

СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ОБРАЗЦАХ ОПУХОЛИ, ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ И ЛИНИИ РЕЗЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ

Бандовкина В.А.¹, Франциянц Е.М.¹, Ларина Н.И.¹, Пржедецкий Ю.В.¹, Каплиева И.В.¹, Погорелова Ю.А.¹, Пржедецкая В.Ю.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Аннотация. Базальноклеточный рак кожи – неопластическая трансформация базальных клеток кожи, редко метастазирующая и медленно растущая, но с деструктивным характером роста при рецидивах. Цель настоящего исследования – определить содержание факторов роста и их рецепторов в опухоли и окружающих ее тканях у мужчин и женщин, больных базальноклеточным раком кожи. В исследование включены мужчины и женщины с базальноклеточным раком кожи: с поверхностным (n=30) и с солидным (n=30) типом роста опухоли. Авторы исследовали образцы опухоли, перифокальной зоны и условно здоровую кожу (линия резекции). В 10%-ных гомогенатах образцов ИФА-методом проводили определение уровней VEGF-A, VEGF-C, TGFβ и EGF, а также их рецепторов. Для солидного типа рака, по сравнению с поверхностным, были характерны более высокие (в 1,4–1,9 раза) уровни VEGF-C и TGFβ. У мужчин в условно интактной коже показатели VEGF-A, TGFβ и EGF были выше в 1,6–2,1 раза, чем у женщин. У 3 пациентов выявлены максимальные показатели всех исследованных факторов роста в образцах опухоли, в ее перифокальной зоне и в линии резекции. Через 12–15 месяцев после удаления опухоли у них обнаружены рецидивы заболевания. Рецидив базальноклеточного рака кожи может сопровождаться изменением метаболического фона не только самой опухоли, но и окружающих ее тканей. Высокое содержание факторов роста не только в опухоли, но и перифокальной зоне и линии резекции является предиктором рецидива заболевания.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, факторы роста опухоли, VEGF-A, VEGF-C, перифокальная зона, линия резекции, рецидив.

CONTENT OF GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN TUMOR SAMPLES, PERIFOCAL ZONE, AND RESECTION LINE IN PATIENTS WITH BASAL CELL CARCINOMA OF SKIN

Bandovkina V.A.¹, Frantsiyants E.M.¹, Larina N.I.¹, Przhedetskiy Yu.V.¹, Kaplieva I.V.¹, Pogorelova Yu.A.¹, Przhedetskaya V.Yu.¹

¹ FGBU «National Medical Research Center for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Annotation. Basal cell carcinoma is a neoplastic transformation of basal skin cells, rarely metastasizing and slow-growing, but with a destructive growth pattern in relapses. The aim of this section was to investigate the content of growth factors and their receptors in the tumor and its surrounding tissues in men and women with basal cell carcinoma of the skin. The study included men and women with basal cell carcinoma: with superficial (n=30) and with solid (n=30) type of tumor growth. The authors examined samples of the tumor, perifocal zone and conditionally healthy skin (resection line). The levels of VEGF-A, VEGF-C, TGFβ and EGF were determined in 10% homogenates of ELISA samples. The solid type of cancer, compared with the superficial type, was characterized by 1.4–1.9 times higher levels of VEGF-C and TGFβ. In men, the indicators of VEGF-A, TGFβ and EGF in conditionally intact skin were 1.6–2.1 times higher than in women. In 3 patients, the highest levels of all studied growth factors were found in tumor samples, in its perifocal zone and in the resection line. 12–15 months after the removal of the tumor, they had recurrences of the disease. A recurrence of basal cell carcinoma may be accompanied by changes in the metabolic background not only of the tumor itself, but also of its surrounding tissues. An increase in the level of growth factors not only in the tumor, but also in the perifocal zone and the resection line, is a predictor of disease recurrence.

Keywords: basal cell carcinoma of skin, tumor growth factors, VEGF-A, VEGF-C, perifocal zone, resection line, recurrence.

Микросреда, в которой возникает и прогрессирует рак кожи, сложна и динамична и состоит из различных типов клеток, компонентов внеклеточного матрикса и плейотропных сигнальных молекул. Сложное взаимодействие между этими факторами влияет на возникновение, рост, распространение опухоли, ее метастазирование и возможность возникновения рецидивов после хирургического удаления первичного очага [1].

Базальноклеточный рак кожи (БКР) представляет собой неопластическую трансформацию базальных клеток кожи, которая крайне редко метастазирует и имеет тенденцию к медленному росту, однако характер роста при рецидивах может быть очень деструктивным [2].

Клетки кожи человека синтезируют различные факторы роста, гормоны, ферменты, гликопротеины, медиаторы и многие другие биологически активные вещества, которые влияют на клеточный цикл, запускают эпителиально-мезенхимальный переход и модулируют активность ремоделирования тканей [3]. Появление рецидивов БКР после удаления опухоли может быть связано с нарушением механизмов выше обозначенных процессов и сопровождаться изменением уровня гормонов, факторов роста и их рецепторов как непосредственно в опухоли и в зоне, ее окружающей, так и в условно интактной коже, находящейся на линии резекции. При этом известно, что рецидивирующие БКР имеют биологические отличия от первичных опухолей, характеризуются большей злокачественностью [4].

Целью настоящего исследования было определение содержания факторов роста и их рецепторов в опухоли и окружающих ее тканях у мужчин и женщин, больных базальноклеточным раком кожи.

Материал и методы исследования

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 55 лет и старше, проходящие лечение в отделении реконструктивно-пластической хирургии и онкологии ФГБУ НМИЦ онкологии. 60 больных базальноклеточным раком кожи были разделены на 2 группы: 30 человек с поверхностным типом роста опухоли, 30 – с солидным. Для исследования мы брали три участка кожи из уже выделенного препарата: № 1 – край опухоли, № 2 – перифокальную зону, № 3 – условно здоровую кожу, которую получали из максимально отдаленной зоны эллиптического разреза. От всех участников исследования были получены письменные информированные согласия на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и взятие биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией. В 10%-ных гомогенатах образцов методом иммуноферментного анализа (ИФА-методом) с помощью стандартных наборов проводили определение уровней факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-A, VEGF-C), их растворимых рецепторов sVEGFR1,

sVEGFR2, sVEGFR3, трансформирующего фактора роста бета TGF- β , эпидермального фактора роста EGF и его растворимого рецептора sEGFR. Рассчитывали коэффициенты соотношения лиганда к растворимому рецептору, демонстрирующие содержание свободной, активной формы фактора роста. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica10. Соответствие распределения нормальному закону оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). При соответствии данных нормальному распределению сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования. Были проанализированы половые различия в содержании факторов роста и их рецепторов в образцах условно интактной кожи, опухоли и ее перифокальной зоне (табл. 1, 2).

Условно интактная кожа. При **поверхностном раке** у мужчин было выше, по сравнению с женщинами, содержание: VEGF-A в 1,6 раза, VEGFR1 в 1,3 раза, VEGFR2 в 1,4 раза, TGF в 1,7 раза, EGF в 2,1 раза, но ниже уровень VEGFR3 в 1,6 раза, а EGFR в 1,3 раза ($p < 0,05$). При **солидном раке** в условно интактной коже у мужчин, по сравнению с женщинами, был выше уровень: VEGFA в 1,6 раза, VEGFC в 1,4 раза, VEGFR3 в 1,4 раза, TGF β в 1,5 раза, но ниже EGFR в 1,7 раза ($p < 0,05$).

При **поверхностной форме** рака у мужчин, в отличие от женщин, в **опухоли** было выше содержание: TGF в 2 раза, но ниже уровни: VEGFR1 в 3,7 раза, VEGFC в 1,6 раза, VEGFR3 в 1,7 раза ($p < 0,05$). Остальные показатели не имели значимых отличий в зависимости от пола.

Таблица 1

Содержание VEGFA, VEGFC и их растворимых рецепторов в коже, опухоли и ее перифокальной зоне у больных базальноклеточным раком кожи 1–2-й стадии

	VEGF-A пг/г ткани	VEGFR1 пг/ г ткани	VEGFR2 пг/ г ткани	VEGF-C пг/ г ткани	VEGFR3 нг/ г ткани
Женщины, поверхностный рак					
Опухоль	39,6 \pm 2,52	13,18 \pm 0,84 $p^2 = 0,00001$	141,1 \pm 9,7	90,8 \pm 3,26 ² $p^2 = 0,000207$	3,29 \pm 0,44 ² $p^2 = 0,002331$
Перифокальная зона	32,47 \pm 1,26 ² $p^2 = 0,00001$	7,12 \pm 0,65 ² $p^2 = 0,000239$	68,4 \pm 3,44	63,17 \pm 2,63 ² $p^2 = 0,000389$	3,26 \pm 0,44 ² $p^2 = 0,002331$
Кожа	24,8 \pm 1,59	5,3 \pm 0,68 ² $p^2 = 0,012276$	55,64 \pm 4,08 ² $p^2 = 0,00876$	69,3 \pm 2,77	3,43 \pm 0,45 ² $p^2 = 0,000495$
Женщины, солидный рак					
Опухоль	47,7 \pm 4,73	20,8 \pm 1,86	123,3 \pm 10,96	126,5 \pm 7,7	1,79 \pm 0,08
Перифокальная зона	41,2 \pm 1,21	10,77 \pm 0,58	75,8 \pm 3,26	110,7 \pm 11,47	1,55 \pm 0,05

Кожа	27,95±2,35	8,27±0,88	70,57±5,85	70,7±3,94	1,63±0,05
Мужчины, поверхностный рак					
Опухоль	37,4±1,29	3,5±0,06 ^{1,2} p1= 0,0000 p2= 0,00001	130,1±5,96	56,5±0,55 ^{1,2} p1= 0,0000 p2= 0,00001	1,93±0,1 ¹ p1= 0,005252
Перифокальная зона	37,7±1,13	6,95±0,15 ² p2= 0,000001	60,7±2,1	70,7±1,14	1,9±0,07 ¹ p1= 0,00400
Кожа	39,1±1,04 ¹ p1= 0,000000	7,1±0,18 ¹ p1= 0,001783	79,7±2,48 ¹ p1= 0,001040	70±0,68 ² p2= 0,00000	2,16±0,08 ¹ p1= 0,010286
Мужчины, солидный рак					
Опухоль	49,14±2,42	16,52±1,51	105,23±8,79	80,53±2,29 ¹	1,74±0,12
Перифокальная зона	46,63±2,88	11,1±0,64	72,9±2,47	83,39±3,21 ¹	1,93±0,12
Кожа	43,8±2,69 ¹ p1= 0,000128	8,4±0,4	77,8±2,97	95,85±2,9 ¹ p1= 0,000018	2,33±0,14 ¹ p1= 0,000000
Мужчины, солидный рак с последующими рецидивами					
Опухоль	126±12,17 ³ p3= 0,000015	27,6±0,35 ³ p3= 0,004125	289,2±1,6 ³ p3= 0,001523	234,3±3,22 ³ p3= 0,004243	1,77±0,1
Перифокальная зона	139,7±3,1 ³ p3= 0,000128	43,7±0,31 ³ p3= 0,004352	159,2±3,27 ³ p3= 0,005515	194±7,77 ³ p3= 0,002279	2,33±0,13
Кожа	244,4±10,5 ³ p3= 0,000000	56,7±1,21 ³ p3= 0,000015	243,0±17,97 ³ p3= 0,000010	309,3±3,18 ³ p3= 0,004247	2,8±0,1

Примечание. Значимые отличия: 1 – по сравнению с показателями у женщин в аналогичных образцах; 2 – по сравнению с аналогичными образцами при солидном раке; 3 – сравнение мужчин с солидными опухолями и аналогичными образцами у мужчин с рецидивами (p<0,05)

У мужчин при солидной форме рака в образцах опухоли, по сравнению с такими же образцами у женщин, оказалось ниже содержание: VEGF-C в 1,6 раза, EGF в 1,4 раза, EGFR в 1,8 раза (p<0,05), но выше в 1,9 раза TGF-β. Остальные показатели не имели значимых половых отличий. В перифокальной зоне опухоли выявлены следующие половые различия: у мужчин при поверхностном раке, в отличие от женщин, ниже в 1,7 раза VEGFR3, но выше уровень EGF и EGFR в среднем в 1,9 раза (p<0,05), остальные показатели не имели значимых отличий. При солидном раке у мужчин, в отличие от женщин, в образцах перифокальной зоны были выше концентрации TGF-β и EGF в среднем в 1,9 раза, но ниже, в 1,3 раза (p<0,05) уровень VEGF-C, остальные показатели не имели значимых отличий. Можно сказать, что в образцах перифокальной зоны базальноклеточного рака изученные показатели так же, как и непосредственно в опухоли, имели зависимость не только от типа опухоли, но и от пола больных.

Таблица 2

Факторы роста и их рецепторы в коже, опухоли и ее перифокальной зоне у больных

базальноклеточным раком кожи 1–2-й стадии

	TGF-β пг/ г ткани	EGF пг/ г ткани	EGFR нг/ г ткани
Женщины, поверхностный рак			

Опухоль	108,63±8,89 ² p2= 0,000052	7,6±0,97 ² p2= 0,000161	16,07±1,59 ² p2= 0,001518
Перифокальная зона	187,01±18,1 ² p2= 0,021819	5,1±0,49	6,48±0,37 ² p2= 0,000000
Кожа	127,3±8,92	6,7±0,5 ²	13,55±1,21 ²
Женщины, солидный рак			
Опухоль	210,4±19,41	12,7±0,67	23,3±1,31
Перифокальная зона	134,4±5,26	5,3±0,52	13,14±1,2
Кожа	146,1±4,96	9,83±0,6	21,1±0,86
Мужчины, поверхностный рак			
Опухоль	215,4±2,02 ² p2= 0,000741	8,1±0,15	18,1±0,78 ² p2= 0,000028
Перифокальная зона	166,37±3,73 ² p2= 0,000000	9,07±0,25 ¹ p1= 0,000215	12,5±0,26 ¹ p1= 0,000151
Кожа	213,1±5,46 ¹ p1= 0,000000	14,3±0,39 ^{1,2} p1= 0,000000 p2= 0,000000	10,4±0,36 ¹ p1= 0,018231
Мужчины, солидный рак			
Опухоль	400,4±26,51 ¹ p1= 0,001518	9,14±0,26 ¹ p1= 0,000027	12,93±0,66 ¹ p1= 0,000000
Перифокальная зона	248,8±3,61 ¹ p1= 0,000000	10,2±0,62 ¹ p1= 0,000000	11,13±0,95
Кожа	226,15±6,46 ¹ p1= 0,000000	9,1±0,55	12,16±0,78 ¹ p1= 0,000000
Мужчины, солидный рак с последующими рецидивами			
Опухоль	282,97±25,48 ³ p3= 0,001518	10,6±1,68	24,7±1,37 ³ p3= 0,001821
Перифокальная зона	328,7±6,92 ³ p3= 0,023281	11,6±0,35	22,5±1,68 ³ p3= 0,001518
Кожа	740,0±50,5 ³ p3= 0,000000	27,7±2,3 ³ p3= 0,001518	43,3±3,16 ³ p3= 0,002121

Примечание. Значимые отличия: 1 – по сравнению с показателями у женщин в аналогичных образцах; 2 – по сравнению с аналогичными образцами при солидном раке; 3 – сравнение образцов мужчин с солидными опухолями и аналогичными образцами у мужчин с рецидивами ($p < 0,05$)

Также был проведен анализ содержания факторов роста и их рецепторов в зависимости от формы роста злокачественной опухоли (табл. 1, 2). У женщин в образцах условно интактной кожи: при солидном раке уровень VEGFR1 был выше в 1,6 раза, VEGFR2 – в 1,3 раза, а VEGFR3 – ниже в 2,1 раза ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин при солидном раке в условно интактной коже было выше содержание EGF и EGFR в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в условно интактной ткани при поверхностном раке. В образцах перифокальной зоны у женщин с солидным раком, по сравнению с поверхностным, оказалась выше концентрация VEGF-A – в 1,3 раза, VEGFR1 – в 1,5 раза, VEGF-C – в 1,8 раза, EGFR – в 2,2 раза, но ниже уровень VEGFR3 и TGF в 2,1 раза и в 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$). В образцах опухоли у женщин с солидным раком, по сравнению с поверхностным

раком, было выше содержание: VEGFR1 в 1,6 раза, VEGFC в 1,4 раза, TGF- β в 1,9 раза, EGF в 1,7 раза, EGFR в 1,4 раза, но ниже уровень VEGFR3 в 1,8 раза ($p < 0,05$).

У **мужчин** в образцах условно **интактной кожи** при солидном раке выявлены статистически значимо более высокие показатели в содержании VEGFC (в 1,4 раза) по сравнению с поверхностным раком, а также ниже в 1,6 раза уровень EGF ($p < 0,05$). В **перифокальной зоне** у мужчин с солидным раком, по сравнению с поверхностным раком, оказались повышены концентрации VEGFR1 и TGF- β в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$). У мужчин с солидным раком, по сравнению с поверхностным раком, в образцах **опухоли** уровень VEGF-A, VEGFR1 и VEGF-C был выше в 1,3 раза, в 4,7 раза и в 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$), TGF- β в 1,9 раза, а EGFR ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Очевидно, что изученные показатели в опухоли имели большую зависимость от типа роста базальноклеточного рака, тогда как в условно интактной коже выявлялись большие половые различия.

Особо следует выделить 3 пациентов из 60 обследованных (только мужчины с солидным базальноклеточным раком), у которых исследованные показатели факторов роста и их рецепторов имели существенные отличия от остальных мужчин с солидным раком. Эти отличия выражались в значимом повышении практически всех факторов роста и их рецепторов не только в опухоли, но и в ее перифокальной зоне и особенно в условно интактной коже. Поэтому данную категорию больных мы выделили в отдельную подгруппу, и за ними было установлено дополнительное наблюдение. Оказалось, что в **условно интактной коже** трех больных существенно повышены следующие показатели, по сравнению с остальными мужчинами: VEGF-A в 5,6 раза, VEGFR1 в 6,8 раза, VEGFR2 в 3,1 раза, VEGF-C в 3,2 раза, TGF- β в 3,3 раза, EGF в 3 раза, EGFR 3,6 раза. В **перифокальной зоне** у больных с последующими рецидивами было повышено содержание: VEGF-A в 3 раза, VEGFR1 в 3,9 раза, VEGFR2 в 2,2 раза, VEGF-C в 2,3 раза, TGF- β в 1,3 раза ($p < 0,05$) и EGFR в 2 раза. В образцах **опухоли** у трех больных было повышено содержание: VEGF-A в 2,6 раза, VEGFR1 в 1,7 раза, VEGFR2 в 2,7 раза, VEGF-C в 2,9 раза, EGFR в 1,9 раза, но снижена концентрация TGF- β в 1,4 раза ($p < 0,05$). Особенностью данной категории больных были более высокие концентрации VEGF-A, VEGF-C, TGF- β и EGF в образцах линии резекции по сравнению с образцами опухоли и ее перифокальной зоны. Так, в линии резекции был выше, чем в опухоли и ее перифокальной зоне: уровень VEGF-A в среднем в 1,9 раза; VEGF-C в 1,3 раза и в 1,6 раза соответственно; TGF- β в 2,6 раза и в 2,3 раза соответственно; EGF в среднем в 2,5 раза. В то же время у мужчин с солидным раком без последующих рецидивов показатели VEGF-A, VEGF-C и EGF в образцах линии резекции не имели значимых отличий от показателей в образцах опухоли и ее перифокальной зоны, а уровень TGF- β был ниже в 1,8 раза по

сравнению с показателями в опухоли и не отличался от аналогичного показателя в перифокальной зоне. В ходе динамического наблюдения за этими больными было обнаружено, что в сроки через 12–15 месяцев после удаления первичного очага у них развились рецидивы заболевания.

В данном исследовании было установлено, что как половая принадлежность больных, так и тип роста оказывают влияние на уровень факторов роста и их рецепторов в образцах опухоли, ее перифокальной зоне и в условно интактной коже, полученной из линии резекции. Клинические и экспериментальные данные подтверждают половые различия кожи, которые связаны с уровнем половых гормонов, иммунным гомеостазом и окислительными процессами [5]. Кроме того, половые гормоны, в частности эстрогены, осуществляют регуляцию различных факторов роста, включая VEGF, EGF и TGF- β [6].

Оказалось, что у мужчин для образцов условно интактной кожи характерны более высокие концентрации факторов гемангио- и лимфангиогенеза – VEGF-A и VEGF-C, а также TGF- β , по сравнению с женщинами независимо от типа роста базальноклеточного рака. Кроме того, в образцах базальноклеточного рака независимо от типа роста опухоли (солидного или поверхностного) у мужчин был выше уровень TGF- β , а в образцах перифокальной зоны – концентрация EGF. Некоторые исследователи выявляли большую васкуляризацию кожи у приматов мужского пола по сравнению с женским, причем вопреки предположениям гены, кодирующие белки, взаимодействующие с андрогенами или эстрогенами, не были более высокоэкспрессированы у мужских особей [7].

В зависимости от типа роста опухоли в **условно интактной коже при солидном раке** по сравнению с поверхностным как у мужчин, так и у женщин был выше уровень VEGFC, однако у женщин – за счет снижения уровня растворимого рецептора sVEGFR3, в результате чего соотношение VEGFC/sVEGFR3, демонстрирующее уровень активного несвязанного лиганда, оказалось повышенным в 2,1 раза ($43,3 \pm 4,1$ против $20,4 \pm 1,9$), тогда как у мужчин – за счет повышения непосредственно VEGF-C, без изменения концентрации его растворимого рецептора. Также оказалось, что в условно интактной коже при солидном раке, по сравнению с поверхностным, уровень EGF у мужчин был ниже, а у женщин, напротив, выше.

Известно, что VEGF – это факторы роста, которые стимулируют образование новых сосудов из уже существующих. Было идентифицировано несколько членов семейства VEGF, каждый из которых имеет различную и частично перекрывающуюся активность. У человека существует три эволюционно родственных рецептора VEGF: VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR/FLK1) и VEGFR3 (FLT4), которые способны с разной аффинностью и специфичностью связывать пять лигандов VEGFR (VEGF-A, -B, -C, -D и PlGF – плацентарный фактор роста), известных под общим названием «семейство VEGF» [8]. Растворимые,

укороченные формы рецепторов VEGF, возникающие в результате альтернативного сплайсинга, сохраняют VEGF-связывающую активность и могут конкурировать с мембранными рецепторами за VEGF, но действуют как их ингибиторы [9]. Механизмы образования новых сосудов связаны с многочисленными основными ангиогенными факторами, включая не только VEGF, но и EGF и TGF- β 1. Также было показано, что TGF- β контролирует экспрессию VEGF и MMP (матриксных металлопротеиназ), что помогает солидным гипоксическим опухолям становиться более агрессивными, способствуя их распространению и образованию новых кровеносных сосудов посредством неизвестного процесса [10].

Наиболее интересной оказалась малочисленная группа, состоящая из 3 мужчин с солидным типом базальноклеточного рака, у которых через 12–15 месяцев после удаления опухоли были обнаружены рецидивы заболевания. Оказалось, что для этих больных были характерны максимальные показатели практически всех исследованных факторов роста не только в образцах опухоли, но и в ее перифокальной зоне, и, что особо важно в линии резекции. Следовательно, несмотря на то, что линия резекции и перифокальная зона цитологически не имели злокачественных клеток, их метаболизм был изменен, что, вероятно, и способствовало развитию рецидивов. Мы считаем, что наиболее важным моментом оказалось высокое содержание васкулогенных факторов – VEGF-A и VEGF-C, особенно в условно интактной коже, располагающейся на линии резекции опухоли. Кроме того, следует учитывать существенное повышение уровня EGF и особенно TGF- β . Существуют литературные данные, свидетельствующие о том, что дифференциальная генетически детерминированная экспрессия трансформирующего фактора роста- β (пути TGF- β) и фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) может модулировать молекулярную «среду», участвующую в этиопатогенезе рака кожи, и модифицировать биологическую агрессивность растущей опухоли [11]. Гистологической особенностью у трех больных с последующими рецидивами заболевания оказалась гистиолимфоцитарная инфильтрация опухоли. Некоторые исследования показали, что обнаружение инфильтрации опухоли, в частности эозинофилами, является отрицательным гистологическим прогностическим маркером, связанным с ее более агрессивным поведением. Связано это с тем, что лимфоцитарные клетки могут непосредственно высвобождать проангиогенные молекулы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и TGF- β [12].

Авторы полагают, что выявленное повышение содержания факторов роста в тканях опухоли, ее окружении и условно здоровой коже у больных с рецидивами БКР не является специфическим механизмом, характерным конкретно для этого вида злокачественного новообразования кожи, а представляет собой общий путь повышения биологической

агрессивности злокачественных опухолей, включая меланому, рак легкого, а также кожные метастазы при различных солидных раках [13]. Кроме того, было показано, что именно эти факторы роста участвуют в формировании метастатических ниш при различных солидных опухолях [14, 15].

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования у больных базальноклеточным раком кожи были установлены половые различия в содержании факторов роста в образцах условно интактной кожи, которые в меньшей степени затрагивали непосредственно опухолевую ткань. В зависимости от типа роста базальноклеточной карциномы изменялся уровень факторов роста – при солидном типе базальноклеточного рака увеличивалось содержание VEGF-C, TGF- β и EGF. Для пациентов с последующим рецидивом первичной опухоли было характерно резкое повышение уровня всех исследованных факторов роста в образцах опухоли, ее перифокальной зоне и особенно в условно интактной коже, что, вероятно, и являлось причиной расширения опухолевого поля, изменения метаболического фона, и, несмотря на отсутствие в линии резекции опухолевых клеток, способствовало продолженному злокачественному росту через 12–15 месяцев после хирургического удаления первичной опухоли.

Список литературы

1. Zouboulis C.C., Coenye T., He L., Kabashima K., Kobayashi T., Niemann C., Nomura T., Oláh A., Picardo M., Quist S.R., Sasano H., Schneider M.R., Töröcsik D., Wong S.Y. Sebaceous Immunobiology—Skin Homeostasis, Pathophysiology, Coordination of Innate Immunity and Inflammatory Response and Disease Associations // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. 1029818. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1029818.
2. Di Brizzi E.V., Argenziano G., Brancaccio G., Scharf C., Ronchi A., Moscarella E. The current clinical approach to difficult-to-treat basal cell carcinomas // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023. Vol. 23. Is. 1. P. 43-56. DOI: 10.1080/14737140.2023.2161517.
3. D'Arino A., Caputo S., Eibenschutz L., Piemonte P., Buccini P., Frascione P., Bellei B. Skin Cancer Microenvironment: What We Can Learn from Skin Aging? // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. Is. 18. 14043. DOI: 10.3390/ijms241814043.
4. Di Maria A., Barone G., Ferraro V., Tredici C., Manara S., De Carlo C., Gaeta A., Confalonieri F. Recurrence of Basal Cell Carcinoma Treated with Surgical Excision and Histopathological Analysis with Frozen Section Technique with Complete Margin Control (CMC-FS): A 15-Year Experience of a Reference Center // *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15. Is. 15. 3840. DOI: 10.3390/cancers15153840.

5. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Шульга А.В. Содержание факторов роста и их рецепторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы // Российский онкологический журнал. 2017. Т. 22. № 5. С. 281-287.
6. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Черярина Н.Д., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. Регуляторная роль эстрогенов в активации факторов роста ангио- и лимфогенеза в патогенезе меланомы B16/F10 // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20520> (дата обращения: 09.01.2024).
7. DeLacey P.M., Sen S., Schneider-Crease I.A., Chiou K.L., Lemma A., Ayele F., Haile A.A., Lu A., Bergman T.J., Beehner J.C., Snyder-Mackler N. Vascularization underlies differences in sexually selected skin coloration in a wild primate // Mol Ecol. 2023. Vol. 32. Is. 15. P. 4401-4411. DOI: 10.1111/mec.17026.
8. Ngaha T.Y.S., Zhilenkova A.V., Essogmo F.E., Uchendu I.K., Abah M.O., Fossa L.T., Sangadzhieva Z.D., D Sanikovich V., S Rusanov A., N Pirogova Y., Boroda A., Rozhkov A., Kemfang Ngowa J.D., N Bagmet L., I Sekacheva M. Angiogenesis in Lung Cancer: Understanding the Roles of Growth Factors // Cancers (Basel). 2023. Vol. 15. Is.18. 4648. DOI: 10.3390/cancers15184648.
9. Yang G.L., Li L.Y. Counterbalance: modulation of VEGF/VEGFR activities by TNFSF15 // Signal Transduct Target Ther. 2018. Vol. 3. 21. DOI: 10.1038/s41392-018-0023-8.
10. Rastogi S., Mishra S.S., Arora M.K., Kaithwas G., Banerjee S., Ravichandiran V., Roy S., Singh L. Lactate acidosis and simultaneous recruitment of TGF- β leads to alter plasticity of hypoxic cancer cells in tumor microenvironment // Pharmacol Ther. 2023. Vol. 250. 108519. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108519.
11. Scola L., Bongiorno M.R., Forte G.I., Aiello A., Accardi G., Scrimali C., Spina R., Lio D., Candore G. TGF- β /VEGF-A Genetic Variants Interplay in Genetic Susceptibility to Non-Melanocytic Skin Cancer // Genes (Basel). 2022. Vol. 13. Is. 7. 1235. DOI: 10.3390/genes13071235.
12. Popov H., Donev I.S., Ghenev P. Quantitative Analysis of Tumor-associated Tissue Eosinophilia in Recurring Bladder Cancer // Cureus. 2018. Vol. 10. Is. 9. e3279. DOI: 10.7759/cureus.3279.
13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Харагезов Д.А., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статешный О.Н. Влияние COVID-19 различной степени тяжести на показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в крови больных немелкоклеточным раком легкого // Южно-Российский онкологический журнал. 2023. Т. 4. № 2. С. 6-15. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-2.

14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А., Самойленко Н.С., Погорелова Ю.А. Уровень факторов неоангиогенеза в патологических тканях больных раком желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 12 (172). С. 81-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-81-86.
15. Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Якубова Д.Ю., Черярина Н.Д., Меньшенина А.П., Вереникина Е.В., Адамян М.Л. Факторы семейства VEGF, IGF и TGF- β 1 в ткани сальника при раке яичников // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т.4. №3. С.132-136. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136.