

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

3.1.5. Ophthalmology / 3.1.5. Офтальмология

The role of instrumental diagnostics in assessing the metabolic status of ocular adnexal tumors

S.V. Saakyan¹, D.A. Skladnev², A.P. Alekseeva¹, O.V. Beznos¹, V.V. Sorokin^{2,3}

¹FSBI NMRC Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences, S.N. Vinogradsky Institute of Microbiology, Moscow, Russia

³Community Center "UNIQEM Collection", Moscow, Russia

Контакты: Саакян Светлана Ваговна – e-mail: svsaakyan@yandex.ru

Роль инструментальных методов диагностики в оценке метаболического статуса опухолей придаточного аппарата глаза

С.В. Саакян¹, Д.А. Складнев², А.П. Алексеева¹, О.В. Безнос¹, В.В. Сорокин^{2,3}

¹ФГБУ НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия

²ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского, Москва, Россия

³ЦКП «Коллекция UNIQEM», Москва, Россия

Contacts: Саакян Светлана Ваговна – e-mail: svsaakyan@yandex.ru

眼附属器肿瘤代谢状态评估中仪器诊断的作用

S.V. Saakyan¹, D.A. Skladnev², A.P. Alekseeva¹, O.V. Beznos¹, V.V. Sorokin^{2,3}

¹FSBI NMRC Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences, S.N. Vinogradsky Institute of Microbiology, Moscow, Russia

³Community Center "UNIQEM Collection", Moscow, Russia

通讯作者: Саакян Светлана Ваговна – e-mail: svsaakyan@yandex.ru

Ocular adnexal tumors are the most prevalent eye lesions. Their differential diagnosis can be challenging. Correct diagnosis is of paramount importance for the choice of treatment strategy. Methods that can be used in the preoperative period to verify the benign or malignant nature of the tumor are of great interest. Therefore, the issues of preoperative diagnostics are relevant, because of the need to establish a timely diagnosis, optimize treatment strategy and determine the scope of surgical intervention.

One of the fundamental factors that distinguish a tumor cell from a normal cell is metabolic alterations. Tumor cells undergo metabolic reprogramming to maintain their viability, growth, and proliferation. This article describes the major metabolic changes that occur in tumor cells. It is now well established that the metabolic profile is different between different tumor types. Studies of the biochemical processes occurring in tumors open new opportunities for researchers to develop various diagnostic methods.

This review discusses the role of modern diagnostic methods in assessing the metabolic status of ocular adnexal tumors. Metabolic reprogramming of tumors has served as a basis for the development of various diagnostic methods since the middle of the last century. The possibilities of thermography in ocular oncology are described; the method has proved to be most informative in detecting melanoma of the skin. PET/CT has gained the greatest importance as a method of diagnostics of ocular adnexal melanoma and lymphoma. The role of this method in detecting metastases of malignant tumors cannot be overestimated. Changes of energy metabolism in rapidly proliferating cells determined the use of optical methods for diagnostics of ocular appendage tumors. Raman scattering, differential backscattering and fluorescence diagnostic methods are described.

Nanotechnology is an actively developing and promising field of science. In this review, special attention is paid to the possibilities of nanobiotechnological methods. The range of possible applications of nanoparticles in medicine is extremely wide, and the methods are characterized by high sensitivity and selectivity. The metabolic reprogramming feature of tumor cells determines their ability to reduce cations to neutral atoms at a high rate with the subsequent in situ formation of nanosized nanoparticles of biogenic metals. The methodological approach based on the registration of the parameters of biogenic nanoparticles, which can reflect the level of metabolic activity of cells, is the most promising and can be used to detect various types of tumors. It is proposed to use the ability of tumor cells to rapidly reduce noble metal cations and form biogenic particles in situ in an innovative approach to the diagnosis of ocular adnexal tumors.

Key words: tumors, ocular adnexa, diagnosis, metabolism, nanotechnology, biogenic nanoparticles

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Saakyan S.V., Skladnev D.A., Alekseeva A.P., Beznos O.V., Sorokin V.V. The role of instrumental diagnostics in assessing the metabolic status of ocular adnexal tumors. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(1):128–135

Doi: 10.25792/HN.2024.12.1.128-135

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Опухоли придаточного аппарата глаза по распространенности среди новообразований органа зрения занимают лидирующее место. Их дифференциальная диагностика может представлять значительные сложности. Первостепенную роль играет правильная постановка диагноза от которой зависит выбор лечебной тактики. В статье описываются основные метаболические изменения, происходящие в опухолевых клетках, роль инструментальных методов диагностики в оценке метаболического статуса опухолей придаточного аппарата глаза. Описываются возможности термографии в офтальмоонкологии, метод оказался наиболее информативен в выявлении меланомы кожи. ПЭТ-КТ как метод диагностики новообразований придаточного аппарата глаза приобрел наибольшее значение в диагностике меланомы и лимфомы. Изменения энергетического обмена в быстро пролиферирующих клетках определили применение спектрометрических методов для диагностики опухолей придаточного аппарата глаза. Рассматриваются методы комбинационного рассеяния, дифференциального обратного рассеяния и флуоресцентной диагностики. В обзоре особое внимание уделено обсуждению возможностей нанобиотехнологических методов. Спектр возможных применений наночастиц в медицине крайне широк, методы отличаются высокой чувствительностью и селективностью. Методический подход, основанный на регистрации параметров биогенных наночастиц, способных при своем формировании отражать уровень метаболической активности клеток, являются наиболее перспективным и может быть использован для выявления различных типов опухолей. Предлагается использовать данную способность опухолевых клеток к быстрому восстановлению катионов благородных металлов и формированием *in situ* биогенных частиц в качестве инновационного подхода для диагностики опухолей придаточного аппарата глаза.

Ключевые слова: опухоли, придаточный аппарат глаза, диагностика, метаболизм, нанотехнологии, биогенные наночастицы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Саакян С.В., Складнев Д.А., Алексеева А.П., Безнос О.В., Сорокин В.В. Роль инструментальных методов диагностики в оценке метаболического статуса опухолей придаточного аппарата глаза. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(1):128–135

Doi: 10.25792/HN.2024.12.1.128-135

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

眼附件肿瘤是最常见的眼部病变。它们的鉴别诊断可能是一个挑战。正确的诊断对于选择治疗策略至关重要。因此，在术前期能够用来验证肿瘤良性或恶性本质的方法引起了极大的兴趣。因此，术前诊断的问题是相关的，因为需要及时确立诊断，优化治疗策略并确定手术干预的范围。

区分肿瘤细胞和正常细胞的基本因素之一是代谢变化。肿瘤细胞经历代谢重编程以维持它们的生存、生长和增殖。本文描述了肿瘤细胞中发生的主要代谢变化。现在已经确立，不同肿瘤类型之间的代谢特征是不同的。对肿瘤中发生的生化过程的研究为研究人员开发各种诊断方法提供了新的机会。

这篇综述讨论了现代诊断方法在评估眼附件肿瘤的代谢状态中的作用。自上个世纪中叶以来，肿瘤的代谢重编程已经成为开发各种诊断方法的基础。文中描述了眼科肿瘤学中热成像技术的可能性；该方法在检测皮肤黑色素瘤方面被证明是最有信息量的。PET/CT作为诊断眼附件黑色素瘤和淋巴瘤的方法获得了最大的重视。这种方法在检测恶性肿瘤转移方面的作用不可低估。在快速增殖的细胞中能量代谢的变化决定了使用光学方法来诊断眼附件肿瘤。文中描述了拉曼散射、差分背散射和荧光诊断方法。

наномедицина — это активно развивающаяся и полна надежд область науки. В этом обзоре, особое внимание уделено наномедицинским методам. Наночастицы в медицине имеют широчайшее применение, и эти методы обладают высокой чувствительностью и селективностью. Методы восстановления ионов металлов в нейтральное состояние и последующее образование наночастиц металлов. Методы восстановления ионов металлов в нейтральное состояние и последующее образование наночастиц металлов. Методы восстановления ионов металлов в нейтральное состояние и последующее образование наночастиц металлов.

Ключевые слова: опухоль, офтальмология, диагностика, метаболизм, наномедицина, биогенные наночастицы

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: нет источников финансирования.

Цитирование: **Saakyan S.V., Skladnev D.A., Alekseeva A.P., Beznos O.V., Sorokin V.V. The role of instrumental diagnostics in assessing the metabolic status of ocular adnexal tumors. Head and neck. Russian Journal. 2024;12(1):128–135**

Doi: 10.25792/HN.2024.12.1.128-135

Автор несет ответственность за оригинальность данных и за возможность публикации таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Введение

Опухоли придаточного аппарата глаза являются наиболее распространенными среди новообразований органа зрения и составляют около 75% [1]. Возможность малигнизации опухолевого процесса при доброкачественных новообразованиях и местно-деструктивных изменений, утраты зрительных функций, плохой витальный прогноз при злокачественных определяют медицинскую и социальную значимость своевременно проводимых диагностических мероприятий для выбора правильной тактики лечения [2–6]. Окончательный диагноз о принадлежности опухоли ставится после его удаления с помощью гистологического исследования [7, 8]. Однако опухолевые клетки от нормальных клеток отличаются не только морфологически, одним из основных известных факторов различия являются изменения в их метаболизме [9–11]. Метаболическое перепрограммирование опухолей послужило основой для конструирования ряда диагностических методов, начиная еще с середины прошлого века [12]. В настоящем обзоре рассматриваются инструментальные методы диагностики новообразований придаточного аппарата глаза, основанные на метаболических особенностях опухолевых клеток.

Для удовлетворения биоэнергетических, биосинтетических и окислительно-восстановительных потребностей опухолевые клетки подвергаются генетическому перепрограммированию метаболизма: усилению одних и/или подавлению других присущих нормальным клеткам метаболических путей в результате онкогенных мутаций [13–16]. Такая особенность позволяет поддерживать пролиферацию клеток, находить различные пути сохранения их жизнедеятельности в условиях гипоксии и/или недостатка питательных веществ, способствовать росту и распространению опухоли [9].

Метаболизм опухолевых клеток

В настоящее время установлено, что энергетический метаболизм опухолевых клеток представляет собой баланс между гликолизом и окислительным фосфорилированием [17]. В разных типах новообразований получение АТФ — основного

источника энергии клеток — достигается за счет метаболической гибкости опухолей. Переход из одного вида метаболизма в другой определяется условиями среды (преимущественно гипоксии), энергетической потребностью опухолевой клетки, последовательностью активации онкогенов, размерами опухоли [17–21]. Опухолевые клетки сохраняют способность обратимого переключения от окислительного фосфорилирования к гликолизу в течение всего канцерогенеза в зависимости от среды, в т.ч. наличия глюкозы — одного из основных источников энергии, необходимой для жизнедеятельности опухолевой клетки. Метаболический переход от окислительного фосфорилирования к гликолизу может говорить о запуске метастатического поражения, многие авторы указывают на преобладание гликолиза в быстрорастущих и агрессивных опухолях, не до конца отражена роль усиления окислительного фосфорилирования на плохой прогноз заболевания [17, 22–25].

Вторым наиболее потребляемым питательным веществом после глюкозы является глутамин, который является донором азота для биосинтеза нуклеотидов, заменимых аминокислот, гексозаминов и требуется для обеспечения опухолевых клеток субстратами, необходимыми для восполнения уровня промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот [26–28]. Высказано предположение о возможности преобладания глутаминолиза в небольших опухолях и, напротив, усиление потребления глюкозы в опухолях среднего и большого размеров [17]. Еще одним характерным изменением метаболизма опухолевых клеток является резкое увеличение биосинтеза липидов. Повышенная способность к продукции жирных кислот позволяет опухолевой клетке адаптироваться к окислительному стрессу, т.к. насыщенные жирные кислоты менее восприимчивы к окислению [29]. Предпринимаются попытки выявить специфические изменения для определенных типов опухоли по липидному профилю опухолей, которые могут быть использованы в качестве диагностических биомаркеров [30].

Таким образом, измененный метаболизм в опухолевых клетках имеет решающее значение для роста, пролиферации и дифференцировки новообразований. Отличия метаболического профиля разных типов опухолей не вызывают сомнений. Накопленный опыт и продолжающиеся исследования по изуче-

нию биохимических процессов, протекающих в опухолях, открывают для исследователей новые возможности. Обнаружение соответствующих метаболических, ферментативных, регуляторных изменений послужат основой для проектирования новых методов диагностики опухолей.

Методы диагностики

Одним из первых методов, основанных на обнаружении изменений метаболизма опухолевых клеток, является метод регистрации видимого изображения собственного инфракрасного излучения поверхности тела человека – термография [1, 31]. Работы, посвященные термографии опухолей придаточного аппарата глаза, единичны. Проводилась диагностика отдельных доброкачественных и злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза. Качественная характеристика термограмм меланомы кожи показывает гипертермичность опухоли, но в некоторых случаях выявлялась и гипотермия, которая чаще наблюдалась у пожилых людей и в случаях некроза опухоли. На более поздних стадиях меланомы кожи – T2 и T3 (по международной классификации TNM) – разница с симметричным непораженным участком составила более 3–4оС. Описана связь феномена «пламени» при термографии с плохим прогнозом заболевания. Для доброкачественных новообразований придаточного аппарата глаза более типичными оказались невыраженная гипотермия или изотермия [1, 32]. Авторы предупреждают о вероятности получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов вследствие влияния большого числа факторов (конституционные особенности, количество подкожно-жировой клетчатки, возраст, особенности кровоснабжения) на характер термограмм, что повлияло и на отсутствие возможности выделить норму в их количественной оценке.

Позитронная эмиссионная томография является высокоинформативным методом лучевой диагностики с возможностями выявления наличия первичного очага новообразования, определения метаболизма на молекулярном и клеточном уровнях, определения распространенности опухолевого процесса, выявления рецидивов и метастазов опухоли [33]. ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография) как метод диагностики новообразований придаточного аппарата глаза приобрел наибольшее значение при диагностике меланомы. Это определяется тем, что меланома относится к опухолям, имеющим один из самых высоких уровней метаболизма глюкозы и характеризуется высоким захватом фтордезоксиглюкозы [34, 35]. ПЭТ-КТ высокоинформативен при выявлении в первую очередь метастатических поражений меланомы. Отмечена высокая точность метода (до 97%) по сравнению с другими методами исследования (эхография, КТ, сцинтиграфия) при выявлении метастазов меланомы кожи в другие органы и лимфатические узлы [36]. Имеется мнение о высокой информативности обнаружения метастазов и при меланоме конъюнктивы [37]. Обсуждается целесообразность применения метода у пациентов с начальными стадиями заболевания (по TNM), некоторые авторы склоняются к отсутствию определенной пользы ПЭТ-КТ для обнаружения метастазов на ранних стадиях меланомы конъюнктивы T1-T2 [33, 38]. Можно говорить о пользе ПЭТ-КТ при обнаружении отдаленных метастазов при рецидивирующих формах плоскоклеточного рака. Сообщалось о применении ПЭТ-КТ при обнаружении метастазов у пациентов (n=82) с рецидивирующей формой плоскоклеточного рака, локализованной в области головы и

шеи, отдельных исследований по выявлению метастазов при рецидивирующих формах плоскоклеточного рака придаточного аппарата глаза не проводились. Были обнаружены отдаленные метастазы, по данным ПЭТ-КТ, у 14 (17%) пациентов, только у двух из которых результаты оказались ложноположительными [39]. ПЭТ-КТ нашло широкое применение в диагностике опухолей придаточного аппарата глаза при лимфомах ввиду необходимости установления точной стадии опухоли для разработки протокола лечения и оценки ответа на терапию [40, 41]. Поскольку при лимфоме происходит диссеминация злокачественных опухолевых клеток с током лимфы, важным является обнаружение очагов поражения в других органах. ПЭТ-КТ показала высокую чувствительность по сравнению с КТ для первичной диагностики лимфом [42, 43]. Одной из основных областей применения ПЭТ-КТ при лимфомах оказался мониторинг ответа на лечение [44–46].

ПЭТ-КТ, безусловно, не имеет преимуществ в диагностике злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза при первичном обнаружении заболевания (за исключением лимфом), но имеет большую ценность при выявлении метастазов. ПЭТ-КТ отличается необходимостью введения в организм радиофармпрепаратов, имеет ограничения применения при некоторых соматических заболеваниях и реализуется на дорогостоящем оборудовании. Американская ассоциация клинических онкологов (2013) советует избегать необоснованного использования ПЭТ-КТ для исключения рецидива заболевания ввиду высокой лучевой нагрузки на организм пациента и получения ложноположительных результатов, которые могут привести к ошибкам в постановке диагноза и дальнейшего ведения пациента.

Применение в офтальмоонкологии спектрометрических методов обосновано изменением энергетического обмена в быстро пролиферирующих опухолевых клетках по сравнению с нормальными [9]. Принцип комбинационного рассеяния основан на химических и структурных изменениях ткани на молекулярном уровне, в частности с изменениями в структуре белка, происходящих в опухолевых клетках. Эти изменения отражаются в спектрах комбинационного рассеяния, которые уникальны для каждого молекулярного соединения. В литературе имеется немного работ, посвященных применению комбинационного рассеяния при опухолях придаточного аппарата глаза, в основном они касаются меланомы кожи. Авторы показали, что исследование формы спектра комбинационного рассеяния позволяет выявить злокачественные новообразования. При меланоме кожи более показательные изменения в спектре комбинационного рассеяния по сравнению с нормальной кожей проявились в полосах спектра 1116–1210 см [47, 48].

Другими авторами было проведено исследование новообразований кожи век для получения спектральной информации о структуре тканей с помощью дифференциального обратного рассеяния. Исследование спектральной плотности интенсивности обратного рассеяния новообразований кожи показало возможность идентификации отдельных типов (невуса и меланомы кожи) новообразований придаточного аппарата глаза. Показатели оптического коэффициента при меланоме кожи (>3) были выше показателей оптического коэффициента при невусе (<1,5). Недостатком метода явилась невозможность идентификации базальноклеточного рака, у которого оптический коэффициент составил также менее 1,5 [49]. Эти же авторы годом позднее проводили сравнение меланомы кожи и невуса, но уже с другим введенным оптическим коэф-

фициентом, показатели составили 1,25–1,4 и 1,0–1,2 соответственно [47].

Еще одним методом, основанном на метаболизме опухолевой клетки, является флуоресцентная диагностика. Метод основан на изменениях энергетического метаболизма опухолевых клеток и обнаружении эндогенных люминофоров и экзогенных фотосенсибилизаторов [50]. Выявлены различия в уровнях интенсивности флуоресценции доброкачественных и беспигментных злокачественных эпителиальных опухолей кожи век, которые оценивались по величине индекса контрастности. Данный показатель был выше при злокачественных опухолях (более 2,0) по сравнению с доброкачественными (менее 1,4) [51].

Для диагностики опухолей придаточного аппарата глаза, ввиду лучшего доступа, неинвазивные спектрометрические методы имеют преимущество по сравнению с диагностикой опухолей других систем. Однако изучены только отдельные злокачественные опухоли, также требует усовершенствования получение количественных характеристик, возможно, с усложнением математических моделей для расчета полученных данных. Также недостатками описанных методов являются длительность обработки результатов и трудоемкость измерений.

Метод масс-спектрометрии не нашел широкого применения в офтальмоонкологии, большинство работ было из области нейрохирургии. Данный метод анализирует молекулярный состав исследуемых образцов и позволяет идентифицировать опухолевые клетки по наличию в них специфических белков и метаболитов [52, 53]. Разработан интраоперационный метод «умный нож» (iKnife – intelligent knife) для идентификации ткани в режиме реального времени, при котором на операционном столе проводится исследование профиля масс-спектра иссекаемых тканей, но применение метода затруднено из-за высокой стоимости оборудования и необходимостью наличия масс-спектрометра в операционной [54].

Новой перспективной областью диагностики опухолей являются нанобиотехнологические исследования. Нанотехнологии включают в себя разработку, синтез и применение мелкодисперсных материалов с размерами в диапазоне 1–100 нанометров [55]. Наночастицы можно разделить на 3 основные категории: органические (липосомы, полимерные наночастицы, мицеллы, дендримеры и твердые липидные наночастицы), неорганические (наночастицы металлов и их оксидов, полупроводниковые нанокристаллы, керамические наночастицы) и гибридные наночастицы [55, 56]. Они обладают собственными оптическими, тепловыми, электрическими или магнитными свойствами, которые можно использовать для получения высокоточных изображений в диагностических целях [57–59]. Спектр возможных применений наночастиц, разработанных специально для диагностики определенных форм опухолевых клеток, в медицине достаточно широк и отличается высокой чувствительностью и селективностью. К настоящему времени разработаны методы конструирования наночастиц, наделенных уникальными многофункциональными оптическими, теплоиндуцибельными и магнитными свойствами. Функциональность поверхности сконструированных наночастиц, которая регулирует взаимодействие наноматериалов и биологических систем, является важным фактором, определяющим поведение и биомедицинское взаимодействие таких наноматериалов при их практическом применении как *in vitro*, так и *in vivo*. Предлагаются высокоспецифические диагностические схемы на основе наночастиц [60, 61]. Однако процесс приготовления таких наночастиц невозможен без детального исследования

молекулярных свойств целевого объекта и является сложным и крайне дорогостоящим.

Особенностью опухолевых клеток, обладающих высоким уровнем метаболизма, является повышенная способность восстановления катионов благородных и тяжелых металлов до нейтральных атомов с последующей их агрегацией и формированием наноразмерных биогенных частиц [62]. Показано, что качественные и количественные распределения линейных параметров сформированных биогенных наночастиц в ходе взаимодействия метаболитов клеток с растворимыми солями благородных и тяжелых металлов отличаются в зависимости от свойств эукариотических клеток и их метаболической активности [63]. Основными параметрами реакционных смесей, влияющими на биогенные процессы формирования металлических наночастиц из нанокластеров, по единому мнению авторов, являлись pH, температура, время реакции и концентрации участвующих реагентов [63–66]. Влияние условий среды на характеристики наночастиц при их синтезе является наиболее важным критерием для проектирования новых методов диагностики опухолей. Исследования, посвященные получению биогенных наночастиц, способных при своем формировании отражать уровень метаболической активности клеток, являются наиболее перспективными, и могут быть использованы для выявления различных типов опухолей, в т.ч. опухолей придаточного аппарата глаза.

Заключение

Опухолевые клетки отличаются от нормальных не только морфологически, но и более высоким уровнем клеточного метаболизма. Определяющим признаком опухолевого процесса является аномальная неконтролируемая пролиферация, для поддержания которой опухолевые клетки подвергаются онкоген-ориентированному метаболическому перепрограммированию. Современная диагностика, основанная на регистрации метаболических особенностей опухолей придаточного аппарата глаза, многообразна. Описанные в обзоре методы характеризуются длительностью проведения исследования и/или необходимостью наличия дорогостоящего оборудования, для одних отсутствуют четкие критерии количественной оценки полученных данных, для проведения других есть ряд противопоказаний. Перспективным методическим подходом является нанодиагностика доброкачественных и злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза, основанная на регистрации более высокого уровня восстановительной активности опухолевых клеток, оцениваемой по результатам формирования *in situ* биогенных наночастиц серебра. Возможность быстрого до- или интраоперационного определения типа опухоли и его злокачественности позволит оптимизировать тактику хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М., 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. Guideline for physicians. M., 2002 (In Russ.)].
2. Бровкина А.Ф., Лернер М.Ю. Рак кожи век: эпидемиология, прогноз. Опухоли головы и шеи. 2017;7(1):81–5. Doi:10.17650/2222-1468-2017-7-1-81-85. [Brovkina A.F., Lerner M.Yu. Eyelid skin cancer: epidemiology, prognosis. Head and Neck Tumors (HNT). 2017;7(1):81–5 (In Russ.)].

3. Бровкина А.Ф. Особенности клинической картины злокачественной лимфомы орбиты. *Вестн. офтальмологии*. 2019; 135 (5): 4–12. Doi: 10.17116/oftalma20191350514. [Brovkina A.F. Clinical features of malignant orbital lymphoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):4–12 (In Russ.)].
4. Саакян С.В. Клиническая онкология органа зрения. Эффективная фармакотерапия. 2015;30:20–7. Doi: 10.1007/s10555-018-9762-9. [Saakyan S.V. Clinical Oncology of Visual Organ. *Effektivnaja farmakoterapija*. 2015;30:20–7 (In Russ.)].
5. Maheshwari A., Finger P.T. Cancers of the eye. *Cancer Metastas. Rev*. 2018;37(4):677–90.
6. Shields J.A., Shields C.L., Mashayekhi A., et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmol*. 2008;115(3):511–9. Doi: 10.1016/j.ophtha.2007.07.003.
7. Grossniklaus H.E., Eberhart C.G., Kivelä T.T. *WHO Classification of Tumours, 4th Edition*. 2018;12.
8. Мачехин В.А. Клинико-гистологический анализ опухолей глаза и его защитного и вспомогательного аппарата. *Практ. медицина*. 2012;4(59):255–9. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. [Machekin V.A. Clinical histological analysis of tumors of the eye and its protective and auxiliary apparatus. *Prakt. Med*. 2012;4(59):255–9 (In Russ.)].
9. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
10. Pavlova N.N., Zhu J., Thompson C.B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell. Metab*. 2022;34(3):355–77. Doi: 10.1016/j.cmet.2022.01.007.
11. Коршунов Д.А., Кондакова И.В., Шапова Е.Е. Современные представления о метаболическом перепрограммировании в злокачественных новообразованиях. *Биохимия*. 2019;84(10):1385–400. Doi: 10.1134/S0320972519100026. [Korshunov D.A., Kondakova I.V., Shashova E.E. Modern perspective on metabolic reprogramming in malignant neoplasms. *Biohimija*. 2019;84(10):1385–400 (In Russ.)].
12. Lawson R. Thermography; a new tool in the investigation of breast lesions. *Can. Serv. Med. J*. 1957;8(8):517–24.
13. Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020;368(6487):eaaw5473. Doi: 10.1126/science.aaw5473.
14. Martínez-Reyes I., Chandel N.S. Cancer metabolism: looking forward. *Nat. Rev. Cancer*. 2021;21(10):669–80. Doi: 10.1038/s41568-021-00378-6.
15. Park J.H., Pyun W.Y., Park H.W. Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. *Cells*. 2020;9(10):2308. Doi: 10.3390/cells9102308.
16. Turgeon M.O., Perry N.J.S., Poulogiannis G. DNA Damage, Repair, and Cancer Metabolism. *Front. Oncol*. 2018;8:15. Doi: 10.3389/fonc.2018.00015.
17. Jose C., Bellance N., Rossignol R. Choosing between glycolysis and oxidative phosphorylation: a tumor's dilemma? *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1807(6):552–61. Doi: 10.1016/j.bbabi.2010.10.012.
18. Rao S., Mondragón L., Pranjic B., et al. AIF-regulated oxidative phosphorylation supports lung cancer development. *Cell. Res*. 2019;29(7):579–91. Doi: 10.1038/s41422-019-0181-4.
19. Rodríguez-Enríquez S., Carreño-Fuentes L., Gallardo-Pérez J.C., et al. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2010;42(10):1744–51. Doi: 10.1016/j.biocel.2010.07.010.
20. Suganuma K., Miwa H., Imai N., et al. Energy metabolism of leukemia cells: glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Leuk. Lymphoma*. 2010;51(11):2112–9. Doi: 10.3109/10428194.2010.512966.
21. Vazquez F., Lim J.H., Chim H., et al. PGC1 α expression defines a subset of human melanoma tumors with increased mitochondrial capacity and resistance to oxidative stress. *Cancer Cell*. 2013;23(3):287–301. Doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.020.
22. Cantor J.R., Sabatini D.M. Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces. *Cancer Discov*. 2012;2(10):881–98. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0345.
23. Marin-Valencia I., Yang C., Mashimo T., et al. Analysis of tumor metabolism reveals mitochondrial glucose oxidation in genetically diverse human glioblastomas in the mouse brain in vivo. *Cell. Metab*. 2012;15(6):827–37. Doi: 10.1016/j.cmet.2012.05.001.
24. Zhang Y., Li W., Bian Y., et al. Multifaceted roles of aerobic glycolysis and oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma. *PeerJ*. 2023;11:e14797. Doi: 10.7717/peerj.14797.
25. Yang J., Ren B., Yang G., et al. The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis. *Cell. Mol. Life Sci*. 2020;77(2):305–21. Doi: 10.1007/s00018-019-03278-z.
26. Li T., Copeland C., Le A. Glutamine Metabolism in Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021;1311:17–38. Doi: 10.1007/978-3-030-65768-0_2.
27. Choi Y.K., Park K.G. Targeting Glutamine Metabolism for Cancer Treatment. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2018;26(1):19–28. Doi: 10.4062/biomolther.2017.178.
28. Li T., Le A. Glutamine Metabolism in Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018;1063:13–32. Doi: 10.1007/978-3-319-77736-8_2.
29. Long J., Zhang C.J., Zhu N., et al. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development. *Am. J. Cancer Res*. 2018;8(5):778–91.
30. Kang H.S., Lee S.C., Park Y.S., et al. Protein and lipid MALDI profiles classify breast cancers according to the intrinsic subtype. *BMC. Cancer*. 2011;11:465. Doi: 10.1186/1471-2407-11-465.
31. Modrzejewska A. The role of thermography in ophthalmology. *Ophthalmol*. 2021;9(1):14–21.
32. Пантелеева О.Г. Компьютерная термография в диагностике злокачественных опухолей глаза и орбиты. *Клин. офтальмология*. 2001;2(1):36–42. [Panteleeva O.G. Computer thermography in diagnostics of malignant tumors of the eye and orbit. *Klin. ofthalmologia*. 2001;2(1):36-42. (In Russ.)].
33. Kalemaki M.S., Karantanis A.H., Exarchos D., et al. PET/CT and PET/MRI in ophthalmic oncology (Review). *Int. J. Oncol*. 2020;56(2):417–29. Doi: 10.3892/ijo.2020.4955.
34. Сорокина М.В., Редькин А.Н., Устинова Е.Ю., Мануковская О.В. Роль и место ПЭТ/КТ в оценке распространенности меланомы кожи. *Вестн. рентгенологии и радиологии*. 2022;103(1–3):77–82. Doi: 10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-77-82. [Sorokina M.V., Redkin A.N., Ustinova E.Yu., Manukovskaya O.V. Role and Place of PET/CT in the Assessment of Skin Melanoma Prevalence. *Vestn. rentgenologii i radiologii*. 2022;103(1–3):77–82 (In Russ.)].
35. Aide N., Iravani A., Prigent K., et al. PET/CT variants and pitfalls in malignant melanoma. *Cancer Imaging*. 2022;22(3). Doi: 10.1186/s40644-021-00440-4.
36. Gellén E., Sántha O. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG-PET/CT in early and late stages of high-risk cutaneous malignant melanoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2015;29(10):1938–44. Doi: 10.1111/jdv.13084.
37. Tsai S.Y., Shiau Y.C., Wang S.Y., Wu Y.W. Conjunctival Melanoma on 18F-FDG PET/CT as a Second Primary Cancer. *Clin. Nucl. Med*. 2016;41(3):237–8. Doi: 10.1097/RLU.0000000000001082.
38. Kurli M., Chin K., Finger P.T. Whole-body 18 FDG PET/CT imaging for lymph node and metastatic staging of conjunctival melanoma. *Br. J. Ophthalmol*. 2008;92(4):479–82. Doi: 10.1136/bjo.2007.124339.
39. Yi J.S., Kim J.S., Lee J.H., et al. 18F-FDG PET/CT for detecting distant metastases in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J. Surg. Oncol*. 2012;106(6):708–12. Doi: 10.1002/jso.23185.
40. Hui K.H., Pfeiffer M.L., Esmali B. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors. *Saudi J. Ophthalmol*. 2012;26(4):365–71. Doi: 10.1016/j.sjopt.2012.08.008.
41. Wang W., Ni X., Tang T., et al. The role of 18F-FDG PET/CT in diagnosis and treatment evaluation for ocular adnexal mucosa-associated lymphoid

- tissue lymphoma. *Br. J. Radiol.* 2022;95(1130):20210635. Doi: 10.1259/bjr.20210635.
42. Valenzuela A.A., Allen C., Grimes D., et al. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmol.* 2006;113(12):2331–7. Doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.059.
 43. English J.F., Sullivan T.J. The Role of FDG-PET in the Diagnosis and Staging of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disease. *Orbit.* 2015;34(5):284–91. Doi: 10.3109/01676830.2015.1078368.
 44. Suga K., Yasuhiko K., Hiyama A., et al. F-18 FDG PET/CT findings in a patient with bilateral orbital and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Clin. Nucl. Med.* 2009;34(9):589–93. Doi: 10.1097/RLU.0b013e3181b06c03.
 45. Sallak A., Besson F.L., Pomoni A., et al. Conjunctival MALT lymphoma: utility of FDG PET/CT for diagnosis, staging, and evaluation of treatment response. *Clin. Nucl. Med.* 2014;39(3):295–7. Doi: 10.1097/RLU.0000000000000356.
 46. Fujii H., Tanaka H., Nomoto Y., et al. Usefulness of 18F-FDG PET/CT for evaluating response of ocular adnexal lymphoma to treatment. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(17):e0543. Doi: 10.1097/MD.00000000000010543.
 47. Захаров В.П., Козлов С.В., Морятов А.А. и др. Оптические методы для диагностики меланомы кожи. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2013;4(1):120–4. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102266. [Zakharov V.P., Kozlov S.V., Moryatov A.A., et al. Optical methods for the diagnostics of melanoma. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN.* 2013;4(1):120–4 (In Russ.).]
 48. Meng X., Chen J., Zhang Z., et al. Non-invasive optical methods for melanoma diagnosis. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021;34:102266.
 49. Захаров В.П., Козлов С.В., Тимченко Е.В. и др. Определение границ новообразования кожи методом дифференциального обратного рассеяния. *Вестн. САУ.* 2012;2(33):237–46. [Zakharov V.P., Kozlov S.V., Timchenko E.V., et al. Identifying the boundaries of skin tumors by differential backscatter. *Vestn. Samara Univer. Aerospace and Mechanical Engineering.* 2012;2(33):237–46 (In Russ.).]
 50. Zhang R.R., Schroeder A.B., Grudzinski J.J., et al. Beyond the margins: real-time detection of cancer using targeted fluorophores. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14(6):347–64. Doi: 10.1038/nrclinonc.2016.212.
 51. Likhvantseva V.G., Osipova E.A., Loshchenov V.B., et al. Method of differential diagnostics of eyelid skin neoplasms. *Patent RF, N2350262.* 2009 (In Russ.).
 52. Zhang W., Patterson N.H. Multimodal MALDI imaging mass spectrometry for improved diagnosis of melanoma. 2022. 11.29.22282868. Doi: 10.1101/2022.11.29.22282868.
 53. Neumann E.K., Djambazova K.V., Caprioli R.M., Spraggins J.M. Multimodal Imaging Mass Spectrometry: Next Generation Molecular Mapping in Biology and Medicine. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* 2020;31(12):2401–15. Doi: 10.1021/jasms.0c00232.
 54. Balog J., Sasi-Szabó L., Kinross J., et al. Intraoperative tissue identification using rapid evaporative ionization mass spectrometry. *Sci. Transl. Med.* 2013;5(194):194ra93. Doi: 10.1126/scitranslmed.3005623.
 55. Saravanan A., Kumar P.S., Karishma S., et al. A review on biosynthesis of metal nanoparticles and its environmental applications. *Chemosphere.* 2021;264(2):128580. Doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128580.
 56. Становая А., Терехова М., Абашкин В. и др. Наночастицы в биологии и медицине. *Наука и инновации.* 2022;(11):78–83. Doi: 10.29235/1818-9857-2022-11-78-83. [Stanovaya A., Terekhova M., Abashkin V., et al. Nanoparticles in biology and medicine. *Nauka i innovacii.* 2022;(11):78–83 (In Russ.).]
 57. Михайлов Г.А., Васильева О.Г. Технология будущего: использование магнитных наночастиц в онкологии. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2008;3:18–22. [Mikhailov G.A., Vasiljeva O.G. Technology of the future: the use of magnetic nanoparticles in oncology. *Siber. Sci. Med. J.* 2008;3:18–22 (In Russ.).]
 58. Bai X., Wang Y., Song Z., et al. The Basic Properties of Gold Nanoparticles and their Applications in Tumor Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(7):2480. Doi: 10.3390/ijms21072480.
 59. Joudeh N., Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *J. Nanobiotechnol.* 2022;20:262. Doi: 10.1186/s12951-022-01477-8.
 60. Khurshed R., Dua K., Vishwas S., et al. Biomedical applications of metallic nanoparticles in cancer: Current status and future perspectives. *Biomed. Pharmacother.* 2022;150:112951. Doi: 10.1016/j.biopha.2022.112951.
 61. Han X., Xu K., Taratula O., Farsad K. Applications of nanoparticles in biomedical imaging. *Nanoscale.* 2019;11(3):799–819. Doi: 10.1039/c8nr07769j.
 62. Gao S., Chen D., Li Q., et al. Near-infrared fluorescence imaging of cancer cells and tumors through specific biosynthesis of silver nanoclusters. *Sci. Rep.* 2014;4:4384. Doi: 10.1038/srep04384.
 63. Singh A., Gautam P.K., Verma A., et al. Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: A review. *Biotechnol. Rep. (Amst).* 2020;25:e00427. Doi: 10.1016/j.btre.2020.e00427.
 64. Chauhan A., Zubair S., Tufail S., et al. Fungus-mediated biological synthesis of gold nanoparticles: potential in detection of liver cancer. *Int. J. Nanomed.* 2011;6:2305–19. Doi: 10.2147/IJN.S23195.
 65. El-Seedi H.R., El-Shabasy R.M., Khalifa Sh.A.M., et al. Metal nanoparticles fabricated by green chemistry using natural extracts: biosynthesis, mechanisms, and applications. *RSC. Adv.* 2019;9:24539–59. Doi: 10.1039/C9RA02225B.
 66. Ottoni C.A., Simões M.F., Fernandes S., et al. Screening of filamentous fungi for antimicrobial silver nanoparticles synthesis. *AMB. Express.* 2017;7(1):31. Doi: 10.1186/s13568-017-0332-2.

Поступила 03.09.2023

Получены положительные рецензии 12.10.23

Принята в печать 05.12.23

Received 03.09.2023

Positive reviews received 12.10.23

Accepted 05.12.23

Вклад авторов. С.В. Саакян, Д.А. Складнев, О.В. Безнос, В.В. Сорокин – научное редактирование. А.П. Алексеева – сбор и анализ литературы.

Authors' contributions. S.V. Saakyan, D.A. Skladnev, O.V. Beznos, V.V. Sorokin – editing of the manuscript. A.P. Alekseeva – literature collection and analysis.

Информация об авторах:

Саакян Светлана Ваговна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ. Адрес: 105032, Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19. +7 (495) 608-41-44; e-mail: svsaakyan@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8591-428X.

Складнев Дмитрий Анатольевич – д.биол.н., профессор, главный научный сотрудник ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского. Адрес: 105032, Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19. тел.: +7 (916) 623-55-90; e-mail: skladda@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6929-6397.

Алексеева Алена Павловна – аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ. Адрес: 105032, Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19. тел.: +7 (984) 103-49-94; e-mail: chonai.94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7568-3016.

Безнос Ольга Валерьевна – врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ. Адрес: 105032,

Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19. тел.: +7 (495) 608-42-55; e-mail: olval2011@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7557-4955.

Сорокин Владимир Владиславович – старший научный сотрудник лаборатории выживаемости микроорганизмов ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского, ЦКП «Коллекция UNIQEM». Адрес: 105032, Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19. тел.: +7 (903) 115-45-86; e-mail: vlvsorokin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4166-3105.

Information about the authors:

Svetlana Vagovna Saakyan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, FSBI NMRC Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105032. +7 (495) 608-41-44; e-mail: svsaakyan@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8591-428X.

Dmitry Anatolievich Skladnev – Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of the Federal Research Centre “Fundamentals of Biotechnology” of the Russian Academy of Sciences, S.N. Vinogradsky Institute of Microbiology.

Address: 105032, Moscow, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St. Tel: +7 (916) 623-55-90; e-mail: skladda@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6929-6397.

Alena Pavlovna Alekseeva – Postgraduate Student of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, FSBI NMRC Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 105032, Moscow, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St. Tel: +7 (984) 103-49-94; e-mail: chonai.94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7568-3016.

Olga Valeryevna Beznos – Medical Laboratory Physician, FSBI NMRC Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 105032, Moscow, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St. Tel: +7 (495) 608-42-55; e-mail: olval2011@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7557-4955.

Vladimir Vladislavovich Sorokin – Senior Researcher of the Laboratory of Microbial Survivability, Federal Research Centre “Fundamentals of Biotechnology” of the Russian Academy of Sciences, S.N. Vinogradsky Institute of Microbiology, Community Center “UNIQEM Collection”. Address: 105032, Moscow, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St. Tel: +7 (903) 115-45-86; e-mail: vlvsorokin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4166-3105.