

Тимаева Алина Ильшатовна

лаборант-исследователь

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Хамбикова Анастасия Владимировна

научный сотрудник, ассистент

Ачилов Атабег Батырович

лаборант-исследователь

Балацюк Елена Валерьевна

канд. мед. наук, врач патологоанатом

ГУЗ «Центральная городская клиническая больница»

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-102368

ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ НЕВУСОВ И МЕЛАНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация: меланома – одно из наиболее распространенных в мире онкологических заболеваний кожи и в ряде стран занимает лидирующее положение среди онкозаболеваний. Это злокачественное новообразование характеризуется агрессивным течением и высоким потенциалом к метастазированию. Отмечается два пути развития меланомы: в результате чрезмерного размножения и перерождения пигментных клеток кожи – меланоцитов, так называемая меланома *in situ (de novo)* и невус-ассоциированный путь развития меланомы. При невус-ассоциированном пути меланома развивается чаще всего на фоне предшествующих простых (меланоцитарные, пограничные, внутридермальные) и диспластических типов невуса. Достоверное перерождение невуса в ме-

ланому можно установить только при гистологическом и молекулярно-генетическом исследовании. В связи с неудовлетворительными результатами лечения меланомы поиск новых путей для улучшения ранней диагностики и первичной профилактики как меланомы, так и невусов, представляет особую актуальность.

Ключевые слова: меланома кожи, невусы, невоидные клетки, меланоциты, мутации генов *BRAFV600E*, *NRAS*, *CDKN2A*, *CDK4*.

По частоте опухоли кожи относятся к разряду лидирующей патологии как доброкачественные (невусы), так и злокачественные (меланома). Большинство доброкачественных меланоцитарных поражений кожи не имеют клинического значения. Однако доброкачественные пигментообразующие опухоли кожи – с возрастом склонны к инволюции [17]. Чаще всего меланома развивается на фоне предшествующих невусов различной гистологической структуры (нозологической группы). По данным РОССТАТа, летальность на 2020 год составила 3438 человек, из которых долю городского населения составили 79,9% (2750 человек), а сельского 20,1% (688 человек) [7; 32; 36].

Располагаясь на границе внешней и внутренней среды, кожа испытывает воздействие различных факторов, одним основным канцерогенным фактором являются солнечные лучи, как источник ультрафиолетового излучения. Ультрафиолетовое излучение (УФИ) – это электромагнитное излучение с длинами волн в диапазоне от 100 до 400 нм, которые короче видимого света, но длиннее рентгеновских лучей. Считается, что под действием УФ излучения происходит мутация генов супрессоров онкогенеза, с дальнейшей опухолевой трансформацией клеток (промоция). Этиологическая доля УФ излучения достигает 90% случаев немеланомных раков кожи и 65% случаев меланомы [5; 45].

Меланома кожи – это злокачественная опухоль, возникающая из меланоцитов и относящаяся к разряду высоко злокачественных опухолей. В

структуре заболеваемости злокачественными опухолями ее доля составляет от 1 до 4%. Однако если учесть, что пигментные и пигментированные образования, под маской которых может скрываться меланома, встречаются у 90% населения, то проблема раннего выявления меланомы приобретает особую актуальность.

Можно отметить два пути развития меланомы:

1. В результате чрезмерного размножения и перерождения пигментных клеток кожи – меланоцитов, так называемая меланома *in situ (de novo)*. Термин «меланома *in situ*» относится к пролиферации меланоцитов с увеличенными атипичными ядрами, которые локализуются в пределах эпидермиса. Подобный морфологический паттерн часто встречается на границах первичной инвазивной меланомы, но может быть выявлен и у меланоцитарного образования без инвазии [1; 5].

По данным литературы можно выделить две морфологические подгруппы меланомы *in situ* по суммарному уровню воздействия на них УФ-излучения связанные:

- как с хронической солнечной инсоляцией (*chronic solar insolation – HSI*);
- так и с НЕ хронической солнечной инсоляцией (*not chronic solar insolation – nHSI*).

По характеру роста меланоцитов меланома *in situ*, ассоциируется с различными путями прогрессии: с педжетоидной и лентигинозной моделью роста. Педжетоидный паттерн роста ассоциирован с мутациями BRAF^{V600E4}, что связывает эти новообразования с развитием в *nHSI*-меланомы или с поверхностно-распространенной меланомой.

Невус-ассоциированный путь развития меланомы [23]. В настоящее время не вызывает сомнений связь между меланомой кожи и предшествующими врожденными и приобретенными пигментными новообразованиями кожи. Чаще всего меланома развивается на фоне предшествующих невусов [6; 27; 39].

Согласно модели Кларка, патогенез меланомы предполагает, что для перехода от меланоцитов к злокачественной меланоме требуются многочисленные этапы [64; 65] (рис. 1), в том числе образование «простых» невусов, диспластических невусов, меланомы *in situ* и инвазивной меланомы.

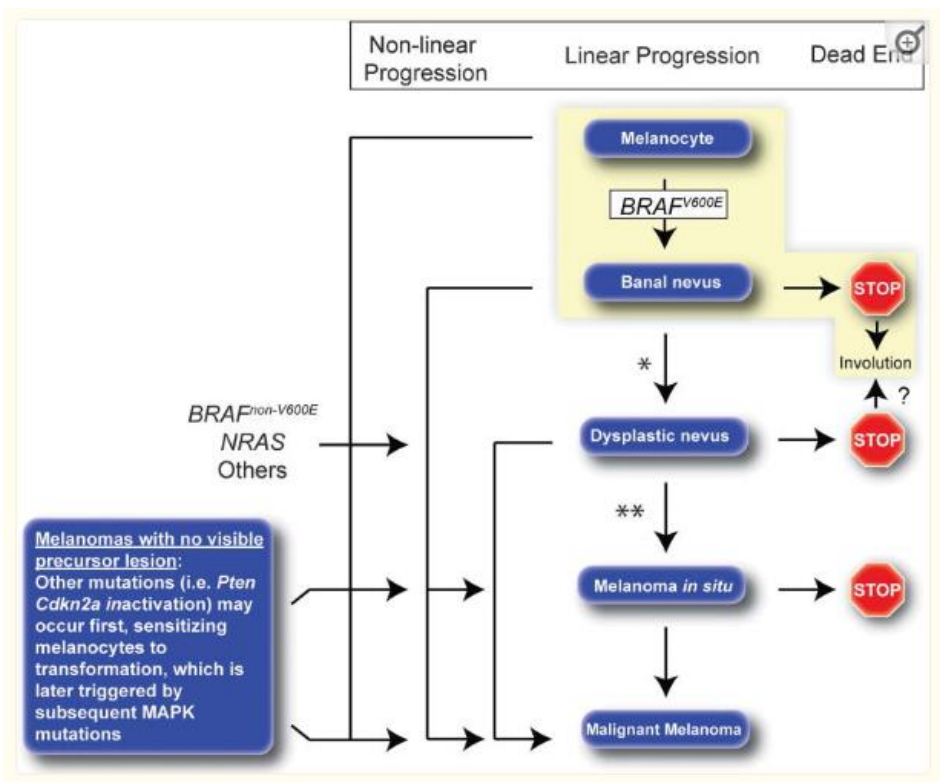


Рис. 1. Модель Кларка [64; 65]

Меланоциты происходят из нервного гребня и во время эмбриогенеза мигрируют в избранные участки эктодермы (прежде всего кожу и ЦНС). Разрастания меланоцитов, которые контактируют друг с другом, образуя небольшие скопления клеток, известные как гнезда невоидных клеток. Гнезда клеток невуса, отличаются от нормальных меланоцитов своей недендритной морфологией. Меланоцитарные гнезда присутствуют в дермоэпидермальном соединении, в дерме и/или подкожной клетчатке, а клетки невуса могут локализоваться между пучками коллагена и обнаруживаться вокруг придатков дермы, кровеносных сосудов и нервов [24; 29; 48].

После приобретения иницирующей мутации меланоциты претерпевают ограниченную пролиферацию с образованием невуса перед переходом в

состояние, которое было описано как «подобное старению» [54]. Клеточное старение – неотъемлемая часть жизни клеток, приводящее к необратимой остановке клеточного цикла [3; 17]. Однако в некоторых исследованиях как минимум несколько меланоцитов внутри невуса сохраняли способность к пролиферации, тем самым говоря о том, что старение не всегда строго предопределено. Так, часть клеток из культур эксплантатов невусов может пролиферировать в течение короткого периода времени [12; 58]. Также клетки невуса имеют маркеры пролиферации [59–61] и иногда среди них наблюдаются митозы [45; 49; 54]. Клетки невуса способны пролиферировать в ответ на определенные раздражители, включая УФ-излучение [25; 30], неполное удаление невуса [37], беременность [28] и иммуносупрессию [59].

Цитологические особенности созревания были использованы для разделения меланоцитов в отдельных невусах на три группы [63]: типы А, В и С (рис. 2):

– меланоциты типа А – наиболее сходны по морфологии с нормальными эпидермальными меланоцитами и находятся в гнездах в самых поверхностных частях невусов, включая эпидермис и поверхностную дерму;

– меланоциты типа В обнаруживаются в средней части дермы в относительно небольших гнездах, а также относительно меньше по размеру и имеют более округлую форму;

– меланоциты типа С обнаруживаются в основном в виде отдельных клеток в нижних отделах дермы и имеют более веретенообразную морфологию. Сложная архитектура, наблюдаемая в невусах, при меланоме обычно теряются организованное гнездование и созревание [1].

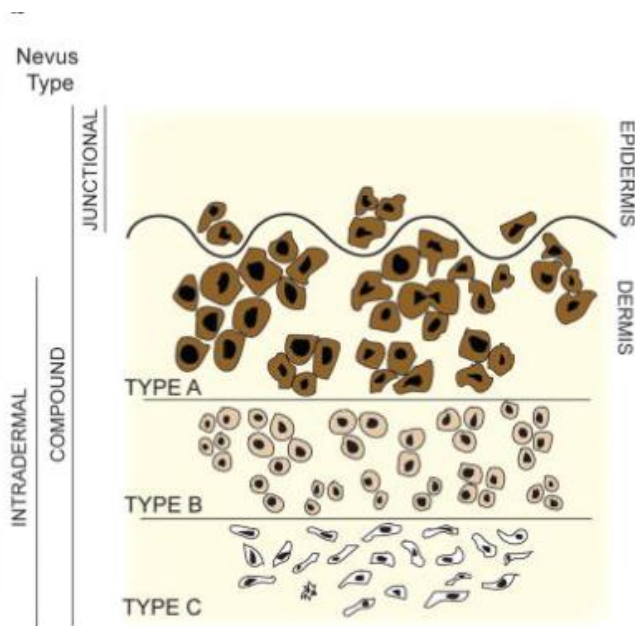


Рис. 2. Цитологические группы меланоцитов в невусах [63]

Меланомы, возникающие в невусе обычно развиваются внутриэпидермально, как меланома *in situ* с педжетоидным паттерном роста. Анализ мутаций показал, что мутагенез происходит в поверхностных меланоцитах невуса в связи с воздействием УФ-излучения. Это преобладающий путь мутагенеза, приводящий к прогрессии невуса до меланомы с промежуточным этапом в виде меланомы *in situ* [30].

Меланоцитарные невусы (простые невусы) – доброкачественные новообразования кожи, с пролиферацией меланоцитов и низкой вероятностью прогрессирования до меланомы относящиеся к порокам развития меланинообразующих элементов. Меланоцитарный невус образован клетками, утратившими свои длинные дендритные отростки, вероятно, в результате адаптивной реакции, связанной с образованием гнезд клеток (рис. 3).

Ряд исследования показывает, что меланоцитарные невусы могут быть связаны с *nHSI*-меланомами. Приблизительно 30% *nHSI* связаны с ранее существовавшим обычным невусом [23], а некоторые исследования показывают, что до 90% меланом с поверхностным типом распространения (такая гистологическая картина характерна для *nHSI*-меланом) ассоциируются с невусами [26].

Напротив, предшествующий невус не встречается при *HSI*-меланоммах [34; 37]. Эволюционная связь между обычными невусами и *nHSI*-меланоммами проявляется и в высокой частоте мутаций $BRAF^{V600E}$, обнаруживаемых в этих двух типах новообразований [6; 29], включая меланомы, которые специфически связаны с соседним невусным компонентом [47].

Созревание является признаком невусов с дермальным компонентом и относится к постепенным и прогрессивным изменениям (от поверхностных к глубоким) архитектуры гнезда и цитологии меланоцитов. По мере углубления в очаг поражения размер гнезда уменьшается, уменьшается объем клеток и ядер, выработка пигмента и меняется форма клеток [5].

Пограничный невус – чаще является врожденным, однако нередко он появляется в первые годы жизни или после полового созревания. Локализуется на любых участках кожного покрова. Размер образования варьирует от нескольких миллиметров до 4–5 см в диаметре, но диаметр не превышает 1 см [38; 46].

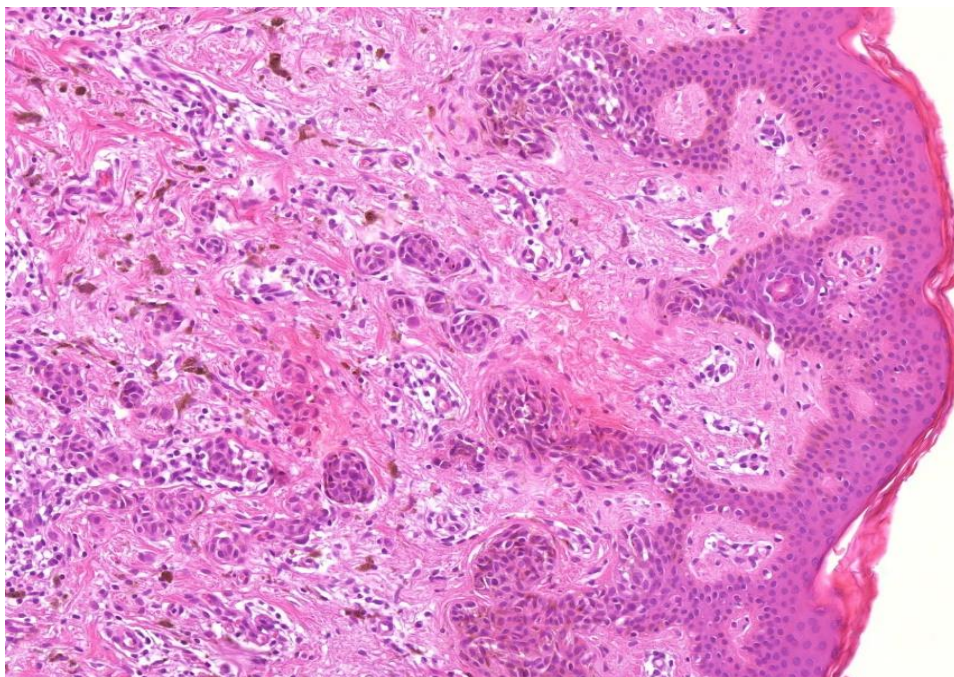


Рис. 3. Внутридермальный невус (*intradermal naevus cutis*) кожи туловища с меланоцитарной пигментацией (препарат архива лаборатории морфологии НИЦ ФППББ ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Гистология пограничного невуса (рис. 4) характеризуется наличием гнезд невусных клеток в нижней части эпидермиса. Верхние слои эпидермиса без выраженных изменений, отмечается лишь удлинение эпидермальных выростов. Невусные клетки крупнее нормальных меланоцитов, с округлыми или, значительно реже, вытянутыми ядрами, небольшими базофильными ядрышками, с обильной светлой цитоплазмой, в которой может быть большое количество пигмента. Наблюдается ретракционный артефакт, благодаря которому меланоциты невуса не прилегают к окружающим кератиноцитам. В случаях, когда невус сильно пигментирован, определяется элиминация меланина через вышележащие слои эпидермиса. Невусные клетки могут быть четко отграниченными от эпидермиса и дермы в виде гнезд («неактивный пограничный невус»). Однако в некоторых случаях невусные клетки интимно связаны с эпидермисом, как бы сползают с его базального слоя (феномен «скапливания») в виде нечетко контурированных групп и одиночных клеток, имеющих тенденцию к проникновению в дерму («активный пограничный невус»). При этом стратификация и полярность эпителиального пласта нарушается, границы с дермой становятся нечеткими [13; 32].

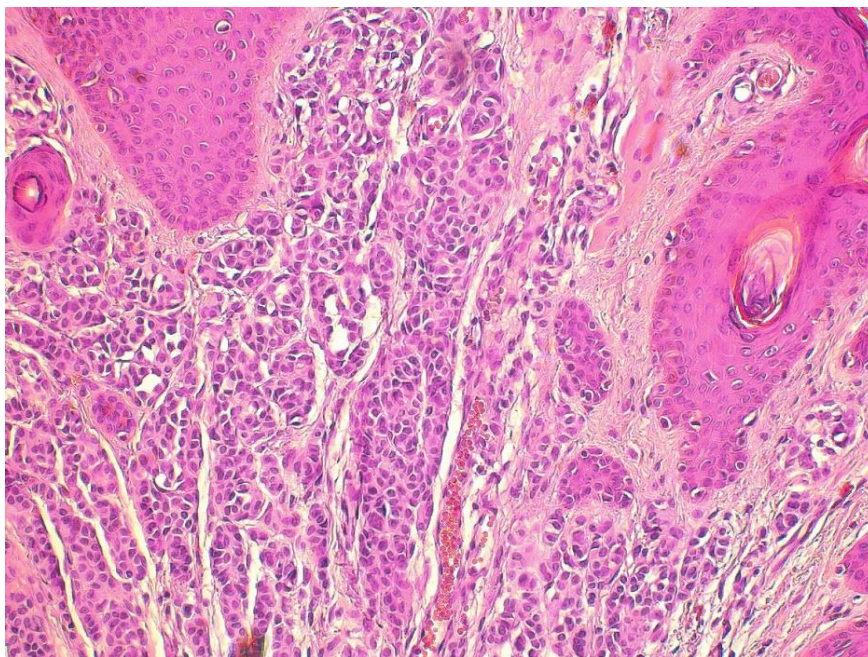


Рис. 4. Пограничный невус (*epidermic-dermic naevus cutis*) кожи нижней конечности (препарат архива лаборатории морфологии НИЦ ФППББ ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

подавляющее большинство приобретенных невусов, в том числе и пограничный, имеют одиночные драйверные мутации либо BRAF^{V600E}, либо NRAS Q61R/L без других соматических мутаций [11; 31; 36].

Диспластический невус (атипичный) – относится к меланоцитарным новообразованиям. Гистологически характеризуется легкой или выраженной асимметрией контура, наличием точечных участков депигментации, размером более 5 мм, со склонностью к заметному росту в течение 1–2 лет. Рост образования зачастую связан с интенсивным воздействием солнечных УФ-лучей, вплоть до ожогов кожи [9]. Гистологическая дисплазия может быть легкой, средней или тяжелой степени. В зависимости от расположения меланоцитов может прогрессировать из пограничного, когда меланоциты обнаруживаются на границе дермы или эпидермиса, или сложного невуса, когда меланоциты обнаруживаются как на границе дермы и эпидермиса, так и в дерме [3; 17]. Невоидные клетки располагаются вдоль дермоэпидермального перехода (лентигинозная пролиферация) или в гнездах (теках). В дерме проявляется фиброплазия, обычно в форме концентрической эозинофильной фиброплазии или пластинчатой фиброплазии. Цитологически небольшое число клеток атипичны, так называемая «случайная» цитологическая атипия – увеличиваются в размере ядра с умеренно выраженными признаками гиперхромности и нуклеолами. Отмечается повышенное количество одиночных и гнездовых меланоцитов неправильной формы, могут «перемыкать» или соединяться друг с другом. Количество кровеносных сосудов увеличено, просвет расширен [3; 8]. Одним из патогистологических признаков диспластического невуса является хронический лимфоцитарный инфильтрат в сосочковой (папиллярной) дерме, что, возможно, свидетельствует о хроническом взаимодействии между неопластическими клетками диспластического невуса и иммунной системой. В диспластических невусах могут отме-

чаться митозы, а у некоторых клеток определяться маркеры пролиферации [33; 35; 52], что свидетельствует о балансе между медленной пролиферацией и дополнительными факторами, включая иммунную систему.

Клинически диспластический невус определяется как пятно коричневого цвета с диаметром не менее 5 мм, обладающее как минимум двумя из следующих характеристик: изменчивая пигментация, асимметрия и/или прерывистые или нечеткие границы [41], с нарушением гистоархитектоники, такими как слияние меланоцитарных гнезд в межпапиллярном пространстве, субэпидермальная фиброплазия, инфильтрация дермы лимфоцитами и лентигиозная меланоцитарная гиперплазия с веретенообразными или эпителиоидными скоплениями меланоцитов различного размера [52].

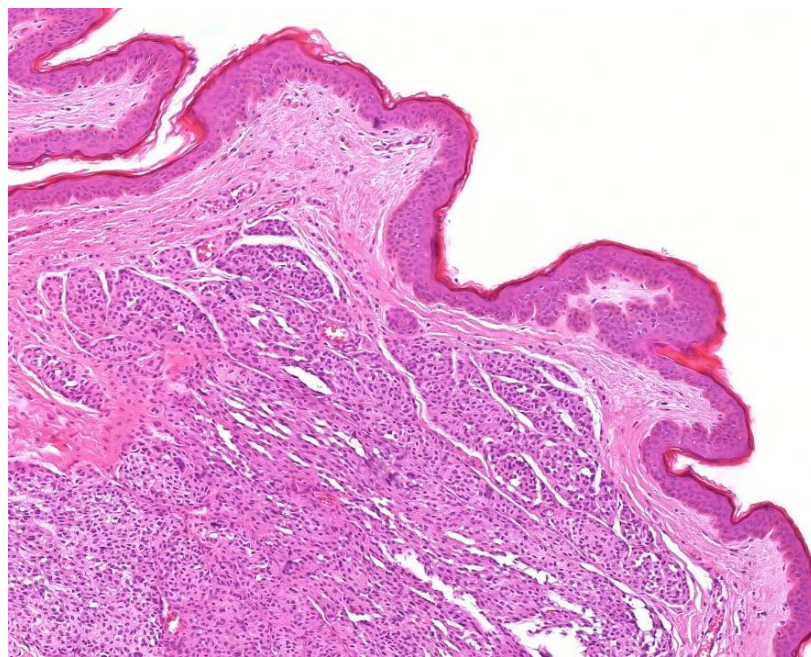


Рис. 5. Внутридермальный невус (*intradermal naevus cutis*) кожи с признаками дисплазии I степени (препарат архива лаборатории морфологии НИЦ ФППББ ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Диспластический невус это «серая зона» как с доброкачественными, так и злокачественными морфологическими признаками [58; 59]. И если невусы, диагностированные как доброкачественные обнаруживают только одну мутацию-драйвер – BRAF^{V600E}, то диспластические обнаруживают множественные драй-

верные мутации [19; 21] (рис. 1). Драйверные мутации активируют передачу сигналов MAPK, мутации промотора TERT или гемизиготные изменения CDKN2A. Невусы со злокачественным потенциалом также имели высокую мутационную нагрузку, в сравнении с доброкачественными образованиями, но ниже, чем у злокачественных.

Этиология диспластических невусов неоднозначна. По данным источников диспластические невусы возникающие *de novo* являются основными факторами риска развития меланомы [12; 58]. Образование данного типа неоплазии обусловлено воздействием одного из лимитирующих факторов – УФ-излучение, которое приводит к возникновению драйверных мутаций в онкогенах. BRAF^{V600E} является хорошо известной ненаследственной драйверной мутацией, которая активирует сигнальный путь MAPK в 40–60% случаев меланомы. Спорадические диспластические невусы богаты мутациями NRAS и BRAF^{V600E} [58]. Приобретение данных иницилирующих мутаций приводят к активации пролиферации меланоцитов, что приводит к увеличению числа и размеров невусов. Таким образом, патогенные изменения могут существовать в меланоците до появления заметного новообразования и обнаруживаться в результате молекулярно-генетического исследования. Так же диспластические невусы, согласно другим источникам, являются факторами риска развития наследственной формы меланомы, которые чаще всего связаны с мутациями в генах CDKN2A или CDK4 [62].

Внутридермальные невусы встречаются наиболее часто, обычно появляется к 10–30 годам. Они характеризуются глубоким залеганием в толще дермы. Гистологически выявляют тяжи и гнезда невусных клеток в среднем, реже в нижнем слое дермы (но не в сосочковом и подсосочковом). Клетки крупные, различных величины и формы, с одним ядром или несколькими ядрами, которые располагаются розеткообразно или тесно прилегают друг к другу в центре клетки, что свидетельствует о доброкачественном течении. Очаги ядерной ати-

пии, в зависимости от их размера, часто могут быть заметны только при более сильном увеличении.

Мутации зародышевой линии гена p16 (CDKN2A) на хромосоме 9p21, не были обнаружены в наиболее распространенных внутридермальных невусах. В большинстве новообразований данного типа были обнаружены соматические мутации BRAF^{V600E} на хромосоме 7q34. Мутации BRAF^{V600E} отмечены в диспластических невусах, хотя наличие этой мутации в меланоцитарных внутридермальных невусах хорошо известно и в некоторых исследованиях превышает 75% исследованных образцов [13; 62].

Учитывая, что не все опухолевые меланоциты обнаруживают BRAF^{V600E} мутацию [22], недавние работы с использованием цифровой капельной ПЦР, иммуногистохимии или NGS-секвенирования указывают на то, что мутации BRAF^{V600E} являются клональными, что согласуется с представлением об их основной роли в качестве инициирующего события [18; 34] и мутации BRAF^{V600E} достаточно для образования невусов.

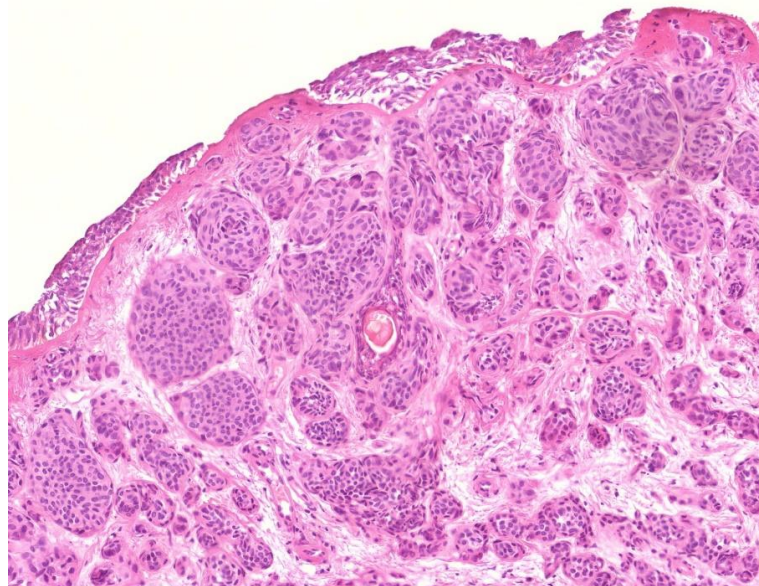


Рис. 6. Внутридермальный невус (*intradermal naevus cutis*) кожи лица
(препарат архива лаборатории морфологии
НИЦ ФППББ ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Таким образом, в основе образования доброкачественных неоплазий лежит перерождение меланоцитов в невоидные клетки, что характеризуется изменением формы и размеров клеток, утратой дендритных отростков, увеличением пролиферативной активности, бесконтрольным ростом и инвазией. Данные изменения связаны с мутациями основных драйверных онкогенов (NRAS, BRAF^{V600E}, CDKN2A, CDK4). Приобретение данных мутаций возможно, как наследственно, так и *de novo*. Мутагенез происходит в невоидных клетках доброкачественных новообразований с воздействием УФ-излучения. Это преобладающий путь мутагенеза, приводящий к прогрессии невуса до меланомы с промежуточным этапом в виде меланомы *in situ*. Так, комплексный гистологический и молекулярно-генетический анализы позволят на ранних этапах выявить предрасположенность невусов к прогрессии в меланому кожи, так как невусные клетки имеют особую склонность к малигнизации.

Список литературы

1. Balch C.M. This study is the current basis for the staging of primary melanomas based on their thickness, ulceration and mitoses, and of metastatic melanomas based on the sites involved // Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. – 2009. – №27. – P. 6199–6206.
2. Bastian B.C. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia / B.C. Bastian // Annu. Rev. Pathol. – 2014. – Vol. 9, №239.
3. Bevona C. Cutaneous Melanomas Associated With Nevi // Archives of Dermatology. – 2003. – Vol. 139, №12. – P. 1620.
4. Calcinotto A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury // Physiological Reviews. – 2019. – Vol. 99, №2. – P. 1047–1078.
5. Campisi J. Cellular senescence: when bad things happen to good cells // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2007. – Vol. 8, №9. – P. 729–740.

6. Clark W.H. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. The B-K mole syndrome' // Arch. Dermatol. – 2007. – №114. – P. 732–738.

7. Costin G. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress // FASEB J. – 2007. – Vol. 21. – P. 976–994.

8. Cui R. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation / R. Cui // Cell. – 2007. – Vol. 853, №128.

9. Curtin J.A. Distinct sets of genetic alterations in melanoma / J.A. Curtin, et al. // N. Engl. J. Med. 353, 2135. – 2005. – Vol. 353, №2135. Maldonado, J.L. et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J. Natl Cancer Inst. 95, 1878–1890 (2003).

10. Damsky W.E. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // Oncogene. – 2017. – №189.

11. Dong J. BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma // Cancer Res. – 2016. – Vol. 63. – P. 3883–3885.

12. Duffy K. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: Part I / Grossman // Historical, histologic, and clinical aspects. J. Am. Acad. Dermatol. 67, 1.e1–1.e16. – 2012. – №67.

13. Filosa A. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report // Dermatopathology. – 2018. – Vol. 5, №1. – P. 41–43.

14. Florell S.R. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in a spectrum of melanocytic nevi / S.R. Florell, A.R. Bowen // Cutan. Pathol. – 2005. – №32. – P. 45–49.

15. Gerami P. Fluorescence in situ hybridization for distinguishing nevoid melanomas from mitotically active nevi // Am. J. Surg. Pathol. – 2009. – №33. – P. 1783–1788.

16. Glatz K. Frequent mitotic activity in banal melanocytic nevi uncovered by immunohistochemical analysis / K. Glatz, C. Hartmann // Am. J. Dermatopathol. – 2010. – Vol. 32. – P. 643–649.

17. Goldstein A.M. Dysplastic Nevi and Melanoma // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2013. – Vol. 22, №4. – P. 528–532.
18. Hodis E. A landscape of driver mutations in melanoma / E. Hodis // *Cell*. – 2012. – Vol. 150.
19. Horn S. Horn, S. et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma / S. Horn // *Science* 339, 959. – 2013. – №339. – P. 959.
20. Huang F.W. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma / F.W. Huang // *Science*. – 2013. – №339.
21. Jensen S.L. Mitoses in conventional melanocytic nevi / J. Cutan // *Pathol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 713–715.
22. Jimbow K. Mitotic activity in non-neoplastic melanocytes in vivo as determined by histochemical, autoradiographic, and electron microscope studies / K. Jimbow, S. Roth, T. Fitzpatrick // *J. Cell Biol.* – 1975. – Vol. 66. – P. 663–670.
23. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin / J. Kanitakis // *Eur. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 390–399.
24. Kelly J. W. et al. Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren // *Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – №30. – P. 40–48.
25. Krauthammer M. et al Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma / M. Krauthammer // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44. – P. 1006.
26. Krauthammer M. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 996–1002.
27. Lebe B. The significance of Ki-67 proliferative index and cyclin D1 expression of dysplastic nevi in the biologic spectrum of melanocytic lesions / The significance of // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2007. – №15. – P. 160–164.
28. LeBoit P.E. Fire Your Dermatopathologist! // *Archives of Dermatology*. – 2016. – Vol. 135, №2.

29. Mancianti M.L. Growth and phenotypic characteristics of human nevus cells in culture // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – №90. – P. 134–141.
30. Menzies A.M. et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – №18. – P. 3242–3249.
31. Michaloglou C. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi // *Nature.* – 2005. – Vol. 436, №7051. – P. 720–724.
32. Moretti S. Ki67 antigen expression correlates with tumor progression and HLA-DR antigen expression in melanocytic lesions // *Invest. Dermatol.* 95, 320–324. – 1990. – №95. – P. 320–324.
33. Mort R.L. The melanocyte lineage in development and disease / R.L. Mort, I.J. Jackson, E.E. Patton // *Development.* – 2015. – Vol. 142, №7. – P. 1387–1387.
34. Okamoto N. A melanocyte-melanoma precursor niche in sweat glands of volar skin // *Pigment Cell. Melanoma Res.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1039–1050.
35. Omholt K. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 6483–6488.
36. Pampena R., Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E., Argenziano G., Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov; 77(5): 938–945. e4.
37. Pampena R. Nevus-associated melanoma: facts and controversies // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia.* – 2020. – Vol. 155, №1.
38. Patton E.E. BRAF mutations are sufficient to promote nevi formation and cooperate with p53 in the genesis of melanoma. *Curr // Curr. Biol.* – 2005. – №15. – P. 249–254.
39. Pavlotsky F. Prevalence of melanocytic nevi and freckles in young Israeli males. Correlation with melanoma incidence in Jewish migrants: demographic and host factors // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146. – P. 78–86.

-
40. Pfeifer G.P. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat // Res. Mol. Mech. Mutag.* – 2005. – №571. – P. 19–31.
41. Piérard G.E. Cell Proliferation in Cutaneous Malignant Melanoma: Relationship with Neoplastic Progression // *ISRN Dermatology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–12.
42. Pollock P.M. This study demonstrated that BRAF V600E mutations are frequent in melanocytic naevi, implicating BRAF V600E as an initiating mutation during the evolution of melanoma // *High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat. Genet.* – 2003. – №233. – P. 19–20.
43. Rivers J.K. Is there more than one road to melanoma? // *The Lancet.* – 2004. – Vol. 363, №9410. – P. 728–730.
44. Rudolph P [et al.] Proliferation marker Ki-S5 as a diagnostic tool in melanocytic lesions // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 1997. – Vol. 37, №2. – P. 169–178.
45. Ruiz R. Dynamics of nevus development implicate cell cooperation in the growth arrest of transformed melanocytes / R. Ruiz // Vega [et al.] // *eLife.* – 2020. – Vol. 9.
46. Sakamoto M., Morimoto N., Jinno C., Mahara A., Ogino S., Suzuki S., et al. Novel pleiotropic risk loci for melanoma and nevus density implicate multiple biological pathways Correction in: *Nat Commun.* 2019; 10: 299.
47. Shain A.H. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 1194–1199.
48. Shain H.A [et al.]. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions // *New England Journal of Medicine.* – 2015. – Vol. 373, №20. – P. 1926–1936.
49. Shain H.A. From melanocytes to melanomas / H.A. Shain, B.C. Bastian // *Nature Reviews Cancer.* – 2016. – Vol. 16, №6. – P. 345–358.
50. Shannon A.B. Age and Melanocytic Lesions // *Surgical Oncology Clinics of North America.* – 2020. – Vol. 29, №3. – P. 369–386.

51. Shitara D. Nevus-Associated Melanomas / D. Shitara [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. – 2014. – Vol. 142, №4. – P. 485–491.

52. Shitara D. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features // Am. J. Clin. Pathol. – 2014. – №142. – P. 485–491.

53. Soo J.K. Malignancy without immortality? Cellular immortalization as a possible late event in melanoma progression // Pigment Cell MelanomanRes. – 2011. – №24. – P. 490–503.

54. Stadelmeyer E. The BRAF V600K mutation is more frequent than the BRAF V600E mutation in melanoma in situ of lentigo maligna type // Dermatol. – 2014. – №134. – P. 548–550.

55. This Cancer Genome Atlas (TCGA) project represents the most comprehensive genomic and transcriptomic characterization of cutaneous melanoma to date // Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. – 2015. – Vol. 161. – P. 1681–1696.

56. Tilley C. Christopher D. M. Fletcher Diagnostic Histopathology of Tumors, 4th Edition Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013. 2296 Pages. Price £313.95. ISBN-10: 1437715346; ISBN-13: 978–1437715347 / C. Tilley // Neuropathology and Applied Neurobiology. – 2015. – Vol. 41, №6. – P. 853–853.

57. Weedon's Skin Pathology: a.c. 978–0702075827 / J.W. Patterson. – №0702075825; опубли. 04.05.2020.

58. Wei-Wen S. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression / S. Wei-Wen // Tzu Chi Med J. – 2021.

59. Whiteman D. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma // J. Natl Cancer Inst. 95, 806. – 2012. – №95.

60. Yazdi A.S. Mutations of the BRAF gene in benign and malignant melanocytic lesions // J. Invest. Dermatol. – 2003. – Vol. 121. – P. 1160–1162.

61. Yeh I. Clonal BRAF mutations in melanocytic nevi and initiating role of BRAF in melanocytic neoplasia // Natl Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105. – P. 917–919.

62. Zalaudek I. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study // Arch. Dermatol. – 2011. – Vol. 147. – P. 663–670.

63. Damsky W.E. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // Oncogene. – 2017. – Vol. 36, №42. – P. 5771–5792.

64. Clark W. H [et al.] A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma // Human Pathology. – 1984. – Vol. 15, №12. – P. 1147–1165.

65. Lu Z [et al.] Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction // The American Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 101, №12. – P. 1689–1693.