

УДК 617.723–006.81.04–085–036.8–084:612.017.11

Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой с различной эффективностью органосохраняющего лечения

Л. Н. Величко, к. м. н.

Государственное учреждение
«Институт глазных болезней
и тканевой терапии им.
В. П. Филатова НАМН Украины»,
Одесса, Украина

Вступ. Зміна рівня експресії рецепторів на поверхні клітини відображає процеси, що відбуваються в організмі. За останнє десятиліття з'явилося багато фактів, що свідчать про роль імунних механізмів у розвитку та прогресуванні пухлинного процесу.

Мета дослідження — вивчення рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів у хворих на увеальну меланому з різною ефективністю органозберігаючої терапії.

Матеріал і методи. У 150 хворих на увеальну меланому проведено дослідження рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів $CD7^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD45^+$, $CD54^+$, $CD95^+$, $CD150^+$ гістоімуноцитохімічним методом. Хворі були розділені на дві групи: I група 116 пацієнтів — хворі з регресією увеальної меланоми після проведення фотокоегуляції та β -терапії; II група 34 пацієнта — хворі з прогресивним ростом пухлини і подальшим видаленням ока. Забор крові у пацієнтів на увеальну меланому проводився до початку лікування.

Результати. Дослідження рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів у хворих з прогресивним ростом пухлини та регресією увеальної меланоми показало, що у хворих з резорбцією пухлини рівень активаційних маркерів лімфоцитів був вище, ніж у хворих з прогресивним ростом пухлини. Доведено, що абсолютний рівень експресії $CD54^+$ вірогідно вище у хворих з регресією меланоми (278,3 (183,9)) кл/мкл порівняно з хворими з подальшим ростом пухлини (190,0 (129,5)) кл/мкл, $p=0,03$. Рівень експресії $CD95^+$ вище у хворих з регресією меланоми (323,2 (206,3)) кл/мкл порівняно з хворими з подальшим ростом пухлини (218,6 (133,8)) кл/мкл, $p=0,02$.

Висновок. Встановлено, що рівень експресії вивчаємих маркерів активації лімфоцитів у хворих на увеальну меланому з регресією пухлини після органозберігаючого лікування вище ніж у хворих з прогресивним ростом пухлини. Молекулярні маркери активації лімфоцитів $CD54^+$, $CD95^+$ можуть бути використані для прогнозування ефективності органозберігаючого лікування (регресія увеальної меланомы, подальший прогресивний рост пухлини).

Ключевые слова: увеальная меланома, молекулярные маркеры активации лимфоцитов, прогнозирование результата лечения.

Ключові слова: увеальна меланома, молекулярні маркери активації лімфоцитів, прогнозування результату лікування.

The level of of activated lymphocytes molecular markers expression in peripheral blood in patients with uveal melanoma in varying efficiency preserving therapy

L. Velichko

SI «The Filatov Institute of Eye
Diseases And Tissue Therapy NAMS
of Ukraine», Odessa

Introduction. Changing the level of receptor expression on the cell surface reflects processes occurring in the body. Over the last decade, there are many facts that indicate the role of immune mechanisms in the development and progression of cancer.

Purpose — to study the level of activated lymphocytes molecular markers expression in patients with uveal melanoma with different organ-preserving therapy.

Material and methods. In 150 patients with uveal melanoma the level of expression of molecular markers of lymphocyte activation $SD7^+$ + $SD25^+$ + $SD38^+$ + $SD45^+$ + $SD54^+$ + $SD95^+$ + $SD150^+$ were studied. Patients were divided into two groups: I group — 116 patients with uveal melanoma regression after photocoagulation and β -therapy; II group — 34 patients with progressive tumor growth and subsequent

removal of the eye. Blood sampling in patients with uveal melanoma was conducted prior to treatment.

Results. Studying the level expression of molecular markers of activated lymphocytes in patients with progressive tumor growth and regression of uveal melanoma showed that patients with tumor resorption markers of lymphocyte activation level was higher than in patients with progressive tumor growth. It is proved that the absolute level of expression SD54 + significantly higher in patients with melanoma regression (278.3 (183.9)) cells / ml compared to patients with subsequent tumor growth (190.0 (129.5)) cells / ml, $p = 0.03$. SD95 + expression level is higher in patients with melanoma regression (323.2 (206.3)) cells / ml compared to patients with subsequent tumor growth (218.6 (133.8)) cells / ml, $p = 0.02$.

Conclusion. It is established that the level of expression of lymphocyte activation markers investigated in patients with uveal melanoma tumor regression after organ-preserving treatment is higher than in patients with progressive tumor growth. Molecular markers of lymphocyte activation SD54 + SD95 + can be used to predict the performance of organ preserving treatment (regression of uveal melanoma, further progressive tumor growth).

Key words: uveal melanoma, molecular markers of activated lymphocytes predict treatment outcome.

Введение. За последнее десятилетие накопилось большое количество фактов, свидетельствующих о влиянии иммунных механизмов на развитие и прогрессирование опухолевого процесса [15, 16, 18].

Ряд работ посвящен исследованию механизмов формирования противоопухолевого иммунитета при меланоме сосудистой оболочки глаза [2, 3, 4, 13]. Данные ряда авторов свидетельствуют о наличии связи между уровнем активации иммунной системы и прогрессированием внутриглазной меланомы [14, 17, 19].

Несмотря на достигнутые успехи органосохраняющей терапии при лечении внутриглазных опухолей, энуклеация проводится в 12,3–35 % случаев [1, 10, 12].

Исследование молекулярных маркеров активации лимфоцитов на современном этапе развития онкологии является необходимым для прогнозирования ответа опухоли на проводимое лечение и выбора оптимальной тактики лечения.

Необходимо создание прогностической панели молекулярных маркеров на основании изучения коррелятивных связей между клиническим течением опухоли и уровнем активационных маркеров лимфоцитов.

Целью данной работы явилось изучение уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой с различной эффективностью органосохраняющего лечения.

Материал и методы

Ретроспективно проведено сравнение уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов у больных увеальной меланомой в зависимости от результатов лечения — регрессия опухоли (116 пациентов) и прогрессивный рост меланомы (с последующей энуклеацией — 34 пациента) после проведения комбинированного органосохраняющего лечения: фотокоагуляция + β -аппликационная

терапия. У пациентов с регрессией опухоли первичное выстояние опухоли составило 4,9 мм, медиана 5 мм.

При продолженном росте опухоли первичное выстояние опухоли составило 6,6 мм, медиана 6,0 мм.

Уровень активационных маркеров лимфоцитов периферической крови определялся гистоиммуноцитохимическим методом [11]. Забор крови из вены (5 мл) проводился до начала лечения. Для иммунофенотипирования использовали панель моноклональных антител (МкАТ), которая включала антитела, реагирующие с антигенами CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺.

CD7⁺ — член молекулярного семейства IgSF с молекулярной массой 40 кД. Экспрессируется на тимоцитах, зрелых Т-клетках, НК-клетках, полипотентных гемопоэтических стволовых клетках, кроветворных и лимфоидных клетках-предшественниках. Функционирует как костимуляторная молекула, индуктор секреции цитокинов, модификатор адгезии клеток.

CD25⁺ — Тас-антиген-высоко О- N-гликозирванная молекула типа I. Молекулярная масса 55 кД. Выраженная экспрессия в Т-клетках, стимулированных ФГА, в В-клетках, стимулированных анти- IgM-антителами, моноцитах и макрофагах, активированных ЛПС. Функционирует как рецептор ИЛ-2, лигандами которого являются ИЛ-2, CD122⁺ (ИЛ-2R β) и CD132⁺ (ИЛ-2R γ).

CD38⁺ — одноцепочечная трансмембранная молекула типа II (АДФ-рибозилциклаза). Молекулярная масса 45 кД. Экспрессируется на большинстве гемопоэтических клеток, преимущественно на ранних стадиях дифференцировки и при активации. Высокий уровень экспрессии на плазматических клетках. Выявляется в ткани головного мозга, почках, мышцах. Функционирует как регулятор активации и пролиферации, зависящий от клеточного микроокружения, участвует в адгезии лимфоцитов и эндотелиальных клеток. Используется для мониторинга при ВИЧ- инфекции и иммунофенотипировании лейкозов и лимфом.

CD45⁺ — рецептор протеинтирозинфосфатазы — длинная одноцепочечная трансмембранная молекула типа I. Молекулярная масса изоформ CD45⁺ — 180, 200, 210, 220 кД. Общий лейкоцитарный антиген (LCA). Высокий уровень экспрессии на всех гемопоэтических клетках. Особенно высокая плотность экспрессии на лимфоцитах (10 %

их поверхности приходится на CD45⁺). Для различных субпопуляций кровяных клеток характерна экспрессия разных изоформ: CD 45RO на кортикальных тимоцитах, активированных Т-клетках, Т-клетках памяти; CD 45RA на медуллярных тимоцитах, покоящихся Т-клетках и т.д. Может наблюдаться экспрессия многих изоформ на одном типе клеток. Лиганды — галектин-1, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, ассоциированный с фосфатазой лимфоцитов фосфопротеин (LPAP). CD45⁺ участвует в активации лимфоцитов через TCR и BCR, в рецептор-опосредуемой активации других типов лейкоцитов.

CD54⁺ — молекула межклеточной адгезии — 1 (ICAM-1), член семейства IgSF. Молекулярная масса 90 кД. Высокий уровень экспрессии на активированных эндотелиальных клетках, клетках некоторых солидных опухолей, умеренный — на активированных Т- лимфоцитах, активированных В- лимфоцитах и моноцитах. Экспрессия CD54⁺ индуцируется на эпителиальных, эндотелиальных клетках и фибробластах при действии цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИФγ). Взаимодействие с CD11a/CD18 (LFA-1) или CD11b/CD18 (Mac-1) приводит к развитию иммунных реакций и/или воспаления. Является рецептором риновируса и эритроцитов, инфицированных малярийными паразитами.

CD95⁺ — антиген апоптоза 1 (APT1), или Fas-антиген с молекулярной массой 45 кД. Трансмембранная молекула типа I, относящаяся к суперсемейству рецепторов ФНО. Высокий уровень экспрессии на активированных Т- и В-клетках. Опосредует сигналы, индуцирующие апоптоз.

CD150⁺ — одноцепочечная трансмембранная молекула типа I (SLAM, IPO-3) с молекулярной массой 65–85 кД. Экспрессируется на тимоцитах, субпопуляции CD45RO⁺ Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, дендритических клетках, эндотелиальных клетках. Выполняет функции костимулирующей молекулы на В-лимфоцитах и дендритических клетках. Связывание с лигандами (тирозин и серин/треонин- киназой, тирозинфосфатазой CD45⁺) усиливает пролиферацию и выработку иммуноглобулинов активированными В-клетками.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica 7.0». Анализ представленных данных показал, что исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, причинам, приведшим к энуклеации, размерам и диаметру опухоли, что позволяет провести сравнение результатов органосохраняющего лечения и уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов. Числовые переменные были проверены на нормальность распределения с помощью непараметрического критерия Колмагорова-Смирнова.

Результаты и их обсуждение

Результаты сравнительного анализа уровня экспрессии маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой, которым было проведено органосохраняющее лечение, показали, что у больных с регрессией опухоли уровень экспрессии маркеров активации лимфоцитов изучаемой панели МкАТ (CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺) был выше, чем у больных увеальной меланомой, у которых опухоль прогрессировала и органосохраняющее лечение закончилось энуклеацией глазного яблока (табл. 1).

Таблица 1. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов у больных увеальной меланомой с различным исходом органосохраняющего лечения (М (SD))

Молекулярные маркеры активации лимфоцитов	Группы исследования		p
	Регрессия опухоли (n=116)	Продолженный рост опухоли (n=34)	
CD95 а	323,2 (206,3)	218,6 (133,8)	0,02
CD95 о	21,8 (9,6)	16,2 (6,3)	0,01
CD25 а	280,1 (172,6)	248,9 (179,3)	0,47
CD25 о	18,3 (7,5)	18,1 (7,0)	0,89
CD38 а	266,9 (178,3)	217,4 (160,4)	0,24
CD38 о	18,0 (8,2)	16,7 (10,1)	0,53
CD54 а	278,3 (183,9)	190,0 (129,5)	0,03
CD54 о	19,2 (9,2)	14,9 (7,1)	0,04
CD150 а	256,8 (148,1)	245,4 (188,6)	0,77
CD150 о	16,8 (6,8)	17,3 (9,1)	0,78
CD45 а	280,8 (208,2)	227,1 (119,4)	0,26
CD45 о	18,1 (8,2)	17,7 (8,1)	0,85
CD7 а	240,8 (148,7)	202,5 (154,9)	0,33
CD7 о	15,8 (6,9)	14,5 (6,8)	0,46

Примечание: n — количество больных; а — абсолютное содержание (кл/мкл); о — относительное содержание (%); p — уровень значимости различий по критерию Стьюдента.

Как видно из данных таблицы 1, степень повышения уровня экспрессии маркеров CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD150⁺ на лимфоцитах периферической крови у больных увеальной меланомой с регрессией опухоли после органосохраняющего лечения относительно уровня экспрессии этих маркеров на лимфоцитах периферической крови у больных увеальной меланомой, у которых опухоль прогрессировала и органосохраняющее лечение закончилось энуклеацией глазного яблока, статистически значимо не отличается.

Высокий уровень значимости различий отмечен у больных увеальной меланомой по абсолютным и относительным значениям уровня экспрессии маркеров активации лимфоцитов периферической крови CD54⁺ и CD95⁺.

Так, абсолютное значение уровня экспрессии маркера CD95⁺ на лимфоцитах периферической крови больных увеальной меланомой с регрессией опухоли после органосохраняющего лечения было (325,2 (206,3)) кл/мкл, а относительное значение — (21,8 (9,6)) % по отношению к абсолютному (218,6 (133,8)) кл/мкл и относительному значению (16,2 (6,3)) % уровня экспрессии маркера CD95⁺ на лимфоцитах периферической крови при прогрессировании опухоли после органосохраняющего лечения ($p_1=0,02$ и $p_2=0,01$ соответственно).

Абсолютное значение уровня экспрессии маркера CD54⁺ на лимфоцитах периферической крови больных увеальной меланомой с регрессией опухоли после органосохраняющего лечения составило (278,3 (183,9)) кл/мкл, а относительное значение — (19,2 (9,2)) % по отношению к абсолютному (190,0 (129,5)) кл/мкл и относительному значению (14,9

(7,1)) % уровня экспрессии маркера CD54⁺ на лимфоцитах периферической крови больных увеальной меланомой с прогрессированием опухоли после органосохраняющего лечения ($p_1=0,03$ и $p_2=0,04$ соответственно).

Повышение уровня экспрессии маркеров CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD150⁺ на лимфоцитах периферической крови у больных увеальной меланомой свидетельствует об активации иммунокомпетентных клеток организма больного в ответ на развитие опухоли. Происходит активация рецепторов к ИЛ-2 (CD25⁺), индуцируется секреция цитокинов (CD7⁺), усиливается активация и пролиферация лимфоцитов (CD38⁺, CD45⁺, CD150⁺) и выработка иммуноглобулинов (CD150⁺), однако для достижения положительного терапевтического эффекта в ответ на проводимое органосохраняющее лечение у больных увеальной меланомой необходима активация процессов межклеточной адгезии (CD54⁺) и апоптоза (CD95⁺).

В стадии «биологических эффектов» после проведения органосохраняющего лечения происходит дальнейшее углубление явлений дистрофии поврежденных меланомных клеток, резорбция продуктов распада.

Работами проф. Вита В. В. показано, что в морфологическом отношении для этой стадии наиболее характерно формирование вокруг некротических участков новообразований демаркационного вала, в состав которого входят лимфоциты, небольшое количество плазматических клеток и многочисленные макрофаги [5, 6, 7].

Наиболее близко к опухолевым клеткам прилежит слой лимфоцитов и лишь затем — большое количество макрофагов и гистиоцитов, цитоплазма которых выполнена продуктами распада меланомных клеток.

Лимфоидные клетки и макрофаги активно разрушают меланомные клетки, о чем свидетельствует наличие плотного контакта лимфоцитов с цитоплазматическими мембранами опухолевых клеток. Помимо этого, лимфоидные элементы обладают высокой функциональной активностью [8, 9].

Литература

1. Бровкина А. Ф. Энуклеация в лечении меланомы хориоидеи / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмол. — 1984. — № 3. — С. 35–36.
2. Величко Л. Н. Изменение фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов у больных увеальной меланомой при комплексной терапии, включающей лаферон / Л. Н. Величко, Т. В. Дегтяренко, А. П. Малецкий // Офтальмол. журн. — 1997. — № 5. — С. 348–352.
3. Величко Л. Н. Состояние системы противоопухолевой резистентности у больных увеальной меланомой при проведении органосохраняющего лечения / Л. Н. Величко, А. П. Малецкий, В. В. Вит // Офтальмол. журн. — 1998. — № 1. — С. 131–140.
4. Величко Л. Н. Трансформация моноцитов в макрофаги в аутологической сыворотке больных меланомой увеального тракта глаза в процессе органосохраняющего лечения / Л. Н. Величко, В. В. Вит, А. П. Малецкий // Офтальмол. журн. — 1997. — № 1. — С. 39–41.
5. Вит В. В. Прогностическое значение морфологических признаков иммунного ответа при увеальных меланоммах различного клеточного типа / В. В. Вит // Арх. патол. — 1983. — № 7. — С. 25–35.

Контакт лимфоцита с опухолевыми клетками осуществляется за счет экспрессии лимфоцитами молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) CD54⁺, чем выше уровень экспрессии на лимфоцитах данной молекулы, тем эффективнее разрушение опухолевых клеток.

После завершения иммунных реакций, высоко активированные лимфоциты подвергаются апоптозу через так называемый «рецептор гибели», рецептор FAS, который при перекрестном связывании своим лигандом (FAS-L) приводит к активации каспазного каскада через каспазу-8 и, в итоге, к гибели клетки через апоптоз.

Полученные данные свидетельствуют о сложных молекулярных механизмах взаимодействия иммунокомпетентных клеток, лежащих в основе противоопухолевой резистентности организма.

Реализация лечебного эффекта при проведении органосохраняющего лечения, в частности комбинации фотокоагуляции и β -аппликационной терапии, происходит не только за счет повреждающего действия физических лечебных факторов, а и путем активации различных биологических механизмов, направленных на углубление деструкции поврежденных клеток и их резорбцию. При этом важна иммунная реакция организма на развитие опухоли и его готовность к участию в реализации лечебного эффекта. Молекулярные маркеры активации лимфоцитов периферической крови CD54⁺ и CD95⁺ могут быть использованы у больных увеальной меланомой как предикторы прогнозирования исхода органосохраняющего лечения.

Заключение

Исследование панели молекулярных маркеров активации лимфоцитов (CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺) показало, что наибольшей предикторной способностью в прогнозировании исхода органосохраняющего лечения обладают маркеры CD54⁺ и CD95⁺. Уровень экспрессии данных маркеров значимо выше у больных с регрессией меланомы, по сравнению с пациентами с прогрессивным ростом опухоли.

6. **Вит В. В.** Изменение уvealных меланом в процессе фотокоагуляции / В. В. Вит // Арх. патол. — 1985. — № 47 (7). — С. 23–29.
7. **Вит В. В.** Патологическая анатомия и лечебный патоморфоз пигментных новообразований uvealного тракта глаза человека: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / В. В. Вит. — Одесса. — 1987. — 30 с.
8. **Вит В. В.** Фотосенсибилизация клеток uvealных меланом ионизирующим излучением / В. В. Вит // Офтальмол. журн. — 1990. — № 8. — С. 484–489.
9. **Вит В. В.** Опухолевая патология органа зрения / В. В. Вит. — Одесса: Астропринт, 2009. — Т. 1. — 610 с.
10. **Волков В. В.** О показаниях к энуклеации в лечении больных с внутриглазной меланомой / В. В. Волков // Вестн. офтальмол. — 1983. — № 2. — С. 3–6.
11. **Глузман Д. Ф.** Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Скляренко, В. А. Надгорная, И. А. Крячок. — Киев: Морион, 2003. — С. 6–15.
12. **Яхницкая Л. К.** Энуклеация в современной офтальмологии / Л. К. Яхницкая, В. Л. Красильникова, Ю. Д. Коваленко // Здоровоохранение Белоруссии. — 2001. — № 12. — С. 37–38.
13. **Bindea G.** The prognostic impact of anti-cancer immune response: a novel classification of cancer patients / G. Bindea, B. Mlecnik, W. H. Fridman, J. Galon // Semin Immunopathol. — 2011. — V.33. — № 4. — P. 335–340.
14. **Blom D. J.** Human leukocyte antigen class I expression. Marker of poor prognosis in uveal melanoma / D. J. Blom, G. P. Luyten, C. Mooy et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1997. — V. 38. — № 9. — P. 1865–1872.
15. **De Waard-Siebinga I.** HLA expression and tumor-infiltrating immune cells in uveal melanoma / I. de Waard-Siebinga, C. G. Hilders, B. E. Hansen // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1996. — V. 234. — № 1. — P. 34–42.
16. **Fridman W. H.** Prognostic and predictive impact of intra and peritumoral immune infiltrates / W. H. Fridman, J. Galon, F. Pages et al. // Cancer Res. — 2011. — V. 71. — № 17. — P. 5601–5605.
17. **Makitie T.** Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen, T. Kivela // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2001. — V. 42. — № 7. — P. 1414–1421.
18. **Singh A. D.** Prognostic factors in uveal melanoma / A. D. Singh, C. L. Shields, J. A. Shields // Melanoma Res. — 2001. — V. 11. — P. 255–263.
19. **Vetter C. S.** Loss of nonclassical MHC molecules MIC-A/B expression during progression of uveal melanoma / C. S. Vetter, W. Lieb, E. B. Brocker, J. C. Becker // Br. J. Cancer. — 2004. — V. 91. — № 8. — P. 1495–1499.

Поступила 02.08.2013

References

1. **Brovkina AF.** Enucleation in the treatment of melanoma. Vestn Oftalmol. 1984; 3: 35–6.
2. **Velichko LN, Degtyarenko TV, Maletskii AP.** Change of phagocytic activity of monocytes / macrophages in patients with uveal melanoma while complex therapy including laferon. Oftalmol Zh. 1997; 5: 348–52.
3. **Velichko LN, Maletskii AP, Vit VV.** State of cancer resistance of patients with uveal melanoma in organ-saving treatment. Oftalmol Zh. 1998; 1: 131–40.
4. **Velichko LN, Vit VV, Maletskii AP.** Transformation of monocytes into macrophages in the autologous serum of patients with uveal tract melanoma in the eyes during organ-saving treatment. Oftalmol Zh. 1997; 1: 39–41.
5. **Vit VV.** Prognostic value of morphological characters of immune response in various uveal melanoma cell type. Arkh Patol. 1983; 7: 25–35.
6. **Vit VV.** Change of uveal melanoma during photocoagulation. Arkh Patol. 1985; 47(7): 23–9.
7. **Vit VV.** Pathological anatomy and medical pathomorphosis of pigmentosa tumors of uveal tract of the human eye: author's abstract... Doc. Of Med. Sc.: spec. 14.03.02. Pathologic anatomy. Odessa; 1987. 30 p.
8. **Vit VV.** Photosensibilization of uveal Melanoma cells with ionizing radiation. Oftalmol Zh. 1990;8: 484–9.
9. **Vit VV.** Tumor pathology of vision organ. Odessa: Astroprint; 2009; 1. 610 p.
10. **Volkov VV.** On indications to enucleating during the treatment of patients with intraocular melanoma. Vestn Oftalmol. 1983; 2: 3–6.
11. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Kryachok IA.** Diagnostic immunocytochemistry of tumors. Kiev: Morion; 2003.
12. **Yaknitskaya LK, Krasilnikova VL, Kovalenko yud.** Enucleation in modern ophthalmology. Zdravookhraneniye Belorussii. 2001; 12: 37–8.
13. **Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, Galon J.** The prognostic impact of anti-cancer immune response: a novel classification of cancer patients. Semin Immunopathol. 2011; 33(4): 335–40.
14. **Blom DJ, Luyten GP, Mooy C et al.** Human leukocyte antigen class I expression. Marker of poor prognosis in uveal melanoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38(9): 1865–72.
15. **De Waard-Siebinga I, Hilders CG, Hansen BE.** HLA expression and tumor-infiltrating immune cells in uveal melanoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1996; 234(1); 34–42.
16. **Fridman WH, Galon J, Pages F et al.** Prognostic and predictive impact of intra and peritumoral immune infiltrates. Cancer Res. 2011; 71(17): 5601–5.
17. **Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T.** Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42(7): 1414–21.
18. **Singh A. D, Shields CL, Shields JA.** Prognostic factors in uveal melanoma. Melanoma Res. 2001; 11: 255–63.
19. **Vetter CS, Lieb W, Brocker EB, Becker JC.** Loss of nonclassical MHC molecules MIC-A/B expression during progression of uveal melanoma. Br. J. Cancer. 2004; 91(8): 1495–9.

Received 02.08.2013