

**ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА,  
ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ  
МЕЛАНОМЫ КОЖИ**

Н.П. Бгатова\*, А.И. Ломакин\*\*, С.А. Фурсов \*\*, И.В. Качесов\*\*, С.А. Чепко \*\*, Н.Б. Исакова \*\*, Ю.И. Бородин\*, В.Е. Войцицкий\*\*, В.И. Коненков\*

\*<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» (директор академик РАН В.И.Коненков), Новосибирск, РФ; \*\*»Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» ГБУЗ НСО (главный врач профессор В.Е. Войцицкий), Новосибирск, РФ

В образцах первичной опухоли, полученных при хирургическом лечении меланомы кожи (40 пациентов), иммуногистохимическим методом определяли экспрессию молекулярных маркеров, характеризующих активность опухолевого процесса и возможное метастазирование: маркер пролиферации- Ki-67, маркер ангиогенеза – CD34 и маркеры лимфангиогенеза – Podoplanin и LYVE-1. Показано, что с увеличением стадии злокачественности происходит возрастание пролиферативной активности опухолевой ткани и объемной плотности перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов, что может являться фактором риска метастазирования при меланоме кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, ангиогенез, лимфангиогенез, пролиферация

**EXPRESSION OF MOLECULAR MARKERS OF ANGIOGENESIS,  
LYMPHANGIOGENESIS AND PROLIFERATION DEPENDING ON THE STAGE OF  
SKIN MELANOMA**

N.P. Bgatova \* A.I. Lomakin \*\*, S.A. Fursov \*\*, I.V.Kachesov\*\*, S.A.Chepko \*\*, N.B. Isakova\*\*, Yu.I.Borodin \*, V.E.Voytsitsky \*\*, V.I.Konenkov\*

\*Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology» Novosibirsk, RF, \*\*Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, RF

Expression of molecular markers that characterize the activity of tumor growth and metastasis: a marker of proliferation- Ki-67, a marker of angiogenesis - CD34 and lymphangiogenesis - Podoplanin and LYVE were determined by immunohistochemistry in the primary tumor samples obtained during surgical treatment of cutaneous malignant melanoma (40 patients). It is shown that with increasing stage of malignancy there are increasing proliferative activities of the tumor tissue and peritumoral blood and lymphatic vessels volume density that may be a risk factor for metastasis.

Keywords: skin melanoma, angiogenesis, lymphangiogenesis, proliferation

Одним из наиболее агрессивно протекающих злокачественных новообразований человека, обладающих высоким метастатическим потенциалом, частота которого в мире постоянно растет, является меланома кожи [1, 5]. Ранняя диагностика и своевременное удаление первичной меланомы являются основными составляющими успешной терапии данного заболевания. В последнее время появляются работы, свидетельствующие о необходимости внедрения новых маркеров, имеющих прогностическую значимость при меланоме кожи, взамен традиционных клинических и гистологических параметров [7]. Ангиогенез и лимфангиогенез признаны в качестве важнейших процессов при росте опухоли

и развитии метастазов. Исследования последних лет подтверждают значимость данных параметров в прогнозировании метастазов меланомы [3]. Полагают, что плотность перитуморальных лимфатических и кровеносных сосудов может являться прогностическим показателем метастазов и выживаемости пациентов [6]. С другой стороны имеются данные свидетельствующие о том, что параметр плотности кровеносных сосудов не имеет прогностического значения, подчеркивая важность лимфангиогенеза [7, 8]. Однако, по мнению авторов [6], эти предварительные выводы должны быть более полно подтверждены исследованиями, прежде чем будет целесообразно рекомендовать применение дорогостоящей и трудоемкой иммуногистохимии лимфатических маркеров в рутинной клинической оценке первичных кожных меланом. В то же время обсуждаются перекрестные механизмы ангиогенеза и лимфангиогенеза опухоли. Данные литературы свидетельствуют о сложной взаимосвязи факторов роста и рецепторов, участвующих в процессах ангиогенеза и лимфангиогенеза. Показано, что факторы роста, которые участвуют в лимфангиогенезе, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста-С и -D (VEGF-С и VEGF-D), и рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR- 3), также могут принимать участие в ангиогенезе. С другой стороны, про-ангиогенные факторы (например: VEGF-A и angiopoietin-2), играют важную роль в лимфангиогенезе [2]. Следовательно, для более полной характеристики и прогноза опухолевого роста, необходимо использовать, как маркеры лимфангиогенеза, так и ангиогенеза. Кроме сказанного, по-видимому, следует учитывать и такой важный маркер опухолевой прогрессии, как маркер клеточной пролиферации. Одним из наиболее оптимальных маркеров клеточной пролиферации считается Ki-67. Однако прогностическая ценность экспрессии Ki-67 при меланоме кожи до сих пор обсуждается [4].

Целью работы было исследование лимфангиогенеза, ангиогенеза, пролиферативной активности опухолевой ткани при меланоме кожи с использованием моноклональных антител к маркерам лимфатических, кровеносных сосудов и пролиферации.

#### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены образцы опухолевой ткани от 40 пациентов с меланомой кожи IA, IB, IIA, IIB, IIC – стадиями. Образцы опухолевой ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и с использованием антител. Все этапы иммуногистохимической (ИГХ) реакции (депарафинизация, демаскировка, инкубация с первичными антителами и т.д.) проводили в автоматическом режиме на аппарате BENCHMARK/XT (Ventana). Использовали моноклональные антитела к LYVE-1 (DCS ImmunoLine), Podoplanin (MONOSAN), CD34 (NOVOCASTRA) и Ki-67 (NOVOCASTRA). Полученные препараты

меланомы кожи изучали в световом микроскопе «Leica DM», фотографировали с помощью компьютерной программы «Avision». Микрофотографии морфометрировали с помощью компьютерной программы Image J. Оценивали объемную плотность LYVE-1+ и Podoplanin+-лимфатических сосудов и численную плотность Ki-67+-клеток с использованием закрытой тестовой системы из 315 точек. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.0. Вычисляли средние значения и стандартное отклонение, достоверность различий рассчитывали по U-критерию Манна-Уитни и принимали при значениях  $p < 0,05$ .

Для электронно-микроскопического исследования образцы опухолевой ткани фиксировали в 1% растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толуидиновым синим и изучали под световым микроскопом «LEICA DME». Ультратонкие срезы толщиной 35-45 нм контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При ИГХ окрашивании образцов меланомы кожи на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов была выявлена локализация CD34+-сосудов внутри и по периферии опухолевого узла (рис. 1А). Внутриопухолевые сосуды имели мелкие размеры и были представлены кровеносными капиллярами (рис. 1Б). Электронно-микроскопическое исследование структуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров показало, что их цитоплазма пронизана сетью тонофиламентов и имеет небольшое содержание цитоплазматических органелл. Наличие скоплений люминальных и цитоплазматических микропиноцитозных везикул свидетельствовало об активности обменных процессов (рис. 2В).

CD34+- сосуды, располагавшиеся по периферии опухолевого роста, отличались широкими просветами и были представлены, как капиллярным звеном, так и сосудами более крупного калибра (рис. 1Г). Объемная плотность перитуморальных кровеносных сосудов в образцах опухолевой ткани от пациентов с меланомой кожи исследованных стадий была значительно большей, чем внутриопухолевых (рис. 1Д).

Лимфатические сосуды имели внутриопухолевую и перитуморальную локализацию при всех исследованных стадиях меланомы (рис. 2А, Б). В большей степени выявлялись Podoplanin+-лимфатические сосуды, по сравнению с LYVE-1+-сосудами. Перитуморальные сосуды имели более крупные размеры и расширенные просветы (рис. 2Б). Объемная плотность периферических лимфатических сосудов была большей, чем внутриопухолевых,

независимо от стадии меланомы (рис. 2В).

Анализ структуры лимфатических сосудов, особенно окрашенных на лимфатический маркер– Podoplanin, показал, что они часто принимают различные геометрические формы (рис. 2Г). Ультроструктурный анализ выявил наличие петлеобразных выростов в структуре эндотелиальной выстилки лимфатических сосудов (рис. 2Д).

При окрашивании срезов опухолевой ткани меланомы кожи на маркер пролиферации Ki-67 метились не только опухолевые клетки, но эндотелиоциты сосудов, что являлось подтверждением новообразования сосудов при развитии опухоли (рис. 3А, Б). Результаты анализа пролиферативной активности в опухолевой ткани и объемной плотности кровеносных сосудов свидетельствовали о том, что высокой активности пролиферации опухолевой ткани соответствовало повышенное содержание сосудов.

Сопоставление полученных данных выявило, что с увеличением стадии меланомы кожи, возрастала пролиферативная активность опухоли (рис. 3В) и увеличивалось содержание перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов в опухолевой ткани (рис. 3Г). Анализируя выраженность сосудистого русла опухоли и возможность метастазирования, кажется вероятным, что путями миграции опухолевых клеток могут быть как кровеносные, так и лимфатические сосуды, расположенные по периферии опухолевого роста, в связи с их преобладанием по размерам и содержанию именно в данных регионах при меланоме кожи. Действительно, в 100% исследованных образцов первичной опухолевой ткани с высокой активностью пролиферативных процессов и повышенной плотности перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов от пациентов с III стадией меланомы имели место метастазы в регионарные лимфатические узлы. В то время как среди исследованных пациентов с первой и второй стадиями меланомы кожи отмечали по 1 пациенту с высокой активностью пролиферативных процессов и повышенной плотности перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов и, как следствие, с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Говоря о прогностической ценности лимфатических маркеров и метастазировании опухолевых клеток при меланоме кожи по лимфатическим сосудам, по-видимому, не следует игнорировать маркеры кровеносных сосудов и их вклад в процессы метастазирования. Так отмеченное нами значительное повышение объемной плотности периферических CD34+ кровеносных сосудов при меланоме II В стадии (рис. 1Д, 3Г) было связано с высоким значением данного показателя в образце опухолевой ткани от пациента с локальными подкожными метастазами.

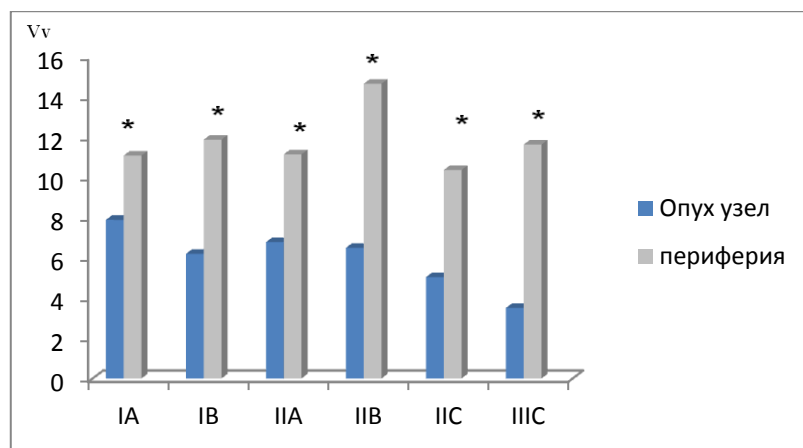
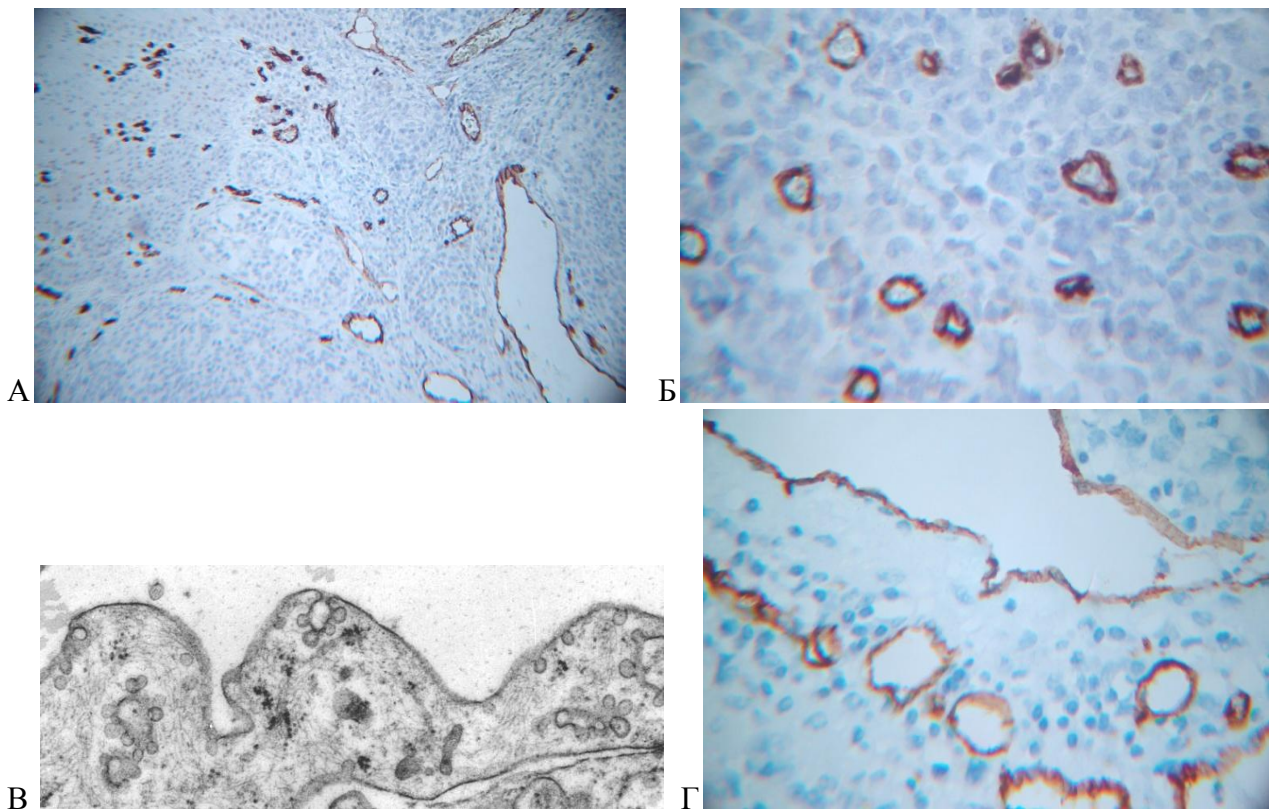
Таким образом, при изучении молекулярных маркеров эндотелиоцитов лимфатических сосудов (LYVE-1 и Podoplanin) и кровеносных сосудов (CD34) в первичной

опухоли выявлено их расположение, как в центральных участках, так и по периферии опухолевого роста при всех исследованных стадиях меланомы кожи. Показана большая степень экспрессии рецептора эндотелия лимфатических сосудов – Podoplanin, по сравнению с LYVE-1, преобладание Podoplanin+- лимфатических и CD34+-кровеносных сосудов по периферии опухолевого роста и возрастание объемной плотности Podoplanin+- лимфатических и CD34+-кровеносных сосудов с увеличением стадии злокачественности меланомы кожи. Иммуногистохимический анализ пролиферативной активности в первичной опухоли при меланоме кожи с помощью иммуногистохимического окрашивания на маркер пролиферации Ki-67 показал возрастание численной плотности Ki-67+-клеток с увеличением стадии злокачественности.

Полученные предварительные данные свидетельствуют, что использование комплекса маркеров лимфангиогенеза (Podoplanin), ангиогенеза (CD34) и пролиферации (Ki-67) при анализе образцов опухолевой ткани при меланоме кожи может иметь прогностическое значение для выявления повышенного риска раннего метастазирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зенит-Журавлева Е.Г., Лушникова А.А., Понкратова Д.А. и др. Молекулярная медицина. 2014, № 4. С. 54-67.
2. Gomes F.G., Nedel F., Alves A.M. et al. Life Sci. 2013. Vol. 92, № 2. P. 101-107.
3. Heindl L.M., Hofmann-Rummelt C., Adler W. et al. Ophthalmology. 2011. Vol. 118, № 12. P. 2351-2360.
4. Kamyab-Hesari K., Mohtasham N., Aghazadeh N. et al. J Cancer Res Ther. 2014. Vol. 10, № 3. P. 696-700.
5. Maurichi A., Miceli R., Camerini T. et al. JCO. 2014. Vol. 32, № 23. P. 2479-2485.
6. Pasquali S., van der Ploeg A.P., Mocellin S. et al. Pigment Cell Melanoma Res. 2013. Vol. 26, № 3. P. 326-337.
7. Pastushenko I., Vermeulen P.B., Carapeto F.J. et al. Br J Dermatol. 2014. Vol. 170, № 1. P. 66-77.
8. Xu X., Chen L., Guerry D.P. et al. Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18, № 1. P. 229-237.



Д

Рис. 1. Локализация и структура кровеносных сосудов в первичной опухоли при меланоме кожи.

А – Распределение CD34+- кровеносных сосудов в опухолевой ткани.

Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34. Увеличение 10x10.

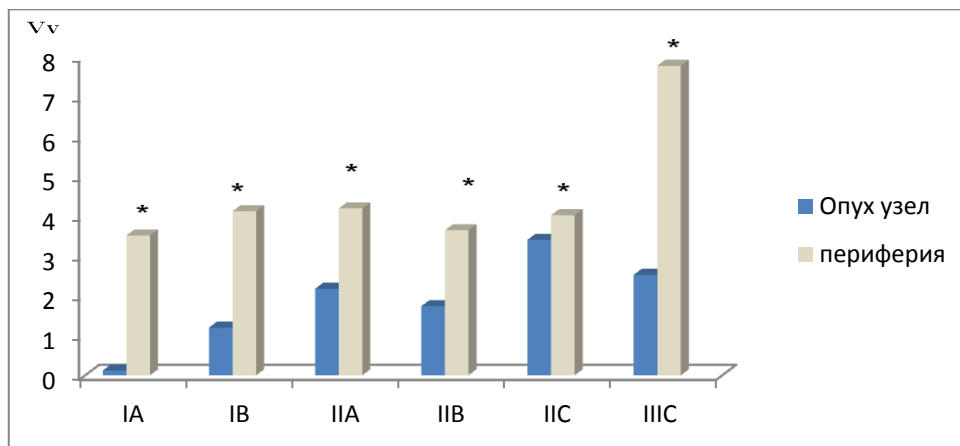
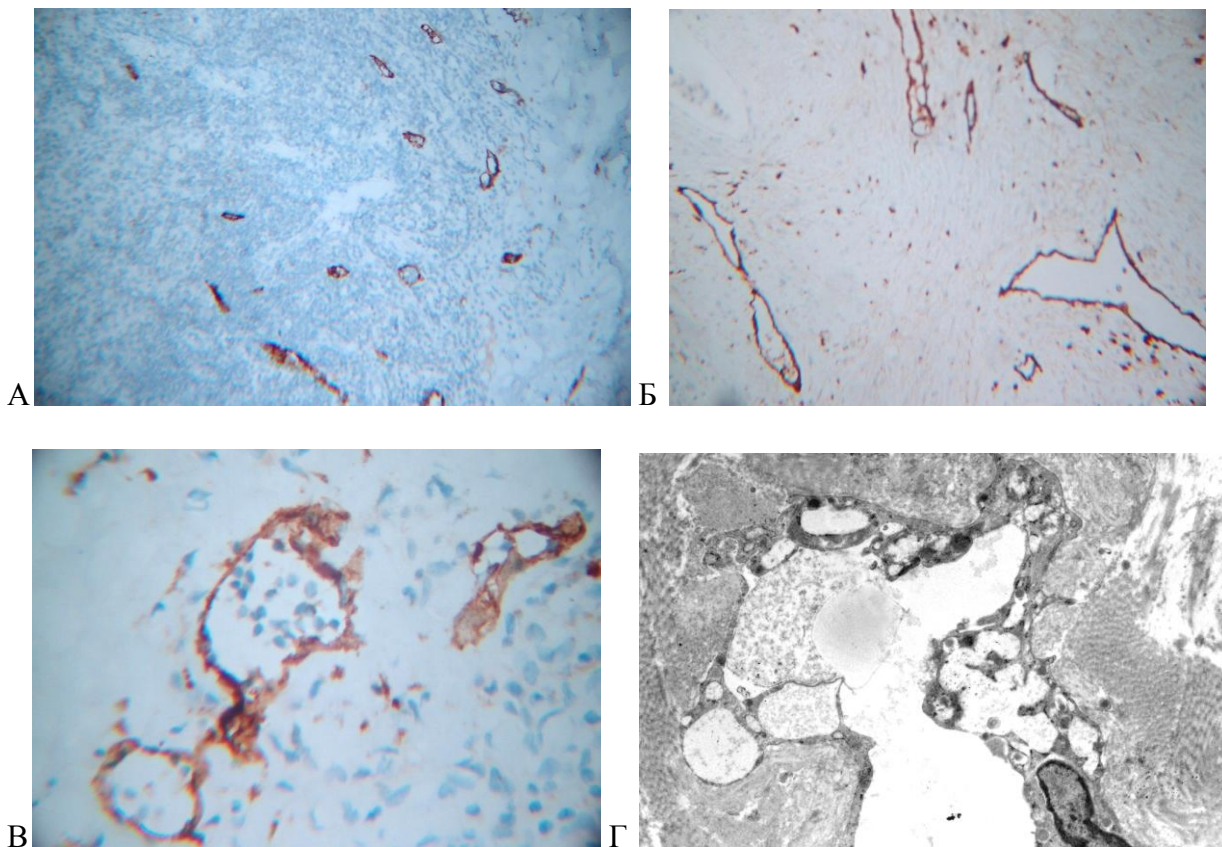
Б – Мелкие внутриопухолевые CD34+- кровеносные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34. Увеличение 10x40.

В - Ультраструктурная организация эндотелиоцита кровеносного капилляра. Небольшое содержание цитоплазматических органелл, скопления люминальных и цитоплазматических микропиноцитозных везикул, тонофиламенты в цитоплазме эндотелиоцита. Увеличение x20000.

Г – Крупные перитуморальные CD34+- кровеносные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34. Увеличение 10x40.

Д – Объемная плотность (Vv%) внутриопухолевых и перитуморальных CD34+- кровеносных сосудов при меланоме кожи. IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIC – стадии меланомы кожи. \*- достоверные отличия величин объемной плотности интратуморальных и перитуморальных кровеносных сосудов  $p < 0,05$ .





Д

Рис. 2. Расположение и объемная плотность лимфатических сосудов в первичной опухоли при меланоме кожи.

А – мелкие интратуморальные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов лимфатических сосудов LYVE-1. Увеличение 10x10.

Б - крупные Podoplanin+-лимфатические сосуды с расширенными просветами по периферии опухолевого роста. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Увеличение 10x10.

В – извитые формы Podoplanin+-лимфатических сосудов. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Увеличение 10x40.

Г - петлеобразные выросты в структуре эндотелиальной выстилки лимфатического сосуда. Увеличение x8000.

Д – Объемная плотность (Vv%) Podoplanin+-лимфатических сосудов при меланоме кожи. IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIC – стадии меланомы кожи. \*- достоверные отличия величин объемной плотности интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов  $p < 0,05$ .

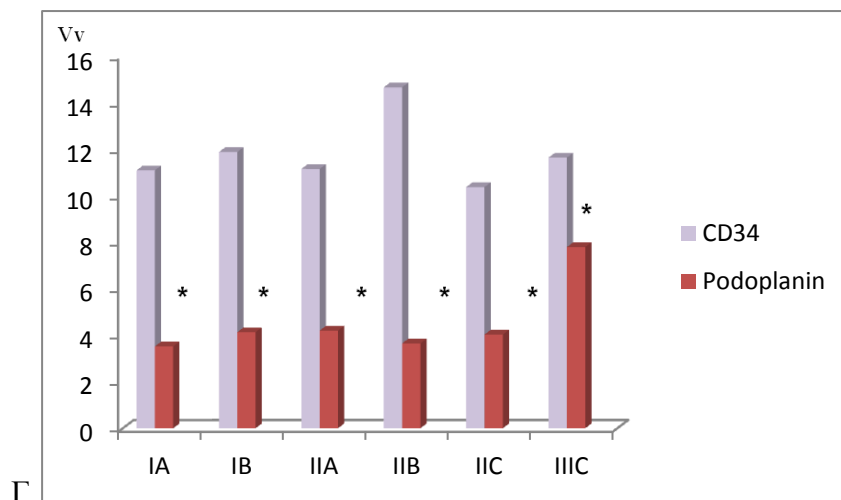
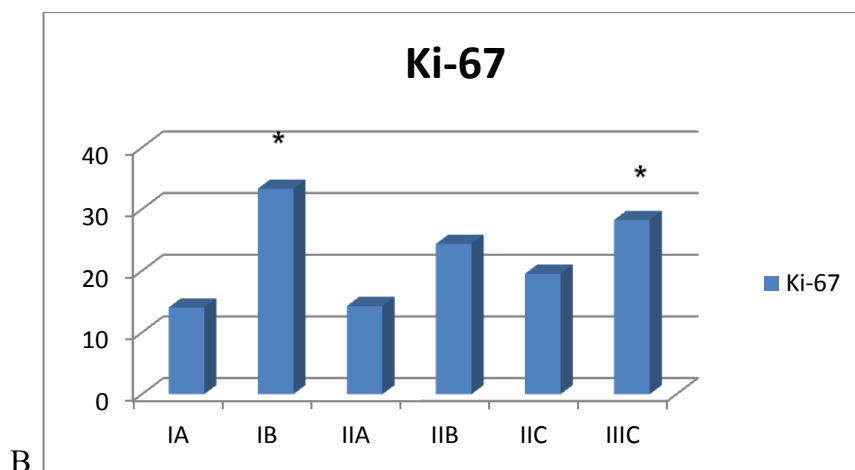
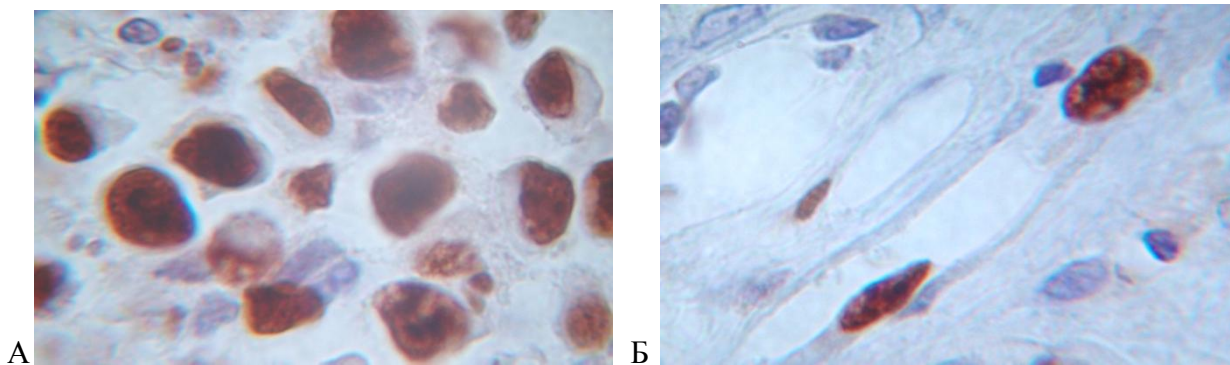


Рис. 3. Пролиферативная активность опухолевой ткани и содержание перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов при меланоме кожи.

А – Ki-67+-опухолевые клетки. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер пролиферации Ki-67. Увеличение 10x100.

Б – Ki-67+-эндотелиальные клетки. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер пролиферации Ki-67. Увеличение 10x100.

В - численная плотность Ki-67+- клеток. \*- достоверно более высокие значения численной плотности Ki-67+- клеток при IB и IIIC стадиях.

Г - объемная плотность перитуморальных CD34+- кровеносных и подопланин+-лимфатических сосудов. IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIC – стадии меланомы кожи.\*- достоверные отличия величин объемной плотности перитуморальных кровеносных сосудов от объемной плотности перитуморальных лимфатических сосудов.



## Сведения об авторах

Бгатова Наталия Петровна – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований ФГНБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: [n\\_bgatova@ngs.ru](mailto:n_bgatova@ngs.ru), раб. тел. (383)3334743.

Bgatova N.P.

Ломакин Алексей Игоревич - ординатор хирургического отделения № 1 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2, e-mail: [lomakin@rocketmail.com](mailto:lomakin@rocketmail.com).

Lomakin A.I.

Фурсов С.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии НГМУ, хирург высшей категории, заведующий хирургическим отделением № 1 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2, e-mail: [fursov.serega2011@yandex.ru](mailto:fursov.serega2011@yandex.ru)

Fursov S. A.

Качесов И.В. – врач патологоанатом, заведующий патоморфологическим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2, e-mail: [kachesov@mail.ru](mailto:kachesov@mail.ru).

Kachesov I.V.

Чепко Сергей Александрович - врач патологоанатом патоморфологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2, e-mail: [kachesov@mail.ru](mailto:kachesov@mail.ru).

Cherko S.A.

Исакова Надежда Борисовна – врач патологоанатом патоморфологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2, e-mail: [nadin-isakova@mail.ru](mailto:nadin-isakova@mail.ru)

Isakova N.B.

Бородин Юрий Иванович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГНБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: [lympa@niikel.ru](mailto:lympa@niikel.ru)

Borodin Yu.I.

Войцицкий Владимир Евгеньевич - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии НГМУ, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2, e-mail:

[kachesov@mail.ru](mailto:kachesov@mail.ru).

Voytsitsky V.E.

Коненков В.И. - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: [konenkov@gmail.ru](mailto:konenkov@gmail.ru)

Konenkov V.I.

## ПОДПИСИ К РИСУНКАМ

К статье

### ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА, ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Н.П. Бгатова\*, А.И. Ломакин\*\*, С.А. Фурсов \*\*, И.В. Качесов\*\*, С.А. Чепко \*\*, Н.Б. Исакова \*\*, Ю.И. Бородин\*, В.Е. Войцицкий\*\*, В.И. Коненков\*

\*1ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» (директор академик РАН В.И.Коненков), Новосибирск, РФ; \*\*Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» ГБУЗ НСО (Главный врач профессор В.Е. Войцицкий), Новосибирск, РФ

Рис. 1. Локализация и структура кровеносных сосудов в первичной опухоли при меланоме кожи.

А – Распределение CD34+- кровеносных сосудов в опухолевой ткани.

Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34. Увеличение 10x10.

Б – Мелкие внутриопухолевые CD34+- кровеносные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34. Увеличение 10x40.

В - Ультраструктурная организация эндотелиоцита кровеносного капилляра. Небольшое содержание цитоплазматических органелл, скопления люминальных и цитоплазматических микропиноцитозных везикул, тонофиламенты в цитоплазме эндотелиоцита. Увеличение x20000.

Г – Крупные перитуморальные CD34+- кровеносные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34. Увеличение 10x40.

Д – Объемная плотность (Vv%) внутриопухолевых и перитуморальных CD34+- кровеносных сосудов при меланоме кожи. IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIC – стадии меланомы кожи. \*- достоверные отличия величин объемной плотности интратуморальных и перитуморальных кровеносных сосудов  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Расположение и объемная плотность лимфатических сосудов в первичной опухоли при меланоме кожи.

А – мелкие интратуморальные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов лимфатических сосудов LYVE-1. Увеличение 10x10.

Б - крупные Podoplanin+-лимфатические сосуды с расширенными просветами по периферии опухолевого роста. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Увеличение 10x10.

В – извитые формы Podoplanin+-лимфатических сосудов. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Увеличение 10x40.

Г - петлеобразные выросты в структуре эндотелиальной выстилки лимфатического сосуда. Увеличение x8000.

Д – Объемная плотность (Vv%) Podoplanin+-лимфатических сосудов при меланоме кожи. IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIC – стадии меланомы кожи. \*- достоверные отличия величин объемной плотности интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов  $p <$

0,05.

Рис. 3. Проллиферативная активность опухолевой ткани и содержание перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов при меланоме кожи.

А – Ki-67+-опухолевые клетки. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер пролиферации Ki-67. Увеличение 10x100.

Б – Ki-67+-эндотелиальные клетки. Иммуногистохимическое окрашивание на маркер пролиферации Ki-67. Увеличение 10x100.

В - численная плотность Ki-67+- клеток. \*- достоверно более высокие значения численной плотности Ki-67+- клеток при IB и IIIС стадиях.

Г - объемная плотность перитуморальных CD34+- кровеносных и подопланин+-лимфатических сосудов. IA, IB, IIA, IIB, IIC – стадии меланомы кожи.\*- достоверные отличия величин объемной плотности перитуморальных кровеносных сосудов от объемной плотности перитуморальных лимфатических сосудов.