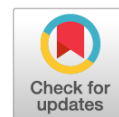


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики ранних стадий грибовидного микоза

© О.Ю. Олисова¹, Е.В. Грекова¹, Е.А. Алексеева^{1, 2}, Д.В. Залетаев^{1, 2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Грибовидный микоз (ГМ) среди Т-клеточных лимфом кожи встречается наиболее часто (85–90%). Достоверность диагноза ГМ, подтверждённого только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими признаками, составляет 50–75%.

Цель — изучение уровня экспрессии генетического маркера *STAT4* для ранней диагностики ГМ.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 42 пациента, из них 29 страдали ГМ, 13 — хроническими доброкачественными дерматозами (ХДД). Группу контроля составили 10 здоровых лиц. Анализ экспрессии гена *STAT4* проводили методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией TaqMan в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Объектами исследования были поражённые участки кожи больных ГМ, ХДД и здоровых лиц.

Результаты. В ходе исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *STAT4* был значительно (в 9 раз) повышен у больных ГМ (168,2 отн. ед.) в сравнении с больными ХДД (18,5 отн. ед.; $p < 0,001$) и в 561 раз — в сравнении со здоровыми лицами (0,3 отн. ед.; $p < 0,001$).

Заключение. Уровень экспрессии гена *STAT4* приобретает всё большее значение для ранней диагностики ГМ. Включение *STAT4* в диагностический алгоритм повышает точность дифференциальной диагностики ГМ и ХДД с 59,1 до 92,2%.

Ключевые слова: грибовидный микоз; ранняя диагностика; *STAT4*; ПЦР-РВ; молекулярно-генетический метод диагностики.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Алексеева Е.А., Залетаев Д.В. Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики ранних стадий грибовидного микоза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

Optimization of the molecular genetics for the diagnosis of early mycosis fungoides

© Olga Yu. Olisova¹, Ekaterina V. Grekova¹, Ekaterina A. Alekseeva^{2,3}, Dmitriy V. Zaletayev^{2,3}

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Mycosis fungoides (MF) is the most common disease among the cutaneous T-cell lymphomas (85–90%). The accuracy of the diagnosis of MF, which is confirmed only by clinical, histological and immunohistochemical signs, is 50–75%.

AIMS: To investigate genetic marker *STAT4* for early diagnosis of mycosis fungoides.

MATERIALS AND METHODS: A study involving 42 patients with MF and chronic benign dermatoses (CBD) was performed. The analysis of gene expression *STAT4* was carried out by TaqMan Real time-PCR. The objects of the study were lesional skin samples of patients. A group with MF consisted of 29 patients, a group with CBD consisted of 13 patients, a control group included 10 healthy volunteers.

RESULTS: The study revealed that the level of *STAT4* gene expression showed a significant (9 times) increase in the expression of gene *STAT4* in patients with MF (168.2) compared with patients with CBD (18.5; $p < 0.001$) and 561 times — with healthy volunteers (0.3; $p < 0.001$).

CONCLUSION: For early diagnosis of MF the level of expression *STAT4* is of great importance. Inclusion of *STAT4* in the list of diagnostic algorithm increases the accuracy of differential diagnosis of MF and CBD from 59.1 to 92.2%.

Keywords: mycosis fungoides; early diagnosis; *STAT4*; qPCR; molecular genetic method of diagnosis.

For citation:

Olisova OYu, Grekova EV, Alekseeva EA, Zaletayev DV. Optimization of the molecular genetics for the diagnosis of early mycosis fungoides. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

ОБОСНОВАНИЕ

Т-клеточные лимфомы кожи — клинически и фенотипически гетерогенная группа неходжкинских лимфом — занимают второе место среди экстранодальных лимфом и характеризуются клональной пролиферацией и первичным накоплением опухолевых Т-лимфоцитов в коже [1].

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее частая (85–90%) форма Т-клеточной лимфомы кожи [1]. Заболеваемость ГМ в мире, оцениваемая в 0,3–1,18 случая на 100 000 населения, продолжает расти [2].

ГМ впервые был описан в 1806 г. французским дерматологом Жаном Алибером (Jean-Louis-Marc Alibert) как «грибовидная фрамбезия» [3].

В 75% случаев ГМ страдают лица в возрасте от 50 лет и старше, средний возраст манифестации заболевания — 55–60 лет. Дети и подростки подвержены ГМ крайне редко (1% случаев) [4]. В гендерном соотношении преобладают мужчины — 2:1, чаще с III–V фототипом кожи (в соотношении фенотипов 1,7:1) [5, 6].

Исходно прогноз определяется стадией ГМ. Несмотря на то, что пятилетняя выживаемость у 80–90% больных ГМ на ранних стадиях достаточно высокая (73–97%), 10–20% пациентов имеют неблагоприятный прогноз — заболевание прогрессирует со значительным повышением уровня смертности (пятилетняя выживаемость 26%) [7].

Согласно классификации Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, WHO-EORTC; 2016) [2, 8], выделяют следующие подтипы ГМ: фолликулотропный, педжетоидный ретикулёз и синдром гранулематозной вялой кожи. Помимо этого, описано 16 атипичных форм ГМ [9].

Для классической формы ГМ характерно хроническое прогрессирующее течение. Клиническая картина развивается от зудящих пятен розового цвета или возвышающихся инфильтрированных красновато-багровых бляшек до гладких или изъязвлённых опухолевых узлов красновато-фиолетового цвета, эритродермии и вовлечения в патологический процесс других органов и систем.

В 2016 г. Российским обществом дерматовенерологов были разработаны клинические рекомендации для диагностики лимфом кожи [1], включающие физикальный осмотр, биопсию кожи, рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов при IA и IB стадиях ГМ.

Таким образом, диагноз ГМ устанавливают, в первую очередь, на основании клинических проявлений заболевания, гистологических (часто неоднократных) и иммунофенотипических исследований биоптатов из очагов поражения кожи в сочетании с молекулярно-генетическим анализом (определение реаранжировки

гена γ -цепи Т-клеточного рецептора) [1]. Выявлено, что средний срок до установления диагноза даже у больных классической формой ГМ составляет около 5 лет и может значительно удлиниться при других вариантах его течения [5].

Кроме того, ГМ часто называют «великим имитатором», поскольку крайне разнообразные и полиморфные высыпания [10] бывают идентичны таковым при распространённых хронических доброкачественных дерматозах (ХДД) (псориаз, экзема, атипичный дерматит) и более редких (псевдолимфома, склеродермия, кольцевидная центробежная эритема Дарье, красный отрубевидный лишай Девержи), а также инфекционных (микоз гладкой кожи, вторичный сифилис) заболеваниях.

В настоящее время достигнуты успехи в диагностике лимфом кожи, однако до сих пор отсутствуют установленные стандарты диагностики ГМ не только в Российской Федерации, но и в мире. Достоверность диагноза ГМ, подтверждённого только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими данными, составляет 50–75% [9]. Вероятность установления диагноза ГМ молекулярно-биологическим методом (ПЦР-исследование для идентификации реаранжировки гена Т-клеточного рецептора) на поздних стадиях (IIB–IV) составляет 90%, на ранних (I–IIA) — 50% [10, 11].

В настоящее время отсутствуют надёжные, более информативные и специфичные генетические маркеры для ранней диагностики ГМ.

Молекулярно-генетические исследования, проведённые в последние годы, убедительно доказывают роль генетических факторов в инициации злокачественного процесса и развитии опухоли. Установлено также, что STAT-сигнальная система играет центральную роль в процессе канцерогенеза [12]. STATs (от Signal Transducers and Activators of Transcription — *сигнальные передатчики и активаторы транскрипции*) — семейство из шести транскрибируемых факторов, которые фосфорилируются одной из четырёх рецепторсвязанных янус-киназ (Janus kinases, JAKs) вследствие цитокиновой стимуляции.

Значимость белков данного семейства в иммунных реакциях обусловлена их ядерным расположением, что обеспечивает возможность STAT3 напрямую регулировать множество генов-мишеней в патогенезе ГМ, включая гены апоптоза (например, *Bcl-2/Bax*) и цитокинов (например, IL-5 и IL-13) [13, 14].

По данным R. Nishikomori и соавт. [15], экспрессия STAT4 играет ключевую роль в процессе дифференцировки Th1 вследствие цитокиновой стимуляции (IL-12), а также в последующем переходе от Th1- к Th2-фенотипу ГМ.

В последние 10 лет метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) всё шире используется в медицинской генетике и онкологии [16], благодаря чему различия в экспрессии

генов удаётся определять с высокой достоверностью в 20–30% случаев при низком коэффициенте вариации в сравнении с детекцией результатов «по конечной точке». Именно с помощью ПЦР-РВ гораздо проще отдельно регистрировать мРНК с почти идентичными последовательностями [16].

Цель исследования — изучение уровня экспрессии генетического маркера *STAT4* у больных грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное исследование. Гипотеза исследования — определение уровня экспрессии *STAT4* у пациентов ГМ и ХДД позволит усовершенствовать раннюю диагностику ГМ.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- установленный диагноз ГМ (с наличием любой клинической формы и стадии независимо от тяжести заболевания) или ХДД;
- возраст пациента от 18 лет;
- добровольное желание участвовать и подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения, биопсия, генетическое исследование.

Критерии не включения:

- несоответствие критериям включения;
- нежелание пациента участвовать в исследовании;
- наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, нарушения функции печени, алкоголизм, наркомания, психические расстройства;
- беременность, кормление грудью.

Критерии исключения:

- желание пациента прекратить участие в исследовании;
- беременность;
- несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения;
- регулярный приём системных кортикостероидов или иммуносупрессантов.

Условия проведения

Исследование выполнено в период 2017–2019 гг. на базе Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (номер протокола не представлен). Все пациенты подписали информированное согласие до включения в исследование.

Описание медицинского вмешательства

Под нашим наблюдением находились 42 пациента с грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами. В группу больных ГМ вошли 29 пациентов, из них 19 с ранней (I–IIA) и 10 с поздней (IIB–IV) стадией заболевания (**табл. 1, 2**). Группу больных ХДД, клинически схожую с группой ГМ, составили 13 пациентов, из них 5 (38,5%) с atopическим дерматитом, 6 (46,1%) с хронической экземой, 2 (15,4%) с псориазом. Группа контроля представлена 10 здоровыми лицами.

Стадирование ГМ осуществляли согласно Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Node, Metastasis — *опухоль, узел, метастазы*) [1].

С целью установления диагноза проводили клинический осмотр; морфологическое исследование кожи (часто неоднократное); исследование кожи с изучением иммунофенотипов $\beta F1^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD7^+$, $CD45RO^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD117^+$ и индекса пролиферативной активности Ki-67 выполняли с помощью иммуногистохимического метода; применяли молекулярно-генетический метод с определением клоальности по реаранжировке гена γ -цепи Т-клеточного рецептора (ПЦР). Пациенты с верифицированным диагнозом ГМ на поздних стадиях (IIB–IVB) составили 2/3 исследуемой группы.

Анализ экспрессии гена проводили методом ПЦР-РВ с обратных транскриптов в термоциклере для ПЦР-РВ (Bio-Rad, США) с использованием зондов TaqMan, меченных флуоресцентным красителем FAM. Зонды и праймеры предоставлены фирмой Applied Biosystems (США). В качестве эндогенного контроля использовали гены *B2M* и *ACTB*, меченные FAM (**табл. 3**). Объектами исследования были поражённые участки кожи больных ГМ, ХДД и здоровых лиц, взятые методом инцизионной биопсии (6 мм). Уровень экспрессии измеряли в относительных к *ACTB* единицах (отн. ед.). Для контроля Т-клеточного инфильтрата определяли экспрессию *STAT4* относительно экспрессии *CD3*.

Этические нормы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel 2010 и Statistica 6.0. Критерий выборки рассчитывался с помощью *t*-критерия Стьюдента, для сравнения данных между группами применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Для всех критериев и тестов различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Больные грибовидным микозом, включённые в исследование**Table 1.** Patients with fungal mycosis included in the study

Образец ID	Возраст, лет	Пол	Стадия	TNMB
<i>Ранние стадии</i>				
E1	51	муж	IB	T2N0M0B0
E2	42	жен	IIA	T2bN1M0B0
E3	39	жен	IIA	T2N1M0B0
E4	65	муж	IIA	T2aN1M0B0
E5	72	жен	IIA	T2N1M0B0
E6	35	муж	IB	T2N0M0B0
E7	73	муж	IA	T1N0M0B0
E8	43	жен	IB	T2N0M0B0
E9	48	муж	IIA	T1N1M0B0
E10	35	жен	IIA	T2N1M0B0
E11	65	муж	IB	T2N0M0B0
E12	64	муж	IIA	T2N1M0B0
E13	58	муж	IB	T2N0M0B0
E14	71	жен	IA	T1N0M0B0
E15	63	жен	IB	T2N0M0B0
E16	43	муж	IIA	T1N1M0B0
E17	46	жен	IB	T2N0M0B0
E18	52	муж	IB	T2N0M0B0
E19	34	жен	IIA	T2N1M0B0
<i>Поздние стадии</i>				
A1	55	жен	IIIA	T4N1M0B0
A2	58	муж	IIB	T3N1M0B0
A3	68	муж	IIB	T3N1M0B0
A4	62	жен	IVA2	T2aN1M1B1
A5	64	муж	IIB	T4N0M0B1b
A6	63	жен	IIB	T3N0M0B0
A7	38	жен	IIIA	T3N1M0B0
A8	72	жен	IVA1	T3N1M0B2
A9	58	муж	IVB	T2aN2M1B1
A10	41	жен	IIB	T3N0M0B0
A1	55	жен	IIIA	T4N1M0B0
A2	58	муж	IIB	T3N1M0B0
A3	68	муж	IIB	T3N1M0B0
A4	62	жен	IVA2	T2aN1M1B1
A5	64	муж	IIB	T4N0M0B1b
A6	63	жен	IIB	T3N0M0B0
A7	38	жен	IIIA	T3N1M0B0
A8	72	жен	IVA1	T3N1M0B2
A9	58	муж	IVB	T2aN2M1B1
A10	41	жен	IIB	T3N0M0B0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 29 пациентов с ГМ, из них 15 (52%) женщин и 14 (48%) мужчин (соотношение 1,1/1), средний возраст $55 \pm 2,5$ (от 34 до 73) года; 13 пациентов с ХДД, из них 5 (39%) мужчин и 8 (61%) женщин (соотношение 1/1,6), средний возраст $45,3 \pm 3,5$ (от 32 до 78) года. Группа контроля представлена 10 здоровыми лицами (средний возраст $39,4 \pm 2,5$ года).

Средний срок до установления диагноза ГМ составил 6,22 года, что свидетельствует о сложности диагностики на ранних стадиях заболевания.

У 3 (16%) больных ГМ в стадии IB и IIA реаранжировка гена Т-клеточного рецептора отсутствовала, что может не противоречить диагнозу ГМ, так как результаты ПЦР-исследования не являются универсальным методом на начальных стадиях заболевания, и определение клональности не может быть интерпретировано без корреляции с морфологическими признаками и данными иммунофенотипирования инфильтратов, причём часто для этого требуются неоднократные повторные исследования.

Основные результаты исследования

В ходе исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *STAT4* был значительно (в 9 раз) повышен у больных ГМ (168,2 отн. ед.) в сравнении с больными ХДД (18,5 отн. ед.; $p < 0,001$) и в 561 раз — в сравнении со здоровыми лицами (0,3 отн. ед.; $p < 0,001$) (табл. 4; рис. 1).

По результатам проведённого нами исследования был определён список признаков, статистически значимо чаще характерный для больных ГМ в сравнении с больными ХДД (рис. 2). С помощью байесовской последовательной диагностической процедуры [17] была определена информативность комплекса признаков (см. рис. 2). Скользящий экзамен на списке информативных признаков без включения в него признака «уровень экспрессии *STAT4* >100 отн. ед.» продемонстрировал 100 и 59,1% правильных отнесений к группе больных ГМ и ХДД соответственно, при включении признака «уровень экспрессии *STAT4* >100 отн. ед.» — 100 и 92,2% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для ранней диагностики ГМ приобретает большое значение уровень экспрессии гена *STAT4*, который статистически значимо преобладает у пациентов с ГМ в сравнении с больными ХДД.

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов, включённых в исследование**Table 2.** Clinical and anamnestic characteristics of groups of patients included in the study

Показатель	Грибовидный микоз				Хронические доброкачественные дерматозы, n=13		Здоровые доноры, n=10	
	ранние стадии I–IIA, n=19		поздние стадии IIB–IV, n=10					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:								
мужской	10	53	4	40	5	39	6	60
женский	9	47	6	60	8	61	4	40
Возраст, лет, среднее значение (SD)	52,6 (17,6)		57,9 (23,2)		45,3 (14,3)		39,4 (12,2)	
Стадия:								
IA	2	10,5	-	-	-	-	-	-
IB	8	42	-	-	-	-	-	-
IIA	9	47,5	-	-	-	-	-	-
IIB	-	-	4	40	-	-	-	-
IIIA	-	-	2	20	-	-	-	-
IIIB	-	-	1	10	-	-	-	-
IVA	-	-	2	20	-	-	-	-
IVB	-	-	1	10	-	-	-	-
Срок до установления диагноза, лет, среднее (SD)	5,9 (1,6)		8,2 (2,9)		3,9 (1,2)		-	
Длительность заболевания, лет, среднее (SD)	9,7 (3,5)		12,3 (2,7)		6,2 (2,1)		-	

Таблица 3. Наборы праймеров для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Bio-Rad, США)**Table 3.** Primer kits for real-time polymerase chain reaction (Bio-Rad, USA)

Ген	Набор праймеров
<i>B2M</i>	Hs00187842_m1 FG, OFF THE SHELF GX SET Item Total
<i>ACTB</i>	Hs99999903_m1 FG, OFF THE SHELF GX SET Item Total
<i>STAT4</i>	Hs01028017_m1 FG, OFF THE SHELF GX SET Item Total

Таблица 4. Экспрессия гена *STAT4* у больных грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами**Table 4.** Expression of the *STAT4* gene in patients with fungal mycosis and chronic benign dermatoses

Группа	Среднее значение экспрессии mRNA <i>STAT4</i> относительно экспрессии CD3 (<i>SEM</i>)	<i>p</i>
Здоровые доноры, n=10	0,3 (0,092)	0,08
Хронические доброкачественные дерматозы, n=13	18,5 (4,7)	0,12
Атопический дерматит, n=5	5,43 (3,21)	0,35
Хроническая экзема, n=6	56,42 (21,41)	0,31
Псориаз, n=2	7,19 (2,06)	0,27
Грибовидный микоз	168,2 (59,2)	<0,001*
Ранние стадии грибовидного микоза (I–IIA), n=19	181,4 (62,5)	<0,001**
Поздние стадии грибовидного микоза (IIB–IV), n=10	151,2 (46,1)	<0,05***

Примечание. * по сравнению со здоровыми донорами; ** по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,001$) и больными хроническими доброкачественными дерматозами ($p < 0,01$); *** по сравнению со здоровыми донорами и больными хроническими доброкачественными дерматозами. *SEM* (от Standard Error of Mean) — стандартная погрешность среднего. Жирным шрифтом выделены значимые показатели.

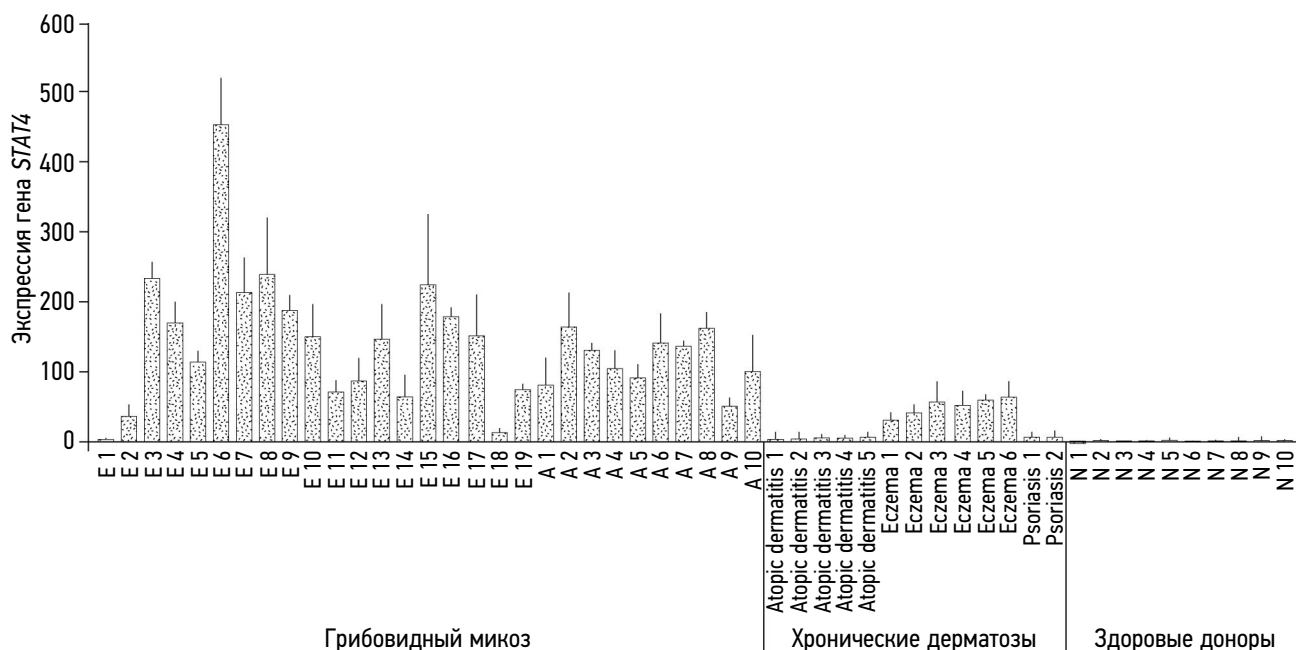


Рис. 1. Экспрессия гена *STAT4* у больных грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами по сравнению со здоровыми донорами.

Fig. 1. Expression of the *STAT4* gene in patients with fungal mycosis and chronic benign dermatoses compared with healthy donors.

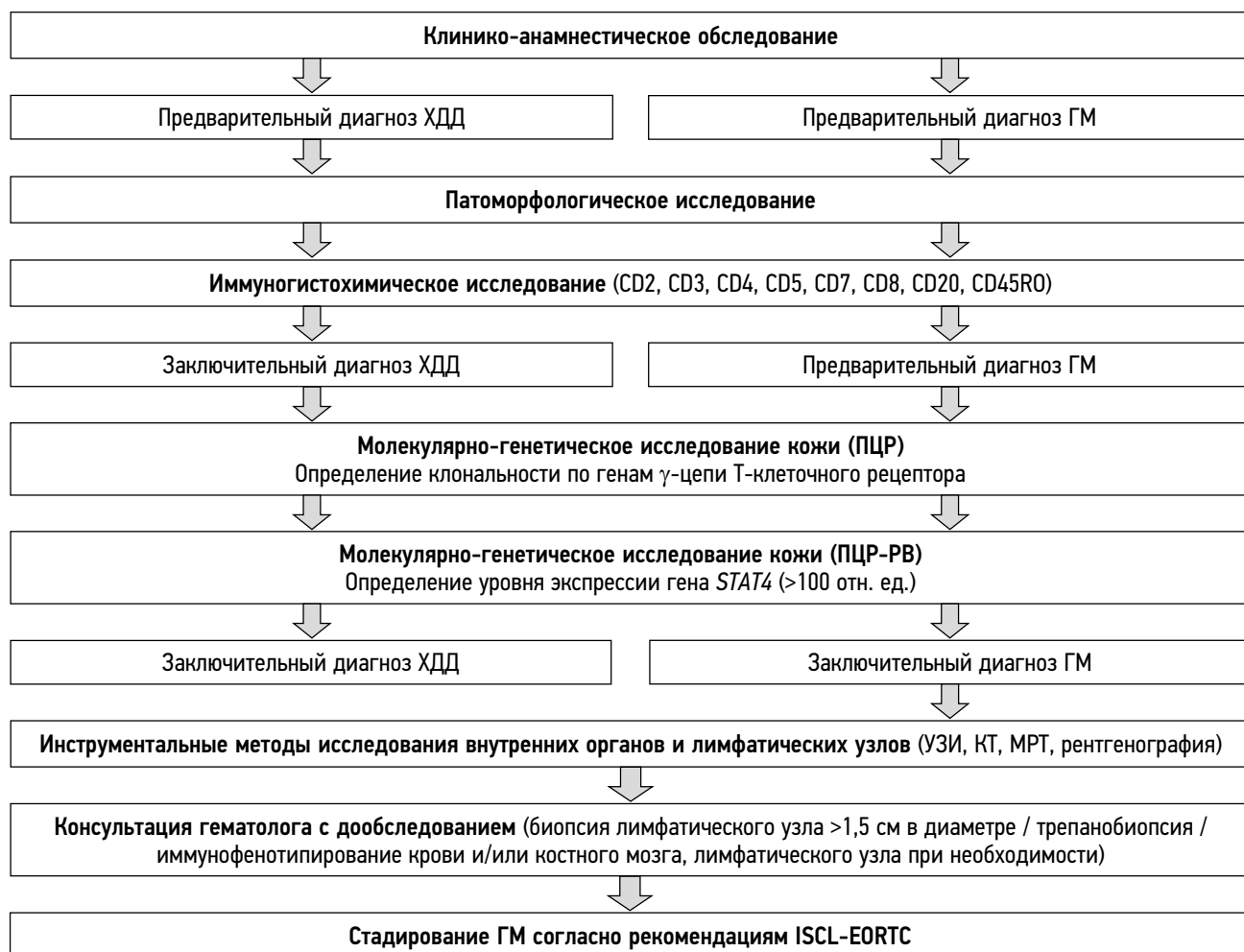


Рис. 2. Диагностический алгоритм ранних стадий грибовидного микоза. ХДД — хронический доброкачественный дерматоз; ГМ — грибовидный микоз.

Fig. 2. Diagnostic algorithm of early stages of fungal mycosis.

I. Litvinov и соавт. [14] установили, что на ранних стадиях Т-клеточной лимфомы кожи отмечается повышенная экспрессия *STAT4* в сравнении с кожей здоровых лиц. V. Johnson и соавт. [7] наблюдали уменьшение экспрессии Th2-фенотипа при прогрессировании заболевания, что согласуется с данными нашего исследования. При этом авторы не выявили статистически значимого различия в уровне экспрессии *STAT4* у больных ХДД и ранними стадиями ГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ГМ в сравнении с больными ХДД отмечается статистически значимое преобладание экспрессии *STAT4* ($p < 0,001$), что требует дальнейшего изучения важности маркера *STAT4* в ранней диагностике ГМ.

Включение в алгоритм клинических, гистологических, иммуногистохимических признаков определения уровня экспрессии *STAT4* >100 отн. ед. повышает точность дифференциальной диагностики ГМ и ХДД с 59,1 до 92,2%.

Дальнейшие исследования в области молекулярных и эпигенетических механизмов патогенеза *JAK/STAT*-сигнального пути при ГМ позволят разработать эффективные методы терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова — обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, подготовка и написание текста; Е.А. Алексеева, Д.В. Залетаев — проведение исследования, подготовка и написание текста.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарность. Авторы выражают благодарность С.П. Олимпиевой за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. O.Yu. Olsova, E.V. Grekova — literature review, collection and analysis of literature sources, preparation and writing of the text; E.A. Alekseeva, D.V. Zaletayev — conducting scientific research, preparation and writing of the text.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments. The authors thank to S.P. Olimpiyeva for her help in statistical data processing when writing the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Савченко В.Г., ред. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Москва : MMA МедиаМедика, 2014. 128 с.
2. Rodd A.L., Ververis K., Karagiannis T.C. Current and emerging therapeutics for cutaneous T-cell lymphoma: histone deacetylase inhibitors // *Lymphoma*. 2012. Vol. 2012. P. 1–10. doi: 10.1155/2012/290685
3. Alibert J.L. Description des maladies de la peau. Vol. 113. Barrois l'aîné et Fils; 1806.
4. Заславский Д.В., Сыдинов А.А., Зайцев В.С. и др. Выявление антигена вирусов простого герпеса I, II типов, папилломы человека и Эпштейна–Барр у больных крупно- и мелкобляшечным паранепсидом // *Проблемы медицинской микологии*. 2013. Т. 15, № 2. С. 78.
5. Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 6. С. 16–22.
6. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. Т. 15(6). С. 57–62.
7. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. Vol. 28, N 11. P. 1431–1435. doi: 10.1111/jdv.12299
8. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H., et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *J Clin Oncol*. 2011. Vol. 29, N 18. P. 2598–2607. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0630

9. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. Москва, 2015. 37 с.
10. Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М. и др. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактики. Курган : Зауралье; 2010. С. 13–15.
11. Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G., et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides // *Acta Dermatol Venereol*. 2007. Vol. 87, N 2. P. 155–159. doi: 10.2340/00015555-0197
12. Netchiporouk E., Litvinov I.V., Moreau L., et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13, N 21. P. 3331–3335. doi: 10.4161/15384101.2014.965061
13. Sommer V.H., Clemmensen O.J., Nielsen O., et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for

- an antiapoptotic function of STAT3 // *Leukemia*. 2004. Vol. 18, N 7. P. 1288–1295. doi: 10.1038/sj.leu.2403385
14. Litvinov I., Cordeiro B., Fredholm S., et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13, N 18. P. 2975–2982. doi: 10.4161/15384101.2014.947759
15. Nishikomori R., Usui T., Wu C.Y., et al. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R β 2 chain expression and signaling // *J Immunol*. 2002. Vol. 169, N 8. P. 4388–4398. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4388
16. Пальцев М.А., ред. Введение в молекулярную диагностику. Т. 2. Москва : Медицина, 2011. С. 322–335.
17. Юдин С.В., Протасьев В.Б., Подкопаев Р.Ю., Юдин А.С. Методика статистического приемочного контроля на основе байесовского подхода (гипергеометрическое распределение) // *Современные наукоемкие технологии*. 2018. № 10. С. 161–165.

REFERENCES

1. Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow : MMA MediaMedika; 2014. 128 p. (In Russ).
2. Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC. Current and emerging therapeutics for cutaneous T-cell lymphoma: histone deacetylase inhibitors. *Lymphoma*. 2012;2012:1–10. doi: 10.1155/2012/290685
3. Alibert JL. Description des maladies de la peau. Barrois l'aîné et Fils; 1806. (In French).
4. Zaslavskiy DV, Sydikov AA, Zaytsev BC, et al. Detection of antigen of herpes simplex virus types 1,2, human papilloma and Epstein–Barr in patients with large-and small-plaque parapsoriasis. *Problems in Medical Mycology*. 2013;15(2):78. (In Russ).
5. Bratseva EV, Rotanov CV. Current approaches to diagnostics of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(6):16–22. (In Russ).
6. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57–62. (In Russ.)
7. Johnson VE, Vonderheid EC, Hess AD, et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1431–1435. doi: 10.1111/jdv.12299
8. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598–2607. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0630
9. Belousova IE. Federal clinical guidelines for the management of patients with skin lymphomas. Moscow; 2015. 37 p. (In Russ).
10. Kungurov NV, Malishevskaya NP, Kokhan MM, et al. Malignant neoplasms of the skin: morbidity, diagnostic errors, organization of early detection, prevention. Kurган : Zauralie; 2010. P. 13–15. (In Russ).
11. Bernier C, Nguyen JM, Quereux G, et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Dermatol Venereol*. 2007;87(2):155–159. doi: 10.2340/00015555-0197
12. Netchiporouk E, Litvinov IV, Moreau L, et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle*. 2014;13(21):3331–3335. doi: 10.4161/15384101.2014.965061
13. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O, et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia*. 2004;18(7):1288–1295. doi: 10.1038/sj.leu.2403385
14. Litvinov I, Cordeiro B, Fredholm S, et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle*. 2014;13(18):2975–2982. doi: 10.4161/15384101.2014.947759
15. Nishikomori R, Usui T, Wu CY, et al. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R β 2 chain expression and signaling. *J Immunol*. 2002;169(8):4388–4398. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4388
16. Paltsev MA, ed. Introduction to molecular diagnostics. Vol. 2. Moscow : Medicina; 2011. P. 322–335. (In Russ).
17. Yudin SV, Protasev VB, Podkopaev RYu, Yudin AS. Methodology of statistical acceptance control based on the Bayes approach (hypergeometric distribution). *Modern High Technologies*. 2018;(10):161–165. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Грекова Екатерина Владимировна**, ассистент;
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; eLibrary SPIN: 8028-5545;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Алексеева Екатерина Александровна, к.б.н., ст. науч.сотр.;
e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com

Залетаев Дмитрий Владимирович, д.б.н., профессор;
eLibrary SPIN: 9836-2326;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-2673>;
e-mail: zalnem@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

***Ekaterina V. Grekova**, Assistant Professor;
address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
eLibrary SPIN: 8028-5545;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Olga Yu. Olsiva, Dr. Sci. (Med.), Professor;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Ekaterina A. Alekseeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;
e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com

Dmitry V. Zaletayev, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
eLibrary SPIN: 9836-2326;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-2673>;
e-mail: zalnem@mail.ru

*The author responsible for the correspondence