. Установленные гистопатологические отличия в структуре опухолей, развивающихся из эмбриональных тканей и дефинитивных пигментных клеток, могут быть использованы для прогнозирования исхода малигнизации, а также для разработки консервативной таргетной терапии опухолей — в качестве ключевых мишеней для ингибирования образующихся сосудов.

Ключевые слова: глаз человека, меланома сосудистой оболочки, ретинобластома, ангиогенез, псаммозные тельца, розетки Флекснера-Винтерштайнера, периваскулярные псевдорозетки, малигнизация, прогноз.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANGIOGENESIS IN THE STRUCTURES OF THE HUMAN EYE IN CASE OF MALIGNANCY

Research article

Reva I.V.[1], Skachkov D.P.[2], Chelyadina A.V.[3], Drovnyak Y.A.[4], Budokhin Y.E.[5], Tarasovskaya A.D.[6], Melyanovskaya A.A.[7], Mozhilevskaya E.S.[8], Reva G.V.[9,] *, Yamamoto T.[10]

[1] ORCID : 0000-0002-3727-393X;
[2] ORCID : 0000-0002-3961-2202;
[3] ORCID : 0009-0000-7270-9965;
[4] ORCID : 0009-0009-0582-9372;
[5] ORCID : 0009-0006-7462-9487;
[6] ORCID : 0009-0009-4990-9155;
[7] ORCID : 0009-0004-3492-8613;
[8] ORCID : 0000-0002-1706-9472;
[9] ORCID : 0000-0001-6502-4271;
[10] ORCID : 0000-0003-0920-271X;
[1, 3, 8, 9] Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
[1, 9] Innovation research center, Linyi, China
[1, 9] IMERK, Niigata, Japan
[2, 4, 5, 6, 7] Amur State Medical Academy, Blagoveschensk, Russian Federation
[10] International Medical Research and Education Center, Niigata, Japan

 © Авторы статьи / Authors of the article

* Corresponding author (revagal[at]yandex.ru)

Suggested: 21.02.2026; Accepted: 01.07.2026; Published: 17.07.2026

Abstract

Human intraocular tumors are often malignant, destructive to ocular tissue, and, if diagnosed late, can lead not only to visual loss but also to death. In this study, classical morphological and immunohistochemical methods were used to examine tumor material from human eyes enucleated for choroidal melanoma and retinoblastoma. The authors examined differences in angiogenesis in the structure of retinoblastoma, which develops from embryonic tissue, and choroidal melanoma, which originates from melanocytes. After enucleation of the tumor-affected eye, the risk of tumor recurrence and metastasis associated with newly formed vessels remains throughout the patient's life. The identified morphological differences in the structure of newly formed vessels in intraocular tumors led the authors to hypothesize various key mechanisms of angiogenesis and their outcomes in the malignancy of human ocular structures. The established histopathological differences in the structure of tumors developing from embryonic tissues and definitive pigment cells can be used to predict the outcome of malignancy and to develop conservative targeted therapy for tumors to inhibit the formation of vessels as key targets.

Keywords: human eye, choroidal melanoma, retinoblastoma, angiogenesis, psammosis bodies, Flexner-Wintersteiner rosettes, perivascular pseudorosettes, malignancy, prognosis.

Введение

Актуальность. Внутриглазные опухоли — ретинобластома (РБ) и увеальная меланома (УМ) — являются одними из самых агрессивных злокачественных опухолей с высокими рисками утраты зрительных функций и метастазирования на фоне отсутствия эффективного патогенетически обоснованного лечения [1], [2], [3]. РБ составляет 95 % всех внутриглазных опухолей, 60 % из которых являются ненаследственными [4], [5], [6]. Tuncer S., Peksayar G., Kebudi R. (2009) и Peng Z., Hu Q., Chen X. (2025) свидетельствуют, что в зависимости от локализации опухолей их дифференциальная диагностика может быть затруднена, как и возможность проведения биопсии [7], [8]. Однако определение стадии и патологической прогностической стадирующей группы должно быть обязанностью не только патологоанатома, но и входить в компетенцию лечащего врача [9]. Толерантность к лучевой и химиотерапии на фоне отсутствия данных об этиологии малигнизации и недостаточных сведений по её патогенезу ставят проблему внутриглазных опухолей в авангард по актуальности в офтальмопатологии и диктует поиск ключевых мишеней для таргетного лечения меланомы и ретинобластомы. Обратив внимание на отличия в инвазивности опухолевых клеток, Kant N., Jayaraj P., Sen S. (2023) в исследовании на модели цыплёнка, использовав образцы первичных опухолей глаза человека вместо клеточных линий ретинобластомы (РБ) и увеальной меланомы (УМ), смогли получить реальное представление о росте опухолей благодаря сохранению морфологии и гетерогенности малигнизирующихся клеток [10]. Авторы установили значительные отличия васкуляризации и инвазии моделей РБ и УМ: при УМ они визуализировались в виде пигментированных узелков, а при инвазии РБ характеризовались особенностями локализации синаптофизина — маркера нейрональных клеток, подтвердившего наличие инвазивных клеток ретинобластомы. Анализ данных по экспрессии Ki-67 показал меньшую степень инвазии РБ в сравнении с клетками увеальной меланомы. Alkatan H. M., AlQahtani F. S., Maktabi A. M. (2020) считают, что наиболее ценными являются исследования на материале энуклеированных глаз с РБ, так как они могут дать реальные представления о механизмах патогенеза РБ [11]. Яровой А. А., Ушакова Т. Л., Голубева О. В. (2020) на примере одного пациента с ретинобластомой показали нецелесообразность сохранения глаза, так как после длительного многокомпонентного лечения в глазу пациента развилось фатальное осложнение в виде вторичной опухоли в зоне облучения, давшей метастазы и закончившейся летальным исходом [12]. По мнению Honavar S. G. (2001), в 92 % наблюдений в тканях энуклеированных глаз выявляются живые опухолевые клетки, что обусловливает высокую частоту неудач при удалении гемофтальма из полости СТ и ставит под сомнение возможность сохранения глаза [13]. По данным Hou X., Rokohl A. C., Li X. (2024), Ziogas D. C., Foteinou D., Theocharopoulos C. (2025), несмотря на улучшение местного контроля над опухолями глаза, примерно у 50 % пациентов в течение 15 лет развивается метастатическое заболевание, при этом медиана выживаемости составляет менее одного года [14], [15]. Решение вопросов особенностей патогенеза различных по происхождению внутриглазных опухолей должны сыграть решающую роль в разработке стратегии их лечения. Патогенетически значимым для малигнизации является опосредованный CD63 перенос гипоксического лактата из экзосом, что создаёт критически иммуносупрессивную микросреду при опухолях глаза. Одной из причин отсутствия патогенетически обоснованного лечения Kashyap S., Meel R., Singh L., Singh M. (2017) считают несвоевременную диагностику и высокую васкуляризацию внутриглазных опухолей [16]. Морфология опухолей отражает функциональные и патогенетические особенности и, соответственно, требует определенных особых терапевтических воздействий на сигнальные пути и ключевые мишени при РБ и УМ, которые на современном этапе практически идентичны.

В связи с возникшими сомнениями о роли «двухударной» гипотезы A. G. Knudson (1971) и существовании единого механизма возникновения наследственной и спорадической форм ретинобластомы, связанного с утратой или инактивацией обоих аллелей гена RB1, с выявлением новых геномных поломок, значимых в развитии ретинобластомы, особую значимость приобретает изучение патоморфологических особенностей опухолей, отражающих функциональные нарушения в структуре тканей глаза [17]. Данные Polski A., Xu L., Prabakar R. K., Gai X. с соавторами (2020) не подтверждают теорию о существовании специфических молекулярных или геномных подтипов наследственной и ненаследственной ретинобластомы. Скорее, распространенность геномных изменений при ретинобластоме тесно связана с возрастом пациента на момент постановки диагноза [18].

Патогенетически обоснованное лечение зависит от правильности представлений о патогенезе опухолей. Установление отличий в механизмах васкуляризации опухолей может служить ключом не только для понимания

 © Авторы статьи / Authors of the article

особенностей патогенеза малигнизации в структурах глаза, но и открыть новые перспективы в разработке патогенетически обоснованной консервативной терапии малигнизации не только в структурах органа зрения. Учитывая, что отличия ангиогенеза при ретинобластоме и увеальной меланоме практически не изучены, нами определено направление исследования для решения этого вопроса.

Цель. Установить особенности васкуляризации ретинобластомы как опухоли эмбрионального происхождения и увеальной меланомы, развивающейся из дефинитивных меланоцитов.

Задача. Расширить спектр представлений о патогенезе ретинобластомы и увеальной меланомы.

Материалы и методы исследования

В исследование включён материал — 27 энуклеированных по клиническим показаниям глаз пациентов с увеальной меланомой и один глаз мальчика 9 лет с ретинобластомой на стадии cT4cNx в соответствии с Международной системой стадирования ретинобластомы (IRSS) и на стадии cT2b по Международной классификации TNM для ретинобластомы в 8-й редакции. В качестве контроля использованы 6 трупных глаз (3 мужских и 3 женских), взятых из архива Рева Г. В. Распределение материала по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов, участвующих в исследовании по возрасту и полу

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.5.1

Возрастная группа	Контрольная группа		Группа пациентов с опухолями	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1 группа 20- 40 лет	-	1	1	-
2 группа 41-50 лет	1	1	3	-
3 группа 51-60 лет	1	1	5	4
4 группа 61- 70 лет	1	-	-	6
5 группа 71- 80 лет	-	-	3	2
6 группа 81-90 лет	-	-	1	2
Всего:	3	3	13	14
Общее количество:	6		27	

Примечание: указаны абсолютные числа

Стратегия лечения обсуждалась с онкологами. Диагностику всех опухолей и стратегию хирургического лечения разрабатывали самостоятельно. Все новообразования подвергали обязательному гистологическому исследованию.

Из материала биоптатов изготовили срезы толщиной 3 мкм, которые затем окрасили классическим методом с применением гематоксилина и эозина, а также методом иммуногистохимии для выявления локализации позитивных клеток, экспрессирующих Ki67, VEGF, CD68, CD34, CD163 — по протоколам поставщиков реактивов с использованием оборудования лаборатории IMERC (Ниигата, Япония). Пролиферативную активность Ki-67 оценивали как процент ядер опухолевых клеток, окрашенных антителами. Опухоль считали положительной при окрашивании более 10% ядер с учётом пятибалльной системы. Относительное число CD68-иммунопозитивных клеток представили как отношение их количества к общему числу клеток в исследуемой популяции, выраженное в процентах. Статистический анализ выполнен с учётом руководства по морфометрии в медицине Г. Г. Автандилова (1990) [19]. VEGF-позитивность оценивалась по следующим критериям: 0 — негативное окрашивание; 1 — слабая интенсивность: 2 — умеренная: 3 — сильная. Анализ срезов выполнен на микроскопе Olympus (Япония) и цифровой камере PDx25.

Результаты анализа

Установлено, что опухоль в сосудистой оболочке характеризовалась изменением уровня пигментации радужной оболочки и цилиарных отростков, а также практически полным исчезновением пигментных клеток вокруг кровеносных сосудов в увеальной строме (рисунок 1 а, б, в). В строме и в окружении сосудов идентифицируются Ki67-позитивные клетки, а также клетки, экспрессирующие CD68-маркер, — с преимущественной локализацией в просвете сосудов (рисунок 1 г, д).

 © Авторы статьи / Authors of the article

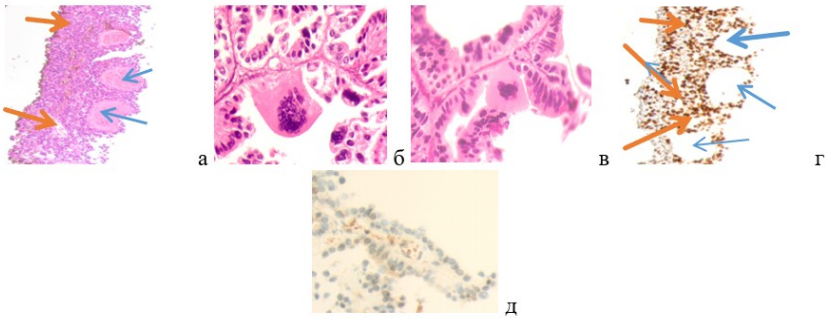

Рисунок 1 - Глаз человека, увеальная меланома:
а – окраска гематоксилином и эозином, увеличение х100; б, в – окраска гематоксилином и эозином, увеличение х400; г – иммуногистохимия на выявление локализации экспрессии Ki67, увеличение х100; д – иммуногистохимия на выявление локализации экспрессии CD68, увеличение х200
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.5.2

Примечание: синие стрелки указывают на широкие капилляры под цилиарным эпителием, оранжевые стрелки указывают на новообразованные сосуды в строме цилиарного тела

Установлено, что в зоне малигнизации 90 % клеток (5 баллов) проявляют экспрессию Ki67, что подтверждает основной диагноз ретинобластомы и увеальной меланомы ($p<0,01$). Экспрессия CD68 идентифицируется как в просвете тонкостенных капилляров под эпителием отростков цилиарного тела, так и в окружающей их паренхиме. Наличие макрофагов в строме и на поверхности цилиарных отростков глаза при увеальной меланоме можно объяснить их проангиогенным действием: согласно работам Sunderkötter C., Steinbrink K., Goebeler M. (1994), им присуща VEGF-секреторная активность [20]. Установлено, что макрофаги играют ключевую роль в воспалительном и опухолевом ангиогенезе. Их значимость обусловлена повсеместным присутствием в нормальных и особенно в воспалённых тканях, способностью активироваться в ответ на соответствующие стимулы, а также их набором секреторных продуктов. Высвобождая протеазы, факторы роста (bFGF, GM-CSF, TGF-альфа, IGF-I, PDGF, VEGF/VPF, TGF-бета) и другие монокины (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-альфа, субстанция P, простагландины, интерфероны, тромбоспондин), активированные макрофаги способны влиять на каждую фазу ангиогенного процесса — в том числе на изменения локального внеклеточного матрикса, индукцию миграции или пролиферации эндотелиальных клеток, а также на ингибирование роста сосудов с образованием дифференцированных капилляров.

В сравнении с контролем, который отражает упорядоченную развитую сеть широких капилляров, при малигнизации развивается хаотичная, неупорядоченная сеть широких функционально незрелых капилляров с высокой экспрессией проангиогенного фактора VEGF — по шкале критериев равной трём. Снижение плотности сосудов на уровне хориокапилляров по мере роста опухоли (в сравнении со здоровыми глазами) достоверно отмечается как в поверхностном, так и в глубоком капиллярных сплетениях — за счёт увеличения диаметра капилляров ($p<0,05$).

Анализ материала показал, что скорость развития опухоли у пациентов различается, а сроки нарушения зрительных функций с момента постановки диагноза имеют временные различия. Высокоангиогенным меланомам присуща склонность к метастазированию и быстрому росту. При таком типе ангиогенеза происходит более активное, агрессивное образование новых сосудов — с тонкими стенками, состоящими из одного слоя эндотелиоцитов, с отсутствием перицитов и адвентициального окружения. Функциональная незрелость стенки и высокая проницаемость новообразованных кровеносных сосудов обеспечивают раннее метастазирование и распространение опухолевых клеток в другие структуры глаза. При ретинобластоме у детей пяти и более лет, как и в нашем случае (мальчик 9 лет), малигнизация клеток ретиномы сопровождается медленным процессом снижения зрительных функций, поздней диагностикой патологического процесса, отсутствием метастазирования в висцеральные органы и осложнениями, связанными с инвазией опухоли в область зрительного нерва. При этом отмечается позднее прорастание сосудов в прозрачные среды глаза — не только в стекловидное тело, но и в переднюю камеру глаза.

Прорастание кровеносных сосудов при увеальной меланоме в стекловидное тело наблюдается на поздних стадиях развития опухоли и сопровождается образованием псаммозных телец. По нашим данным, они представляют собой облитерированные отложения кальция в просветах сосудов — это адаптационный и защитный ответ на опухолевую инвазию. При инвазивном росте ретинобластомы и формировании сосудов в стекловидном теле глаза, по нашим данным, происходит образование псевдозеток: в их центральной части располагается просвет кровеносного сосуда, а вокруг, в виде муфт, — многочисленные пролиферирующие клетки опухоли (рисунок 2).

 © Авторы статьи / Authors of the article

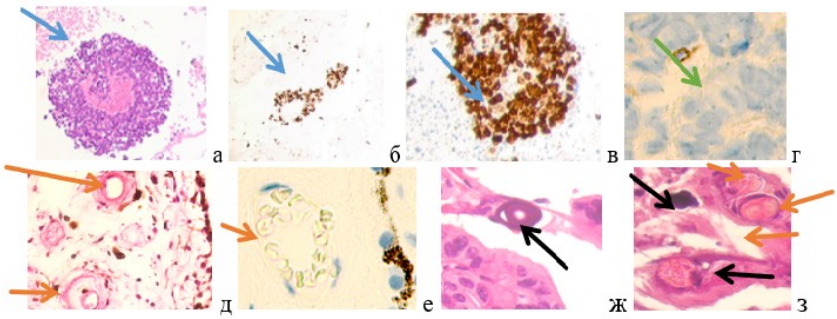

Рисунок 2 - Внутриглазные опухоли:
а – ретинобластома, окраска гематоксилином и эозином, увеличение х100; б, в – ретинобластома, иммуногистохимия на выявление локализации экспрессии Ki67, увеличение х100; г – ретинобластома, иммуногистохимия на выявление локализации экспрессии CD68 в структуре розеток, увеличение х400; д – увеальная меланома, кровеносные сосуды в строме отростка цилиарного тела, увеличение х200; е – увеальная меланома, иммуногистохимия на выявление экспрессии VEGFa — отрицательная реакция; ж, з – увеальная меланома, псаммомные тельца в отросках цилиарного тела и собственно хориоидеи, окраска гематоксилином и эозином, увеличение х100
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.5.3

Примечание: чёрными стрелками указаны псаммомные тельца в отросках цилиарного тела и собственно хориоидеи, синими стрелками указаны периваскулярные муфты, зелёной стрелкой указаны истинные розетки Флекснера-Винтерштейнера

При клинически запущенной ретинобластоме наблюдается интенсивный рост кровеносных сосудов в прозрачные среды глаза — включая переднюю и заднюю камеры, стекловидное тело. Рост кровеносных сосудов в прозрачные среды глаза также происходит при увеальных меланомах, но в более короткие сроки. Образование широких капилляров, в просвете которых располагаются не 3–5 эритроцитов, как в норме, а более 10–15 (рисунок 2 е), также характерно для малигнизации при увеальной меланоме.

Kewitz-Hempel S., Windisch N., Hause G. (2024) предложили новый путь межклеточной коммуникации, посредством которого клетки меланомы контролируют трансформацию ОАФ за счет переносимых внеклеточными везикулами (ВВ) микроРНК. Авторами установлено, что ВВ, полученные из клеток меланомы, способны транспортировать miR-92b-3p в клетки НФ, и что его накопление коррелирует с образованием фибробластов, ассоциированных с раком (АОФ). Это было продемонстрировано усилением экспрессии генов-маркеров АОФ, а также увеличением пролиферации и миграции [21].

Получены характеристики ретинобластомы (РБ) в глазных яблоках с клинически запущенной РБ, которые могут быть соотнесены с факторами высокого риска — включая дифференцировку опухоли, характер роста и очаговость. При этом в структуре розеток Флекснера-Винтерштейнера окружающие центральную часть опухолевые клетки проявляют высокую VEGF-положительную экспрессию (интенсивность окрашивания) (рисунок 3).

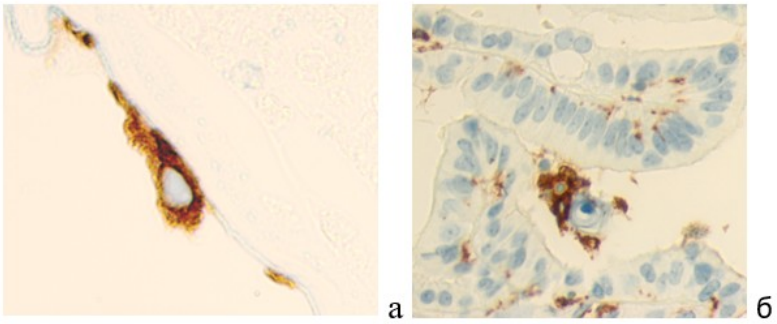

Рисунок 3 - Глаз мальчика 9 лет. Ретинобластома. Иммуногистохимия на выявление локализации VEGFa с докрашиванием гематоксилином:
а – в стекловидном теле; б – в структуре опухоли
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.5.4

Примечание: микрофото, увеличение х400

Наличие признаков дифференцировки в направлении образования фоторецепторных клеток, слой которых в норме не имеет сосудов и обеспечен ликворной трофикой, а также создание условий для формирования кровеносных сосудов

 © Авторы статьи / Authors of the article

является важным фактором патогенетического риска малигнизации. Высокая экспрессия VEGFa в опухолевых клетках связана не только с индуцированием ангиогенеза, но и с усилением проницаемости гематотканевого барьера. Pati S., Khakoo A. Y., Zhao J. с соавторами (2011) считают, что нарушение эндотелиального барьера при патологических состояниях часто приводит к неконтролируемому воспалению и повреждению тканей [22]. Важным компонентом этого барьера являются адгезивные контакты, которые ограничивают парацеллюлярную проницаемость. Трансмембранный белок сосудистый эндотелиальный (VE)-кадгерин и его цитоплазматический партнер β-катенин являются основными компонентами функциональных адгезивных контактов. Появление и пролиферация опухолевых клеток, как и стволовых клеток (МСК), значительно снижают проницаемость эндотелия — в том числе после воздействия фактора роста эндотелия сосудов, мощного агента, повышающего проницаемость барьера. Bolden C. T., Olson S. D., Cox C. S. (2022) считают, что повышенная проницаемость микрососудов приводит к тяжелой дисфункции нейральных структур [23].

Отмечается отсутствие пигментного окружения кровеносных сосудов не только при увеальной меланоме, но и в строме хориоидеи при ретинобластоме. Идентифицируется большое количество эритроцитов с патологически изменённой формой (пойкилоцитоз) в сочетании с анизоцитозом (изменением размеров эритроцитов), а также лейкоциты в просвете сосудов. Пигментные клетки имеют ядра неправильной формы с выростами кариолеммы. Цитоплазма базальной части клеток заполнена гранулами; ядро смещено в апикальную часть и граничит с базальной мембраной. К люминальной части базальной мембраны прилежит плоский эндотелий, а в расщеплениях отсутствуют перициты (рисунок 4).

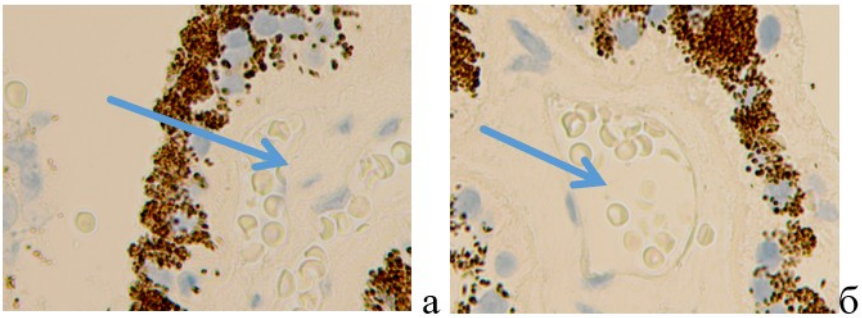

Рисунок 4 - Глаз мальчика 9 лет. Ретинобластома. Вокруг стромальных сосудов хориоидеи отсутствует пигментное окружение. Иммуногистохимия на выявление локализации VEGFa с докрашиванием гематоксилином. Отсутствие экспрессии VEGFa

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.5.5

Примечание: синими стрелками указан просвет сосудов, микрофото, увеличение х400

Наблюдаются пойкилоцитоз и анизоцитоз эритроцитов в просвете кровеносного сосуда. Беспигментный эпителий представлен единичными клетками, практически отсутствует на поверхности цилиарных отростков. Характерное строение тонкостенных сосудов, по данным Welch-Reardon K. M., Wu N., Hughes C. C. (2015) и Clere N., Renault S., Corre I. (2020), свидетельствует о склонности к повышенной проницаемости сосудистой стенки [24], [25]. Однако Zhao Y., Ting K. K., Coleman P. (2021) считают, что при этом опухолевая сосудистая сеть может препятствовать миграции лейкоцитов, влияя на каждый этап процесса их привлечения, — что в конечном итоге приводит к формированию иммунорезистентного микроокружения [26]. Нами отмечено, что в субретинальное пространство прорастают кровеносные капилляры, выстланные эндотелием, с просветом, заполненным эритроцитами преимущественно пристеночной локализации. Это, в соответствии с данными Huang D., Xiong S., Xiao Y. и соавторов (2024) [27], говорит о большей скорости их миграции внутри кровотока и адаптации к гипоксии, а также о противодействии процессу маргинализации циркулирующих опухолевых клеток для сдерживания их метастазирования.

Заключение

Установлены отличия механизмов патогенеза ретинобластомы и увеальной меланомы; в развитии внутриглазных опухолей выявлены особенности патологической неоваскуляризации. В зависимости от характера ангиогенеза, меланомы хориоидеи могут быть двух типов. Для первого типа меланом характерен невусоподобный характер ангиогенеза. Особенности в таких случаях заключаются в упорядоченном и менее агрессивном развитии новых сосудов, ограниченной склонности к метастазированию, более высокой медиане выживаемости и большей продолжительности высокого качества жизни пациента. Второй тип соответствует высокой скорости неоваскуляризации, более агрессивному течению меланомы, необходимости ранней энуклеации и низкой медиане выживаемости. При росте опухолей специфической критической точкой является переход от аваскулярной к сосудистой фазе. Развив собственную сосудистую сеть, новообразование способно инвазироваться как in situ, так и в отдаленных местах с формированием метастазов — поскольку собственная сосудистая сеть позволяет его клеткам проникать в сосудистое русло и колонизировать другие оболочки глаза. Ангиогенез опухоли в основном зависит от высвобождения опухолевыми клетками факторов индукции роста эндотелия — специфичных для эндотелиальных клеток и способных стимулировать рост кровеносных сосудов для трофического обеспечения малигнизирующихся

 © Авторы статьи / Authors of the article

клеток. Смена ликворного обеспечения клеток, вступивших в дифференцировку, на гематогенную трофику является фактором риска для нарушения дифференцировки и малигнизации в структуре формирующихся оболочек глаза человека. По нашим и литературным данным, клетки, секретирующие факторы роста эндотелия при ретинобластоме, идентифицируются в составе телец Флекснера-Винтерштейнера и в стекловидном теле; при увеальной меланоме VEGF-позитивными клетками являются макрофаги в хориоидее. Отличия в ангиогенезе при ретинобластоме и увеальных меланомах отличается также тем, что опухоль сетчатки сопровождается васкуляризацией стекловидного тела. При увеальной меланоме ангиогенез длительное время ограничивается паренхимой сосудистой оболочки с формированием хаотичной, неупорядоченной сети капилляров.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Интраокулярная ретинобластома : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России : [сайт]. — 2020. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/71_1 (дата обращения: 05.02.2025).

2. Murphree L.A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification / L.A. Murphree // Ophthalmology Clinics of North America. — 2005. — Vol. 18, № 1. — P. 41–53. — DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.

3. Shields C.L. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success / C.L. Shields, A. Mashayekhi, A.K. Au [et al.] // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, № 12. — P. 2276–2280. — DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.

4. Vasalaki M. Ocular oncology: advances in retinoblastoma, uveal melanoma and conjunctival melanoma / M. Vasalaki, I.D. Fabian, M.A. Reddy [et al.] // Br. Med. Bull. — 2017. — Vol. 121, № 1. — P. 107–119. — DOI: 10.1093/bmb/ldw053.

5. Berry J.L. Aqueous Humor Liquid Biopsy as a Companion Diagnostic for Retinoblastoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Options: Five Years of Progress / J.L. Berry, S. Pike, R. Shah [et al.] // American Journal of Ophthalmology. — 2024. — Vol. 263. — P. 188–205. — DOI: 10.1016/j.ajo.2023.11.020.

6. Кулева С.А. Ретинобластома: клиника, диагностика и лечение : учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / С.А. Кулева, С.В. Иванова, Н.Н. Садовникова [и др.]. — Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2019. — 62 с.

7. Tuncer S. Multiple anterior and posterior chamber pseudocysts in a 12-year-old boy with diffuse infiltrating retinoblastoma / S. Tuncer, G. Peksayar, R. Kebudi [et al.] // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. — 2009. — Vol. 46, № 5. — P. 312–316. — DOI: 10.3928/01913913-20090903-11.

8. Peng Z. Global research landscape of retinoblastoma biomarkers: a multidisciplinary bibliometric analysis based on multiple databases (2005–2025) / Z. Peng, Q. Hu, X. Chen // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. — 2025. — Vol. 151, № 8. — P. 231. — DOI: 10.1007/s00432-025-06279-7.

9. Dong L. Hypoxia-induced immunosuppression in uveal melanoma is mediated by CD63+ exosomes delivering lactate to reprogram immune cells / L. Dong, S. Zheng, Y. Feng // Frontiers in Molecular Biosciences. — 2026. — Vol. 12. — DOI: 10.3389/fmolb.2025.1743009.

10. Kant N. Establishment of patient-derived xenografts of retinoblastoma and choroidal melanoma on the avian chorioallantoic membrane / N. Kant, P. Jayaraj, S. Sen [et al.] // Indian Journal of Ophthalmology. — 2023. — Vol. 71, № 3. — P. 977–982. — DOI: 10.4103/ijo.IJO_1494_22.

11. Alkatan H.M. Enucleated globes with advanced retinoblastoma: correlation of histopathological features and reclassification of tumors according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) / H.M. Alkatan, F.S. AlQahtani, A.M. Maktabi // International Ophthalmology. — 2020. — Vol. 40, № 7. — P. 1739–1747. — DOI: 10.1007/s10792-020-01342-3.

12. Яровой А.А. Ретинобластома: история одного пациента / А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, О.В. Голубева [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2020. — Т. 7, № 2. — С. 134–139. — DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-134-9.

13. Honavar S.G. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma / S.G. Honavar // Archives of Ophthalmology. — 2001. — Vol. 119, № 11. — P. 1613-1621. — DOI: 10.1001/archopht.119.11.1613.

14. Hou X. Global incidence and prevalence in uveal melanoma / X. Hou, A.C. Rokohl, X. Li [et al.] // Advances in Ophthalmology Practice and Research. — 2024. — Vol. 4, № 4. — P. 226–232. — DOI: 10.1016/j.aopr.2024.10.001.

15. Ziogas D.C. State-of-the-art in Metastatic Uveal Melanoma Treatment: A 2025 Update : How to treat Metastatic Uveal Melanoma in 2025 / D.C. Ziogas, D. Foteinou, C. Theocharopoulos [et al.] // Current Oncology Reports. — 2025. — Vol. 27, № 7. — P. 803–821. — DOI: 10.1007/s11912-025-01684-0.

16. Kashyap S. Uveal melanoma / S. Kashyap, R. Meel, L. Singh [et al.] // Seminars in Diagnostic Pathology. — 2016. — Vol. 33, № 3. — P. 141–147. — DOI: 10.1053/j.semdp.2015.10.005.

17. Hino O. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex / O. Hino, T. Kobayashi // Cancer Science. — 2017. — Vol. 108, № 1. — P. 5–11. — DOI: 10.1111/cas.13116.

18. Polski A. Variability in retinoblastoma genome stability is driven by age and not heritability / A. Polski, L. Xu, R.K. Prabakar [et al.] // Genes, Chromosomes and Cancer. — 2020. — Vol. 59, № 10. — P. 584–590. — DOI: 10.1002/gcc.22859.

19. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г.Г. Автандилов. — Москва : Медицина, 1990. — 384 с.

20. Sunderkötter C. Macrophages and angiogenesis / C. Sunderkötter, K. Steinbrink, M. Goebeler [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. — 1994. — Vol. 55, № 3. — P. 410–422. — DOI: 10.1002/jlb.55.3.410.

21. Kewitz-Hempel S. Extracellular vesicles derived from melanoma cells induce carcinoma-associated fibroblasts via miR-92b-3p mediated downregulation of PTEN / S. Kewitz-Hempel, N. Windisch, G. Hause [et al.] // Journal of extracellular vesicles. — 2024. — Vol. 13, № 9. — DOI: 10.1002/jev2.12509.

22. Pati S. Human mesenchymal stem cells inhibit vascular permeability by modulating vascular endothelial cadherin/β-catenin signaling / S. Pati, A.Y. Khakoo, J. Zhao [et al.] // Stem Cells and Development. — 2011. — Vol. 20, № 1. — P. 89–101. — DOI: 10.1089/scd.2010.0013.

23. Bolden C.T. A decade of blood-brain barrier permeability assays: Revisiting old traumatic brain injury rat data for new insights and experimental design / C.T. Bolden, S.D. Olson, C.S. Cox Jr. // Microvascular Research. — 2023. — Vol. 145. — DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104453.

24. Welch-Reardon K.M. A role for partial endothelial-mesenchymal transitions in angiogenesis? / K.M. Welch-Reardon, N. Wu, C.C. Hughes // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 303–308. — DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303220.

25. Clere N. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer / N. Clere, S. Renault, I. Corre // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2020. — Vol. 8. — P. 747. — DOI: 10.3389/fcell.2020.00747.

26. Zhao Y. The Tumour Vasculature as a Target to Modulate Leucocyte Trafficking / Y. Zhao, K.K. Ting, P. Coleman [et al.] // Cancers (Basel). — 2021. — Vol. 13, № 7. — P. 1724. — DOI: 10.3390/cancers13071724.

27. 黄冬梅, 熊思恒, 肖媛, 王金阳, 崔国民. 直式叶轮几何参数对离心式血泵流动及溶血性能影响的数值研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2024, 41(3): 577-583. DOI: 10.7507/1001-5515.202311015.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Intraokulyarnaya retinoblastoma : klinicheskie rekomendatsii [Intraocular retinoblastoma : clinical guidelines] // Rubrikator klinicheskikh rekomendatsiy Minzdrava Rossii [Rubricator of Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health] : [website]. — 2020. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/71_1 (accessed: 05.02.2025). [in Russian]

2. Murphree L.A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification / L.A. Murphree // Ophthalmology Clinics of North America. — 2005. — Vol. 18, № 1. — P. 41–53. — DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.

3. Shields C.L. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success / C.L. Shields, A. Mashayekhi, A.K. Au [et al.] // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, № 12. — P. 2276–2280. — DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.

4. Vasalaki M. Ocular oncology: advances in retinoblastoma, uveal melanoma and conjunctival melanoma / M. Vasalaki, I.D. Fabian, M.A. Reddy [et al.] // Br. Med. Bull. — 2017. — Vol. 121, № 1. — P. 107–119. — DOI: 10.1093/bmb/ldw053.

5. Berry J.L. Aqueous Humor Liquid Biopsy as a Companion Diagnostic for Retinoblastoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Options: Five Years of Progress / J.L. Berry, S. Pike, R. Shah [et al.] // American Journal of Ophthalmology. — 2024. — Vol. 263. — P. 188–205. — DOI: 10.1016/j.ajo.2023.11.020.

6. Kuleva S.A. Retinoblastoma: klinika, diagnostika i lechenie : uchebnoe posobie dlya obuchayushchikhsya v sisteme vysshego i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya [Retinoblastoma: clinical presentation, diagnostics, and treatment : a textbook for students in the system of higher and additional professional education] / S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, N.N. Sadovnikova [et al.]. — Saint Petersburg : NMITs onkologii im. N.N. Petrova, 2019. — 62 p. [in Russian]

7. Tuncer S. Multiple anterior and posterior chamber pseudocysts in a 12-year-old boy with diffuse infiltrating retinoblastoma / S. Tuncer, G. Peksayar, R. Kebudi [et al.] // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. — 2009. — Vol. 46, № 5. — P. 312–316. — DOI: 10.3928/01913913-20090903-11.

8. Peng Z. Global research landscape of retinoblastoma biomarkers: a multidisciplinary bibliometric analysis based on multiple databases (2005–2025) / Z. Peng, Q. Hu, X. Chen // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. — 2025. — Vol. 151, № 8. — P. 231. — DOI: 10.1007/s00432-025-06279-7.

9. Dong L. Hypoxia-induced immunosuppression in uveal melanoma is mediated by CD63+ exosomes delivering lactate to reprogram immune cells / L. Dong, S. Zheng, Y. Feng // Frontiers in Molecular Biosciences. — 2026. — Vol. 12. — DOI: 10.3389/fmolb.2025.1743009.

10. Kant N. Establishment of patient-derived xenografts of retinoblastoma and choroidal melanoma on the avian chorioallantoic membrane / N. Kant, P. Jayaraj, S. Sen [et al.] // Indian Journal of Ophthalmology. — 2023. — Vol. 71, № 3. — P. 977–982. — DOI: 10.4103/ijo.IJO_1494_22.

11. Alkatan H.M. Enucleated globes with advanced retinoblastoma: correlation of histopathological features and reclassification of tumors according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) / H.M. Alkatan, F.S. AlQahtani, A.M. Maktabi // International Ophthalmology. — 2020. — Vol. 40, № 7. — P. 1739–1747. — DOI: 10.1007/s10792-020-01342-3.

12. Yarovoy A.A. Retinoblastoma: istoriya odnogo patsienta [Retinoblastoma: the story of one patient] / A.A. Yarovoy, T.L. Ushakova, O.V. Golubeva [et al.] // Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology]. — 2020. — Vol. 7, № 2. — P. 134–139. — DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-134-9. [in Russian]

 © Авторы статьи / Authors of the article

13. Honavar S.G. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma / S.G. Honavar // Archives of Ophthalmology. — 2001. — Vol. 119, № 11. — P. 1613-1621. — DOI: 10.1001/archopht.119.11.1613.

14. Hou X. Global incidence and prevalence in uveal melanoma / X. Hou, A.C. Rokohl, X. Li [et al.] // Advances in Ophthalmology Practice and Research. — 2024. — Vol. 4, № 4. — P. 226–232. — DOI: 10.1016/j.aopr.2024.10.001.

15. Ziogas D.C. State-of-the-art in Metastatic Uveal Melanoma Treatment: A 2025 Update : How to treat Metastatic Uveal Melanoma in 2025 / D.C. Ziogas, D. Foteinou, C. Theocharopoulos [et al.] // Current Oncology Reports. — 2025. — Vol. 27, № 7. — P. 803–821. — DOI: 10.1007/s11912-025-01684-0.

16. Kashyap S. Uveal melanoma / S. Kashyap, R. Meel, L. Singh [et al.] // Seminars in Diagnostic Pathology. — 2016. — Vol. 33, № 3. — P. 141–147. — DOI: 10.1053/j.semdp.2015.10.005.

17. Hino O. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex / O. Hino, T. Kobayashi // Cancer Science. — 2017. — Vol. 108, № 1. — P. 5–11. — DOI: 10.1111/cas.13116.

18. Polski A. Variability in retinoblastoma genome stability is driven by age and not heritability / A. Polski, L. Xu, R.K. Prabakar [et al.] // Genes, Chromosomes and Cancer. — 2020. — Vol. 59, № 10. — P. 584–590. — DOI: 10.1002/gcc.22859.

19. Avtandilov G.G. Meditsinskaya morfometriya : rukovodstvo [Medical morphometry : manual] / G.G. Avtandilov. — Moscow : Meditsina, 1990. — 384 p. [in Russian]

20. Sunderkötter C. Macrophages and angiogenesis / C. Sunderkötter, K. Steinbrink, M. Goebeler [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. — 1994. — Vol. 55, № 3. — P. 410–422. — DOI: 10.1002/jlb.55.3.410.

21. Kewitz-Hempel S. Extracellular vesicles derived from melanoma cells induce carcinoma-associated fibroblasts via miR-92b-3p mediated downregulation of PTEN / S. Kewitz-Hempel, N. Windisch, G. Hause [et al.] // Journal of extracellular vesicles. — 2024. — Vol. 13, № 9. — DOI: 10.1002/jev2.12509.

22. Pati S. Human mesenchymal stem cells inhibit vascular permeability by modulating vascular endothelial cadherin/β-catenin signaling / S. Pati, A.Y. Khakoo, J. Zhao [et al.] // Stem Cells and Development. — 2011. — Vol. 20, № 1. — P. 89–101. — DOI: 10.1089/scd.2010.0013.

23. Bolden C.T. A decade of blood-brain barrier permeability assays: Revisiting old traumatic brain injury rat data for new insights and experimental design / C.T. Bolden, S.D. Olson, C.S. Cox Jr. // Microvascular Research. — 2023. — Vol. 145. — DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104453.

24. Welch-Reardon K.M. A role for partial endothelial-mesenchymal transitions in angiogenesis? / K.M. Welch-Reardon, N. Wu, C.C. Hughes // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 303–308. — DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303220.

25. Clere N. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer / N. Clere, S. Renault, I. Corre // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2020. — Vol. 8. — P. 747. — DOI: 10.3389/fcell.2020.00747.

26. Zhao Y. The Tumour Vasculature as a Target to Modulate Leucocyte Trafficking / Y. Zhao, K.K. Ting, P. Coleman [et al.] // Cancers (Basel). — 2021. — Vol. 13, № 7. — P. 1724. — DOI: 10.3390/cancers13071724.

27. Huang Dongmei. Zhi shi ye lun ji he can shu dui li xin shi xue beng liu dong ji rong xue xing neng ying xiang de shu zhi yan jiu [Numerical study of the effect of geometrical parameters of straight impellers on the flow and hemolysis performance of centrifugal blood pumps] / Huang Dongmei, Xiong Siheng, Xiao Yuan [et al.] // Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi [Journal of Biomedical Engineering]. — 2024. — Vol. 41, № 3. — P. 577–583. — DOI: 10.7507/1001-5515.202311015. [in Chinese]