

**Якунин Семён Викторович**

лаборант-исследователь

**Антонова Елена Ивановна**

д-р биол. наук, профессор, директор Научно-исследовательский центр  
фундаментальных и прикладных  
проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»  
г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-102250

## **НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА НЕВУСОВ И МЕЛАНОМЫ НА ХРОМОСОМНОМ И ГЕННОМ УРОВНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

***Аннотация:** ранняя диагностика меланомы является одной из важнейших задач медицины XXI века. Одним из перспективных направлений ранней диагностики меланомы может послужить цитогенетический анализ, который способствует уточнению прогноза перехода невуса в меланому, а также предсказать риск метастазирования меланомы. В статье представлен обзор исследований в этом направлении, которые часто сталкиваются с морально-этическими проблемами, поэтому в современной практике часто используют клеточные культуры как биологические тест-системы для изучения онкогеназа, в частности меланомы.*

***Ключевые слова:** меланоциты, меланома, клеточные культуры, цитогенетика, хромосомы.*

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Она ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи, при этом структурно составляет не более 16% от всех форм рака кожи [5; 6; 7; 8; 19]. Меланома развивается из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин. Для исследования меланоцитов,

а также их биологии при меланоме часто используют клеточные линии меланоцитов [2; 10; 16; 20].

Клеточные культуры – модельный биологический объект (биологическая тест-система) для фундаментальных исследований, при изучении механизмов дифференцировки, пролиферации, взаимодействия клеток со средой, адаптации, старения, биологической подвижности, злокачественной трансформации, механизмов действия токсикантов на морфофункциональные показатели клеток [12; 13; 18]. А также является биологической тест-системой в практической деятельности, в частности в области фармацевтики для оценки действия на живые системы лекарственных средств [32; 33].

Использование в фундаментальных и прикладных исследованиях различных клеточных линий, а не целостный организм снимает множество этических проблем, связанных как с использованием большого количества клинического материала, так и при тестировании потенциально опасных и токсических веществ. Кроме того, клеточная культура является удобной моделью для построения различных экспериментальных исследований [3; 11; 17].

Одним из важных показателей клеточной популяции является оценка ее генетической нестабильности и канцерогенного потенциала. При изучении онкогенеза меланомы клеточная культура меланоцитов используется в качестве модельной системы при анализе воздействия ультрафиолетовых лучей на молекулярно-генетический статус, характер и скорость возникновения мутаций и, как следствие, развитие меланомы [2; 14; 22; 23]. При оценке генетической нестабильности популяции на хромосомном уровне часто используют метод карiotипирования [13]. Этот цитогенетический метод известен благодаря Флемингу с 1879 года и по сей день остается одним из наиболее востребованных лабораторно-клинических методов оценки генома человека [4]. Так, в частности, цитогенетический анализ меланоцитов у больных меланомой показал наличие 27 видов мутаций, 2 из которых являются строго специфичными для меланомы [9; 21]. Однако в мировой практике чаще анализируются хромосом-

ные абберации при увеальной меланоме в сравнении с анализом хромосомной нестабильности при меланоме кожи [28; 29].

Для анализа генетической нестабильности популяции на геномном уровне также используют метод секвенирования который открыл большие возможности для ученых, занимающихся фундаментальными аспектами медицины [27]. Первым из предложенных методов автоматизированного секвенирования стал способ секвенирования по Сенгеру [1], с помощью которого был реализован проект геном человека [31]. Этот метод позволяет расшифровать нуклеотидную последовательность и определить тип мутации, что в последствии может помочь в определении канцерогенного потенциала популяции [1; 22; 23; 26]. Так, при полногеномном секвенировании больных меланомой выявилось множество структурных вариантов мутаций, таких как делеции, дупликации, тандемные дупликации, обратные инверсии и более сложные перестройки, такие как разрыв-слияние-мост и хромотрипсис [24].

За последние 5 лет выпущено множество статей о различных хромосомных абберациях при увеальной меланоме. Так, в частности, в работе 2017 года проводили исследование 1059 случаев увеальной меланомы с целью установления риска метастазирования при хромосомных абберациях в хромосомах 3, 6 и 8 [28].

С 2006 по 2014 годы Кэрол Шилдс (Carol Shields) и его коллеги проводили исследования с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии, для анализа мутаций хромосом 3, 6 и 8 методом Сэнгера. По результатам исследований у 507 пациентов на наличие мутаций анализировалась хромосома 3, у 606 пациентов исследовались хромосомы 3, 6 и 8 (табл. 1).

Таблица 1

Прогноз увеальной меланомы на основе цитогенетики в 1059 случаях:  
метастазирование на основе индивидуального хромосомного профиля [28]

Genetic Profile		No Metastasis, n = 951	Metastasis, n = 108	P Value	HR	95% CI	
						Lower	Upper
Chromosome 3, n = 1059	Disomy 3, n = 549	529 (96)	20 (4)	ref	1.00	ref	ref
	Partial monosomy 3, n = 152	134 (88)	18 (12)	0.001	2.84	1.50	5.37
	Complete monosomy 3, n = 358	288 (80)	70 (20)	<0.001	6.68	4.05	11.0
Chromosome 6, n = 535*	Disomy 6, n = 362	340 (94)	22 (6)	ref	1.00	ref	ref
	6p gain, n = 153	144 (94)	9 (6)	0.892	0.95	0.43	2.07
	6p loss, n = 5	4 (80)	1 (20)	0.079	6.11	0.81	45.9
	6q gain, n = 19	19 (100)	0 (0)	0.972	na	na	na
	6q loss, n = 63	53 (84)	10 (16)	0.003	3.11	1.46	6.66
Chromosome 8, n = 534*	Disomy 8, n = 314	309 (98)	5 (2)	ref	1.00	ref	ref
	8p gain, n = 38	35 (92)	3 (8)	0.053	5.07	0.98	26.3
	8p loss, n = 56	47 (84)	9 (16)	<0.001	21.51	6.98	66.5
	8q gain, n = 216	184 (85)	32 (15)	<0.001	9.77	3.80	25.1
	8q loss, n = 0	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; na = not applicable (because no positive outcome [metastasis]); ref = reference category (HR = 1.00).

\*Some patients have >1 chromosome 6 and 8 abnormality.

По результатам исследований для 1059 пациентов были установлены 52 цитогенетические сигнатуры с разным риском метастазирования. Мутации в хромосоме 6 не показали сильного повышения риска метастазирования, за исключением потери плеча 6p, при которой риск метастазирования увеличивается в 6,11 раз по сравнению с референсным значением (нормальным кариотипом). Мутации в хромосомах 3 и 8 всегда сопровождаются увеличением риска метастазирования. Исключением может послужить потеря плеча 8q, так как она не была обнаружена ни у одного из 534 пациентов, принимавших участие в исследовании. Благодаря данному исследованию выявлено, что наибольший риск метастазирования наблюдается при потере 8p (в 21,51 раза выше), дополнительном плече 8q (в 9,77 раза выше), а также полной моносомии по 3 хромосоме (в 6,68 раза выше). Наименьший риск метастазирования наблюдается при дополнительном плече 6p (в 0,95 раза ниже) и при нормальном кариотипе, который принимался за референсное значение (1,00). Данное исследование способствует развитию персонализированного подхода к лечению на основе индивидуального анализа риска метастазирования при уvealной меланоме.

В работе 2018 года Кэрол Шилдс (Carol Shields) с сотрудниками исследовали 55 случаев развития невуса хориоидеи в меланому с целью установления корреляции между частотой хромосомных aberrаций в хромосомах 3, 6 и 8 и скоростью трансформации невуса в меланому [29].

В данной работе проводили амплификацию, флуоресцентное мечение и гибридизацию с использованием высокопроизводительной SNP-матрицы. Все образцы опухолей исследовались на мутации в хромосоме 3, 39 исследовались также на мутации в хромосоме 6 и 8. Изменения в хромосомах 3 и 8 считались цитогенетическими признаками высокого риска метастазирования (табл. 2).

Таблица 2

Результаты цитогенетического исследования невуса хориоидеи с перерастанием в меланому у 55 пациентов. Корреляция со скоростью роста опухоли [29]

Cytogenetic results	Total number number (%)	Fast growth $\leq$ 1 year number (%) n = 10 tumors	Slow growth > 1 year number (%) n = 45 tumors	P-value	Relative risk (RR) for fast growth to show high-risk cytogenetic features
Chromosome 3 (n = 55 tumors)	n = 55 tumors	n = 10 tumors	n = 45 tumors		
disomy 3	36 (65%)	4 (40%)	32 (71%)	0.111	0.563
monosomy 3, complete	8 (15%)	3 (30%)	5 (11%)		2.703
monosomy/disomy 3, mixed	6 (11%)	1 (10%)	5 (11%)		0.901
monosomy 3, partial	5 (9%)	2 (20%)	3 (7%)		2.985
Chromosome 6 (n = 39 tumors)	n = 39 tumors	n = 8 tumors	n = 31 tumors		
disomy 6	32 (82%)	7 (88%)	25 (81%)	0.494	1.259
6p gain	7 (18%)	1 (13%)	6 (19%)	1.000	0.752
6p with no abn	32 (82%)	7 (88%)	25 (81%)		1.259
6q loss	2 (5%)	0 (0%)	2 (6%)	1.000	0.000
6q gain	2 (5%)	0 (0%)	2 (6%)		0.000
6q with no abn	35 (90%)	8 (100%)	27 (87%)		1.333
6p gain and 6q gain	2 (5%)	0 (0%)	2 (6%)	1.000	0.000
6p gain and 6q loss	2 (5%)	0 (0%)	2 (6%)		0.000
6p gain and 6q with no abn	3 (8%)	1 (13%)	2 (6%)		1.923
Chromosome 8 (n = 39 tumors)	n = 39 tumors	n = 8 tumors	n = 31 tumors		
disomy 8	29 (74%)	5 (63%)	24 (77%)	1.000	0.904
8p loss	2 (5%)	0 (0%)	2 (6%)	0.555	0.000
8p gain	5 (13%)	2 (25%)	3 (10%)		2.985
8p with no abn	32 (82%)	6 (75%)	26 (84%)		1.038
8q gain	10 (26%)	3 (38%)	7 (23%)	0.399	1.923
8q with no abn	29 (74%)	5 (63%)	24 (77%)		0.904
8p loss and 8q gain	2 (5%)	0 (0%)	2 (6%)	1.000	0.000
8p gain and 8q gain	5 (13%)	2 (25%)	3 (10%)		2.577
8q gain and 8p with no abn	3 (8%)	1 (13%)	2 (6%)		1.923
Cytogenetic high risk findings (chromosome 3 and 8 mutations) [increased risk for metastasis] (n = 55 tumors)	n = 55 tumors 25 (45%)	n = 10 tumors 8 (80%)	n = 45 tumors 17 (38%)	0.032	2.116

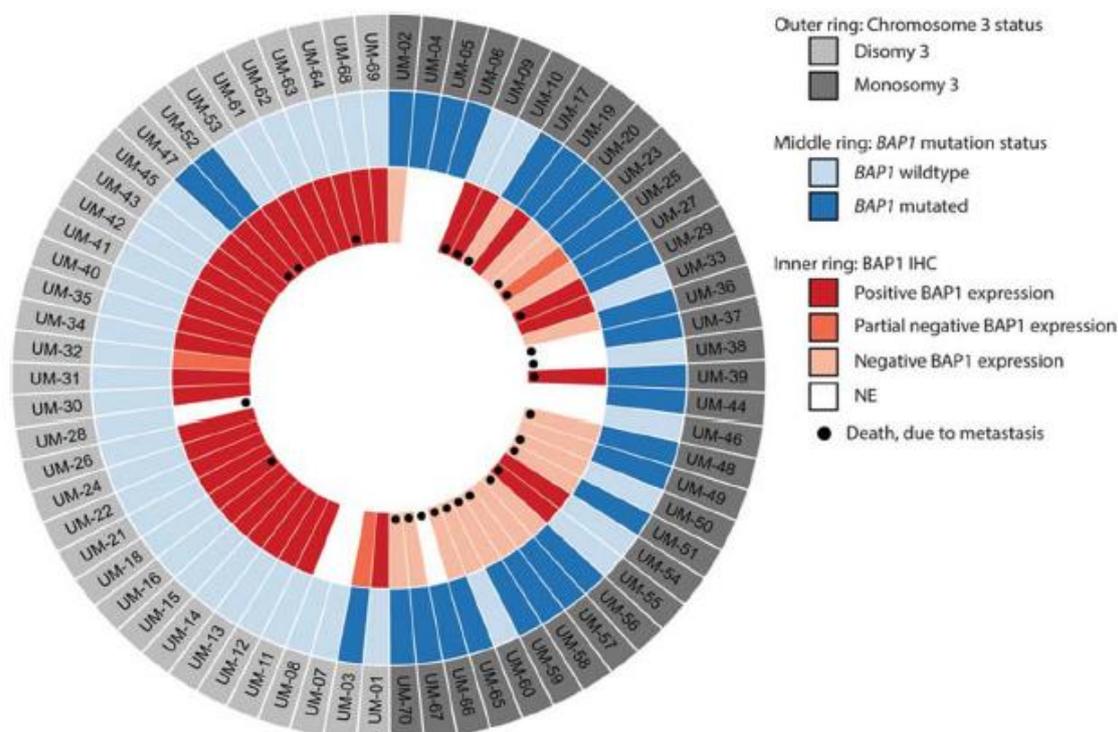
Исходя из полученных данных, которые приведены в таблице, можно сделать вывод о том, что в хромосоме 6 мутации происходят с примерно одинаковой частотой как при быстром, так и при медленном росте невуса, причем в обоих случаях самой частым случаем мутации является появление дополнительного плеча br. Стало известно, что хромосомные aberrации в 3 и 8 хромосомах чаще происходят при быстром росте. Так, например, полная моносомия по 3 хромосоме встречается на 19% чаще при быстром росте, чем при медленном, а частичная моносомия по 3 хромосоме на 13%. Таким образом, мутации в хромосомах 3 и 8, которые считаются цитогенетическими признаками высокого

риска метастазирования, чаще встречаются (80%) у пациентов с быстрым ростом невуса хориоидеи, однако эти хромосомные абберации также встречаются и у людей с медленным ростом невуса (39%). Из этого следует, что данные цитогенетические признаки нельзя считать диагностическими, однако полученные данные вносят большой вклад в понимание биологии невуса и меланомы и позволяют с большей точностью прогнозировать течение заболевания.

В другом исследовании 2018 года Смит (Kuga N. Smit) с сотрудниками изучали влияние хромосомных аббераций в хромосомах 1, 3 и 8, а также влияние других факторов, таких как, наличие мутаций и уровень экспрессии гена *VAP1*, на вероятность метастазирования при увеальной меланоме (табл. 3) [30]. Из материала в нефиксированном, фиксированном или парафинизированном виде выделяли ДНК, а затем секвенировали методом NGS (next-generation sequencing).

Таблица 3

Обзор совпадения между статусом хромосомы 3, статусом мутации *VAP1* и экспрессией *VAP1*. Диаграмма в виде пончика, визуализирующая статус хромосомы 3 (внешнее кольцо), статус мутации *VAP1* (среднее кольцо) и иммуногистохимию *VAP1* (ИНС) (внутреннее кольцо) для всех 70 образцов увеальной меланомы [30]



В данной работе выявлена корреляция между статусом хромосомы 3, мутациями и уровнем экспрессии гена *BAP1*, а также количеством летальных исходов. Из 70 обследованных пациентов 26 (37%) скончались по причине метастазирования опухоли, при этом у 21 (81%) наблюдалась моносомия по 3 хромосоме. Так же было выявлено, что в большинстве случаев (74%) при моносомии по 3 хромосоме наблюдается мутация в гене *BAP1*, однако позитивная экспрессия наблюдается относительно редко (23%). Обратная ситуация при нормальном статусе хромосомы 3 (дисомия): мутантный ген *BAP1* обнаружился лишь в 3 случаях из 35 (9%), а уровень экспрессии этого гена в 86% случаев был высоким.

Помимо этого, было исследовано влияние хромосомных аббераций в хромосомах 1 и 8, а также выявлены участки генома, в которых наибольшая вероятность мутации при увеальной меланоме.

По результатам данной работы авторами выявлена четкая корреляция между хромосомным статусом хромосомы 3 с вероятностью метастазирования и, как следствие, уровнем смертности при увеальной меланоме.

В более ранней работе 2010 года, целью которой было исследование молекулярно-генетических нарушений при меланоме, Сендерович с сотрудниками также обнаружили, что при увеальной меланоме, в большинстве случаев наблюдаются нарушения в 3 хромосоме [15]. Помимо этого, авторы исследовали хромосомные и генные мутации у других типов меланомы и невусов с помощью метода сравнительной геномной гибридизации (СГГ), флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и метода Сенгера.

В результате данной работы было выявлено, что в 95% случаев меланомы наблюдаются различные хромосомные абберации, однако в группе невусов хромосомных нарушений практически не выявлено. Только 20% случаев невуса Шпица имели нарушения в области короткого плеча 11 хромосомы. Наиболее часто хромосомные нарушения наблюдались в хромосомах 1, 6, 7, 9 и 10. Для хромосомы 1 характерны частые делеции коротких плеч, а также удлинение плеча 1q. В хромосоме 6 часто обнаруживали нерасцепленные транслокации и делеции коротких плеч и потерю локуса 6q. В половине всех исследуемых случаев меланомы находили дополнительный генетический материал на хромосоме 7, так же часто обнаруживали трисомии по 7 хромосоме. В хромосомах 9 и 10 часто наблюдается моносомия или утрата одного из плечей, причем утрата 9p чаще наблюдается в поверхностно-распространяющейся меланоме, а моносомия по 10 хромосоме – в узловой меланоме. Мутации в хромосоме 9 так же встречаются в диспластических невусах, а потеря 8 и более микросателлитных маркеров в области 9p является прогностическим фактором метастазирования меланомы.

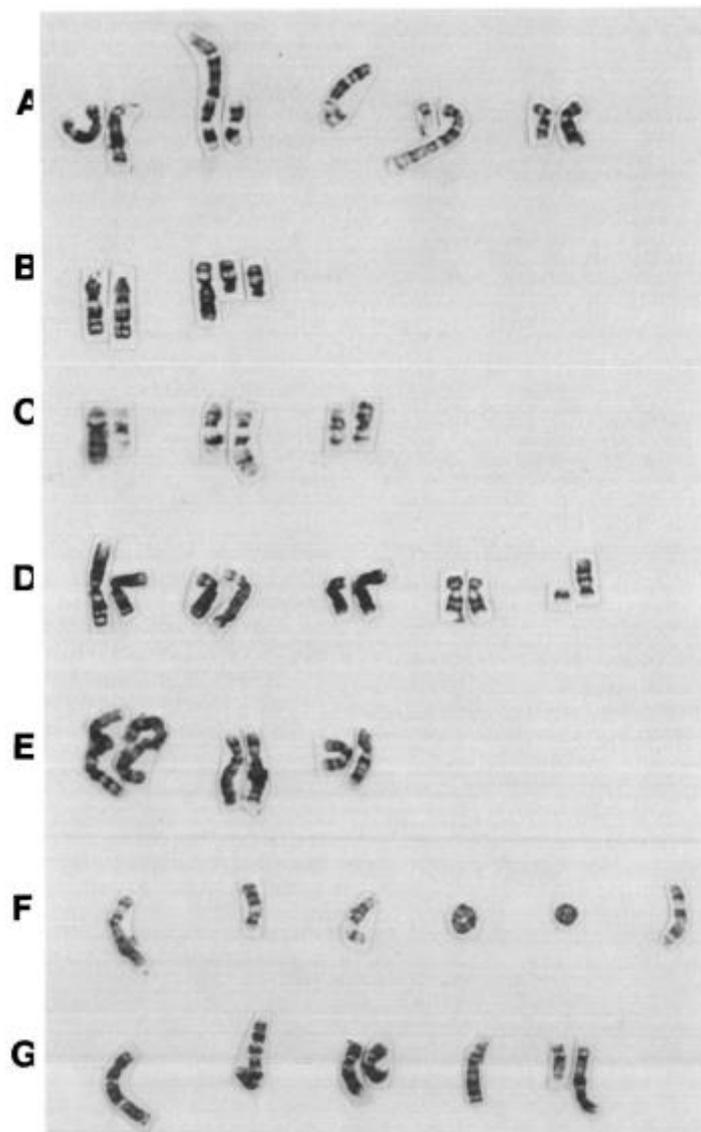
В своей работе авторы подчеркивают то, что меланома является гетерогенным заболеванием. Так, например, при акральной меланоме часто мутации выявляются в 11 хромосоме, но абберации в хромосомах 1, 6, 7, 9 и 10, напротив, практически отсутствуют. Также авторы часто указывают на такой фактор развития меланомы как инсоляция. В меланомах, которые находятся на частях тела часто подверженных УФ облучению, гораздо чаще обнаруживали потери 17p

и 13q, а также мутации в гене *TP53*, однако мутации в гене *BRAF* обнаруживались заметно реже, чем в меланомах, не подверженных частому УФ облучению.

Примерно к таким же выводам пришли исследователи в работе 1988 года [25]. Они, пользуясь методом стандартного цитогенетического исследования с дифференциальным окрашиванием хромосом (G-banding), проанализировали кариотип клеточных культур меланоцитов, взятых из 26 невусов и 11 меланом, с целью определения маркерных хромосом, мутации в которых предшествуют переходу невуса в меланому (табл. 4).

Таблица 4

Маркерные хромосомы, обнаруженные в меланоцитах 6 меланом [25]



В таблице 4 представлены 7 групп маркерных хромосом, полученных из меланоцитов, которые были взяты из меланомы. В группе «А» наблюдаются дериваты *der(5)*, *der(11)*, *der(17)* и *der(20)*, а также делеция 9p. Группа «В» отличается наличием транслокации (1;14) и делеции 6q. В группе «С» наблюдались абберации в 6 (I(6p)), 11 (*der(11)(1;11)*) и 18 (I(18q)) хромосомах. В группе «D» также наблюдаются мутации в хромосомах 1(*del(1q)*) и 9 (*del(9p)*), а также абберации в 6 (6q+), 8 (*i(8q)*) и 21 (*der(21q)*) хромосомах. Группа «Е» характеризуется делециями 5q и 10q, а также наличием интеграции в области длинного плеча 1 хромосомы. В группе «F» исследователи обнаружили большие и малые кольцевые хромосомы 6, а также делеции короткого плеча 6 хромосомы. Группы «G» отличается наличием инверсии в 3 хромосоме, интеграции в 7 хромосоме и делецией длинного плеча 9 хромосомы.

Таким образом, наиболее часто при меланоме наблюдаются хромосомные абберации в хромосомах 1, 6 и 9. Анализ этих маркерных хромосом может помочь исследователям более точно определить вероятность перехода невуса в меланому.

В связи с этим крайне актуальным является изучение нестабильности генома как на генном, так и на хромосомном уровне в корреляции с различными нозологическими группами доброкачественных и злокачественных образований.

### ***Список литературы***

1. Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Применение методов секвенирования в дерматологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – С. 7–12.

2. Антонова Е.И., Бармина С.А., Волкова Е.С., Костина О.М., Клеточные линии меланоцитов и их биология при меланоме // Научное обозрение. – 2019. – С. 15–18.

3. Афанасьева А.Н., Сапарова В.Б., Сельменских Т.А., Макаренко И.Е. Выбор оптимального метода детекции жизнеспособности клеточных культур для тестов на пролиферативную активность и цитотоксичность // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – С. 16–24.

4. Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Шнайдер Н.А. Цитогенетика: клинический случай диагностики новой неклассифицируемой хромосомной мутации. // Вестник клинической больницы №51. – 2010. – С. 51–57.

5. Миченко А.В., Жукова О.В., Острцова М.Н., Новожилова О.Л. Ведение пациентов с высоким риском развития меланомы кожи: организационные и клинические аспекты // Медицинский совет. – 2021. – С. 21–26.

6. Неретин Е.Ю., Минаев Ю.Л., Акулов В.А. Мультиагентная технология в ранней диагностике меланомы кожи // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – С. 331–335.

7. Неретин Е.Ю. Садреева С.Х. «Истинная» заболеваемость меланомой кожи по результатам масштабной трёхдневной кампании по ранней диагностике в крупном промышленном центре // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – С. 71–83.

8. Неретин Е.Ю., Сомов А.Н. Особенности взаимосвязи ранней диагностики меланомы кожи и количества умерших после постановки диагноза в Самарской области за 1998–2017 годы // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2019. – С. 207–2015.

9. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Бурденный А.М., Логинов В.И., Хлгатын М.Р. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций // Альманах клинической медицины. – 2018. – С. 338–346.

10. Оборотова М.В. Экспрессия маркеров, ассоциированных со стволовой клеткой опухоли на клеточных линиях метастатической меланомы человека //

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина. – 2018. – С. 32–35.

11. Павлова С.А., Савченко Е.А., Голанов А.В., Павлова Г.В. Изменение характеристик клеточных культур глиобластомы человека после различных вариантов облучения // 2020. – С. 227–229.

12. Петручук Е.М., Шалунова Н.В., Олефир Ю.В., Борисевич И.В., Перекрест В.В., Шевцов В.А., Рукавишников В.А., Хантимирова Л.М. Культуры клеток в заместительной терапии // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – С. 197–206.

13. Рачинская ОА, Меркулов ВА. Применение методов цитогенетического анализа при оценке качества клеточных линий в составе биомедицинских клеточных продуктов // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – С. 25–32.

14. Сабурин И.Н., Джусоева Е.В., Горкун А.А., Зурина И.М., Кошелева Н.В., Колокольцева т. д., Скуратовска Л.Н., Репин В.С. 3D культура меланоцитов как тест-система и клеточная модель для изучения патологий меланогенеза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – С. 265–268.

15. Сендерович А.И., Строганова А.М., Карселадзе А.И. Молекулярно-генетические нарушения меланоцитарных поражений человека. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – С. 19–28.

16. Сидорова Т.А., Соломко Э.Ш., Хоченкова Ю.А. [и др.]. Значение базальной экспрессии гемоксигеназы-1 для чувствительности клеток меланомы человека к окислительному стрессу *in vitro* // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – С. 38–45.

17. Ткаченко А.С., Прокопюк В.Ю., Онищенко А.И. Влияние пищевой добавки Е407а на метаболическую активность клеток различных клеточных культур // Вестник ВГМУ. – 2021. – С. 38–45.

- 
18. Шалунова Н.В., Меркулов В.А., Комратов А.В., Петручук Е.М., Семенова И.С., Волгин А.Р., Трусков Г.А. Требования к клеточным культурам, используемым для производства и контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов // Ведомости НЦЭСМП. – 2013. – С. 28–32.
19. Эркенова Ф.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация // Научный обзор. – 2020. – С. 44–52.
20. Aughton K., Shahidipour H., Djirackor L., Coupland S.E., Kalirai H. Characterization of uveal melanoma cell lines and primary tumor samples in 3D culture // Trans Vis Sci Tech. – 2020. – С. 1–13.
21. Becher R., Gibas Z., Karakousis C., Sandberg A.A. Nonrandom chromosome changes in malignant melanoma // Cancer research. – 1983. – С. 5011–5017.
22. Campos C., Fragoso S., Luis R. High-Throughput Sequencing Identifies 3 Novel Susceptibility Genes for Hereditary Melanoma // Genes. – 2020. – С. 1–17.
23. Castiglione R., Ihle M.A., Heydt C., Schultheis A.M., Merkelbach-Bruse S., Mauch C., Büttner R. The impact of sequencing on diagnosis and treatment of malignant melanoma // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2016. – С. 1–32.
24. Cheng P.F. Medical bioinformatics in melanoma // Wolters Kluwer Health. – 2017. – С. 1–5.
25. Cowan J.M., Halaban R., Francke U. Cytogenetic Analysis of Melanocytes From Premalignant Nevi and Melanomas // Journal of the National Cancer Institute. – 1988. – С. 1159–1264.
26. Funchain P., Tarhini A.A. Using Genomic Sequencing to Improve Management in Melanoma // Cancer Network. – 2018. – С. 1–5.
27. Griffith M., Millier C.A., Krysiak O.B. Optimizing Cancer Genome Sequencing and Analysis // Cell systems. – 2015. – С. 210–224.

28. Shields C.L., Say E.A., Hasanreisoglu M. и другие Personalized Prognosis of Uveal Melanoma Based on Cytogenetic Profile in 1059 Patients over an 8-Year Period // American academy of ophthalmology. – 2017. – С. 1–9.

29. Shields C.L., Pefkianaki M., Mashayekhi A., Shields J.A., Ganguly A. Cytogenetic results of choroidal nevus growth into melanoma in 55 consecutive cases // Saudi Journal of Ophthalmology. – 2018. – С. 1–5.

30. Smit K.N., Poppelen N.M., Vaarwater J. Combined mutation and copy-number variation detection by targeted next-generation sequencing in uveal melanoma // Modern Pathology. – 2018. – С. 763–771.

31. Wang Y., Navin N.E. Advances and Applications of Single-Cell Sequencing Technologies // Cell Press. – 2015. – С. 598–609.

32. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями ФЗ от 13.07.2015 №241-ФЗ и ФЗ от 22.12.2014 №429-ФЗ в редакции от 13.07.2015).

33. Приказ №199 Минздрава России «Об Утверждении правил надлежащей лабораторной практики от 01.04.2016» // Лекарства, специфическая активность, фармакокинетика, безопасность.