



ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА КЕРАТИНОЦИТОВ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ ¹Шаповалова Е.Ю., ¹Марукян А.Х., ²Вадюхин М.А., ^{2,3}Демяшкин Г.А.

¹Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, ²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, ³Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия, e-mail: shapovalova_l@mail.ru

Для цитирования:

Шаповалова Е.Ю., Марукян А.Х., Вадюхин М.А., Демяшкин Г.А. Иммуногистохимическая оценка пролиферации и апоптоза кератиноцитов после однократного и фракционного облучения электронами. Морфологические ведомости. 2023;31(3):775. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(3\).775](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(3).775)

Резюме. Лучевую терапию не-меланомных видов рака кожи онкодерматологи и радиобиологи используют при неэффективном хирургическом лечении и в качестве адъювантной или паллиативной терапии. Создание экспериментальных моделей для изучения пролиферативно-апоптотического баланса кератиноцитов дает возможность оценить степень и глубину постлучевого повреждения кожи после воздействия электронами для подбора оптимальных доз в клинике. Цель исследования: иммуногистохимическая оценка пролиферации и апоптоза кератиноцитов после локального облучения электронами кожи. В эксперименте использованы крысы-самцы породы Вистар (n=50), которые были поделены на группы: I – контрольная (n=20), которым вводили физиологический раствор и опытные – которым было произведено локальное облучение электронами кожи наружной поверхности бедра: II – 8 Гр (n=10, однократное), III – 40 Гр (n=10, однократное), IV – фракционное по 13 Гр в течение 6 суток суммарной очаговой дозой 78 Гр (n=10). После завершения эксперимента осуществляли биопсию кожи наружной поверхности бедра и производили иммуногистохимическое исследование гистологических препаратов с антителами к антигенам Ki-67, каспазе-3 и p53. Анализ фрагментов кожи после облучения показал смещение пролиферативно-апоптотического баланса в сторону апоптоза кератиноцитов: уменьшение уровня экспрессии Ki-67 и увеличение количества p53-позитивных клеток. После однократного облучения электронами в дозах 8 Гр и 40 Гр обнаружили достоверное увеличение кератиноцитов, позитивно окрашенных с антителами к каспазе-3, – в 3,4 и в 6,6 раз соответственно, а при фракционном режиме облучения в суммарной дозе 78 Грей – в 11,6 раз по сравнению с контрольной группой. Таким образом, локальное облучение электронами в разовых дозах 8 Гр и 40 Гр приводит к смещению пролиферативно-апоптотического баланса кератиноцитов в сторону их апоптоза, активность которого прямо пропорциональна дозе ионизирующего излучения, а фракционный режим (суммарная очаговая доза 78 Гр) приводит к частичной десквамации эпителия и воспалительной инфильтрации.

Ключевые слова: эпидермис, ионизирующее облучение, кератиноциты, апоптоз, пролиферация, иммуногистохимия

Статья поступила в редакцию 22 января 2023

Статья принята к публикации 4 августа 2023

IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF PROLIFERATION AND APOPTOSIS OF KERATINOCYTES AFTER A SINGLE FRACTIONAL IONIZING IRRADIATION

¹Shapovalova EYu, ¹Marukyan AKh, ²Vadyukhin MA, ^{2,3}Demyashkin GA

¹Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ³National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia, e-mail: shapovalova_l@mail.ru

For the citation:

Shapovalova EYu, Marukyan AKh, Vadyukhin MA, Demyashkin GA. Immunohistochemical assessment of proliferation and apoptosis of keratinocytes after a single fractional ionizing irradiation. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(3):775. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(3\).775](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(3).775)

Summary. Radiation therapy for non-melanoma skin cancers is used by oncologists and radiologists in cases of ineffective surgical treatment and as adjuvant or palliative therapy. The creation of experimental models to study the proliferative-apoptotic balance of keratinocytes makes it possible to assess the degree and depth of post-radiation skin damage after exposure to electrons in order to select optimal doses in the clinic. The purpose of the study: immunohistochemical assessment of proliferation and apoptosis of keratinocytes after local electron irradiation of the skin. The experiment used male Wistar rats (n=50), which were divided into groups: I – control (n=20), which were injected with saline solution, and experimental rats, which received local electron irradiation of the skin of the outer surface of the thigh: II – 8 Gy (n=10, single), III – 40 Gy (n=10, single), IV – fractional 13 Gy for 6 days with a total focal dose of 78 Gy (n=10). After completion of the experiment, a skin biopsy of the outer surface of the thigh was performed and an immunohistochemical study of histological preparations with antibodies to the Ki-67, caspase-3 and p53 antigens was performed. Analysis of skin fragments after irradiation showed a shift in the proliferative-apoptotic balance towards keratinocyte apoptosis: a decrease in the level of Ki-67 expression and an increase in the number of p53-positive cells. After a single irradiation with electrons at doses of 8 Gy and 40 Gy, a significant increase in keratinocytes stained positively with antibodies to caspase-3 was found – by 3.4 and 6.6 times, respectively, and with a fractional irradiation mode at a total dose of 78 Gy – by 11.6 times compared to the control group. Thus, local irradiation with electrons in single doses of 8 Gy and 40 Gy leads to a shift in the proliferative-apoptotic balance of keratinocytes towards their apoptosis, the activity of which is directly proportional to the dose of ionizing radiation, and the fractional mode (total focal dose of 78 Gy) leads to partial desquamation of the epithelium and inflammatory infiltration.

Keywords: epidermis, ionizing radiation, keratinocytes, apoptosis, proliferation, immunohistochemistry

Article received 22 January 2023

Article accepted 4 August 2023

Введение. Рак кожи является наиболее часто диагностируемым видом рака среди всех злокачественных новообразований [1]. Развитие и распространение онкологического процесса, прогноз и морфологические признаки позволяют делить не-меланомный рак кожи на базальноклеточный и плоскоклеточный [2]. Лучевую терапию не-меланомного рака кожи онкодерматологи и радиобиологи применяют при неэффективном хирургическом лечении, а также в качестве адъювантной или паллиативной терапии [3]. При этом используют брахитерапию, гипофракционированное и традиционно фракционированное контактное или поверхностное облучение фотонами или Х-лучами, причем доза подбирается индивидуально и составляет в среднем у молодых людей фракции в дозах 2 – 2,5 Гр, а у пожилых – в дозах 3 – 5 Гр и более [4]. Несмотря на относительно падающие дозы и режимы фракционирования у молодых людей, часто отмечают повреждение около-опухолевых тканей в виде десквамации эпителия, некроза мягких тканей, хрящевой и костной ткани, пигментные изменения, телеангиоэктазии, фиброз и атрофия кожи [5-6].

Лучевая терапия основана на концепции, что активно пролиферирующие атипичные клетки более чувствительны к ионизирующему излучению и не могут восстанавливаться так же эффективно, как здоровые. В течение нескольких часов после облучения инициируется ряд сигнальных и воспалительных цитокиновых каскадов, образуются ионы, проходящие через ткани и вызывающие двуцепочечные разрывы ДНК (прямой эффект) [7]. Энергия ионизирующего излучения также воздействует на молекулы воды с образованием активных форм кислорода (АФК) – супероксида, перекиси водорода и гидроксильного радикала, которые косвенно вызывают дальнейшее повреждение ДНК и других клеточных компонентов (например, клеточных мембран, белков и липидов; косвенный эффект) [8-9]. Гибель клеток происходит путем апоптоза, некроза, включая высвобождение молекул, ассоциированных с повреждением: белков теплового шока, амфотерина, фрагментов ги-

луронана и других [10-11]. Это активирует иммунную систему, обеспечивая дополнительные противоопухолевые реакции [12-13]. Наименьшие побочные эффекты описаны в единичных работах с применением фракционного локального облучения электронами в суммарных дозах 44 Гр и 54 Гр [14]. Тем не менее, механизмы постлучевых повреждений окончательно не раскрыты, а исследования жизненного цикла кератиноцитов немногочисленны, в связи с чем проблема по-прежнему остается актуальной. Жизненный цикл кератиноцитов регулируются белками Ki-67, обеспечивающими пролиферацию, и каспазами, ответственными за апоптоз. Постоянно обновляющийся эпителий обладает высокой чувствительностью к радиоактивному излучению, что проявляется снижением митотического деления и гибелью кератиноцитов. Активация апоптоза происходит по внешнему и внутреннему путям, а за терминальную фазу ответственна каспаза-3. Другим регулятором клеточного цикла является проапоптотический белок p53 [15]. Создание экспериментальных моделей для изучения пролиферативно-апоптотического баланса кератиноцитов может предоставить возможность оценить степень и глубину постлучевого повреждения кожи после воздействия электронами для подбора оптимальных доз.

Цель исследования: иммуногистохимическая оценка пролиферации и апоптоза кератиноцитов после локального облучения кожи электронами ионизирующего излучения.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использованы крысы-самцы породы Вистар (n=50), которые были поделены на группы: I – контрольная (n=20), которым вводили физиологический раствор и опытные - которым было произведено локальное облучение электронами кожи наружной поверхности бедра: II – 8 Гр (n=10; однократное), III – 40 Гр (n=10, однократно), IV – фракционное по 13 Гр в течение 6 суток суммарной очаговой дозой 78 Гр (n=10). Животных подвергали локальному облучению кожи наружной поверхности бедра (мощность дозы 1 Гр/мин, энергия 10 МэВ и частота 9

Гц, размер поля – Ø 100 мм) с использованием линейного акселератора «NOVAC-11». Все манипуляции осуществляли в соответствии с Международными рекомендациями (ЕЭС, Страсбург, 1985), Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ЕЭС, Страсбург, 1986), Руководствами по проведению медико-биологических исследований по уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS), Правилами лабораторной практики и приказом Минздрава России № 199-н от 01.04.2016 «Об утверждении правил лабораторной практики». Фрагменты кожи после фиксации в забуференном растворе формалина готовили по стандартному протоколу, окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные гистологические микропрепараты анализировали в 10 полях зрения светового микроскопа.

Для иммуногистохимического исследования фрагменты кожи после фиксации в растворе Буэна готовили по стандартному протоколу. В качестве первичных использовали моноклональные антитела к Ki-67 (ThermoFisher, Clone MM1), p53 (ThermoFisher, Clone DO-7) и Caspase 3 (ThermoFisher, Clone 74T2), а вторичные – универсальные антитела (HiDef Detection™ HRP Polymer system, «Cell Marque», США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет количества иммунопозитивных клеток проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ в % к общему числу клеток в поле зрения. Микроскопический анализ выполнялся с помощью системы видео-микроскопии микроскопа (Leica DM2000, Германия; камера Leica ICC50 HD). Полученные в результате подсчёта данные обрабатывали с использованием компьютерной программы и данные были выражены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

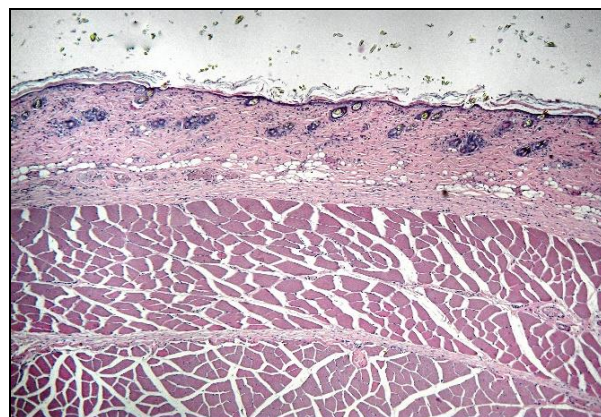
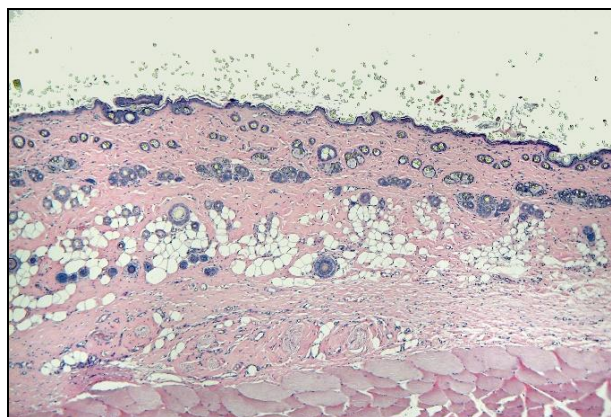
Результаты исследования и обсуждение. При микроскопическом исследовании у животных контрольной группы кожа состояла из эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы и гиподермы, от-

четливо визуализировались придатки кожи и обильные волосные фолликулы (рис. 1-А). В опытных группах (II-IV) наблюдали повреждения кожи разной степени, коррелирующие с дозой облучения. Во II группе отмечали утолщение базального слоя эпидермиса в области волосных луковиц с незначительным расслоением рогового слоя и интактными придатками. В сосочковом слое дермы наблюдалась очаговая лейкоцитарная инфильтрация, периваскулярный отек, расширенные кровеносные сосуды со сладжем эритроцитов в их просвете (рис. 1-Б). В III группе (доза облучения электронами 40 Гр) выявлены уплощение и частичное отсутствие базального слоя эпидермиса, сглаженный сосочковый слой дермы, расширенные кровеносные сосуды со сладжем эритроцитов в их просвете, отсутствие сальных желез, сохраненные волосные фолликулы и подкожно-жировая клетчатка. Обнаружены микрополости эпидермально-дермального перехода, заполненные слущенными клетками эпидермиса и полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 1-В). После фракционного облучения электронами (суммарная доза 78 Гр) в препаратах кожи эпителий частично отсутствует, видны сглаженный и интенсивно инфильтрированный полиморфно-ядерными лейкоцитами сосочковый слой дермы, отек сетчатого слоя дермы и гиподермы, коллагеновые волокна разрыхлены, расширенные кровеносные сосуды с отслойкой эндотелия, агрегацией и сладжем эритроцитов, сальные железы и волосные фолликулы деструктурированы (рис. 1-Г).

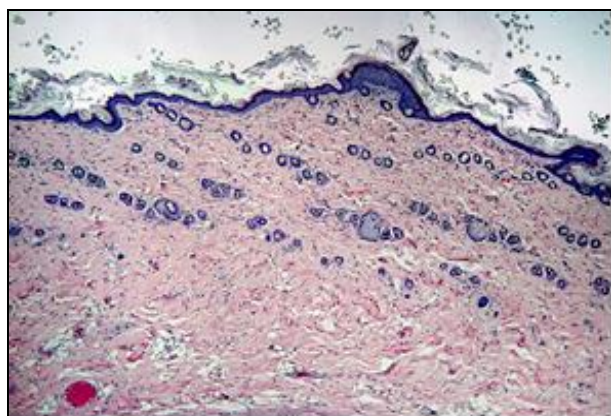
При иммуногистохимическом исследовании наблюдали окрашивание ядер антителами к Ki-67 в кератиноцитах базального слоя эпидермиса и интерфолликулярных эпителиоцитах, окрашивания меланоцитов и клеток Лангерганса не обнаружили. При анализе распределения окраски на Ki-67 отмечали уменьшение позитивно окрашенных кератиноцитов после однократного облучения дозой 8 Гр (II группа) в 1,2 раза, и дозой 40 Гр – в 2,6 раза, а также фракционно суммарной дозой 78 Гр – в 5,9 раз по сравнению с контрольной группой (табл. 1, рис. 2).

После однократного облучения электронами в дозах 8 Гр и 40 Гр обнаружили достоверное увеличение кератиноцитов позитивно окрашенных с антителами к каспазе-3, – в 3,4 и в 6,6 раз соответ-

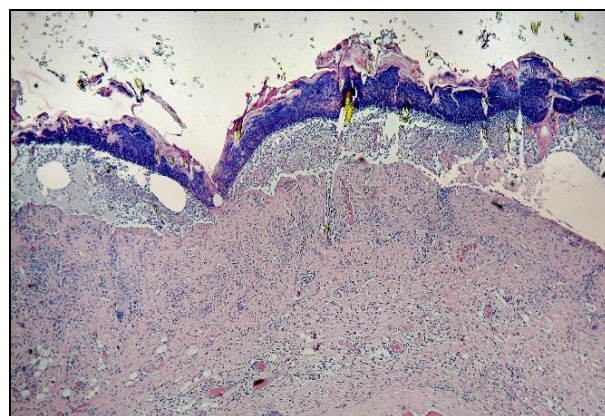
ственно, а при фракционном режиме облучения в суммарной дозе 78 Грей – в 11,6 раз по сравнению с контрольной группой (табл. 1, рис. 2).



Б



В



Г

Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов кожи крыс I-III групп (на 10 сутки) и IV группы (на 15 сутки). Обозначения: А – контроль; Б – после однократного облучения электронами в дозе 8 Гр; В – после однократного облучения электронами в дозе 40 Гр; Г – после фракционного облучения электронами в суммарной дозе 78 Гр. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: $\times 100$

Количество p53⁺ клеток после однократного облучения электронами в дозах 8 Гр и 40 Гр увеличилось в 3,0 раза и в 5,3 раз, соответственно, а после фракционного облучения электронами в суммарной дозе 78 Гр – в 7,3 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1, рис. 2). На основании результатов иммуногистохимического исследования наблюдается увеличение интенсивности апоптоза кератиноцитов, коррелирующее с дозой облучения, фракционный режим является наиболее повреждающим для окружающих тканей.

Таблица 1
Доля позитивно окрашенных к антигенам кератиноцитов во фрагментах кожи контрольной и опытных групп крыс в % ($P \pm p_m$)

Группы	Ki-67	Cas 3	p53
Контроль	37,2 $\pm$ 1.8	5,4 $\pm$ 0.2	7,8 $\pm$ 0.3
8 Гр	31,8 $\pm$ 1.6 ^a	18,6 $\pm$ 0.9 ^a	23,5 $\pm$ 1.1 ^a
40 Гр	14,5 $\pm$ 0.7 ^b	35,5 $\pm$ 1.7 ^b	41,2 $\pm$ 2.0 ^b
78 Гр	6,3 $\pm$ 0.3 ^c	62,4 $\pm$ 3.1 ^c	57,2 $\pm$ 2.8 ^c

Примечание: ^a - $p < 0,05$ (контроль и 8 Гр), ^b - $p < 0,05$ (контроль и 40 Гр), ^c - $p < 0,05$ (контроль и 78 Гр)

Иммуногистохимические маркеры

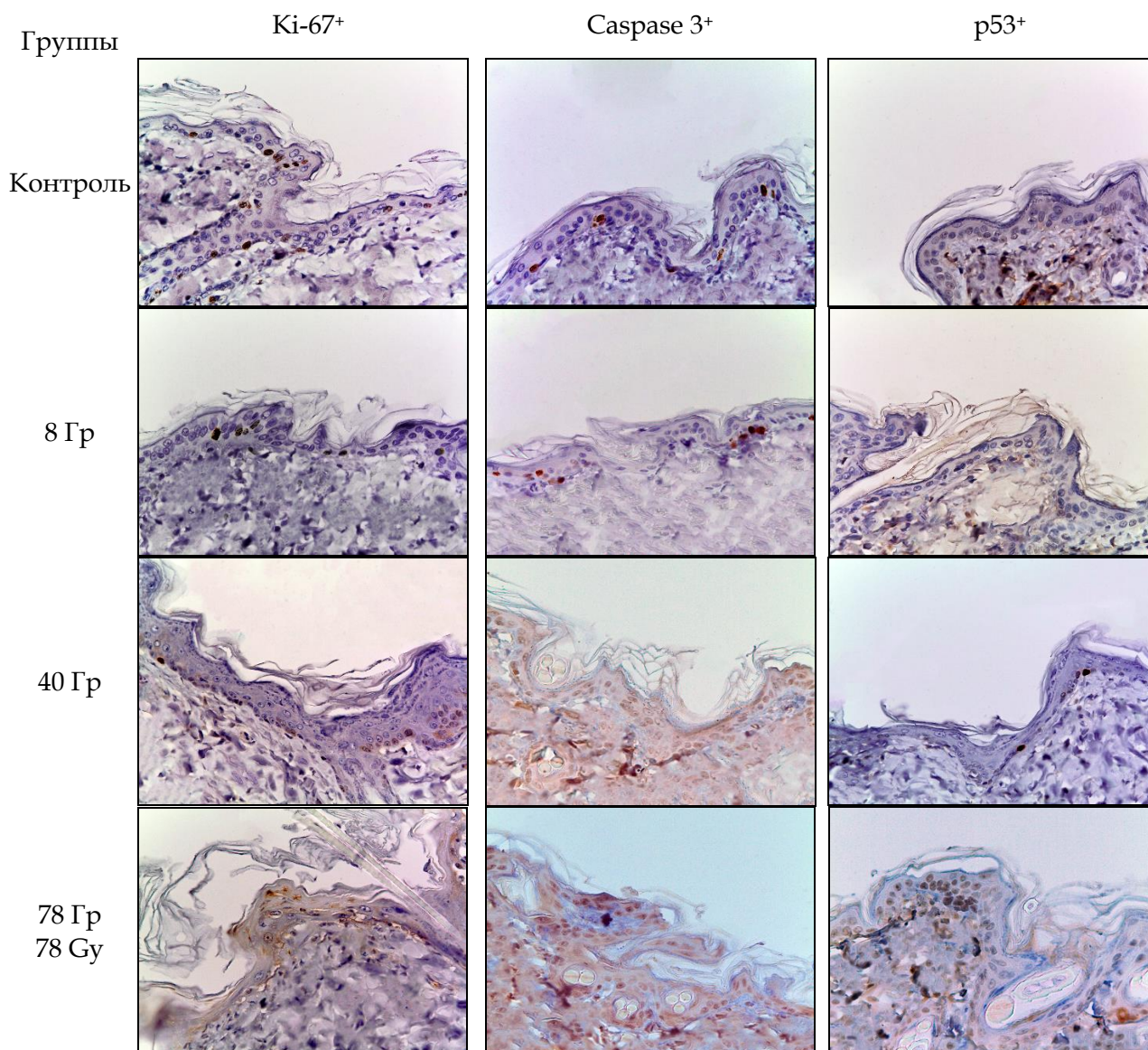


Рис. 2. Микрофото гистологических препаратов кожи крыс I-III групп на 10 сутки и IV группы на 15 сутки. Окр.: иммуногистохимическая (см. в тексте) с докраской ядер гематоксилином. Ув.: $\times 400$

Настоящее исследование посвящено иммуногистохимической оценке нарушения пролиферации кератиноцитов, возникшего после однократного (8 Гр и 40 Гр) и фракционного (суммарная доза 78 Гр) локального облучения кожи наружной поверхности бедра у крыс электронами ионизирующего излучения. В современной онкологии радиологии наиболее часто применяют следующие виды ионизирующего излучения: фотоны, рентгеновское излучение, электроны. Данные об использовании этих видов терапии и их побочных эффектах при лечении преимущественно не-меланомного рака кожи не-

многочисленны и противоречивы. При однократном облучении γ -лучами в невысоких дозах (3–5 Гр) ряд авторов отмечали гибель кератиноцитов базального слоя эпидермиса [16-17]. Однако, в проведенном нами исследовании, однократное облучение электронами в дозе 8 Гр привело к слабым патологическим изменениям эпидермиса. В другом исследовании, после воздействия рентгеновского излучения в дозе 25 Гр было обнаружено уменьшение плотности микрососудов в коже, приводящее к ишемии тканей и, тем самым, значительно снижающее скорость заживления ран. Кроме того, авторы отмечали

увеличение экспрессии провоспалительных факторов (TNF- α , IL-1 и IL-6) высвобождение молекул клеточной адгезии, что ускоряло миграцию, адгезию и экссудацию лейкоцитов и индуцировало миграцию макрофагов, нейтрофилов и моноцитов, как клеточного субстрата местной воспалительной реакции в ответ на лучевое поражение [18]. Вероятно, обнаруженная полиморфно-клеточная инфильтрация кожи при различных дозах облучения электронами может быть объяснена механизмом развития воспаления. Некоторые авторы отмечали поражение сальных и потовых желез, а также волосяных фолликулов после воздействия фотонов в дозе 45 Гр. Это приводило к некрозу, патогенетически связанному с ишемией вследствие разрушения стенки кровеносных сосудов [19-20]. Напротив, в нашем исследовании после однократного облучения электронами в дозе 40 Гр волосяные фолликулы сохранялись на всех уровнях среза, а сальные железы погибали из-за их большей радиочувствительности. Наиболее выраженное повреждение кожи наблюдали после фракционного облучения электронами с незначительным поражением сосудистой стенки, в то время как другие виды облучения (например, фотоны) приводят к ее полному разрушению [6].

Молекулярные механизмы радиационно-индуцированной гибели клеток до сих пор мало изучены. Дисбаланс между пролиферацией и апоптозом кератиноцитов, в том числе вызванным облучением, сопровождается уменьшением клеточного пула за счет модуляции GSK3-, ERK- и Ras/Raf/MEK-1 сигнальных путей, который ведет к деактивации Bcl-2 и индукции p53-антигена [21-22]. После однократного облучения электронами в дозах 8 Гр и 40 Гр наблюдали снижение числа Ki-67-позитивных кератиноцитов, которое связано с прямым токсическим действием ионизирующего излучения на активно пролиферирующие клетки и в которых происходит разрушение клеточных мембран и структуры макромолекул (ДНК, РНК, белков, липидов и других), а также модуляция MAPK-, PI3K- и NF κ B-сигнальных путей, белков семейства ErbB

и нарушение клеточного дыхания на уровне цепи переноса электронов в митохондриях, что приводит к дисбалансу антиоксидантной и прооксидантной систем [23]. Кроме того, обнаруженное угнетение дифференцировки кератиноцитов связано с повреждением таких сигнальных путей как PI3-киназы/Akt и Ras/Raf/MEK-1, а также гликогенсинтазы, киназы-3 (GSK-3) и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK) [21]. Модуляция активности вышеперечисленных каскадов приводит к конденсации хроматина и фрагментации ДНК, то есть к апоптозу, подтвержденному увеличением доли caspase-3- и p53-позитивных клеток. После однократного облучения электронами наблюдались снижение количества митотически делящихся генераций клеток. При физиологическом жизненном цикле кератиноцитов преимущественно уменьшается пул делящихся клеток вследствие их активной селекции [24-25] и происходит смещение пролиферативно-апоптотического баланса в сторону апоптоза [23]. Согласно результатам нашего исследования, смещение пролиферативно-апоптотического баланса, обнаруженное во II и III группах в сторону апоптоза кератиноцитов после фракционного облучения электронами оказалось значительно выше, чем при однократном.

Заключение. Локальное облучение электронами в разовых дозах 8 Гр и 40 Гр приводит к смещению пролиферативно-апоптотического баланса кератиноцитов в сторону их апоптоза, активность которого прямо пропорциональна дозе ионизирующего излучения, а фракционный режим облучения в суммарной дозе 78 Гр приводит к частичной десквамации эпителия и воспалительной инфильтрации. Полученные в настоящем исследовании экспериментальные данные могут быть использованы в разработке различных видов лучевой терапии и определения оптимальных доз облучения в экспериментальной и ветеринарной медицине.

Литература References

- Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):255-268. DOI:10.1016/j.jaad.2021.12.066
- Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et al. Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features. Int J Mol Sci. 2020;21(15):5394. DOI:10.3390/ijms21155394
- Pashazadeh A, Boese A, Friebe M. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook. J Dermatolog Treat. 2019;30(8):831-839. DOI:10.1080/09546634.2019.1573310
- Chua B, Jackson JE, Lin C, Veness MJ. Radiotherapy for early non-melanoma skin cancer. Oral Oncol. 2019;98:96-101. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.09.018
- Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(3):748-755. DOI:10.1016/S0360-3016(01)01656-x
- Olschewski T, Bajor K, Lang B, et al. Radiotherapie des Basalzellkarzinoms im Gesichts-/Kopfbereich: Bedeutung einer niedrigen Einzeldosis für das Langzeitergebnis [Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome]. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4(2):124-130. DOI:10.1111/j.1610-0387.2006.05880.x
- Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature. 2009;461(7267):1071-1078. DOI:10.1038/nature08467
- Mehta SR, Suhag V, Semwal M, Sharma N. Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. Med J Armed Forces India. 2010;66(2):158-162. DOI:10.1016/S0377-1237(10)80132-7
- Yoshimura M, Itasaka S, Harada H, Hiraoka M. Microenvironment and radiation therapy. Biomed Res Int. 2013;2013:685308. DOI:10.1155/2013/685308
- Lumniczky K, Sáfrány G. The impact of radiation therapy on the antitumor immunity: local effects and systemic consequences. Cancer Lett. 2015;356(1):114-125. DOI:10.1016/j.canlet.2013.08.024
- Brix N, Tiefenthaler A, Anders H, et al. Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. Immunol Rev. 2017;280(1):249-279. DOI:10.1111/imr.12573
- Jeong H, Bok S, Hong BJ, et al. Radiation-induced immune responses: mechanisms and therapeutic perspectives. Blood Res. 2016;51(3):157-163. DOI:10.5045/br.2016.51.3.157
- Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. Lancet Oncol. 2009;10(7):718-726. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70082-8
- van Hezewijk M, Creutzberg CL, Putter H, et al. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: Analysis of 434 cases. Radiother Oncol. 2010;95(2):245-249. DOI:10.1016/j.radonc.2010.02.024
- Guo M, Hay BA. Cell proliferation and apoptosis. Curr Opin Cell Biol. 1999;11(6):745-752. DOI:10.1016/S0955-0674(99)00046-0
- Ward WF, Molteni A, Ts'ao C, Hinz JM. The effect of Captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. Br J Radiol. 1990;63(749):349-354. DOI:10.1259/0007-1285-63-749-349
- Ran X, Cheng T, Shi C, Xu H, et al. The effects of total-body irradiation on the survival and skin wound healing of rats with combined radiation-wound injury. J Trauma. 2004;57(5):1087-1093. DOI:10.1097/01.ta.0000141885.72033.c7
- Li Z, Gan H, Liang A, Wang X, et al. Promoting repair of highly purified stromal vascular fraction gel combined with advanced platelet-rich fibrin extract for irradiated skin and soft tissue injury. Ann Transl Med. 2022;10(17):933. DOI:10.21037/atm-22-3956
- McPartlin AJ, Slevin NJ, Sykes AJ, Rembielak A. Radiotherapy treatment of non-melanoma skin cancer: a survey of current UK practice and commentary. Br J Radiol. 2014;87(1043):20140501. DOI:10.1259/bjr.20140501
- Wang XJ, Lin S, Kang HF, et al. The effect of RHIZOMA COPTIDIS and COPTIS CHINENSIS aqueous extract on radiation-induced skin injury in a rat model. BMC Complement Altern Med. 2013;13:105. DOI:10.1186/1472-6882-13-105
- Wang Q, Zhou Y, Wang X, Evers BM. Glycogen synthase kinase-3 is a negative regulator of extracellular signal-regulated kinase. Oncogene. 2006;25(1):43-50. DOI:10.1038/sj.onc.1209004
- Morel C, Carlson SM, White FM, Davis RJ. Mcl-1 integrates the opposing actions of signaling pathways that mediate survival and apoptosis. Mol Cell Biol. 2009;29(14):3845-3852. DOI:10.1128/MCB.00279-09
- Reisz JA, Bansal N, Qian J, et al. Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection. Antioxid Redox Signal. 2014;21(2):260-292. DOI:10.1089/ars.2013.5489
- Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. Facial Plast Surg Clin North Am. 2011;19(2):229-234. DOI:10.1016/j.fsc.2011.04.003
- Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science. 2015;348(6237):880-886. DOI:10.1126/science.aaa6806

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

Authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Шаповалова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; e-mail: shapovalova_1@mail.ru

Elena Yu. Shapovalova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; e-mail: shapovalova_1@mail.ru

Марукян Анна Хачиковна, аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; e-mail: marukyan87@mail.ru

Anna Kh. Marukyan, Aspirant of the Department of Histology and Embryology, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; e-mail: marukyan87@mail.ru

Вадюхин Матвей Анатольевич, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; e-mail: vma20@mail.ru

Matvey A. Vadyukhin, Student, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: vma20@mail.ru

Демяшкин Григорий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гистологии и иммуногистохимии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, заведующий отделом патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия; e-mail: dr.dga@mail.ru

Grigory A. Demyashkin, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry of the Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Department of Pathomorphology of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia; e-mail: dr.dga@mail.ru