

ской силы ИОЛ у пациентов с аксиальной длиной глаза 24–28 мм без предшествующих рефракционных вмешательств. *Офтальмология* 2016; 13 (2): 89–96).

6. Pershin KB, Pashinova NF, Tsygankov Alu, et al. Phacoemulsification with IOL implantation in extremely high myopia. *Cataract and Refractive Surgery*. 2015; 15 (3): 14–21. Russian (Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ при экстремально высокой миопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2015;15 (3): 14–21).

7. Carifi G, Aiello F, Zygoura V, et al. Accuracy of the refractive prediction determined by multiple currently available intraocular lens power calculation formulas in small eyes. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 577–83.

8. Doshi D, Limdi P, Parekh N, et al. A comparative study to assess the predictability of different IOL power calculation formulas in eyes of short and long axial length. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: NC01-NC04.

9. Kane JX, Van Heeden A, Atik A, et al. Intraocular lens power formula accuracy: comparison of 7 formulas. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 1490–500.

10. Hoffer KJ, Aramberri J, Haigis W, et al. Protocols for studies of intraocular lens formula accuracy. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 403–5.

11. Gokce SE, Zeiter JH, Weikert MP, et al. Intraocular lens power calculations in short eyes using 7 formulas. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 892–7.

УДК 617.7

Обзор

### ИНДОЦИАНИН-ЗЕЛЕНАЯ АНГИОГРАФИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СОСУДИСТОЙ СЕТИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ (ОБЗОР)

**Е.В. Самкович** — ФГАУ «НМИЦ “МНТК ‘Микрохирургия глаза’ им. акад. С.Н. Федорова”» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, младший научный сотрудник, врач-офтальмолог; **И.Е. Панова** — ФГАУ «НМИЦ “МНТК ‘Микрохирургия глаза’ им. акад. С.Н. Федорова”» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, заместитель директора по научной работе, профессор, доктор медицинских наук.

### INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY: PERSPECTIVE ON USE FOR IDENTIFYING THE MALIGNANT VASCULATURE OF CHOROIDAL MELANOMA (REVIEW)

**E. V. Samkovich** — S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch, Junior Researcher, Ophthalmologist; **I. E. Panova** — S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch, Deputy Director for Scientific Work, Professor, DSc.

Дата поступления — 10.04.2020 г.

Дата принятия в печать — 04.06.2020 г.

**Самкович Е.В., Панова И.Е. Индоцианин-зеленая ангиография: перспективы использования для визуализации сосудистой сети меланомы хориоидеи (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (2): 642–647.**

Меланома хориоидеи относится к злокачественным новообразованиям, отличающихся высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локорегионарных и отдаленных метастазов, что определяет ее высокую социальную значимость. Риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик и генетических факторов. В обзоре представлены данные о развитии и динамике роста меланомы хориоидеи с точки зрения неоангиогенеза и феномена васкулогенной мимикрии, о возможностях индоцианин-зеленой ангиографии в определении патологической сосудистой сети опухоли. Актуальность изучения этого вопроса определяется особенностями развития меланомы хориоидеи, которая может происходить как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации из пигментных невусов, и критической точкой для ее развития является толщина опухоли более 2 мм, при которой запускается процесс неоангиогенеза. Не вызывает сомнений тот факт, что индоцианин-зеленая ангиография, направленная на идентификацию сосудистой сети меланомы хориоидеи, не только играет большую роль в дифференциальной диагностике данного патологического состояния, но и представляет значительный практический интерес при планировании лечения, в оценке его эффективности, а также в прогнозировании рисков развития метастатического процесса. Методы, которые использовались для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных: поиск информации в Интернете: Google Scholar, PubMed, eLibrary. Количество источников: 39 (с 1974 по 2019 г.).

**Ключевые слова:** меланома хориоидеи, увеальная меланома, неоангиогенез, васкулогенная мимикрия, индоцианин зеленая ангиография, офтальмоонкология.

**Samkovich EV, Panova IE. Indocyanine green angiography: perspective on use for identifying the malignant vasculature of choroidal melanoma (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (2): 642–647.**

Choroidal melanoma refers to malignant tumors characterized by high aggressiveness in terms of local distribution, the occurrence of loco-regional and distant metastasis, which determines its high social value. The risks of metastatic disease depend on the size of the tumor, timing of observation, clinical and morphological characteristics and genetic factors. This review presents data on the study of aspects of the development and growth of choroidal melanoma, in terms of neoangiogenesis and the phenomenon of vasculogenic mimicry, the capabilities of indocyanine green angiography in identifying abnormal vascular network of the tumor. The relevance of this question is determined by the characteristics of the development of choroidal melanoma, which can occur as *de novo* or by malignant transformation of pigmented nevi and the critical point for its development is the tumor thickness of more than 2 mm, which starts the process of neoangiogenesis. Indocyanine green angiography, which is aimed at the identification of vascular network of choroidal melanoma plays an important role not only in the differential diagnosis of this pathological condition, but is of considerable practical interest in planning treatment, assessing its effectiveness and predicting the risk of metastatic process development. Methods used to find, select, obtain information and synthesize data: search for information on the Internet: Google Scholar, PubMed, eLibrary. The number of sources is 39 (from 1974 to 2019).

**Key words:** choroidal melanoma, uveal melanoma, neoangiogenesis, vasculogenous mimicry, indocyanine green angiography, ophthalmic oncology.

Актуальность изучения меланомы хориоидеи (МХ) определяется ее высокой социальной значимостью. Несмотря на, казалось бы, достаточную редкость развития этой опухоли и частоту ее заболеваемости от 0,7 до 1,1 на 100000 населения, каждая пятая (!) меланома, которая диагностируется онкологами, — это МХ, и в структуре внутриглазных новообразований она занимает лидирующее место, являясь опасным для жизни злокачественным новообразованием, поражающим сосудистую оболочку глаза примерно в 90% случаев [1, 2]. Данная категория злокачественных новообразований отличается высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локорегионарных и отдаленных метастазов. По данным различных авторов, частота метастазирования варьируется в диапазоне 12–50%, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик МХ и генетических факторов [2–7].

Меланома хориоидеи может происходить как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации невусов хориоидеи [2, 8]. При этом источником развития являются клетки сосудистой оболочки, которые содержат пигмент меланин. В генезе злокачественной трансформации данной опухоли, а также в развитии метастазирования значительное место отводится изучению сосудистой сети опухоли. Доказано, что рост всех солидных опухолей зависит от процесса неангиогенеза, а формирование неоваскулярной сети в злокачественной опухоли является критическим шагом в прогрессии заболевания, так как адекватная васкуляризация необходима для роста опухоли [8–10].

В офтальмологии для идентификации сосудистой сети применяются различные инвазивные и неинвазивные методики. К первым относится ангиография с флуоресцентным и индоцианином зеленым; ко вторым, неинвазивным, методам относится возможность визуализации сосудов опухоли и локации кровотока с помощью метода ультразвуковой доплерографии. Последнее возможно на современных, многофункциональных сканерах экспертного класса. Кроме того, имеется ряд публикаций о возможном применении оптической когерентной ангиографии (ОКТА-ангиографии) для идентификации сосудистой сети новообразований сосудистой оболочки [1–3].

Интерпретация информации, полученной при использовании различных методов идентификации сосудов в меланоме хориоидеи, невозможна без знания ангиогенеза опухоли, который представляет собой многоступенчатый процесс формирования кровеносных сосудов. Несмотря на то что прошло почти сто лет с момента описания Рудольфом Вирховым процесса васкулогенеза в плаценте и пролиферации кровеносных сосудов в области солидных опухолей [9, 11–13], многие аспекты остаются не до конца изученными.

Опухолевый ангиогенез относится к категории патологического, индуцируется опухолевыми клетками, при этом вертикальный рост солидной опухоли напрямую связан с состоянием сосудистой системы [14]. Ангиогенез регулирует ряд процессов жизнедеятельности опухоли: именно с развитием собственной сосудистой сети опухоль приобретает метастатиче-

ский потенциал. Кроме того, ангиогенез регулирует процессы пролиферации и влияет как на прогрессию, так и на регрессию опухолевых клеток [15].

С учетом чрезвычайной важности влияния васкуляризации на процессы жизнедеятельности меланомы хориоидеи ее изучение приобретает высокую значимость и сегодня является одной из наиболее важных сфер исследования в онкологии [8].

В историческом аспекте большой вклад в изучение ангиогенеза внес J. Folkman с соавторами (1971). Именно ему принадлежит часто цитируемое заключение, что «солидная опухоль не может вырасти более чем на 2 мм в высоту, не построив собственную сосудистую сеть». J. Folkman с соавт. впервые выделили две фазы в развитии любого новообразования: бессосудистую (аваскулярную) и сосудистую. При этом развитие опухоли в первой фазе обеспечивается за счет диффузии питательных веществ из окружающих тканей, дальнейший рост опухолей ткани невозможен без врастания кровеносных сосудов в опухоль и развития неангиогенеза [16–18].

Согласно новейшим представлениям, опухолевый ангиогенез протекает путем ветвления новых микрокапилляров от уже существующих. Механизм этого процесса характеризуется тремя основными этапами: ферментативной деградацией мембраны, передвижением эндотелиальных клеток и их пролиферацией. Эндотелиальные клетки начинают перемещаться из стенки существующего сосуда через периваскулярную соединительную ткань и паренхиме по направлению к опухоли, где образуют анастомозы с близлежащими кровеносными сосудами, после чего происходит инициация кровотока по вновь сформированному капилляру [14, 16, 19, 20].

К настоящему времени по характеру ангиогенеза официально выделено два типа меланинсинтезирующих опухолей: меланомы с невусоподобным характером ангиогенеза, характеризующиеся ограниченной склонностью к метастазированию, высокой выживаемостью и большей продолжительностью жизни пациента, и высокоангиогенные меланомы, склонные к метастазированию и быстрому росту [8].

Дальнейшее изучение васкуляризации МХ привело к обнаружению принципиально иного, альтернативного механизма развития сосудов без участия эндотелиальных клеток и молекулярных факторов ангиогенеза — васкулогенной мимикрии [21].

Васкулогенная мимикрия (ВМ) представляет собой процесс, при котором опухолевые клетки приобретают способность формировать ограниченные базальной мембраной сосудистоподобные каналы без участия эндотелиальных клеток и фибробластов [10].

Впервые ВМ была обнаружена R. Folberg с соавт. (2000) в гистологическом материале больных МХ и впоследствии подтверждена *in vitro* при культивировании опухолевых клеток на внеклеточных матриксах [10].

В 1980 г. J. Folkman с соавт. для изучения ВМ *in vitro* проводил эксперименты, результатом которых было создание сосудистоподобных и тубулярных структур при культивировании опухолевых клеток на внеклеточных матриксах. В ходе исследования обнаружено, что высокоагрессивные клетки меланомы при инкубации на матрикеле (компоненте базальных мембран) способны формировать сосудистоподобные (при культивировании опухолевых клеток в низкой плотности в течение 8–24 часов) и тубулярные структуры (при культивировании клеток в высокой плотности в течение 2–3 недель). Эти

структуры были сходны с опухолевыми каналами, которые находили при морфологическом исследовании образцов меланомы кожи человека. При окрашивании гистологических срезов опухолей человека и животных на ламинин с использованием метода иммуногистохимии или реактивом Шиффа (PAS-окрашивание) определялись PAS-положительные и ламинин-положительные структуры, часть из которых представляла собой так называемую васкулогенную мимикрию [21].

Таким образом, ВМ была определена как компонент экстравазкулярной сети, представленная каналами, содержащими эритроциты и плазму крови между опухолевыми клетками, которые не окрашивались антителами к маркерам эндотелиальных клеток CD31 и CD34 [21, 22].

В результате исследований с использованием PAS-окрашивания R. Folberg с соавт. (2000) [10] описали 7 типов структур, найденных на гистологических срезах первичной меланомы глаза:

- прямые каналы, представляющие собой структуры, случайным образом распределенные в опухолевой ткани с отсутствием ответвлений и не соединенные между собой;
- параллельные прямые каналы, представляющие собой каналы, идущие параллельно друг другу без ответвлений и пересечений;
- прямые параллельные каналы с пересечением, связанные между собой;
- арки, представляющие собой не полностью замкнутые петли;
- арки с ветвлением по типу ветвления деревьев;
- петли, представляющие собой полностью замкнутые, округлые каналы (наличие хотя бы одной такой замкнутой петли позволяет считать эти структуры присутствующими в ткани опухоли);
- сети, которые представляют собой, как минимум, три замкнутые петли, прилегающие одна к другой.

По виду преобладающих PAS+-структур опухоли были условно разделены на две иерархические группы:

1) опухоли, которые содержат параллельные с пересечением каналы, параллельные и изолированные прямые каналы;

2) опухоли, которые содержат сети, петли, арки с ветвлениями или арки без ветвления [10].

Однако в 1940-х гг., еще до открытия феномена васкулогенной мимикрии, были обнаружены структуры, отличные от кровеносных сосудов, выстланных эндотелиальными клетками. Первоначально были выявлены петли и арки, окружающие скопления опухолевых клеток на моделях опухолей мышей и на срезах высокоагрессивной меланомы. Обнаруженные на срезах петли и арки формировали сети, также выстланные опухолевыми клетками и богатые ламинином. Исследования срезов опухолей, в которых встречались такие структуры, показали, что скопления опухолевых клеток сферической формы могли содержать небольшое пространство между собой, в котором были видны форменные элементы крови [23].

Превалирующей ранее гипотезой являлось предположение, что данные каналы являлись результатом слабости стенок кровеносных сосудов. Однако некоторые ученые предположили возможную взаимосвязь этих структур с доставкой крови в растущую опухоль.

На текущий момент остается актуальным и нерешенным вопрос о роли этих васкулярных кана-

лов в развитии кровоснабжения опухоли. В литературе встречаются противоречивые мнения. Так, D.M. McDonald с соавт. (2000) не рассматривают данные структуры как имеющие функциональное значение в качестве каналов, участвующих в кровотоке. Появление в этих каналах эритроцитов они объясняют выходом форменных элементов крови в соединительную ткань [25].

Однако исследования, проведенные A. J. Mueller, D. U. Bartsch, R. Folberg с соавт. (1998, 1999) и U. Schneider с соавт. (1996), свидетельствуют о возможном участии петлевых структур в кровоснабжении опухолей. Так, в ходе проведения ангиографических исследований кровотока в ткани МХ с использованием красителей флуоресцеина и индоцианина зеленого были найдены петлевые структуры, которые в последующем подтверждены исследованием гистологических срезов опухолей с помощью PAS-реакции [26–28].

K. Alitalo, P. Carmeliet (2002), опираясь на результаты своих исследований, полагали, что формирование опухолевыми клетками высокоструктурированных васкулярных каналов, ограниченных базальной мембраной, происходит при гипоксических условиях и при недостатке питательных веществ [29].

Важным с точки зрения понимания метастатического процесса является предположение M. J. Hendrix с соавт. (2001) о возможном участии каналов ВМ в процессе диссеминации опухолевых клеток [24].

Стадийность развития опухоли и важность кровоснабжения меланомы хориоидеи детально освещена в работах Г.Г. Зиангировой, которой в 2003 г. были выделены и описаны 6 стадий динамики роста опухолей сосудистого тракта глаза, первые три из которых рассматриваются как подготовительные этапы к метастазированию [8]:

*I стадия.* Опухоль ограничена пределами сосудистой оболочки, стекловидное тело и склера интактны; толщина опухолевого узла не более 3 мм, наибольший диаметр 10 мм. Сосудистая сеть в опухоли в этот период развивается слабо.

*II стадия.* На этой стадии в результате размножения опухолевых клеток происходит нарастание толщины и площади новообразования. Толщина опухолевого узла не превышает 5 мм, диаметр 15 мм. Начинается развитие новой порочной сосудистой внутриопухолевой сети и инфильтрация внутренних слоев склеры.

*III стадия.* Стадия характеризуется формированием «гриба» без прорыва мембраны Бруха, инфильтрацией склеры на всю толщину без выхода опухоли за пределы фиброзной оболочки глаза. Высота опухоли не превышает 10 мм. Отставание скорости неангиогенеза от скорости пролиферации выражается в частых очагах апоптоза и сопутствующего некроза.

*IV стадия.* Она характеризуется выраженным инфильтративным ростом с разрывом мембраны Бруха и диссеминацией клеток в пределах глаза, а также прорастанием склеры с выходом опухоли за его пределы. На вершине опухоли визуализируются деформированные новообразованные сосуды.

*V стадия.* Стадия выделяется лишь при развитии обширных синхронных очагов некроза. Клинически проявляется симптомами вторичной гипертензии.

*VI стадия.* Может иметь симптоматику любой из описанных выше стадий, но главным ее отличительным признаком служит наличие отдаленных метастазов.

Развитие меланомы хориоидеи происходит в собственнo сосудистой оболочке глазного яблока из уже

имеющихся сосудов, что позволяет утверждать, что в МХ процесс неоваскуляризации происходит как путем неангиогенеза (из предшествующих сосудов), так и неангиогенным способом (т.н. «васкулогенная мимикрия»). Опухоль и ее сосудистая сеть составляют единую систему, в которой опухолевые клетки стимулируют неангиогенез, а новообразованная капиллярная сеть, в свою очередь, питает опухоль и экспрессирует факторы, способствующие дальнейшему ее росту. Понимание данного процесса, по мнению Г.Г. Зиангировой [8], открывает путь к противоопухолевой терапии, направленной на разрыв этого порочного круга. Не вызывает сомнений, что изучение васкуляризации МХ, равно как и других внутриглазных злокачественных новообразований, имеет существенное значение не только для понимания некоторых аспектов неангиогенеза, но и для разработки лечебной тактики и определения прогноза дальнейшего течения заболевания и аспектов метастазирования.

Как отмечалось ранее, в современных условиях значительное место отводится инструментальной диагностике в строении сосудистой сети и изучении кровотока опухоли. Единственным методом, позволяющим прижизненно оценить ангиоархитектонику, является проведение ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ), а также в ряде случаев ОКТ-ангиографии.

Перспективность применения конфокальной ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ) в диагностике различных патологических процессов в собственной сосудистой оболочке (новообразований, полипоидной хориоидальной васкулопатии, увеитов и пр.), в отличие от флюоресцентной ангиографии, определяется отличительными характеристиками индоцианина зеленого, а именно: более высокой молекулярной массой, пиком поглощения (835 нм — инфракрасный диапазон), краситель легко проникает через большинство глазных тканей, включая пигментный эпителий, а также связывается с белками плазмы и не проникает через фенестрированные хориокапилляры, что позволяет детально визуализировать как собственные, так и новообразованные сосуды хориоидеи [26, 30–36]. Кроме того, применение данного метода при МХ, в отличие от ультразвукового исследования в режиме цветового доплеровского картирования (УЗДГ), позволяет судить об ангиоархитектонике патологической сосудистой сети опухоли, в том числе в выявлении васкулогенной мимикрии, что может лежать в основе прогнозирования метастатического процесса [10, 36].

Согласно ряду источников, применение ИАГ вкупе с УЗДГ является информативным при различных новообразованиях хориоидеи, в том числе при МХ [30–32, 38]. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, визуализация неоваскулярной сети МХ с помощью ангиографии с индоцианином зеленым возможна у 77,8% пациентов, а при применении метода УЗДГ у 55,6%. Следует отметить, что в данной работе исследуемую выборку составляли пациенты с малыми меланомами, что, возможно, ограничивало информативность данных методов исследования [38].

A. J. Mueller, W. R. Freeman, R. Folberg в статьях, опубликованных в 1998 и 1999 гг., описали микроваскуляризацию опухоли с помощью ИГА и показали, что частота выявления сосудистой сети в МХ высотой до 8 мм опухоли достигает 94% [26–27]. Мы полагаем, что высокая информативность этого ме-

тода у данных авторов обусловлена тем, что исследуемую выборку составляли в том числе пациенты с большими размерами опухолей.

В более раннем исследовании G. Sallet с соавт. [39] обнаружили патологические сосуды в 93% случаев. Сосуды показали неровности, извитость, дилатацию и петли.

Перспективность изучения применения ангиографии с индоцианином зеленым в настоящее время определяется возможностью идентификации васкулогенной мимикрии, о которой подробно излагалось в начале данного обзора. Так, в исследованиях A. J. Mueller, D. U. Bartsch, R. Folberg с соавт. (1998) у 16 из 18 пациентов (89%) при помощи ИАГ были идентифицированы опухолевые сосуды (петлевые структуры), которые в последующем подтверждены исследованием гистологических срезов опухолей с помощью PAS-реакции [26].

S. Frenkel с соавт. (2008) показали, что петлевые паттерны васкулогенной мимикрии, идентифицированные методом ангиографии с индоцианином зеленым, в гистологических срезах увеальной меланомы соединяются с кровеносными сосудами, выстланными эндотелиальными клетками, представляя альтернативный путь для питания опухоли [36].

Учитывая, что выявление ангиографических паттернов в виде петлевых структур, анастомозов и сетей определяет риски развития метастатического процесса [10, 36], считаем перспективным дальнейшее изучение данного метода исследования.

Таким образом, в настоящее время изучение аспектов развития, динамики роста и метастазирования МХ с точки зрения неангиогенеза и феномена васкулогенной мимикрии представляет значительный клинический интерес. Применение индоцианин-зеленой ангиографии, направленное на изучение кровоснабжения и ангиоархитектоники МХ, позволит уточнить некоторые аспекты течения заболевания.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## References (Литература)

1. Vazhenin AV, Panova IE. Selected issues of ophthalmology. Moscow: Izd-vo RAMN; 2006; 153 p. Russian (Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы офтальмоонкологии. М.: Изд-во РАМН, 2006; 153 с.).
2. Brovkina AF. Ophthalmic Oncology. Moscow: Meditsina, 2002; 424 p. Russian (Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина, 2002; 424 с.).
3. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012; 32 (7): 1363–72. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.
4. Brovkina AF, Panova IE, Saakyan SV. Ophthalmooncology: new over the past two decades. *Bulletin of Ophthalmology* 2014; 130 (6): 13–9. Russian (Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии* 2014; 130 (6): 13–9).
5. Saakyan SV, Shirina TV. Analysis of metastasis and survival of patients with uveal melanoma. *Head and Neck Tumors* 2012; 2: 53–6. Russian (Саакян С.В., Ширина Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. *Опухоли головы и шеи* 2012; 2: 53–6).
6. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 2011; 30 (5): 285–95. URL: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.003>.
7. Panova IE, Vlasova OS, Gyuntner EI, et al. Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria. *Russian Ophthalmological Journal* 2019; 12 (3): 30–6. Russian (Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И. и др. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12 (3): 30–6).

8. Ziangiroya GG, Likhvantseva VG. Tumors of the vascular tract of the eye. Moscow: Poslednee slovo, 2003; 454 p. Russian (Зиангиroya Г. Г., Лихванцева В. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово, 2003; 454 с.).
9. Paltsev MA, Anichkov NM. Atlas of the pathology of human tumors. Moscow: Meditsina, 2005; 413 p. Russian (Пальцев М. А., Аничков Н. М. Atlas патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005; 413 с.).
10. Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *The American Journal of Pathology* 2000; 156 (2): 361–81. URL: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64739-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64739-6)
11. Zerbino DD, Dmitruk IM. Intratumoral proliferation of blood vessels. *Archives of Pathology* 1983; 45 (4): 80–3. Russian (Зербино Д. Д., Дмитрук И. М. Внутриопухольная пролиферация сосудов. Архив патологии 1983; 45 (4): 80–3).
12. Karamysheva AF. Tumor angiogenesis: mechanisms, new approaches to therapy. In: Zaridze DG, ed. *Carcinogenesis*. M., 2000; p. 298–309. Russian (Карамышева А. Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. В кн.: Канцерогенез/под ред. Д. Г. Заридзе. М., 2000; с. 298–309).
13. Lichtenstein AV, Shapot VS. Tumor growth: tissues, cells, molecules. *Pathological Physiology* 1998; 3: 25–44. Russian (Лихтенштейн А. В., Шапот В. С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. Патологическая физиология 1998; 3: 25–44).
14. Kopnin BP. Neoplastic cell: basic properties and mechanisms of their occurrence. *Practical Oncology* 2002; 3 (4): 229–35. Russian (Копнин Б. П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения. Практическая онкология 2002; 3 (4): 229–35).
15. Stepanova EV, Baryshnikov AYU, Lichinitser MR. Evaluation of the angiogenesis of human tumors. *Advances in Modern Biology* 2000; 120 (6): 599. Russian (Степанова Е. В., Барышников А. Ю., Личиницер М. Р. Оценка ангиогенеза опухолей человека. Успехи современной биологии 2000; 120 (6): 599).
16. Folkman J. Tumor Angiogenesis: Advances in Cancer Research. Academic Press 1974; (19): 331–58. URL: [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60058-5](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60058-5)
17. Folkman J. Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Molecular Medicine* 1995; 1 (2): 120–2. URL: <https://doi.org/10.1007/BF03401559>
18. Folkman J. Tumors Are Angiogenesis Dependent? *Journal of the National Cancer Institute: JNCI* 1990; 82 (1): 4.
19. Vladimirskaia EV. Biological basis of antitumor therapy. Moscow: Agat-Med, 2001. Russian (Владимирская Е. В. Биологические основы противоопухольной терапии. М.: Агат-Мед, 2001.).
20. Mertvetsov NP, Stefanovich LE. Angiogenin and the mechanism of angiogenesis. Novosibirsk: Nauka, 1997; 78 p. Russian (Мертвецов Н. П., Стефанович Л. Е. Ангиогенин и механизм ангиогенеза. Новосибирск: Наука, 1997; 78 с.).
21. Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. *Nature* 1980; 288 (551): 6. URL: <https://doi.org/10.1038/288551a0>
22. Thompson WD, Shiach KJ, Fraser RA, et al. Tumors acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth. *J Pathol* 1987; (151): 323–32. URL: <https://doi.org/10.1002/path.1711510413>
23. Shubik P, Warren BA. Additional literature on 'vasculogenic mimicry' not cited. *Am J Pathol* 2000; 156: 736. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64778-5.
24. Hendrix MJ, Seflor EA, Meltzer PS, et al. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001; 98: 8018–23. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.131209798>
25. McDonald DM, Lance Munn, Rakesh KJ. Vasculogenic Mimicry: How Convincing, How Novel, and How Significant? *American Journal of Pathology* 2000; 156 (2): 383–8. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64740-2.
26. Mueller AJ, Bartsch DU, Folberg R, et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 3133. DOI: 10.1001/archophth.116.1.31.
27. Mueller AJ, Freeman WR, Folberg R, et al. Evaluation of microvascularization pattern visibility in human choroidal melanomas: comparison of confocal fluorescein with indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 448–56. URL: <https://doi.org/10.1007/s004170050260>
28. Schneider U, Gelissen F, Inhoffen W, Kreissig I. Indocyanine-green videoangiography of malignant melanomas of the choroid using the scanning laser ophthalmoscope. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5: 6–11.
29. Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 2002; 1: 219–27. URL: [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00051-X)
30. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *British Journal of Ophthalmology* 1995; 79 (3): 237–45. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.79.3.237>
31. Atmaca LS, Batioğlu F, Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Japanese Journal of Ophthalmology* 1999; 43 (1): 25–30. URL: [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(98\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(98)00059-8)
32. Andersen MV, Scherfig E, Prause JU. Differential diagnosis of choroidal melanomas and naevi using scanner laser ophthalmoscopic indocyanine green angiography. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1995; 73 (5): 453–6. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00308.x>
33. Kubicka-Trzaska A, Starzycka M, Romanowska-Dixon B. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumours. *Ophthalmologica* 2002; 216 (5): 316–9. URL: <https://doi.org/10.1159/000066177>
34. Shiraki K, Moriwaki M, Yanagihara N, et al. Indocyanine green angiograms of choroidal nevi: Comparison between confocal and nonconfocal scanning ophthalmoscope and fundus video camera. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2001; 45 (4): 368–74. URL: [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(01\)00362-8](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(01)00362-8)
35. Yannuzzi L, Lawrence A. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *American Journal of Ophthalmology* 2011; 151 (5): 745–51. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.043>
36. Frenkel S, Barzel I, Levy J, Lin AY. Demonstrating circulation in vasculogenic mimicry patterns of uveal melanoma by confocal indocyanine green angiography. *Eye* 2008; 22 (7): 948. URL: <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702783>
37. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: Analysis of 2514 consecutive cases. *Archives of Ophthalmology* 2009; 127 (8): 981–7. DOI: 10.1001/archophthol.2009.151.
38. Samkovich EV, Melikhova MV, Panova IE. Complex instrumental diagnostics of "small" neoplasms of the choroid. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 6 (31): 104–107. Russian (Самкович Е. В., Мелихова М. В., Панова И. Е. Комплексная инструментальная диагностика «малых» новообразований хориоидеи. Современные технологии в офтальмологии 2019; 6 (31): 104–7).
39. Sallet G, Amoaku WMK, Lafaut BA, et al. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 677–89. URL: <https://doi.org/10.1007/BF00164669>