

<https://doi.org/10.25208/vdv14869>



Изменение профиля экспрессии генов неангиогенеза в процессе терапии базальноклеточного рака кожи с применением импульсного лазерного излучения

© Сайтбурханов Р.Р.^{1*}, Вербенко Д.А.¹, Плахова К.И.¹, Кондрахина И.Н.¹, Лагун К.М.¹, Филоненко Е.В.², Кубанов А.А.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

Обоснование. Базальноклеточный рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи, в последние десятилетия отмечается быстрый рост заболеваемости во всем мире. Ключевая роль в развитии злокачественных опухолей отводится ангиогенезу. Понимание механизмов изменения экспрессии проангиогенных цитокинов в очагах возникновения базальноклеточного рака станет важнейшим компонентом в разработке эффективных методов прогнозирования течения заболевания и эффективного лечения, позволяющего избежать рецидивов.

Цель исследования. Изучить изменение уровней представленности транскриптов генов белков ангиогенеза и связанных с ним факторов: ангиопоэтина 2 *ANGPT2*, родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA*, рецептора ростового фактора эпидермиса *EGFR*, фактора роста фибробластов *FGF2*, молекулы внутриклеточной адгезии *ICAM1*, фактора роста васкулярного эндотелия *VEGFA* и его рецептора 2-го типа *VEGFR2*, матриксной металлопротеиназы *MMP9*, белка-гомолога фосфатазы и тензина *PTEN*, рецептора тахикинина *TAC1*, а также генов белка фактора некроза опухоли *TNF* в очагах базальноклеточного рака кожи в ходе проведения терапии с применением импульсного лазера.

Методы. В исследование включен 31 пациент с гистологически подтвержденным базальноклеточным раком кожи, получавших лечение в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2020 по 2021 г., с применением импульсного лазера на красителе (длина волны — 585 нм) и длинноимпульсным неодимовым лазером (длина волны — 1064 нм). Исследование изменения уровня представленности транскриптов генов белков ангиогенеза и связанных с ними факторов проведено в биоптатах кожи до и после проведения терапии методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией.

Результаты. В образцах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи в процессе лазерной импульсной терапии выявлено увеличение экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и предшественника тахикинина *TAC1*. Экспрессия генов фактора некроза опухолей *TNF*, рецептора эпидермального фактора роста *EGFR*, фактора роста фибробластов *FGF2* увеличивается в меньшей степени. В образцах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи также выявлено увеличение экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и рецептора тахикинина *TAC1*. Показано, что экспрессия гена родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA* в коже пациентов находится на минимальном уровне, что позволяет исключить влияние этого нейропептида на патогенез базальноклеточного рака кожи. Несмотря на разнонаправленность изменений экспрессии, индивидуальной для каждого конкретного пациента, средние значения позволяют сделать вывод об увеличении экспрессии всех исследованных генов. Этот факт может быть интерпретирован как продолжение процессов неангиогенеза даже после проведения лазерной импульсной терапии базальноклеточного рака кожи, обусловленных наличием микроокружения пораженного участка кожи.

Заключение. Среди факторов неангиогенеза показаны наибольшие изменения экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и белка-предшественника тахикинина *TAC1* после проведения лазерной коагуляции сосудистой сети участков базальноклеточного рака кожи. Одновременное изменение уровня этих белков может быть обусловлено нейроиммунными взаимодействиями в эпидермисе. Отмечается также выраженное повышение экспрессии других исследованных факторов неангиогенеза, что свидетельствует о продолжении процесса неангиогенеза после проведения лазерной терапии базальноклеточного рака кожи.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи; ангиогенез; нейропептиды; субстанция P; тахикинин; *TAC1*; *MMP9*

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследования выполнены при финансовой поддержке Минздрава России (Государственное задание ГНЦДК № 056-00116-21-00-6 на период 2021–2023 гг.).

Для цитирования: Сайтбурханов Р.Р., Вербенко Д.А., Плахова К.И., Кондрахина И.Н., Лагун К.М., Филоненко Е.В., Кубанов А.А. Изменение профиля экспрессии генов неангиогенеза в процессе терапии базальноклеточного рака кожи с применением импульсного лазерного излучения. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):64–74.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14869>



<https://doi.org/10.25208/vdv14869>

Gene expression changes of angiogenesis factors during basal skin cancer laser destruction

© Rifat R. Saytburkhanov^{1*}, Dmitry A. Verbenko¹, Xenia I. Plakhova¹, Irina N. Kondrakhina¹, Ksenia M. Lagun¹, Elena V. Filonenko², Alexey A. Kubanov¹

¹ State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Background. Basal cell carcinoma is the most widespread malignant skin neoplasm. Angiogenesis is critical for the growth and metastasis of malignant tumors.

Aims. To study the levels of representation of transcripts in the foci of basal cell skin cancer before and after the therapy of genes for angiogenesis proteins and their receptors: angiotensin 2 *ANGPT2*, calcitonin-related polypeptide alpha *CALCA*, epidermal growth factor receptor *EGFR*, fibroblast growth factor *FGF2*, intracellular adhesion molecule *ICAM1*, vascular endothelial growth factor *VEGFA* and its type 2 receptor *VEGFR2*, matrix metalloproteinase *MMP9*, homologue protein of phosphatase and tensin *PTEN*, tachykinin receptor *TAC1*, and tumor necrosis factor protein genes *TNF*.

Methods. The study included 31 patients with histologically confirmed basal cell skin cancer who received treatment at the consultative and diagnostic center of the State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology of Russian Ministry of Health, Moscow in the period from 2020 to 2021, using a pulsed dye laser (wavelength — 585 nm) and long-pulsed neodymium laser (wavelength — 1064 nm). The patients provided skin punch biopsies from BCC lesions and after therapy from the same localization. The gene expression was analyzed with real-time reverse transcription PCR using endogenous control, and the gene expression ratio changes during the therapy were calculated according to Livak's double delta formulae.

Results. An increased expression of the matrix metalloproteinase *MMP9* and the tachykinin precursor *TAC1* genes were revealed in skin biopsy samples of the superficial form of basal cell skin cancer during laser pulsed therapy. The expression of tumor necrosis factor *TNF*, epidermal growth factor receptor *EGFR*, fibroblast growth factor *FGF2* genes increases to a lesser extent. The increasing expression of *MMP9* and *TAC1* genes also established in skin biopsy samples of the nodular form of basal cell skin cancer. It was shown that the expression of the calcitonin-related polypeptide alpha *CALCA* gene in the skin of patients is at basal level, which makes it possible to exclude the influence of the neuropeptide on the basal cell skin cancer pathogenesis. Despite the bidirectional changes in expression due to individuality of patients, the average values allow to conclude the expression of all the studied genes is increased after pulse laser destruction therapy. This means neoangiogenesis is continued at the skin even after the destruction of basal cell skin cancer lesions. This could be due to the presence of the basal cell carcinoma microenvironment, likely mast cells, at the affected skin area.

Conclusions. Among the factors of neoangiogenesis potentially influencing the development of basal cell skin cancer, the leading role of expression of the *MMP9* matrix metalloproteinase and *TAC1* precursor protein of tachykinin has been shown. Simultaneous changes in the level of these proteins may be due to neuroimmune interactions in the epidermis, which is probably realized by mast cells as the microenvironment of the basal cell carcinoma. In the process of laser destruction, there is also a slightly pronounced increased expression of additional factors of neoangiogenesis.

Keywords: basal cell skin cancer; angiogenesis; neuropeptides; substance P; tachykinin; *TAC1*; *MMP9*

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that they have no conflicts of interest to disclose.

Source of funding: the research was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State task of the National Research Center No. 056-00116-21-00-6 for the period 2021–2023).

For citation: Saytburkhanov RR, Verbenko DA, Plakhova XI, Kondrakhina IN, Lagun KM, Filonenko EV, Kubanov AA. Gene expression changes of angiogenesis factors during basal skin cancer laser destruction. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):64–74. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14869>



Обоснование

Базальноклеточный рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи, и в последние десятилетия заболеваемость им быстро растет во всем мире.

В Российской Федерации в структуре онкологических заболеваний доля немеланомных опухолей кожи в 2019 г. составила 10,6% у мужчин и 15,2% — у женщин, а прирост заболеваемости в этот же период составил 7,9% у мужчин и 17,9% — у женщин. Средний возраст заболевших — 69,7 года [1]. Это злокачественное новообразование является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая может приводить к инвалидности и серьезной психологической дезадаптации больных вследствие косметических изменений [2].

Очаги базальноклеточного рака кожи имеют отличающуюся от нормальной кожи поддерживающую сосудистую сеть, обусловленную опухолевым ангиогенезом. Ангиогенез — это физиологический процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, который может происходить во время эмбриогенеза, гомеостаза зрелых тканей и канцерогенеза [3]. Неоваскуляризация опухоли характеризуется двумя важными аспектами, способствующими росту опухоли: обеспечение питательными веществами, кислородом, факторами роста и условия для накопления опухолевых клеток с возможностью дальнейшего метастазирования. В отсутствие сосудистой сети, регулируемой звеньями ангиогенеза, предельный размер опухоли составляет не более ~1–2 мм³, кроме того, опухоль теряет способность к метастазированию [4]. Другими словами, ограничение снабжения опухоли питательными веществами, кислородом и факторами роста ингибирует канцерогенез — исследования демонстрируют наличие положительной связи между скоростью роста опухоли, метастазирования и степенью васкуляризации [5, 6].

В сочетании с лимфангиогенезом неоваскуляризация способствует предварительному накоплению опухолевых клеток для последующего метастазирования, создается доступ в кровотоки, позволяя оторвавшимся опухолевым клеткам перемещаться по кровотоку и достигать отдаленных органов [7]. Высокая плотность микрососудов, измеренная в гистологических образцах опухолей и в областях, прилегающих к границе опухоли–строма, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при базальноклеточном и плоскоклеточном раке кожи, раке молочной и предстательной железы [8].

Для обозначения процесса неоваскуляризации в литературе используется термин «ангиогенный переключатель», или «ангиогенное переключение», который предполагает преобладание проангиогенных факторов, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов [6, 7]. К проангиогенным относят ряд белковых молекул, таких как фактор роста ангиопоэтин-2 (Ang2), эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецептор, факторы роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы, молекулу межклеточной адгезии (ICAM-1), матриксные металлопротеиназы (MMP).

При базальноклеточном раке кожи выявлены изменения экспрессии некоторых проангиогенных цитокинов. Например, экспрессия VEGF — гликопротеина, представляющего собой гепарин-связывающий фактор роста, действующего непосредственно на эндоте-

лиальные клетки сосудов и индуцирующего ангиогенез посредством паракринного действия, повышена в очагах базальноклеточного рака кожи по сравнению с нормальной кожей, но при этом ее значение ниже, чем в очагах плоскоклеточного рака кожи [9]. Кроме того, показано, что экспрессия VEGF в очагах базалиомы коррелирует с плотностью микрососудов [10]. В то время как некоторые авторы связывают развитие внутриопухолевых сосудов с метастатической способностью [11], применительно к базальноклеточному раку кожи перитуморальная плотность сосудов рассматривается как признак местной агрессивности [12, 13].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) представляют разнообразную группу цинк-зависимых протеолитических ферментов с широкой субстратной специфичностью и множественными физиологическими функциями. Участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. В частности, установлено, что матриксная металлопротеиназа *MMP9* связана с канцерогенезом и опосредует опухолевую инвазию, метастазирование и ангиогенез опухоли [14].

Фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF) является важным многофункциональным провоспалительным цитокином, который тесно связан с возникновением, прогрессированием, метастазированием, профилактикой и терапией многих видов рака человека [15]. Изменения экспрессии гена *TNF* или высвобождения цитокина TNF наблюдаются при различных видах онкологии [16].

Белок — гомолог фосфатазы и тензина *PTEN* — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью действует как высокоэффективный онкосупрессор в самых разных опухолевых тканях, отрицательно регулируя сигнальный путь PI3K/AKT [17]. Потеря функциональной активности *PTEN* может иметь решающее значение для формирования базальноклеточного рака кожи посредством активации сигнального пути Sonic Hedgehog [1]. Сверхэкспрессия *PTEN* дикого типа в клетках рака предстательной железы ингибирует ангиогенез и рост опухоли [18], подобное ингибирование ангиогенеза обнаружено также в очагах гепатоцеллюлярной карциномы [19].

Существенным аспектом ангиогенеза считается нейрогенное воспаление, контролируемое системой эндогенных нейропептидов, таких как субстанция P, вазорегуляторный нейропептид (VIP), родственные кальцитонину полипептид альфа (CGPR), фактор роста нервной ткани NGF [20]. Например, субстанция P, выделяемая окончаниями сенсорных нейронов, индуцирует дегрануляцию тучных клеток с последующим высвобождением медиаторов воспаления (гистамин), а также пролиферации эндотелиальных клеток и васкуляризации (фактор роста эндотелия сосудов). Высвобождение субстанции P увеличивает проницаемость сосудов и концентрацию молекул клеточной адгезии VCAM и ICAM. Субстанция P образуется наряду с субстанцией A как метаболит эндогенного белка тахикинина, кодируемого геном белка-предшественника тахикинина *TAC1*.

Белок, родственник кальцитонину, полипептид альфа *CALCA* участвует в регуляции кальциевого

и фосфорного обмена и обладает сосудорасширяющим действием. Он является самым сильным из известных пептидергических вазодилаторов. Его действие в 10 раз сильнее, чем у простагландинов, и на 2–3 порядка больше, чем у других классических вазодилаторов, включая ацетилхолин, аденозин и субстанцию P [21]. Сообщалось, что *CGRP* регулирует экспрессию *VEGF* в кератиноцитах человека линии HaCaT путем активации сигнального пути ERK1/2 MAPK [22], а экспрессия *CGRP* и неоангиогенез усиливаются при раке молочной железы, что позволяет сделать предположение о том, что *CGRP* может регулировать связанный с опухолью ангиогенез [23]. В исследовании L.A. McIlvried и соавт. сообщается, что нейротрансмиссия с помощью белка *CGRP* стимулирует рост опухоли и модулирует связанный с опухолью иммунный ответ при плоскоклеточной карциноме головы и шеи [24].

Таким образом, данные исследований показывают, что ангиогенез имеет решающее значение для роста и метастазирования злокачественных опухолей. Ускоренный рост и недостаточная сформированность новых микрососудов способствуют локальному попаданию опухолевых клеток в просвет опухолевых сосудов [25], что приводит к распространению метастатических колоний [26].

Базальноклеточный рак кожи представляется удобным для изучения примером опухолей эпидермального происхождения, которые имеют потенциал для локальной инвазии, но при которых метастатическое распространение происходит редко, с частотой от 0,0028 до 0,55% [27].

Цель исследования — изучить изменение экспрессии генов регуляторных белков ангиогенеза: ангиопоэтина 2 *ANGPT2*, рецептора ростового фактора эпидермиса *EGRF*, фактора роста фибробластов *FGF2*, молекулы внутриклеточной адгезии *ICAM1*, фактора роста васкулярного эндотелия *VEGFA* и его рецептора 2-го типа *VEGFR2*; генов эндогенных нейропептидов, вовлеченных в нейрогенную вазодилатацию: белка, родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA*, белка-предшественника тахикинина *TAC1*; белков, задействованных в онкогенезе: гомолога фосфатазы и тензина *PTEN*, матриксной металлопротеиназы *MMP9*, фактора некроза опухоли *TNF*, регуляторного фактора интерферона *IRF4* в очагах разных форм базальноклеточного рака кожи в процессе проведения терапии.

Методы

Пациентам с подозрением на базальноклеточный рак кожи проводилась клиническая оценка симптомов, дерматоскопическая диагностика и биопсия с последующим патологоанатомическим исследованием.

Клинические методы. У пациентов с подозрением на базальноклеточный рак кожи был собран анамнез заболевания, выявлены факторы риска развития рака кожи, выяснено наличие сопутствующей патологии и получаемой медикаментозной терапии. Пациентам определен фототип по шкале фототипов кожи Фитцпатрика.

При осмотре оценивали следующие клинические признаки: наличие эритематозного пятна с четкими границами неправильной формы, с серозными и/или геморрагическими корочками на поверхности, не отвечающего на топическую противовоспалитель-

ную терапию; наличие полушаровидного узла с гладкой поверхностью серо-розового цвета с перламутровым оттенком, с возможным нахождением на поверхности элемента эрозии или язвы, покрытой геморрагической корочкой.

Пациентам проведена дерматоскопическая диагностика очагов поражения.

Дерматоскопическими признаками поверхностного типа базальноклеточного рака кожи считали наличие тонких анастомозирующих телеангиоэктазий, пигментации по типу «кленового листа», множественных мелких эрозий и отсутствие пигментной сети, признаков изъязвления, сине-серых овоидных структур, древовидно-ветвящихся кровеносных сосудов.

Дерматоскопическими признаками нодулярного типа базальноклеточного рака кожи являлись наличие признаков изъязвления, сине-серых овоидных структур, древовидно-ветвящихся кровеносных сосудов.

Всем пациентам с подозрением на базальноклеточный рак кожи была проведена биопсия с последующим прижизненным патологоанатомическим исследованием. Взятие биопсийного материала осуществляли методом панч-биопсии (диаметр перфоратора Dermapunch (STERYLAB S.r.l., Italy) — от 2 до 4 мм в зависимости от размеров опухоли) из наиболее выраженных очагов поражения, включая часть края и центр новообразования.

Лабораторные методы. Кратность изменения экспрессии мРНК в ходе терапии определяли для генов *ANGPT2*, *CALCA*, *EGRF*, *FGF2*, *ICAM1*, *VEGFA*, *VEGFR2*, *MMP9*, *PTEN*, *TAC1*, а также *TNF* относительно эндогенного контроля *GAPDH* с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени. Выделение общей РНК из кожных биоптатов, обработанных консервирующим буфером для нуклеиновых кислот AllProtectTissue (Qiagen, Германия), проводили после гомогенизации на приборе Tissue Lyser II (Qiagen, Германия) с использованием набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР проводили одновременно с обратной транскрипцией с использованием реакционной смеси ОТ-ПЦР-ПВ (ООО «Биолабмикс», Россия), а также наборов для анализа экспрессии генов, содержащих гидролизующую пробу с красителем FAM и гасителем флуоресценции BHQ1, разработанных ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Реакции проводили в объеме 25 мкл в стандартных 96-луночных планшетах (Applied Biosystems, США) в амплификаторе Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США). Температурный профиль реакции: 45 °C — 20 мин, 95 °C — 5 мин, затем 40 циклов 95 °C — 15 с, 60 °C — 1 мин с фотодетекцией.

Учет и анализ результатов осуществлялся при помощи программного обеспечения к амплификатору Quant Studio Design & Analysis Software v. 5.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) согласно инструкциям производителя. Расчет относительной экспрессии проангиогенных цитокинов проводили с помощью программного обеспечения Step One Software методом $\Delta\Delta Ct$. Эта методика позволяет сравнить относительные количества целевой последовательности ДНК и контрольного гена в опухолевой ткани и в области проведенного лечения. В результате мы получаем значения изменения экспрессии в опухолевой ткани относительно биоптата, полученного после лечения (*RQ*). Уровень снижения мРНК равен

1/RQ и показывает, во сколько раз содержание мРНК гена снижено в опухоли по сравнению с материалом, полученным после лечения, уровень повышения мРНК равен RQ и показывает, во сколько раз содержание мРНК гена повышено в опухоли по сравнению с материалом, полученным после лечения.

Статистические методы. Статистическая обработка проводилась с помощью StatSoft, Inc. (2011) Statistica (data analysis software system), ver. 10, с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank test) и теста ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank-order correlation).

Характеристика пациентов, включенных в исследование. После подтверждения диагноза пациентам была предоставлена информация о планируемом методе лечения и запрошено их согласие.

Критерии исключения: очаги диаметром более 2 см, инфильтративный тип роста опухоли, рецидивный характер поражения.

В зависимости от выявленного гистологического подтипа базальноклеточного рака кожи (поверхностная или нодулярная форма) пациенты были разделены на две группы. Включенным в исследование пациентам с поверхностной формой базальноклеточного рака кожи предусматривалось проведение лечения методом высокоинтенсивной селективной лазерной коагуляции с использованием лазерного излучения с длиной волны 585 нм, пациентам с нодулярной формой — с использованием лазерного излучения с длиной волны 1064 нм.

Лечение пациентов проводилось согласно описанной ранее методике [28].

В исследование включен 31 пациент с гистологически подтвержденным базальноклеточным раком кожи, получавших лечение в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2020 по 2021 г. Всем пациентам

до лечения и в срок не более 6 месяцев после окончания терапии было проведено взятие биоптата кожи из очага поражения и области проведенного лечения для определения экспрессии генов ангиогенеза методом ПЦР в реальном времени. Пациенты находились под наблюдением от 12 до 24 месяцев (в среднем — 20,2 месяца).

Распределение по полу и возрасту составляло 8 мужчин (26%) в возрасте от 52 до 88 лет (средний — 62) и 23 женщины (74%) в возрасте от 38 до 67 лет (средний — 54,2). Наибольшее число пациентов исследованной группы — пациенты в возрасте 51–60 лет и в возрасте старше 71 года (по 10 (32%) пациентов, что вместе составляет 64% исследованной выборки). Меньше всего пациентов до 50 лет — 5 (16%), а также в возрасте 51–60 лет — 6 (20%). Распределение пациентов по фототипу кожи следующее: I фототип — 10 (32%) пациентов, II фототип — 14 (45%), III фототип — 7 (23%) пациентов.

По результатам клинической, дерматоскопической и патоморфологической характеристики очагов получено следующее распределение в зависимости от клинической формы базальноклеточного рака кожи: 18 (58%) поражений — поверхностные (наиболее частая форма) и 13 (42%) — нодулярные. Диаметр поражения варьировал от 3 до 18 мм (среднее значение — 7,75 мм), чаще всего диаметр составлял до 10 мм — 13 (42%) случаев, наиболее редко встречался диаметр более 15 мм — 4 (13%) или до 5 мм — 4 (13%) случая.

Наиболее частой локализацией очагов являлась кожа области груди — 10 (32%) случаев и области спины — 9 (29%) случаев, а также патологический процесс был локализован на коже области лица — 1 (3%) случай, области шеи — 3 (10%), области живота — 3 (10%), области верхней конечности — 3 (10%), области нижней конечности — 2 (6%) случая (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика патологических очагов обследованных пациентов (n = 31)
Table 1. Characteristics of pathological foci of the examined patients (n = 31)

	Характеристика	Показатель	
		абс.	%
Локализация	Лицо	1	3
	Шея	3	10
	Грудь	10	32
	Живот	3	10
	Спина	9	29
	Верхняя конечность	3	10
	Нижняя конечность	2	6
Размер	До 5 мм	4	13
	До 10 мм	13	42
	До 15 мм	10	32
	Более 15 мм	4	13
Гистологический тип	Нодулярный	13	42
	Поверхностный	18	58

Результаты

Исследование уровней экспрессии генов проангиогенных цитокинов проведено в образцах нодулярной и поверхностной форм базальноклеточного рака кожи перед началом терапии и после нее. В образцах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи (рис. 1) выявлена гетерогенность изменения уровней экспрессии генов: наибольшая величина показана для генов матричной металлопротеиназы *MMP9*, а также предшественника тахикинина *TAC1* (табл. 2). Высокое значение дисперсии показано также для генов фактора некроза опухолей *TNF*, рецептора эпидермального фактора роста *EGFR*, фактора роста фибробластов *FGF2*. Для других изученных генов дисперсия изменения экспрессии генов в выборке оказалась невелика. Хотя индивидуальная экспрессия генов у пациентов изменялась разнонаправленно, средние значения изменения экспрессии генов до и после терапии, рассчитанные с учетом выбросов, позволяют сделать вывод об увеличении экспрессии всех исследованных генов, за исключением гена регуляторного фактора интерферона *IRF4*, экспрессия которого изменилась незначительно. Наибольшее увеличение экспрессии — в 6,83 раза — оказалось характерно для гена рецептора тахикинина *TAC1*. Двукратное увеличение среднего значения показано для экспрессии генов матричной металлопротеиназы *MMP9*, фактора некроза опухолей *TNF*, ангиопоетина *ANGPT2*, рецептора ростового фактора эпидермиса *EGRF*, фактора роста фибробластов *FGF2*.

В образцах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи также выявлена гетерогенность изменения уровней экспрессии генов, варьирующая в случае матричной металлопротеиназы *MMP9* от 40-кратной репрессии до 25-кратного увеличения экспрессии гена (табл. 3). Значительная дисперсия оказалась характерной и для гена рецептора тахикинина *TAC1* (рис. 2). Экспрессия остальных исследованных генов тоже изменялась разнонаправленно, но с меньшей гетерогенностью. Изменения средних значений экспрессии генов до и после терапии подобны тенденции при поверхностном типе БКР и позволяют сделать вывод о повышенном уровне экспрессии всех исследованных генов. Наибольшее увеличение экспрессии — в 4 раза — наблюдается для гена рецептора тахикинина *TAC1*, трехкратное увеличение выявлено для гена фактора роста фибробластов *FGF2*.

Для генов рецептора ростового фактора эпидермиса *EGRF*, регуляторного фактора интерферона *IRF4*, фактора роста васкулярного эндотелия *VEGFA* и его рецептора 2-го типа *VEGFR2*, а также матричной металлопротеиназы *MMP9* показано двукратное увеличение среднего значения экспрессии генов.

Результаты оценки уровня представленности транскриптов гена, родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA*, показали ничтожно малые величины, сопоставимые с уровнем погрешности определения, что говорит о незначительном уровне экспрессии этого гена в пораженных участках кожи и позволяет исключить влияние этого нейропептида на ангиогенез при базальноклеточном раке кожи.

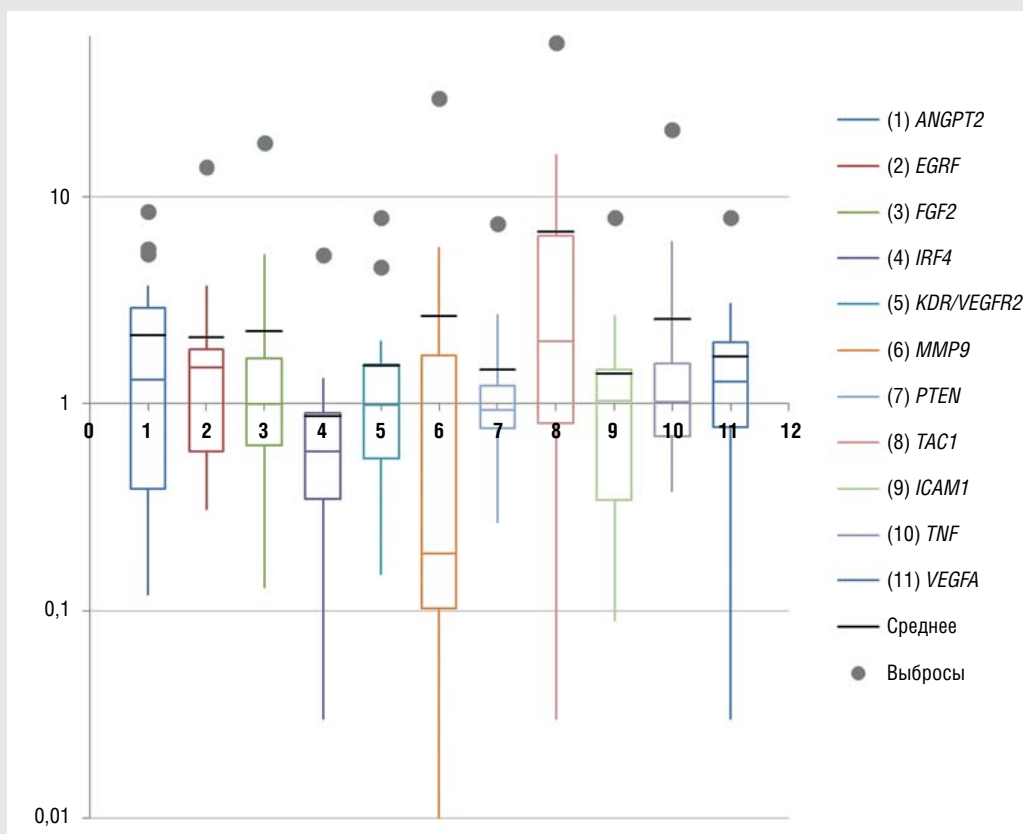


Рис. 1. Гетерогенность изменения экспрессии целевых генов в очагах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения (n = 18)
Fig. 1. Heterogeneity of changes in the expression of target genes in the foci of the superficial form of basal cell skin cancer before and after treatment (n = 18)

Таблица 2. Кратность изменения экспрессии целевых генов в очагах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения ($n = 18$)
 Table 2. The expression ratio of target genes change in the foci of the superficial form of basal cell skin cancer before and after treatment ($n = 18$)

	<i>ANGPT2</i>	<i>EGRF</i>	<i>FGF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>KDR/VEGFR2</i>	<i>MMP9</i>	<i>PTEN</i>	<i>TAC1</i>	<i>ICAM1</i>	<i>TNF</i>	<i>VEGFA</i>
1	0,35	0,51	2,05	0,55	0,56	0,10	1,06	2,83	0,29	0,48	1,32
2	5,31	1,65	18,38	0,61	0,50	0,08	1,20	Н/д	0,62	0,92	0,64
3	0,12	2,51	0,22	0,26	0,15	0,11	0,28	1,28	0,10	0,58	2,09
4	2,47	1,02	0,66	0,50	0,97	5,67	1,17	0,03	0,09	4,86	0,80
5	3,03	0,33	1,74	1,15	1,62	29,86	0,66	0,08	1,62	1,07	0,76
6	2,12	1,49	1,44	0,57	1,23	2,08	2,67	4,53	0,18	0,97	0,64
7	0,76	1,87	1,41	0,31	1,74	0,18	1,23	9,19	1,32	1,62	2,14
8	0,23	0,66	0,13	0,03	0,47	0,04	0,27	0,81	0,33	0,62	0,66
9	0,19	1,62	0,71	0,76	0,35	0,01	0,71	2,00	1,52	0,38	0,03
10	5,66	3,73	2,83	0,66	2,00	0,16	2,30	6,50	2,64	1,41	2,64
11	0,93	1,32	1,07	0,93	0,71	0,62	0,81	1,07	1,00	1,07	1,23
12	1,87	1,52	0,62	0,31	1,00	0,13	1,52	0,76	0,76	0,81	1,62
13	0,27	0,31	0,31	1,32	0,54	0,54	0,76	9,19	1,32	1,74	1,41
14	3,73	0,48	0,66	0,93	4,59	2,83	0,93	1,15	2,55	6,06	1,41
15	0,50	2,46	0,57	0,33	0,73	0,20	0,93	55,72	1,07	0,87	3,03
16	1,68	0,57	0,93	0,41	1,32	0,35	н/д	0,76	1,32	1,15	0,93
17	8,57	13,93	5,28	5,28	8,00	4,92	7,46	16,00	8,00	21,11	8,00
18	0,66	1,74	1,23	0,81	1,00	0,09	0,87	4,29	0,38	0,66	1,15
Среднее	2,14	2,10	2,24	0,87	1,53	2,67	1,46	6,83	1,39	2,58	1,70

Таблица 3. Кратность изменения экспрессии целевых генов в очагах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения ($n = 13$)
 Table 3. The expression ration of target genes change in the foci of the nodular form of basal cell skin cancer before and after treatment ($n = 13$)

	<i>ANGPT2</i>	<i>EGRF</i>	<i>FGF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>KDR/VEGFR2</i>	<i>MMP9</i>	<i>PTEN</i>	<i>TAC1</i>	<i>ICAM1</i>	<i>TNF</i>	<i>VEGFA</i>
1	2,64	1,41	2,00	5,28	3,03	0,10	2,14	4,59	1,74	0,47	1,07
2	3,03	1,74	3,48	1,87	5,28	0,54	1,23	6,06	1,87	0,93	0,76
3	2,14	1,41	4,00	2,46	4,29	0,02	1,00	4,59	0,50	0,38	0,81
4	3,48	0,81	3,48	2,83	6,50	0,13	1,62	4,92	0,71	3,03	0,87
5	0,36	0,49	2,46	0,58	0,39	0,29	0,29	4,29	0,63	0,74	1,12
6	2,00	1,15	0,50	5,66	1,87	0,54	2,46	12,13	2,83	3,48	9,19
7	0,38	0,76	0,41	0,87	0,81	0,31	0,62	1,15	0,66	1,00	1,87
8	0,99	1,99	3,71	0,53	1,51	0,22	0,81	4,56	1,61	0,40	2,28
9	0,25	1,00	1,15	0,62	0,31	0,62	0,66	1,74	0,66	0,57	0,81
10	0,38	1,57	1,23	0,29	0,57	0,66	0,66	4,59	0,71	1,87	2,46
11	1,20	1,04	1,58	0,79	1,38	0,11	0,85	1,20	5,13	0,56	1,38
12	2,03	8,11	7,57	3,53	3,78	3,07	7,06	2,03	0,62	4,66	0,93
13	2,55	4,23	7,36	0,35	2,79	25,63	4,23	0,16	1,21	3,43	2,60
Среднее	1,65	1,98	2,99	1,97	2,50	2,48	1,82	4,00	1,45	1,66	2,01

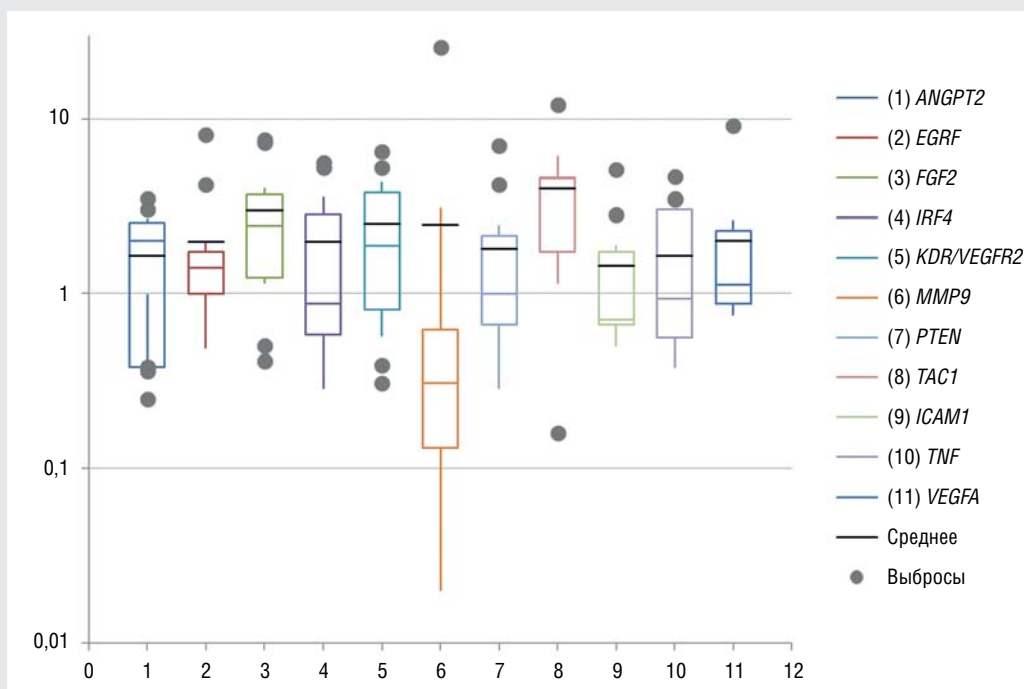


Рис. 2. Гетерогенность изменения экспрессии целевых генов в очагах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения ($n = 13$)
 Fig. 2. Heterogeneity of changes in the expression of target genes in the foci of the nodular form of basal cell skin cancer before and after treatment ($n = 13$)

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало неоднородность изменения уровней экспрессии исследуемых генов у пациентов с различной формой базальноклеточного рака кожи в процессе терапии. Такой результат закономерно связан со сложно регулируемым многопараметрическим характером ангиогенеза при онкологических состояниях, в том числе при базальноклеточном раке кожи.

Несмотря на разнонаправленность изменений экспрессии, индивидуальной для каждого конкретного пациента, оценка изменений позволяют сделать вывод об увеличении экспрессии всех исследованных генов. Этот факт может быть интерпретирован как продолжение процессов неоангиогенеза в коже пациентов даже после проведения лазерной импульсной терапии базальноклеточного рака кожи.

Наибольшие изменения экспрессии в очагах базальноклеточного рака кожи как нодулярной, так и поверхностной форм в процессе терапии продемонстрировали гены матричной металлопротеиназы *MMP9* и белка-предшественника тахикинина *TAC1*. Полученные данные согласуются с мнением, что гены с наибольшей гетерогенностью изменения экспрессии, как правило, оказывают наиболее сильное влияние на процесс онкогенеза [29].

Значительные изменения экспрессии гена матричной металлопротеиназы (*MMP9*), выявленные в процессе терапии базальноклеточного рака кожи, согласуются с литературными данными о взаимосвязи этой протеазы с канцерогенезом и наличием в высокой концентрации у пациентов с базальноклеточным раком кожи. Экспрессия *MMP9* обнаружена в стромальных фибробластах в инвазивной области инфильтрирующего базальноклеточного рака кожи [30], а уровень экс-

прессии белка *MMP9* повышен в очагах базальноклеточного рака по сравнению с непораженной тканью [31]. На модели клеточной культуры базальноклеточного рака кожи показано, что именно эпителиальные клетки в основном ответственны за экспрессию *MMP9* [32].

Строма базалиомы насыщена не только большим количеством сосудов: в ней присутствует большое количество лимфатического инфильтрата и тучных клеток. Показано, что эти тучные клетки секретируют белок VEGF, который в активированном состоянии активирует ангиогенез [14]. Кроме того, такие тучные клетки окружены CD4+/CD45RO+ Т-лимфоцитами резидентной памяти, что предполагает Т-клеточно опосредованную активацию и пролиферацию тучных клеток и вносит вклад в защитные механизмы организма. При этом известно, что прямое взаимодействие тучных клеток с активированными Т-лимфоцитами индуцирует высвобождение из тучных клеток матричной металлопротеиназы *MMP9* [33]. Также показано, что под воздействием субстанции Р в тучных клетках значительно возрастает экспрессия протеаз, в том числе *MMP9* и фактора некроза опухолей *TNF* [34].

В нашей работе показано увеличение экспрессии матричной металлопротеиназы *MMP9* в сочетании с увеличением экспрессии белка-предшественника тахикинина *TAC1*, что может говорить о взаимосвязи изменений экспрессии эндогенного нейропептида субстанции Р и матричной металлопротеиназы как примера нейроиммунного взаимодействия в эпидермисе [35, 36].

Роль экспрессии белка-предшественника тахикинина в очагах базальноклеточного рака кожи к настоящему времени изучена недостаточно, однако имеются сведения, что увеличение экспрессии этого белка после проведенного лечения коррелирует с увеличением

риска рецидива при неопластических процессах других локализаций (рак легких, головы, шеи и др.). Дальнейшее наблюдение пациентов, участвовавших в исследовании, позволит изучить взаимосвязь экспрессии белка-предшественника тахикинина с рецидивированием базальноклеточного рака кожи.

При поверхностной форме базальноклеточного рака кожи помимо значительных изменений экспрессии генов *MMP9* и *TAC1* показана также высокая гетерогенность экспрессии фактора некроза опухолей *TNF*, рецептора эпидермального фактора роста *EGFR* и фактора роста фибробластов *FGF2*, что еще раз подтверждает вовлеченность тучных клеток в патогенез базальноклеточного рака кожи.

Это ключевые, хорошо известные факторы канцерогенеза и ангиогенеза, включенные в процесс формирования опухоли и ее дальнейшего распространения вне зависимости от происхождения или локализации. Так, фактор роста фибробластов (*FGF2*), по данным литературы, сверхэкспрессируется при базальноклеточном раке кожи и индуцирует ангиогенез через сигнальные пути STAT3 и PI3K/AKT [36, 37].

Показано, что экспрессия гена *EGFR* значительно повышена у пациентов с базальноклеточным раком кожи в сравнении с контрольной группой условно здоровых людей. При этом уровень экспрессии этого гена положительно коррелирует с частотой рецидивов. Также установлено, что экспрессия гена *EGFR* статистически достоверно отличается у пациентов с разными формами базальноклеточного рака кожи [38].

Большое количество данных указывает на то, что *TNF* является важным цитокином в иммуносупрессии, индуци-

рованной УФ-излучением, *TNF* высвобождается в коже человека после облучения UVB — одним из ключевых факторов, инициирующих развитие базальноклеточного рака кожи. Согласно литературным данным, наличие у пациента гаплогенов, связанных с повышенным уровнем *TNF*, повышает риск развития базальноклеточного рака кожи, в том числе множественных форм [12, 13].

Необходимо отметить, что полученные результаты носят предварительный характер ввиду малого объема выборки: увеличение выборки позволит получить более точные данные об уровнях проангиогенных цитокинов в образцах различных форм базальноклеточного рака, установить корреляционные связи между меняющимися показателями экспрессии генов в сравнении с клинической картиной и данными о рецидивировании заболевания.

Заключение

Среди исследованных факторов неоангиогенеза показано наибольшее изменение экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и белка-предшественника тахикинина *TAC1* после проведения терапии базальноклеточного рака кожи. Одновременное изменение уровня этих белков может быть обусловлено нейроиммунными взаимодействиями в эпидермисе, предположительно реализуемыми микроокружением базалиомы в виде тучных клеток. Наблюдаемое повышение экспрессии других факторов неоангиогенеза в процессе терапии оказалось выражено в меньшей степени, что, в свою очередь, может объяснять неагрессивный характер течения базальноклеточного рака кожи. ■

Литература/References

1. Сайтбурханов Р.П., Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):38–51. [Saitburkhanov RR, Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova KI. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. Vestnik Dermatology i Venereology. 2021;97(5):38–51. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1277
2. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(5):574–597. doi: 10.6004/jnccn.2016.0065
3. Richarz NA, Boada A, Carrascosa JM. Angiogenesis in dermatology — insights of molecular mechanisms and latest developments. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(6):515–523. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.001
4. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. Cancer Res. 2000;60(2):203–212.
5. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature. 1989;339(6219):58–61. doi: 10.1038/339058a0
6. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76–4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. Am J Pathol. 1988;133(2):419–423.
7. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. Semin Cancer Biol. 2015;(Suppl35):S224–S243. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
8. Winter J, Kneitz H, Bröcker EB. Blood vessel density in Basal cell carcinomas and benign trichogenic tumors as a marker for differential diagnosis in dermatopathology. J Skin Cancer. 2011;2011:241382. doi: 10.1155/2011/241382
9. Hajeer AH, Lear JT, Ollier WE, Naves M, Worthington J, Bell DA, et al. Preliminary evidence of an association of tumour necrosis factor microsatellites with increased risk of multiple basal cell carcinomas. Br J Dermatol. 2000;142(3):441–445. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03353.x
10. Liu N, Liu GJ, Liu J. Genetic association between *TNF-α* promoter polymorphism and susceptibility to squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and melanoma: A meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(32):53873–53885. doi: 10.18632/oncotarget.17179
11. Bowden J, Brennan PA, Umar T, Cronin A. Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. J Cutan Pathol. 2002;29(10):585–589. doi: 10.1034/j.1600-0560.2002.291003.x
12. Aoki M, Pawankar R, Niimi Y, Kawana S. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. Int Arch Allergy Immunol. 2003;130(3):216–223. doi: 10.1159/000069515
13. Loggini B, Boldrini L, Gisfredi S, Ursino S, Camacci T, De Jeso K, et al. CD34 microvessel density and VEGF expression in basal and squamous cell carcinoma. Pathol Res Pract. 2003;199(11):705–712. doi: 10.1078/0344-0338-00486

14. Baron E.D. The Immune System and Nonmelanoma Skin Cancers. In: *Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas*. Boston, MA: Medical Intelligence Unit. Springer; 2006. P. 43–48. URL: https://doi.org/10.1007/0-387-35098-5_5
15. Glaser R, Andridge R, Yang EV, Shana'ah AY, Di Gregorio M, Chen M, et al. Tumor site immune markers associated with risk for subsequent basal cell carcinomas. *PLoS One*. 2011;6(9):e25160. doi: 10.1371/journal.pone.0025160
16. Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1275–2188. doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x
17. Suzuki A, Nakano T, Mak TW, Sasaki T. Portrait of PTEN: messages from mutant mice. *Cancer Sci*. 2008;99(2):209–213. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00670.x
18. Fang J, Ding M, Yang L, Liu LZ, Jiang BH. PI3K/PTEN/AKT signaling regulates prostate tumor angiogenesis. *Cell Signal*. 2007;19(12):2487–2497. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.07.025
19. Tian T, Nan KJ, Wang SH, Liang X, Lu CX, Guo H, et al. PTEN regulates angiogenesis and VEGF expression through phosphatase-dependent and -independent mechanisms in HepG2 cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(7):1211–1219. doi: 10.1093/carcin/bgq085
20. Zhu Y, Duan S, Wang M, Deng Z, Li J. Neuroimmune Interaction: A Widespread Mutual Regulation and the Weapons for Barrier Organs. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:906755. doi: 10.3389/fcell.2022.906755
21. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099–1142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013
22. Yu XJ, Li CY, Wang KY, Dai HY. Calcitonin gene-related peptide regulates the expression of vascular endothelial growth factor in human HaCaT keratinocytes by activation of ERK1/2 MAPK. *Regul Pept*. 2006;137(3):134–139. doi: 10.1016/j.regpep.2006.07.001
23. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Hashiba S, Onuma Y, et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13550–13555. doi: 10.1073/pnas.0800767105
24. McIvried LA, Atherton MA, Horan NL, Goch TN, Scheff NN. Sensory Neurotransmitter Calcitonin Gene-Related Peptide Modulates Tumor Growth and Lymphocyte Infiltration in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Adv Biol (Weinh)*. 2022;6(9):e2200019. doi: 10.1002/adbi.202200019
25. Staibano S, Boscaino A, Salvatore G, Orabona P, Palombini L, De Rosa G. The prognostic significance of tumor angiogenesis in nonaggressive and aggressive basal cell carcinoma of the human skin. *Hum Pathol*. 1996;27(7):695–700. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90400-1
26. Cernea CR, Ferraz AR, de Castro IV, Sotto MN, Logullo AF, Bacchi CE, et al. Angiogenesis and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study. *Head Neck*. 2004;26(5):396–400. doi: 10.1002/hed.10399
27. Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol*. 1992;23(7):755–761. doi: 10.1016/0046-8177(92)90344-3
28. Сайтбурханов Р.Р., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Кубанов А.А. Использование лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм для лечения базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(6):89–100. [Saytburkhanov RR, Kondrakhina IN, Plakhova KI, Kubanov AA. The use of laser radiation with a wavelength of 585 and 1064 nm for the treatment of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatology i Venereology*. 2022;98(6):89–100. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1390>
29. Litvinov IV, Xie P, Gunn S, Sasseville D, Lefrançois P. Transcriptional landscape of BCC. *Life Science Alliance*. 2021;4(7):e202000651. doi: 10.26508/lsa.202000651
30. Riihilä P, Nissinen L, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in keratinocyte carcinomas. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):50–61. doi: 10.1111/exd.14183
31. Ciążyńska M, Bednarski IA, Wódz K, Kolano P, Narbutt J, Sobjanek M, et al. Proteins involved in cutaneous basal cell carcinoma development. *Oncol Lett*. 2018;16(3):4064–4072. doi: 10.3892/ol.2018.9126
32. Monhian N, Jewett BS, Baker SR, Varani J. Matrix metalloproteinase expression in normal skin associated with basal cell carcinoma and in distal skin from the same patients. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7(4):238–243. doi: 10.1001/archfaci.7.4.238
33. Elieh Ali Komi D, Jailli A. The emerging role of mast cells in skin cancers: involved cellular and molecular mechanisms. *Int J Dermatol*. 2022;61(7):792–803. doi: 10.1111/ijd.15895
34. Wang L, Wang Y-J, Hao D, Wen X, Du D, He G, et al. The theranostics role of mast cells in the pathophysiology of rosacea. *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:324. doi: 10.3389/fmed.2019.00324
35. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):249–259. doi: 10.1007/s00281-018-0675-z
36. Hodo TW, de Aquino MTP, Shimamoto A, Shanker A. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network. *Front Immunol*. 2020;11:1869. doi: 10.3389/fimmu.2020.01869
37. Arbiser JL, Byers HR, Cohen C, Arbeit J. Altered basic fibroblast growth factor expression in common epidermal neoplasms: examination with in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):973–977.
38. Jee SH, Chu CY, Chiu HC, Huang YL, Tsai WL, Liao YH, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways. *J Invest Dermatol*. 2004;123(6):1169–1175. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23497.x
39. Biray Avci C, Kaya I, Ozturk A, Ozates Ay NP, Sezgin B, Kurt CC, et al. The role of EGFR overexpression on the recurrence of basal cell carcinomas with positive surgical margins. *Gene*. 2019;687:35–38. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.024

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор, анализ, интерпретация клинических данных, лечение пациентов — Р.Р. Сайтбурханов; дизайн концепции исследования, анализ литературы, проведение экспериментов по определению экспрессии генов, подготовка разделов «Методы», «Результаты», «Обсуждение» — Д.А. Вербенко; выделение РНК из образцов биоптата кожи — К.М. Лагун; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; отбор литературных данных, подготовка к публикации — К.И. Плахова; редактирование статьи — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection, analysis, interpretation of clinical data, treatment of patients — Rifat R. Saytburkhanov; research concept design, literature analysis, conducting experiments to determine gene expression, preparation of sections “Methods”, “Results”, “Discussion” — Dmitriy A. Verbenko; mRNA isolation from the skin punch biopsies — Xenia M. Lagun; analysis of literature data, design of the article — Irina N. Kondrakhina; selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova; article editing — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Сайтбурханов Рифат Рафаилович** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

Вербенко Дмитрий Анатольевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Лагун Ксения Михайловна — врач-ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Филоненко Елена Вячеславовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>; eLibrary SPIN: 6868-9605; e-mail: elena.filonenko@list.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Information about the authors

***Rifat R. Saytburkhanov** — Dermatovenerologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

Dmitry A. Verbenko — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Irina N. Kondrakhina — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Ksenia M. Lagun — Resident; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Elena V. Filonenko — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>; eLibrary SPIN: 6868-9605; e-mail: elena.filonenko@list.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 25.08.2023

Принята к публикации: 30.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 25.08.2023

Accepted: 30.10.2023

Published online: 16.11.2023