

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛИТОВ ЭНДОГЕННЫХ ПИГМЕНТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СПОСОБНОСТИ К ИНВАЗИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕЛАНОМ КОЖИ

А.В. Борисов¹, И.А. Чернов¹, А.М. Авдалян², С.Е. Тимофеев², А.В. Ронзин²,
А.И. Ничипоров², В.И. Кукушкин³, Ю.А. Кириллов^{1,2,4}

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, Россия

³Институт физики твёрдого тела Российской академии наук, Черноголовка, Россия

⁴Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Резюме

Меланома кожи, на долю которой приходится 70-80% всех диагностируемых опухолей, развивающихся из меланинообразующей ткани, представляет собой пример злокачественной опухоли, инициация и развитие которой за редким исключением сопряжены с реализацией эндогенных пигментаций в морфологическом субстрате опухоли. Вместе с тем, существующая диагностическая парадигма поверхностных меланом кожи не учитывает значение эндогенных пигментаций для оценки способности опухоли к инвазии. Настоящая статья посвящена исследованию связи между изменениями в биохимическом составе поверхностных меланом кожи и их способности к инвазии, а также возможности использования этой связи при проведении диагностики меланомы. Было проведено сравнительное патоморфологическое, ультраструктурное и спектроскопическое исследование 128 образцов поверхностно распространяющейся меланомы, удаленных во время радикального хирургического иссечения. Выявлена большая частота и разнообразие аналитов эндогенных пигментов в горизонтальную фазу роста опухоли по сравнению с вертикальной. К диагностически значимым аналитам отнесены пигменты каротиноиды ($p=0,02257$), порфирин ($p=0,09080$), а также предшественники меланина тирозин ($p=0,01554$) и фенилаланин ($p=0,01753$). Использование комплексного патоморфологического и спектроскопического исследования и мультиплексный анализ полученных результатов позволили идентифицировать в образцах поверхностной меланомы кожи одновременно значительное количество подтвержденных статистически аналитов эндогенных пигментов, имеющих диагностическое значение в оценке способности поверхностных меланом кожи к инвазии.

Ключевые слова: поверхностная меланома кожи, аналит, эндогенный пигмент, меланин, каротиноид, порфирин, способность к инвазии.

Контакты: Ничипоров А.И., e-mail: andrei.ni4iporov@yandex.ru

Для цитирования: Борисов А.В., Чернов И.А., Авдалян А.М., Тимофеев С.Е., Ронзин А.В., Ничипоров А.И., Кукушкин В.И., Кириллов Ю.А. Использование аналитов эндогенных пигментов для оценки способности к инвазии поверхностных меланом кожи // Biomedical Photonics. – 2026. – Т. 15, № 1. – С. 4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2026-15-1-4-10

USE OF ENDOGENOUS PIGMENT ANALYTES TO ASSESS THE INVASIVE POTENTIAL OF SUPERFICIAL SKIN MELANOMAS

Borisov A.V.¹, Chernov I.A.¹, Avdalyan A.M.², Timofeev S.E.², Ronzin A.V.², Nichiporov A.I.²,
Kukushkin V.I.³, Kirillov Yu.A.^{1,2,4}

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

³Institute of Solid State Physics of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia

⁴Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Cutaneous melanoma, which accounts for 72-80% of all diagnosed tumors developing from melanin-producing tissue, is an example of a malignancy whose initiation and development, with rare exceptions, are associated with the realization of endogenous pigmentations in the morphological substrate of the tumor. However, the existing diagnostic paradigm for superficial cutaneous melanomas does not take into account the significance of endogenous pigmentations in assessing the tumor's invasive capacity. This article examines the relationship between changes in the biochemical composition of superficial cutaneous melanomas and their invasive capacity, as well as the possibility of

using this relationship in melanoma diagnostics. A comparative pathomorphological, ultrastructural, and spectroscopic study of 128 samples of superficial spreading melanoma removed during radical surgical excision was conducted. A higher frequency and diversity of endogenous pigment analytes were detected during the horizontal phase of tumor growth compared to the vertical phase. Diagnostically significant analytes included carotenoid pigments ($p=0.02257$), porphyrin ($p=0.09080$), and melanin precursors tyrosine ($p=0.01554$) and phenylalanine ($p=0.01753$). The use of a comprehensive pathomorphological and spectroscopic study and multiplex analysis of the obtained results made it possible to simultaneously identify a significant number of statistically confirmed endogenous pigment analytes in superficial melanoma skin samples. These analytes have diagnostic value in assessing the invasive capacity of superficial melanomas.

Key words: superficial melanoma of the skin, endogenous pigment, analyte, melanin, carotenoid, porphyrin, invasive capacity.

Contacts: Nichiporov A.I., e-mail: andrei.ni4iporov@yandex.ru

For citations: Borisov A.V., Chernov I.A., Avdalyan A.M., Timofeev S.E., Ronzin A.V., Nichiporov A.I., Kukushkin V.I., Kirillov Yu.A. Use of endogenous pigment analytes to assess the invasive potential of superficial skin melanomas, *Biomedical Photonics*, 2026, vol. 15, no. 1, pp. 4–10. doi: 10.24931/2413–9432–2026–15-1-4-10

Введение

Результаты многочисленных исследований по эпидемиологии онкологических заболеваний убедительно свидетельствуют о росте показателей заболеваемости и смертности населения подавляющего большинства стран мира [1,2]. Всё это в полной мере относится и к меланоме кожи, на долю которой приходится свыше 70% [3] всех диагностируемых опухолей, развивающихся из меланинообразующей ткани. Наметившийся в последние годы прогресс в части ранней и эффективной диагностики меланом обусловлен использованием прецизионных методов иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования [4,5]. Парадигма диагностики меланом кожи остается относительно консервативной и не принимает во внимание важное значение эндогенных пигментаций, обнаруживаемых в тканевом субстрате опухоли, которые играют ключевую роль в определении ее инвазивного потенциала.

Материалы и методы

Было изучено 128 образцов поверхностно распространяющейся меланомы кожи, удаленных во время операции радикального хирургического иссечения и направленных в установленном порядке для проведения патогистологического исследования в соответствии с Приказом Минздрава Российской Федерации от 24 марта 2016 года № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований». Первую группу ($n = 83$) сформировали образцы поверхностной меланомы кожи с преобладанием фазы горизонтального роста опухоли, нередко с признаками педжетоидной меланомы. Во вторую группу ($n = 45$) включены образцы с преобладанием вертикальной фазы роста опухоли. Контрольную группу ($n = 10$) составили образцы кожи лиц (секционный материал) с отсутствием как клинических, так и морфологических проявлений кожной патологии. Образцы кожи фиксировали в течение 24–48 ч в 10% растворе нейтрально-

го формалина на фосфатном буфере (pH 7,4), проводку выполняли в автоматическом режиме в процессоре Pathos Delta (Milestone, Италия), заливку в парафин – в Leica HistoCore (Leica, Германия). Серийные срезы толщиной 3–4 мкм, изготовленные на микротоме ThermoFisherScientific HM 325 (США), окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Маллори, выявляли меланин серебрением по Фонтана Массону. Электронномикроскопически исследовали образцы кожи, непосредственно граничащие с меланомой и визуально неизменённые. Фрагменты кожи объемом 1 мм^3 фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на коллидиновом буфере (pH 7,4) при комнатной температуре в течение 1,5 ч, дофиксировали в 1% растворе тетроксид осмия в течение 1,0–1,5 ч при температуре $+4\text{--}+6^\circ\text{C}$. Материал обезжизняли в спиртах восходящей концентрации (от 50° до 96°) и нескольких порциях эфира, заливали в аралдит. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим, а ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца [6].

Визуализацию структуры тканей в ультратонких срезах проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа Zeiss EVO LS10 (Zeiss, Германия) с установленным детектором для просвечивающей микроскопии (STEM).

Было осуществлено также спектроскопическое исследование биообъектов с использованием спектрометра «ИнСпектр М», вариант исполнения: М-532 (ПУ от 18.06.2021 № РЗН 2015/2419, производитель: ООО «РамМикс», Россия), состоящего из оптического микроскопа Olympus CX41 и блока спектрометра с длиной волны возбуждающего излучения 532 нм. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 10 мкм, мощность лазерного излучения 10 мВт. Управление прибором, регистрацию и запись спектров производили с помощью специальной компьютерной программы ИнСпектр, также разработанной сотрудниками ООО «РамМикс» (Черноголовка). Программа

осуществляла идентификацию химических веществ и регистрировала изменения их количественного и качественного состава в изучаемом биологическом объекте по спектрам, сочетающим сигнал рамановского рассеяния и флуоресценции. Выявленные в ходе исследования спектры биологических молекул относили к соответствующему классу веществ, и отражали их как отдельные столбцы или поля базы данных, а факт их детекции или отсутствия, отражали в виде бинарного признака (да/нет). С помощью рамановской спектроскопии идентифицировали как некоторые пигменты (порфирин, каротиноиды), так и компоненты-аналиты, относящиеся к предшественникам пигмента меланина (тирозин, фенилаланин) (табл. 1).

Для сравнения выявленных изменений использовали результаты исследований контрольных выборок тканей кожи, полученных у лиц с отсутствием патологии кожи. Наполнение базы данных, а также последующую статистическую обработку выполнили с использованием специализированного программного обеспечения: R-4.3.0 (The R Foundation, Австрия) и RStudio Desktop (Version 2023.06.1, RStudio Inc, США). Для описательной статистики, построения регрессионных моделей и визуализации данных использовали дополнительные пакеты R данного программного обеспечения.

Статистическая значимость различий оценивалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Комитетами по этике при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Департамента здравоохранения г. Москвы (выписка из протокола № 6 от 08.08.2023) и при Федеральном государственном бюджетном образовательным

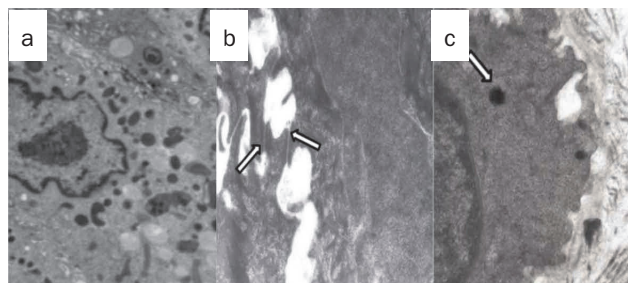


Рис. 2. Ультраструктурные особенности клеточной составляющей поверхностной меланомы кожи:

а – атипизм ультраструктур меланоцита опухоли, нарушение ядерно-цитоплазматического отношения, гетерогенность меланосом. Трансмиссионная электронная микроскопия $\times 9000$; б – включения меланина и межклеточный отёк (спонгиоз) между базальным и шиповатым слоями эпидермиса. Десмосома – белая стрелка. Трансмиссионная электронная микроскопия $\times 11000$;

с – липофусцин в цитоплазме кератиноцита базального слоя эпидермиса – белая стрелка. Трансмиссионная электронная микроскопия $\times 12000$.

Fig. 2. Ultrastructural features of the cellular component of superficial skin melanoma:

а – atypia of tumor melanocyte ultrastructures, violation of the nuclear-cytoplasmic ratio, heterogeneity of melanosomes. Transmission electron microscopy $\times 9000$;

б – inclusions of melanin and intercellular edema (spongiosis) between the basal and spinous layers of the epidermis. Desmosome – white arrow. Transmission electron microscopy $\times 11000$;

с – lipofuscin in the cytoplasm of the keratinocyte of the basal layer of the epidermis – white arrow. Transmission electron microscopy $\times 12000$.

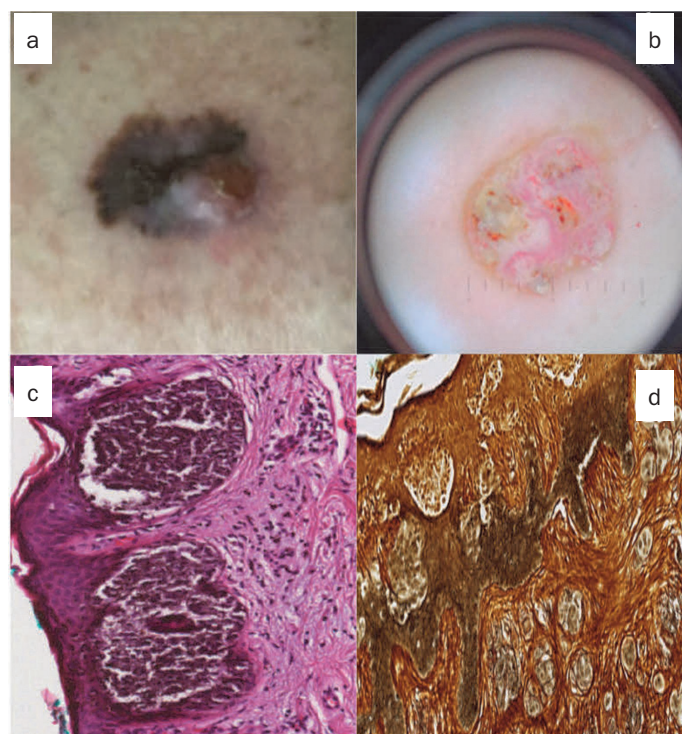


Рис. 1. Поверхностно-распространяющаяся меланомы туловища:

а – неравномерности границ новообразования и распределения пигмента, цветовое разнообразие в отсутствие выраженной асимметрии и возвышения;

б – фотофиксация изображения новообразования, полученного при помощи дерматоскопа;

с – педжетоидная поверхностная меланомы, атипичные меланоциты и формируемые ими комплексы в области дерматоэпидермального абриса, эпидермисе и частично сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином $\times 150$;

д – скопления меланина в эпидермисе и дерме. Серебрение по Фонтана-Массону $\times 70$.

Fig. 1. Superficial spreading melanoma of the skin of the trunk:

а – uneven boundaries of the neoplasm and distribution of pigment, color diversity in the absence of pronounced asymmetry and elevation;

б – photographic recording of an image of a neoplasm obtained using a dermatoscope;

с – pagetoid superficial melanoma: atypical melanocytes and the complexes they form in the area of the dermoepidermal outline, epidermis and partially the papillary layer of the dermis. Hematoxylin and eosin staining $\times 150$;

д – accumulations of melanin in the epidermis and dermis. Silvering according to Fontana-Masson $\times 70$.

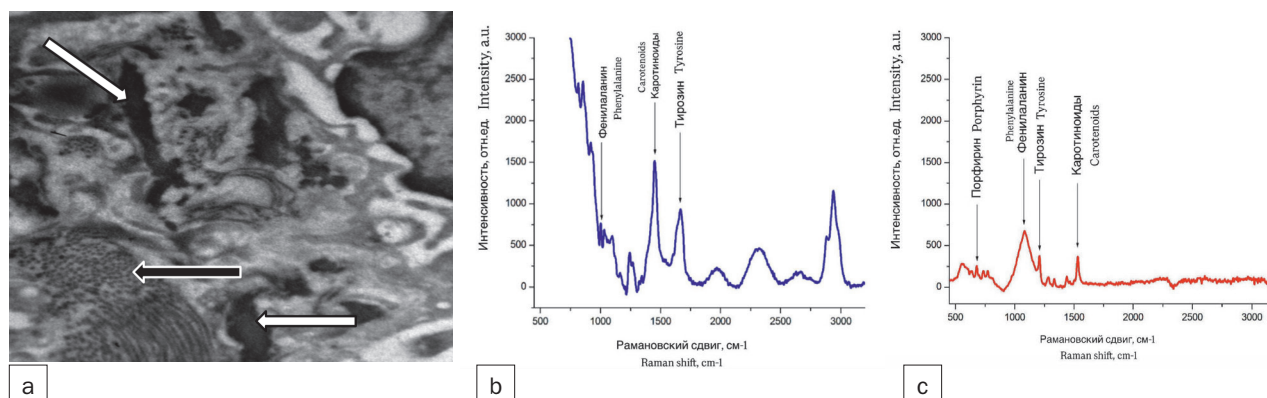


Рис. 3. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи со спектральными образцами горизонтальной и вертикальной фаз роста:

a – игольчатые отложения порфирина (белые стрелки) и коллаген (черная стрелка) в субэпидермальном пространстве дермы. Трансмиссионная электронная микроскопия $\times 12000$;

b – спектральная характеристика меланомы в фазу горизонтального роста (пояснения в тексте);

c – спектральная характеристика меланомы в фазу вертикального роста (пояснения в тексте).

Fig. 3. Superficial spreading melanoma of the skin with spectral patterns of horizontal and vertical growth phases:

a – needle-like deposits of porphyrin (white arrows) and collagen (black arrow) in the subepidermal space of the dermis. Transmission electron microscope $\times 12000$;

b – spectral characteristics of melanoma in the horizontal growth phase (explanations in the text);

c – spectral characteristics of melanoma in the vertical growth phase (explanations in the text).

учреждении «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации (выписка из протокола № 121 от 22.05.2024).

Результаты и обсуждение

Макроскопически всем исследованным меланомам было присуще наличие как минимум трёх из пяти признаков ABCDE [7] (рис. 1a) и подтверждённых дерматоскопически (рис. 1b). В образцах первой группы ($n = 83$) опухоль была локализована в области дерматозпидермального соединения, эпидермисе и частично в сосочковом слое дермы (рис. 1cd).

Атипичные меланоциты могли располагаться по одиночке (рис. 2a), либо формировали опухолевые кластеры, что ожидаемо сопровождалось развитием межклеточного отёка в шиповатом слое эпидермиса (рис. 2b). Кератиноциты базального слоя эпидермиса часто содержали небольшие включения липофусцина (рис. 2c), отличавшиеся от зёрен меланина ультраструктурной неоднородностью и меньшей электронной плотностью.

Скопления порфирина в виде игольчатых образований были локализованы преимущественно в области дерматозпидермального соединения и дерме (рис. 3a). В образцах второй группы ($n = 45$) опухолевые комплексы и отдельные атипичные меланоциты были локализованы в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Опухоли с вертикальной фазой роста характеризовались большими, по сравнению с первой группой, показателями инвазии, толщины опухолевого субстрата, митозов и значениями частоты встречаемости как самих пигментов, так и их предшественников (табл. 1). Спектры образцов кожи контрольной группы харак-

теризовались высокими значениями инициальной флуоресценции и обилием как неспецифических, так и специфических идентифицируемых анализаторов, включая предшественники меланина (фенилаланин и тирозин) с распределением интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина $1003,8 \text{ см}^{-1}$ и $1045,1 \text{ см}^{-1}$, а тирозина $1172,4 \text{ см}^{-1}$. По сравнению с ними спектры образцов кожи с поверхностно распространяющейся меланомой в фазу горизонтального роста имели более высокие показатели суммарной инициальной флуоресценции от 3000 отн. ед. и разнообразный состав специфических, так называемых «пигментных» анализаторов с интенсивностью молекулярных колебаний фенилаланина 1002 см^{-1} , тирозина $1614,4 \text{ см}^{-1}$, порфирина 1122 см^{-1} и каротиноидов 1480 см^{-1} (рис. 3b). Инициацию и развитие вертикальной фазы роста меланомы на спектрах сопровождали низкие значения инициальной флуоресценции биообъектов, минимальные различия между показателями начальной, максимальной и остаточной флуоресценции и наличие рамановских пиков анализаторов предшественников протеиногенных хромопротеидов (рис. 3c).

Для статистической оценки связи каждой из двух фаз роста опухоли и выявленных в ней при рамановской спектроскопии анализаторов в качестве метода статистического анализа была применена бинарная логистическая регрессия. В данной модели зависимой или исследуемой переменной выступала фаза роста опухоли, а независимыми переменными – выявленные в ходе спектроскопии анализаторы [8,9]. Были сформулированы две рабочие гипотезы. Первая, обозначенная как H_0 , предполагала отсутствие различий в частотах определения тирозина, фенилаланина, порфирина и

Таблица 1

Выявленные при рамановской спектроскопии пигменты и их предшественники в различные фазы роста поверхностно-распространяющихся меланом кожи

Table 1

Pigments and their precursors identified by Raman spectroscopy in different growth phases of superficial spreading melanomas of the skin

№	Признак Characteristic	Количество, % Count, %
1	Фазы роста опухоли / The phase of tumor growth	128 (100%)
	Радиальная / Horizontal	83 (64,8%)
	Вертикальная / Vertical	45 (35,2%)
2	Компоненты, выявленные при помощи рамановской спектроскопии / Raman Spectroscopy-detected biomarkers	
	Тирозин / Tyrosine	86/128 (67,2%)
	Фенилаланин / Phenylalanine	69/128 (53,9%)
	Порфирин / Porphyrin	75/128 (58,6%)
	Каротиноиды / Carotenoids	62/128 (48,4%)
3	Частоты выявления компонентов посредством рамановской спектроскопии в различные фазы роста меланомы / Raman Spectroscopy-based detection rates of biomarkers during melanoma growth phases	
	А) Фаза радиального роста / A) Horizontal growth phase	
	Тирозин / Tyrosine	63/83 (75,9%)
	Фенилаланин / Phenylalanine	54/83 (65,1%)
	Порфирин / Porphyrin	44/83 (53,0%)
	Каротиноиды / Carotenoids	47/83 (56,6%)
	Б) Фаза вертикального роста / B) Vertical growth phase	
	Тирозин / Tyrosine	23/45 (51,1%)
	Фенилаланин / Phenylalanine	15/45 (33,3%)
	Порфирин / Porphyrin	31/45 (68,9%)
	Каротиноиды / Carotenoids	15/45 (33,3%)

Таблица 2

Результаты расчета коэффициентов, включенных в модель бинарной логистической регрессии

Table 2

Results of calculating the coefficients included in the binary logistic regression model

Коэффициенты Coefficients	Оценка Value	Стандартная ошибка Standart mistake	Уровень значимости p Significance level of p
Intercept (свободный член) / Intercept (free member)	1,3934	0,5923	0,01865*
Каротиноиды / Carotenoids	-1,0158	0,4454	0,02257*
Порфирин / Porphyrin	0,7829	0,4629	0,09080
Тирозин / Tyrosine	-1,1103	0,4589	0,01554*
Фенилаланин / Phenylalanine	-1,0596	0,4461	0,01753*

*статистически значимые показатели анализов фазы роста меланомы

*statistically significant indicators of melanoma growth phase analyte values

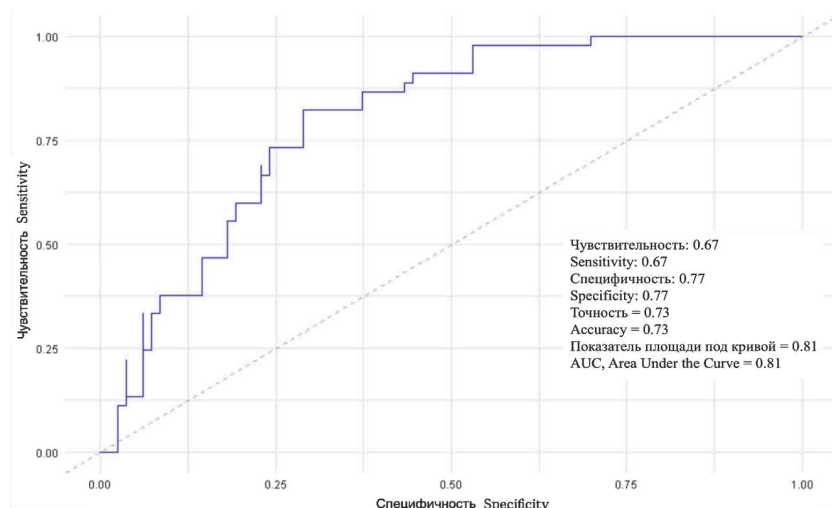


Рис. 4. ROC-анализ оценки модели перехода меланомы кожи в вертикальную фазу роста.

Fig. 4. ROC-analysis for assessing the model of cutaneous melanoma transition to vertical growth phase.

каротиноидов между горизонтальной и вертикальной фазами роста опухоли. Альтернативная гипотеза H_1 , предусматривала наличие статистических значимых различий между фазами роста опухоли и выявленными аналитами. Полученные результаты продемонстрировали статистическую значимость каротиноидов ($p = 0,02257$), тирозина ($p = 0,01554$) и фенилаланина ($p = 0,01753$) (табл. 2).

Следует отметить, что каждый коэффициент в полученной модели представляет собой логарифмическое отношение шансов перехода к вертикальной фазе роста при увеличении значения соответствующего аналита на единицу и при условии, что остальные переменные остаются постоянными. Каротиноиды, тирозин и фенилаланин оказывают отрицательный эффект на вероятность перехода к вертикальной фазе роста поверхностно-распространяющейся меланомы кожи, так как величина оценки менее нуля. Это означает, что выявление указанных компонентов посредством рамановской спектроскопии повышает вероятность нахождения опухоли в фазе горизонтального роста.

Оценку качества бинарной классификации выполнили с помощью графика ROC (Receiver Operating Characteristic) кривой (рис. 4). Показатель площади под кривой (AUC (Area Under the Curve) составил 0,81, что указывает на хорошую способность модели различать фазы роста опухоли. Специфичность (specifity) модели составила 0,77, чувствительность (sensitivity) – 0,67, а доля правильно классифицированных случаев среди всех примеров (assurasy) достигла 0,73.

С учетом полученных результатов модель прогнозирования вертикальной фазы роста поверхностно-распространяющихся меланом кожи на основе данных рамановской спектроскопии представлена следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1.3934 - 1.0158 \times \text{Каротиноиды} + 0.7829 \times \text{Порфирин} - 1.1103 \times \text{Тирозин} - 1.0596 \times \text{Фенилаланин})}}$$

где:

- p – вероятность того, что меланома находится в фазе вертикального роста
- e – основание натурального логарифма $\approx 2,718$

В случае, если значение $p > 0,5$, то модель прогнозирует вертикальную фазу роста, при $p < 0,5$ свидетельствует о горизонтальной фазе роста.

Следует отметить, что несмотря на то, что полученный уровень значимости для порфирина имеет $p = 0,09080$, что превышает установленный для данного исследования, мы сочли необходимым включить его в прогностическую модель. Это решение основано на данных из авторитетных научных источников, указывающих на высокую концентрацию порфиринов в злокачественных опухолях [10-12]. Наблюдаемое в нашем исследовании меньшее число случаев меланомы в вертикальной фазе роста по сравнению с горизонтальной, может объяснять недостаточную статистическую значимость порфирина и не позволяет нам уверенно исключить его из модели.

Заключение

Несмотря на заметные достижения в диагностике и терапии меланом, лечение этих опухолей продолжает оставаться сложной задачей, поскольку стабильность положительных результатов пока достигается не всегда. Необходимость обновления существующих диагностических критериев стала очевидной после публикации основополагающей работы R. Virchow, посвященной вопросам онкологии [13]. За прошедшие годы этот подход неоднократно пересматривался благодаря внедрению высокоточных диагностических методов. Сегодня медицинская наука ищет понимание природы меланомы именно через призму ее метаболических особенностей, предполагая, что именно продукты метаболизма, включая пигменты, могут выступать в качестве потенциальных диагностических маркеров [14-15]. Настоящее исследование направлено на оценку важности эндогенных пигментаций в идентификации инвазивности меланом кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2022 // *Siberian Journal of Oncology* – 2023. – Vol. 22, № 5 – P. 5-13. doi:10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics // *A Cancer Journal for Clinicians* – 2020. – Vol. 70, № 1 – P. 7-30. doi:10.3322/caac.21590.
3. Ostrowski S.M., Fisher D.E. Biology of melanoma // *Hematology/Oncology Clinics of North America* – 2021. – Vol. 35, № 1 – P. 29–56. doi:10.1016/j.hoc.2020.08.010.
4. Namikawa K., Yamazaki N. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan // *Current Treatment Options in Oncology* – 2019. – Vol. 20, № 1. doi:10.1007/s11864-019-0607-8.
5. Mao L., Qi Z., Zhang L., Guo J., Si L. Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma: Current Status and Future Directions // *Frontiers in immunology* – 2021. – Vol. 12 – P. 1-13. doi:10.3389/fimmu.2021.680407.
6. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // *Journal of Cell Biology* – 1963. – Vol. 17, № 1 – P. 208-212. doi:10.1083/jcb.17.1.208
7. Friedman R.J., Rigel D.S., Kopf A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin // *A Cancer Journal for Clinicians* – 1985. – Vol. 35, № 3 – P. 130–151. doi:10.3322/canjclin.35.3.130.
8. Pavri S.N., Clune J., Ariyan S., Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics // *Plast Reconstr Surg* – 2016. – Vol. 138, № 2 – P. 330-340. doi:10.1097/PRS.0000000000002367.
9. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update // *Italian Journal of Dermatology and Venereology* – 2021. – Vol. 156, № 3 – P. 300-321. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3.
10. Tsolekile N., Nelana S., Oluwafemi O.S. Porphyrin as Diagnostic and Therapeutic Agent // *Molecules* – 2019. – Vol. 24, № 14 – P. 2669 doi:10.3390/molecules24142669.
11. Nishida K., Tojo T., Kondo T., Yuasa M. Evaluation of the correlation between porphyrin accumulation in cancer cells and functional positions for application as a drug carrier // *Scientific Reports* – 2021. – Vol. 11, № 1 – P. 2046. doi:10.1038/s41598-021-81725-3.
12. Yang F., Xu M., Chen X., Luo Y. Spotlight on porphyrins: Classifications, mechanisms and medical applications // *Biomedicine & Pharmacotherapy* – 2023. – Vol. 164 – P. 114933. doi:10.1016/j.biopha.2023.114933.
13. Virchow R. Die krankheiten Geschwulste // *Course taught at the University of Berlin* – 1863. – Vol. 24: P. 369-434.
14. Medori M.C., Donato K., Dhuli K., Maltese P.E., Tanzi B., Tezzele S., Mareso C., Miertus J., Generali D. et al. Omics sciences and precision medicine in melanoma // *Clinica terapeutica* – 2023. – Vol. 174, Suppl. 2, № 6 – P. 29-36. doi:10.7417/CT.2023.2469.
15. Routy B., Jackson T., Mählmann L., Baumgartner C.K., Blaser M., Byrd A., Corvaia N., Coutts K., Davar D., Derosa L. et al. Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions // *Cancer Cell* – 2024. – Vol. 42, № 1 – P. 16-34. doi:10.1016/j.ccell.2023.12.003.

REFERENCES

1. Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*, 2023, Vol. 22 (5), pp. 5-13. doi:10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, Vol. 70(1), pp. 7-30. doi:10.3322/caac.21590.
3. Ostrowski S.M., Fisher D.E. Biology of melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2021, Vol. 35(1), pp. 29-56. doi:10.1016/j.hoc.2020.08.010.
4. Namikawa K., Yamazaki N. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. *Current Treatment Options in Oncology*, 2019, Vol. 20(1). doi:10.1007/s11864-019-0607-8.
5. Mao L., Qi Z., Zhang L., Guo J., Si L. Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma: Current Status and Future Directions. *Frontiers in immunology*, 2021, Vol. 12, pp. 1-13. doi:10.3389/fimmu.2021.680407.eCollection 2021.
6. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*, 1963, Vol. 17(1), pp. 208-212. doi:10.1083/jcb.17.1.208
7. Friedman R.J., Rigel D.S., Kopf A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *A Cancer Journal for Clinicians*, 1985, Vol. 35(3), pp. 130-151. doi:10.3322/canjclin.35.3.130.
8. Pavri S.N., Clune J., Ariyan S., Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg*, 2016, Vol. 138(2), pp. 330-340. doi:10.1097/PRS.0000000000002367.
9. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 2021, Vol. 156, no. 3, pp. 300-321. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3.
10. Tsolekile N., Nelana S., Oluwafemi O.S. Porphyrin as Diagnostic and Therapeutic Agent. *Molecules*, 2019, Vol. 24(14), pp. 2669 doi:10.3390/molecules24142669.
11. Nishida K., Tojo T., Kondo T., Yuasa M. Evaluation of the correlation between porphyrin accumulation in cancer cells and functional positions for application as a drug carrier. *Scientific Reports*, 2021, Vol. 11(1), pp. 2046. doi:10.1038/s41598-021-81725-3.
12. Yang F., Xu M., Chen X., Luo Y. Spotlight on porphyrins: Classifications, mechanisms and medical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, vol. 164, pp. 114933. doi:10.1016/j.biopha.2023.114933.
13. Virchow R. Die krankheiten Geschwulste. *Course taught at the University of Berlin*, 1863, Vol. 24, pp. 369-434.
14. Medori M.C., Donato K., Dhuli K., Maltese P.E., Tanzi B., Tezzele S., Mareso C., Miertus J., Generali D. et al. Omics sciences and precision medicine in melanoma. *Clinica terapeutica*, 2023, Vol. 174, suppl. 2(6), pp. 29-36. doi:10.7417/CT.2023.2469.
15. Routy B., Jackson T., Mählmann L., Baumgartner C.K., Blaser M., Byrd A., Corvaia N., Coutts K., Davar D., Derosa L. et al. Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions. *Cancer*