



Участие факторов роста в реализации радиопротекторного эффекта N-ацетилцистеина при радиационном поражении поджелудочной железы

Г. А. Демяшкин^{1,2✉}, М. А. Вадюхин^{1,2}, В. И. Щекин^{1,2}, Д. В. Белокопытов^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация;

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ dr.dga@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить уровни экспрессии факторов роста IGF-1, TGF- β и VEGF-A в отдаленные сроки после предлучевого введения N-ацетилцистеина (N-АЦ) и локального облучения поджелудочной железы электронами в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 самцах крыс линии Вистар, которые были распределены на 4 группы: 1-я группа (контрольная) ($n = 10$) – крысы, которым вводили 0,9 % физиологический раствор NaCl без локального облучения электронами; 2-я группа ($n = 20$) – интраперитонеальное введение раствора NaCl 0,9 % перед локальным облучением электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр; 3-я группа ($n = 20$) – интраперитонеальное введение N-АЦ в дозе 120 мг/кг перед локальным облучением электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр; 4-я группа ($n = 10$) – интраперитонеальное введение N-АЦ в дозе 120 мг/кг без локального облучения электронами. Через 30 сут. оценивали уровни глюкозы, инсулина и амилазы в крови, гистоархитектонику панкреатических островков, степень фиброза в периваскулярных зонах (при окрашивании по Массону), а также экспрессию IGF-1, TGF- β и VEGF-A методом подсчета позитивных клеток при иммуногистохимическом исследовании.

Результаты. После облучения отмечали повышение концентраций глюкозы и амилазы в крови, снижение уровня инсулина. Развитие признаков радиационно-индуцированного повреждения поджелудочной железы сопровождалось снижением экспрессии IGF-1 и VEGF-A в островках на 39 % и 56 %, тогда как доля TGF- β + клеток превышала контрольные значения в 3,4 раза. Предлучевое введение N-АЦ способствовало менее выраженному изменению биохимических показателей на фоне низкой экспрессии TGF- β и повышенного количества IGF-1+ и VEGF-A+ эндокринных клеток, в 2,5 и 3 раза превышающих аналогичные показатели в группе животных, локально облученных электронами в СОД 30 Гр.

Заключение. Предлучевое введение N-АЦ спустя 30 сут. после локального облучения поджелудочной железы электронами приводит к увеличению экспрессии ключевых факторов роста IGF-1, TGF- β и VEGF-A, вносящих вклад в развитие радиопротекторных механизмов, направленных на сохранение структурной целостности и эндокринной функции органа. Полученные данные позволяют рассматривать N-АЦ как перспективное средство для профилактики отсроченных постлучевых осложнений, включая фиброз, метаболическую и секреторную недостаточность панкреатических островков.

Ключевые слова:

факторы роста, радиопротекция, поздние эффекты, электроны, фиброгенез, ангиогенез, репарация

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Вадюхин М. А., Щекин В. И., Белокопытов Д. В. Участие факторов роста в реализации радиопротекторного эффекта N-ацетилцистеина при радиационном поражении поджелудочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(4): 56-67. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-5> EDN: TOJWTF

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 119048, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2

E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, WoS ResearcherID: ABD-7650-2021

Соблюдение этических стандартов: все манипуляции выполняли в соответствии с этическими рекомендациями, включая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, международные нормативы по обращению с лабораторными животными (ЕЭС, Страсбург, 1985), а также национальные правила обращения с экспериментальными животными. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ радиологии» Минздрава РФ (протокол №25 от 10.11.2023 г.).

Финансирование: исследование в полном объеме выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 25-25-00350 (<https://rscf.ru/project/25-25-00350/>).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 26.07.2025; одобрена после рецензирования 26.09.2025; принята к публикации 26.11.2025.

Regulatory role of growth factors during N-acetylcysteine administration in the model of radiation-induced pancreatic injury

G. A. Demyashkin^{1,2✉}, M. A. Vadyukhin^{1,2}, V. I. Shchekin^{1,2}, D. V. Belokopytov^{1,2}

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

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ dr.dga@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the roles of the growth factors IGF-1, TGF- β , and VEGF-A in regulating delayed regenerative mechanisms induced by N-acetylcysteine (NAC) administered prior to local pancreatic irradiation with electrons at a total dose of 30 Gy.

Materials and methods. An experimental study was conducted on 60 male Wistar rats, which were divided into four groups: Group 1 (control, $n = 10$): rats received an intraperitoneal injection of NaCl solution without local electron irradiation; Group 2 ($n = 20$): intraperitoneal administration of 0.9 % NaCl solution prior to local electron irradiation in a fractionated mode with a total focal dose (TFD) of 30 Gy; Group 3 ($n = 20$): intraperitoneal administration of N-AC at a dose of 120 mg/kg prior to local electron irradiation in a fractionated mode with a TFD of 30 Gy; Group 4 ($n = 10$): intraperitoneal administration of N-AC at a dose of 120 mg/kg without local electron irradiation.

Thirty days after irradiation, blood levels of glucose, insulin, and amylase were measured. Histological analysis of pancreatic islet architecture, the degree of perivascular fibrosis (Masson's trichrome staining), and the expression of IGF-1, TGF- β , and VEGF-A were assessed by immunohistochemistry through counting positively stained cells.

Results. Irradiation resulted in elevated blood glucose and amylase levels and decreased insulin levels. Signs of radiation-induced pancreatic injury were accompanied by reduced expression of IGF-1 and VEGF-A in the islets by 39 % and 56 %, respectively, while the proportion of TGF- β -positive cells exceeded the control values by 3.4-fold.

Pre-irradiation administration of NAC partially preserved biochemical parameters within the normal range, suppressed TGF- β expression, and maintained the numbers of IGF-1- and VEGF-A-positive endocrine cells at levels 2.5 and 3 times higher than those in the irradiation-only group, respectively.

Conclusion. Pre-irradiation administration of NAC exerts a modulatory effect on the expression of growth factors IGF-1, TGF- β , and VEGF-A in the late period following local electron irradiation of the pancreas, promoting restoration of the organ's structural integrity and endocrine function. The obtained data suggest that N-AC is a promising agent for the prevention of delayed post-radiation complications, including fibrosis as well as metabolic and secretory insufficiency of the pancreatic islets.

Keywords:

growth factors, radioprotection, late effects, electrons, fibrogenesis, angiogenesis, reparation

For citation: Demyashkin G. A., Vadyukhin M. A., Shchekin V. I., Belokopytov D. V. Regulatory role of growth factors during N-acetylcysteine administration in the model of radiation-induced pancreatic injury. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(4): 56-67. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-5> EDN: TOJWTF

For correspondence: Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
Address: 119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8/2

E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, WoS ResearcherID: ABD-7650-2021

Compliance with ethical standards: all experimental procedures were carried out in accordance with ethical standards, including the provisions of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, international regulations on the use of laboratory animals (EEC, Strasbourg, 1985), and national guidelines for the care and use of experimental animals. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Radiological Centre (Protocol No. 25 dated November 10, 2023).

Funding: the study was fully supported by the Russian Science Foundation Grant No. 25-25-00350, (<https://rscf.ru/project/25-25-00350/>).

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 26.07.2025; approved after reviewing 26.09.2025; accepted for publication 26.11.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Применение ионизирующего излучения в клинической онкологии остается одним из наиболее эффективных методов локального воздействия на злокачественные новообразования (ЗНО) [1]. Преимущества клинического применения облучения пучком электронов, заключающиеся в ограниченной глубине проникновения и резком снижении дозы за пределами мишени, делают его перспективным методом терапии поверхностных опухолей и/или интраоперационного воздействия [2, 3]. Однако даже в этих условиях прогнозирование лучевого повреждения соседних органов часто затруднено.

Так, радиотерапия некоторых ЗНО брюшной полости статистически значимо увеличивает риски лучевого повреждения прилежащих здоровых органов и тканей, в том числе поджелудочной железы [4, 5]. Несмотря на умеренную степень радиочувствительности клеток островков поджелудочной железы (островков Лангерганса) ввиду их низкой митотической активности, ионизирующее излучение уже на ранних сроках способствует развитию структурных и функциональных нарушений вследствие активации механизмов клеточной гибели и дисрегуляции гормональной секреции, что в отдаленной перспективе может привести к развитию инсулинорезистентности и вторичного сахарного диабета [6, 7]. Большинство исследований в этой области посвящено изучению ранних эффектов ионизирующего излучения, в то время как раскрытию конкретных механизмов патогенеза отсроченных осложнений уделяется значительно меньшее внимание.

На фоне ограниченного выбора клинически одобренных радиопротекторов особенно важным становится поиск безопасных и доступных альтернатив. В последние годы активно апробируется большое количество антиоксидантных веществ, способных предотвращать (радиопротективные стратегии) и/или снижать степень (терапевтические стратегии) радиационно-индуцированных повреждений [8]. В единичных исследованиях была доказана эффективность N-ацетилцистеина (N-АЦ) в качестве радиопротектора в некоторых органных моделях [9, 10]. Его свойства, вероятно, обусловлены способностью восстанавливать уровень эндогенного глутатиона (косвенные эффекты) и связывать активные формы кислорода, приводя к торможению перекисного окисления липидов (прямой эффект) [11, 12]. Экспериментально доказано, что предлучевое введение N-АЦ подавляет цитотоксичность облучения на ранних сроках в печени, почках и кишечнике, тормозя клеточные и молекулярные механизмы клеточной гибели и воспалительной реакции [13, 14].

В то же время данные о результатах предлучевого введения N-АЦ на поздних сроках после облучения поджелудочной железы, особенно при воздействии электронами, немногочисленны и дискуссионны. Это существенно ограничивает понимание молекулярной основы радиопротекторных механизмов данного субстрата. На основании исследований, проведенных на других органных моделях, было высказано предположение, что активация инсулиноподобного (IGF-1), трансформирующего (TGF- β) и васкулярного эндотелиального (VEGF) факторов роста может играть важную роль в регуляции про-регенераторных механизмов N-АЦ [15–17]. Учитывая отсутствие прямых доказательств локального изменения экспрессии регуляторных молекул при воздействии облучения, а также актуальность поиска новых субстратов, обладающих способностью к радиопротекции, интересным представляется детекция специфических молекулярных паттернов (например, изменений экспрессии факторов роста), в том числе при предлучевом введении N-АЦ. Полученные данные могут стать основой для разработки таргетных средств для предотвращения развития радиационно-индуцированного фиброза поджелудочной железы.

Преимущества N-АЦ – безопасность, высокая биодоступность и возможность перорального применения – обуславливают его перспективность для длительной профилактики постлучевых осложнений [18, 19].

Выявление отсроченных морфофункциональных изменений островков поджелудочной железы после локального облучения электронами и изучение поздних эффектов применения N-АЦ в качестве радиопротектора представляют актуальную задачу, имеющую прикладное значение для профилактики постлучевых метаболических и структурных нарушений, а также для повышения безопасности радиотерапии.

Цель исследования – оценить уровни экспрессии факторов роста IGF-1, TGF- β и VEGF-A в отдаленные сроки после предлучевого введения N-АЦ и локального облучения поджелудочной железы электронами в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании использовали 60 самцов крыс линии Вистар в возрасте 9–10 нед. Животных содержали при следующих условиях: стандартный световой режим (12-часовой световой день), температура содержания 23 °С, относительная влажность 40–60 %, доступ к полноценному рациону и воде *ad libitum*; по две особи в клетке для минимизации стресса и поведенческих артефактов. В качестве материала для гнездования использовали рисовую шелуху.

Согласно дизайну эксперимента, животные были случайным образом распределены в следующие группы: 1-я группа (контрольная) ($n = 10$) – крысы, которым вводили раствор NaCl без локального облучения электронами; 2-я группа ($n = 20$) – интраперитонеальное введение раствора NaCl 0,9 % перед локальным облучением электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр; 3-я группа ($n = 20$) – интраперитонеальное введение N-АЦ в дозе 120 мг/кг перед локальным облучением электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр; 4-я группа ($n = 10$) – интраперитонеальное введение N-АЦ в дозе 120 мг/кг без локального облучения электронами.

Для создания модели радиационного поражения поджелудочной железы животных из 2-й и 3-й групп локально облучали электронами в режиме фракционирования (6 фракций по 5 Гр) в зоне проекции поджелудочной железы в положении «лежа на животе» в условиях анестезии (кетамин и ксилазин) с использованием фиксирующих конструкций, позволяющих иммобилизовать верхние и нижние конечности. Использовали установку «NOVAC-11» (Sordina IORT Technologies S.p.A., Италия), функционирующую на базе радиологического отделения экспериментального корпуса Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба. Облучение проводили с параметрами: фракции по 5 Гр до СОД 30 Гр, энергия 10 МэВ, частота 9 Гц, дозовая мощность 1 Гр/мин, диаметр поля (тубуса) – 50 мм.

Животных выводили из эксперимента на 30-е сутки со дня последней фракции (этот день считали датой начала эксперимента). Эвтаназию проводили посредством интраперитонеального введения летальной дозы комбинации кетамина и ксилазина.

Биохимические исследования

Перед эвтаназией производили катетеризацию грудной аорты и забор крови для оценки биохимических маркеров функционального статуса поджелудочной железы (глюкоза, инсулин, амилаза). Образцы анализировали с помощью автоматического биохимического анализатора (модель 7080 type, Hitachi, Япония).

Гистологическое исследование

Фрагменты поджелудочной железы фиксировали в 10 % формалине, заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. С каждого образца готовили по 5 срезов толщиной 2 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM2000 с возможностью микрофото съемки.

С полученных цифровых изображений в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении $\times 400$

проводили анализ морфометрических показателей с использованием программного обеспечения Leica Application Suite (версия 4.9.0) и ImageJ: оценивали площадь и диаметр панкреатических островков, их плотность на единицу площади среза (1 мм^2).

Гистохимическое исследование

По одному срезу с каждого образца окрашивали с использованием гистохимического метода по Массону для оценки распределения соединительной ткани в поджелудочной железе. Морфометрическую оценку после гистохимического окрашивания по Массону переводили в баллы, учитывая площадь и оптическую плотность (хромогенность) в относительных единицах: «1» – слабое (0–0,3); «2» – умеренное (0,3–0,6); «3» – выраженное ($> 0,6$).

Иммуногистохимическое исследование

Для иммуногистохимического исследования использовали следующие первичные антитела:

- кроличьи поликлональные антитела к инсулиноподобному фактору роста IGF-1 (Clone H70, Santa Cruz Biotechnology, США);
- кроличьи поликлональные антитела к трансформирующему фактору роста TGF- β (Clone EPR21143, Abcam, США);
- кроличьи поликлональные антитела к васкулярному эндотелиальному фактору роста VEGF-A (Clone ABS82, Millipore, США).

Вторичную детекцию осуществляли с помощью полимерной системы HiDef Detection™ HRP (Cell Marque, США), содержащей антитела к IgG мыши/кролика и HRP-конъюгат. Визуализацию осуществляли с использованием DAB в качестве хромогена; контрастное докрашивание ядер проводили с использованием гематоксилина Майера. Подсчет количества окрашенных клеток проводили в 10 островках поджелудочной железы, выбранных случайным образом, при $\times 400$, выражая результат как процент позитивных клеток от общего количества клеток в одном островке.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 12.0 (IBM Analytics, США). Нормальность распределения количественных параметров оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Не противоречащие нормальному распределению количественные данные сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для множественных сравнений применяли U-тест Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Данные выражены как среднее значение \pm стандартная ошибка. Значение $p < 0,0083$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При биохимическом анализе крови у животных 2-й группы после локального облучения электронами обнаружили значимое увеличение уровня глюкозы в 1,2 раза и снижение концентрации инсулина в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой. Ак-

тивность амилазы в этой группе также превышала контрольные показатели более чем в 2,5 раза. В 3-й группе предлучевое введение N-АЦ способствовало значимо менее выраженным изменениям значений всех трех показателей по сравнению с группой животных с облучением поджелудочной железы: уровень глюкозы был ниже в 1,1 раза, концентрация инсулина

Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови животных экспериментальных групп
Table 1. Results of biochemical blood analysis of animals in experimental groups

Группа / Group	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	<i>p</i>	Инсулин, нг/мл / Insulin, ng/mL	<i>p</i>	Амилаза, Ед/л / Amylase, U/L	<i>p</i>
1-я группа (Контроль) / Group 1 (Control)	6,0 ± 0,3	< 0,001 ^b 0,0068 ^c 1,0 ^d	2,8 ± 0,1	< 0,001 ^b < 0,001 ^c 1,0 ^d	237,9 ± 11,4	< 0,001 ^b < 0,001 ^c 0,124 ^d
2-я группа (облучение) / Group 2 (Irradiation)	7,3 ± 0,2	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d	1,7 ± 0,08	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d	604,5 ± 29,7	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d
3-я группа (облучение + N-АЦ) / Group 3 (Irradiation + NAC)	6,6 ± 0,3	0,0068 ^a < 0,001 ^b 0,0056 ^d	2,5 ± 0,1	< 0,001 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d	321,3 ± 16,0	< 0,001 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d
4-я группа (N-АЦ) / Group 4 (NAC)	6,1 ± 0,3	1,0 ^a < 0,001 ^b 0,0056 ^c	2,8 ± 0,1	1,0 ^d < 0,001 ^b < 0,001 ^c	224,8 ± 11,2	0,124 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^c

Примечание: ^a – отличается от показателя в контрольной группе; ^b – отличается от показателя в группе животных, локально облученных электронами, ^c – отличается от показателя в группе животных, которым вводили N-АЦ перед локальным облучением электронами, ^d – отличается от показателя в группе животных, которым вводили N-АЦ, *p* < 0,0083.

Note: ^a – differs from the control group; ^b – differs from the group of animals locally irradiated with electrons; ^c – differs from the group of animals administered N-AC before local electron irradiation; ^d – differs from the group of animals administered NAC, *p* < 0.0083.

Таблица 2. Морфометрические показатели количества (N на 1 мм²), площади и диаметра островков поджелудочной железы в контрольной и опытных группах
Table 2. Morphometric indices of the number (N in 1 mm²), area and diameter of pancreatic islets in the control and experimental groups

Группа / Group	N в 1 мм ² / N per 1 mm ²	<i>p</i>	Площадь, мкм ² / Area, μ	<i>p</i>	Диаметр, мкм / Diameter, μ	<i>p</i>
1-я группа (Контроль) / Group 1 (Control)	1,5 ± 0,2	< 0,001 ^b 0,0188 ^c 1,0 ^d	14529,3 ± 70,6	< 0,001 ^b < 0,001 ^c 0,0661 ^d	164,5 ± 8,2	< 0,001 ^b 0,012 ^c 1,0 ^d
2-я группа (облучение) / Group 2 (Irradiation)	0,6 ± 0,01	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d	8731,4 ± 42,3	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d	102,2 ± 4,9	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d
3-я группа (облучение + N-АЦ) / Group 3 (Irradiation + NAC)	1,1 ± 0,2	0,0188 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d	13147,7 ± 67,7	< 0,001 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d	149,8 ± 8,0	0,012 ^a < 0,001 ^b 0,0036 ^d
4-я группа (N-АЦ) / Group 4 (NAC)	1,6 ± 0,1	1,0 ^d < 0,001 ^b < 0,001 ^c	14484,2 ± 61,4	0,0661 ^d < 0,001 ^b < 0,001 ^c	168,7 ± 8,1	1,0 ^d < 0,001 ^b 0,0036 ^c

Примечание: ^a – отличается от показателя в контрольной группе, ^b – отличается от показателя в группе животных, локально облученных электронами, ^c – отличается от показателя в группе животных, которым вводили N-АЦ перед локальным облучением электронами, ^d – отличается от показателя в группе животных, которым вводили N-АЦ, *p* < 0,0083

Note: ^a – differs from the value in the control group, ^b – differs from the value in the group of animals locally irradiated with electrons, ^c – differs from the value in the group of animals administered N-AC before local electron irradiation, ^d – differs from the value in the group of animals administered NAC, *p* < 0.0083.

выше в 1,5 раза, а активность амилазы ниже, практически, в 1,9 раза. В группе животных, получавших только N-АЦ, существенных отклонений по сравнению с контролем не выявили (табл. 1).

При проведении морфологического исследования в образцах поджелудочной железы животных, локально облученных электронами, отмечали кистозное расширение и вакуолизацию некоторых ацинусов, умеренный отек. В группе животных с предлучевым введением N-АЦ не обнаружили значимых различий гистоархитектоники поджелудочной железы по сравнению с контрольной и 4-й группами (рис. 1). Результаты морфометрического анализа подтвердили некоторое снижение количества, площади и диаметра панкреатических островков в группе локального облучения электронами при отсутствии выраженных различий исследуемых показателей в контрольной группе, а также при предлучевом введении N-АЦ и введении N-АЦ без последующего облучения поджелудочной железы электронами (табл. 2).

При гистохимическом исследовании срезов поджелудочной железы, окрашенных по Массону, спустя 30 сут. после локального облучения электронами выявили умеренное разрастание волокнистого компонента ткани поджелудочной железы. Это проявлялось увеличением количества тонких прослоек соединительной ткани, окрашенных в синий цвет (анилиновым синим), что указывает на накопление коллагеновых волокон, преимущественно, периваскулярно (уровень хромогенности – 2 балла). Напротив, в образцах поджелудочной железы животных, получавших N-АЦ перед локальным облучением электронами, а также в контрольной и 4-й группах количество коллагеновых и ретикулярных волокон оставалось незначительным, а хромогенность единичных соединительнотканых прослоек во всех образцах не превышала 1 балла (рис. 1).

При проведении иммуногистохимических реакций обнаружили, что после локального облучения электронами количество IGF-1-позитивных клеток в островках поджелудочной железы снижалось практически

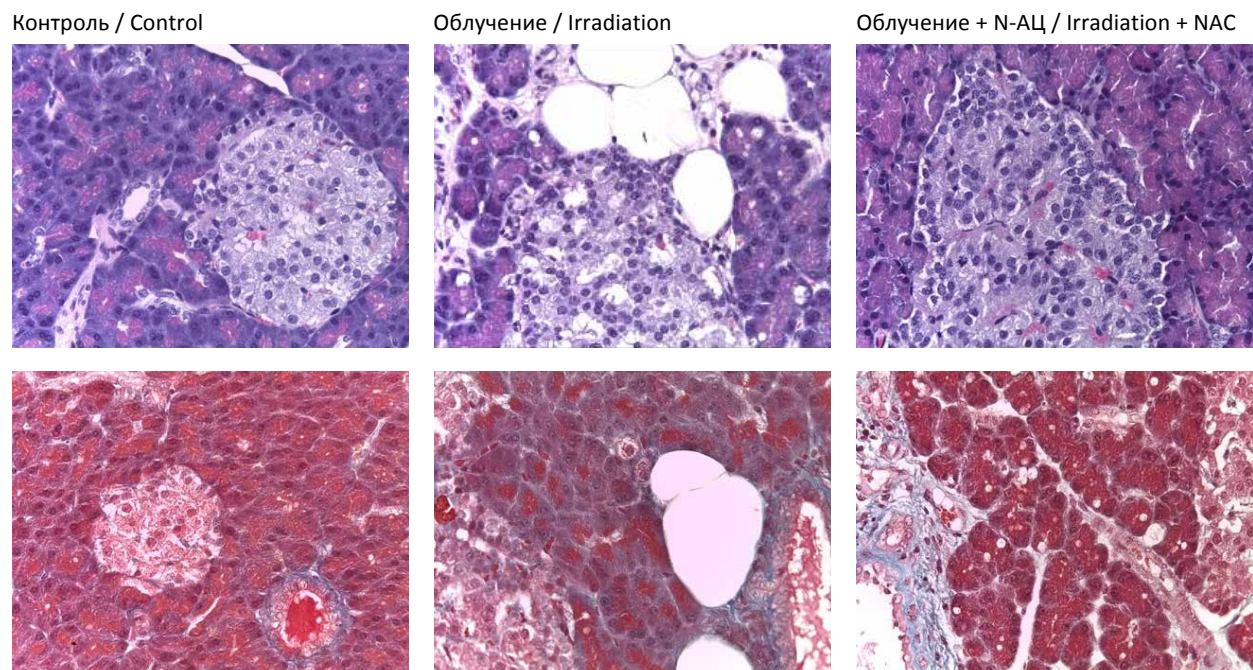


Рис. 1. Фрагменты поджелудочной железы исследуемых групп через 30 сут. Верхний ряд – окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; нижний ряд – гистохимическое окрашивание по Массону, ув. $\times 400$. На микрофотографиях представлено уменьшение количества эндокринных клеток в островках поджелудочной железы (верхний ряд), а также умеренное разрастание соединительнотканых волокон (окрашены анилиновым синим, нижний ряд) после локального облучения электронами в СОД 30 Гр. Менее выраженные изменения отмечали в группе предлучевого введения N-АЦ.

Fig. 1. Fragments of the pancreas in the experimental groups 30 days after exposure. Top row – hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$; bottom row – Masson's trichrome staining, magnification $\times 400$. The microphotographs demonstrate a reduction in the number of endocrine cells in the pancreatic islets (top row) and moderate proliferation of connective tissue fibers (stained with aniline blue, bottom row) after local electron irradiation at a total dose of 30 Gy. Less pronounced changes were observed in the group that received NAC prior to irradiation.

в 1,6 раза по сравнению с контролем, тогда как доля клеток, экспрессирующих TGF- β , увеличилась более чем в 3 раза. Это сопровождалось резким снижением числа VEGF-A-позитивных клеток в 2,3 раза. В то же время в группе предлучевого введения N-АЦ отмечали увеличение количества IGF-1- и VEGF-A-позитивных клеток в 2,5 и 3,0 раза соответственно по сравнению с группой облучения, а также снижение количества TGF- β -позитивных клеток приблизительно в 1,4 раза. В группе, получавшей только N-АЦ, доля клеток, окрашенных на исследуемые маркеры, значимо не отличалась от контрольных значений (табл. 3, рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что локальное облучение электронами в режиме фракционирования оказывает негативное влияние на структуру и функции поджелудочной железы, затрагивая как эндокринный, так и экзокринный компоненты. Обнаруженные в группе животных с облучением поджелудочной железы увеличение уровня глюкозы и снижение концентрации инсулина в сыворотке крови, сопровождающиеся резким ростом активности амилазы спустя 30 сут. после воздействия электронами, могут свидетельствовать о длительном нарушении секреторной активности β -клеток, снижении их жизнеспособности и развитии деструктивных изменений ацинусов поджелудочной железы, выявленных в настоящем исследовании, что не противоречит данным, полученным другими

авторами [20, 21]. Нормализация этих показателей у животных, предварительно получавших N-АЦ, позволяет подтвердить радиопротекторную активность этого антиоксидантного субстрата в отношении клеток поджелудочной железы, проявляющейся на системном уровне даже на поздних сроках.

При морфологическом исследовании обнаружено длительное сохранение структурных изменений островков поджелудочной железы после локального облучения электронами в СОД 30 Гр: появление кистозно увеличенных клеток и их вакуолизация, а также отечность ткани поджелудочной железы. Эти изменения коррелируют со снижением количества и площади островков поджелудочной железы, что может быть связано с прямым радиационным повреждением эндокринного компонента, несмотря на низкую митотическую активность его клеток [22]. Напротив, в группе животных с предлучевым введением N-АЦ обнаруженные изменения выражены в меньшей степени или отсутствуют, что позволяет сделать вывод о сохранении гистоархитектоники островков на основании оценки основных морфометрических параметров. Это позволяет рассматривать N-АЦ в качестве перспективного протектора островкового аппарата поджелудочной железы при радиационном воздействии, что уже было предложено в единичных работах [23].

По данным проведенного гистохимического исследования обнаружено, что в периваскулярных пространствах поджелудочной железы через 30 сут. после локального облучения электронами происходит накопление коллагеновых и ретикулярных волокон в результате активации умеренного фиброгенеза.

Таблица 3. Доля IGF-1-, TGF- β - и VEGF-A-окрашенных клеток в островках поджелудочной железы в исследуемых группах, %
Table 3. The proportion of IGF-1-, TGF- β - and VEGF-A-stained cells in pancreatic islets in the experimental groups, %

Группа / Group	IGF-1	p	TGF- β	p	VEGF-A	p
1-я группа (Контроль) / Group 1 (Control)	45,3 \pm 2,2	< 0,001 ^b < 0,001 ^c 0,0895 ^d	20,2 \pm 2,3	< 0,001 ^b < 0,001 ^c 1,0 ^d	33,5 \pm 1,6	< 0,001 ^b < 0,001 ^c 0,0488 ^d
2-я группа (облучение) / Group 2 (Irradiation)	27,6 \pm 1,3	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d	68,7 \pm 3,3	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d	14,7 \pm 0,7	< 0,001 ^a < 0,001 ^c < 0,001 ^d
3-я группа (облучение + N-АЦ) / Group 3 (Irradiation + NAC)	71,4 \pm 3,4	< 0,001 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d	50,6 \pm 2,5	< 0,001 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d	46,1 \pm 2,3	< 0,001 ^a < 0,001 ^b < 0,001 ^d
4-я группа (N-АЦ) / Group 4 (NAC)	42,8 \pm 2,1	0,0895 ^d < 0,001 ^b < 0,001 ^c	18,9 \pm 1,1	1,0 ^d < 0,001 ^b < 0,001 ^c	30,9 \pm 1,5	0,0488 ^d < 0,001 ^b < 0,001 ^c

Примечание: ^a – отличается от показателя в контрольной группе, ^b – отличается от показателя в группе животных, локально облученных электронами, ^c – отличается от показателя в группе животных, которым вводили N-АЦ перед локальным облучением электронами, ^d – отличается от показателя в группе животных, которым вводили N-АЦ, $p < 0,0083$.

Note: ^a – differs from the value in the control group, ^b – differs from the value in the group of animals locally irradiated with electrons, ^c – differs from the value in the group of animals administered NAC before local electron irradiation, ^d – differs from the value in the group of animals administered NAC, $p < 0.0083$.

Это сопровождается повышением количества клеток, экспрессирующих трансформирующий фактор роста β (TGF- β), ответственный за регуляцию синтеза экстрацеллюлярного матрикса [24]. Напротив, в группе животных с предлучевым введением N-АЦ как при гистологическом, так и при гистохимическом анализе не обнаружили крупных зон разрастания соединительной ткани, что может указывать на антифибротический потенциал этого регенеративного субстрата [25]. В многочисленных исследованиях доказано, что в условиях повреждения и воспаления TGF- β считается одним из ключевых регуляторов фиброгенеза [26]. Установленное в настоящем исследовании более чем

трехкратное увеличение доли TGF- β -позитивных клеток в панкреатических островках после воздействия электронами может быть результатом инициации воспалительных (NF- κ B-, TNF- α -, IL- и других сигнальных путей) и фиброгенных каскадов, направленных на реструктуризацию ткани и исход воспаления в фиброз [27]. Поэтому, снижение уровня TGF- β в группе животных с предлучевым введением N-АЦ, напротив, может указывать на угнетение активности фиброгенных механизмов, напрямую или косвенно связанное с подавлением окислительного стресса и торможением сигнальных путей, регулируемых TGF- β и нижележащими эффекторными SMAD-белками [28].

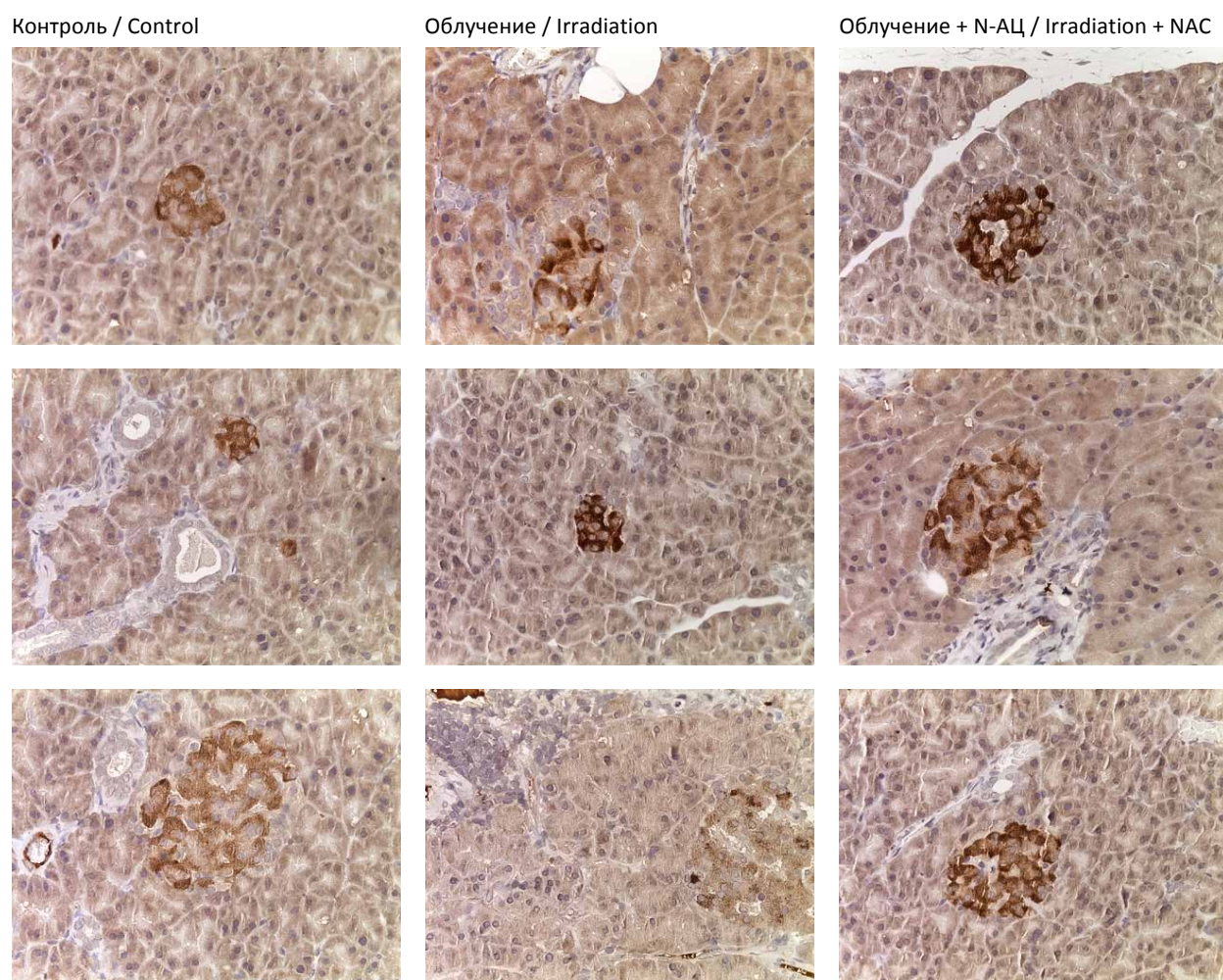


Рис. 2. Фрагменты поджелудочной железы исследуемых групп через 30 сут. с момента последней фракции. Иммуногистохимические реакции с антителами к IGF-1 (верхний ряд), TGF- β (средний ряд) и VEGF-A (нижний ряд), ув. $\times 400$. На микрофотографиях в группе предлучевого введения N-АЦ визуализируется увеличение количества клеток в панкреатическом островке с характерным цитоплазматическим окрашиванием антителами к исследуемым маркерам по сравнению с группой животных, облученных электронами.

Fig. 2. Fragments of the pancreas in experimental groups 30 days after the last irradiation fraction. Immunohistochemical staining with antibodies to IGF-1 (top row), TGF- β (middle row), and VEGF-A (bottom row), magnification $\times 400$. The microphotographs show an increase in the number of cells in the pancreatic islets with characteristic cytoplasmic staining with antibodies to the studied markers in the group pretreated with NAC compared to the group of animals irradiated with electrons.

Кроме того, в проведенном исследовании обнаружены существенные изменения экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), играющего важную роль в пролиферации, дифференцировке и протекции жизненного цикла β -клеток панкреатических островков [29]. Так, резкое снижение доли IGF-1-позитивных клеток в островках поджелудочной железы после локального облучения электронами указывает на ослабление эндогенного регенеративного потенциала, затрудняющее отсроченную репарацию поврежденных структур поджелудочной железы. Это может способствовать дальнейшему нарушению метаболической функции поджелудочной железы и снижению инсулиновой секреции с развитием инсулинорезистентности и, в некоторых случаях, метаболического синдрома и сахарного диабета, которые являются возможными отдаленными осложнениями радиотерапии поджелудочной железы, по данным некоторых исследований [30, 31]. Полученные нами результаты демонстрируют, что предлучевое введение N-АЦ способствует поддержанию высокого уровня экспрессии IGF-1 в клетках эндокринного аппарата поджелудочной железы даже спустя 30 сут. после облучения, что, вероятно, в рамках адаптационной реакции способствует сохранению функциональной активности и метаболизма β -клеток с последующей реактивацией регуляторных киназных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и MAPK, ответственных за процессы клеточного роста и выживания [32]. Существуют также единичные данные, подтверждающие, что благодаря антиоксидантным свойствам N-АЦ в остром периоде лучевого повреждения напрямую связывает активные формы кислорода, реактивные формы азота и продукты перекисидации липидных молекул, восстанавливая локальный редокс-гомеостаз, критически необходимый для транскрипции IGF-1 в клеточном ядре [33].

Экспрессия VEGF-A, ответственного за регуляцию ангиогенеза и поддержание метаболизма островков поджелудочной железы посредством регуляции тонуса микрососудистой сети, также значительно снижалась в группе животных с локальным облучением поджелудочной железы электронами [34]. Это может быть объяснено как прямым радиационным повреждением эндотелия кровеносных сосудов, так и дисрегуляцией тонуса гемокapилляров, что в совокупности приводит к ухудшению микроциркуляции, гипоперфузии и снижению метаболизма структур поджелудочной железы. Вероятно, нарушение доставки биологически активных субстратов вследствие снижения локального кровообращения также способствует угнетению физиологических механизмов репарации в отдаленные сроки. Таким образом, учитывая, что β -клетки нуждаются в интенсивной перфузии для обеспечения энергозатратного

процесса секреции инсулина, снижение экспрессии проангиогенного VEGF-A может быть связано с их гипоксией и гибелью, что также проявляется ослаблением эндокринной функции и способствует развитию инсулинорезистентности [35]. Напротив, увеличение экспрессии VEGF-A в клетках панкреатических островков даже спустя месяц после предлучевого введения N-АЦ предполагает возможное сохранение ангиогенного ответа, что критически важно для регенерации и метаболической компенсации репарации [36]. На молекулярном уровне, вероятно, это обеспечивается компенсаторным увеличением транскрипции фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), и нижележащих эффекторных молекул в условиях устранения окислительного стресса [37].

Таким образом, спустя месяц после воздействия электронами сохраняются существенные изменения экспрессии факторов роста, с последующей дисрегуляцией процессов регенерации, ангиогенеза, фиброгенеза, а также угнетением эндокринной функции панкреатических островков. Обнаруженное в настоящем исследовании снижение количества IGF-1- и VEGF-A-позитивных клеток на фоне значительно повышенной экспрессии TGF- β указывает на длительное угнетение процессов репарации и индукцию фибротической реорганизации структур поджелудочной железы. На основании полученных данных можно предполагать, что предлучевое введение N-АЦ способствует поддержанию экспрессии IGF-1 и VEGF-A, а также подавлению гиперэкспрессии TGF- β , что можно считать одним из ключевых молекулярных механизмов его отсроченного протекторного и прорегенераторного действия. Кроме того, полученные результаты, свидетельствующие об изменении экспрессии исследуемых факторов роста, могут быть использованы при разработке и внедрении в клиническую практику врачей онкологов таргетных стратегий профилактики, а предлучевое введение N-АЦ в качестве радиопротектора может быть эффективным на ранних сроках, предотвращая дальнейшее развитие отсроченных постлучевых осложнений в поджелудочной железе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлучевое введение N-АЦ в отдаленные сроки после локального облучения поджелудочной железы электронами приводит к увеличению экспрессии ключевых факторов роста IGF-1, TGF- β и VEGF-A, вносящих вклад в развитие радиопротекторных механизмов, направленных на сохранение структурной целостности и эндокринной функции органа. Полученные данные позволяют рассматривать N-АЦ как перспективное средство для профилактики отсроченных постлучевых осложнений, включая фиброз,

метаболическую и секреторную недостаточность панкреатических островков.

Ограничение исследования

Исследование проведено на небольшой выборке лабораторных животных ($n = 60$), а продемонстрированные данные требуют дальнейшего подтвержде-

ния в клинических условиях. Особенно важным представляется получение прямых молекулярно-генетических и молекулярно-биологических доказательств активации нижележащих сигнальных путей, индуцируемых IGF-1, TGF- β и VEGF-A в поджелудочной железе в ответ на локальное облучение электронами и предлучевое введение N-АЦ.

Список источников / References

1. Coleman CN, Buchsbaum JC, Prasanna PGS. Moving Forward in the Next Decade: Radiation Oncology Sciences for Patient-Centered Cancer Care. *JNCI Cancer Spectr.* 2021;5(4):pkab046. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab046>
2. Calvo FA, Serrano J, Cambeiro M, et al. Intra-Operative Electron Radiation Therapy: An Update of the Evidence Collected in 40 Years to Search for Models for Electron-FLASH Studies. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3693. <https://doi.org/10.3390/cancers14153693>
3. Ronga MG, Cavallone M, Patriarca A, et al. Back to the Future: Very High-Energy Electrons (VHEEs) and Their Potential Application in Radiation Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4942. <https://doi.org/10.3390/cancers13194942>
4. Wydmanski J, Polanowski P, Tukiendorf A, Maslyk B. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2016;118(3):535-539. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.033>
5. You SH, Cho MY, Sohn JH, Lee CG. Pancreatic radiation effect in apoptosis-related rectal radiation toxicity. *J Radiat Res.* 2018;59(5):529-540. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry043>
6. Baek JY, Lim DH, Oh D, Nam H, Kim JJ, Lee JH, Min BH, Lee H. Increased Risk of Diabetes after Definitive Radiotherapy in Patients with Indolent Gastroduodenal Lymphoma. *Cancer Res Treat.* 2022;54(1):294-300. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.073>
7. Bacarella N, Ruggiero A, Davis AT, Uberseder B, Davis MA, Bracy DP, et al. Whole Body Irradiation Induces Diabetes and Adipose Insulin Resistance in Nonhuman Primates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(4):878-886. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.034>
8. Singh VK, Seed TM. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2020;21(3):317-337. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1702968>
9. Campesi I, Brunetti A, Capobianco G, Galistu A, Montella A, Ieri F, Franconi F. Sex Differences in X-ray-Induced Endothelial Damage: Effect of Taurine and N-Acetylcysteine. *Antioxidants.* 2023;12:77. <https://doi.org/10.3390/antiox12010077>
10. Topcu A, Mercantepe F, Rakici S, Tumkaya L, Uydu HA, Mercantepe T. An investigation of the effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced testicular injury in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2019;392(2):147-157. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1581-6>
11. Mantawy EM, Said RS, Kassem DH, Abdel-Aziz AK, Badr AM. Novel molecular mechanisms underlying the ameliorative effect of N-acetyl-L-cysteine against β -radiation-induced premature ovarian failure in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;206:111190. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111190>
12. Ezeriņa D, Takano Y, Hanaoka K, Urano Y, Dick TP. N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H₂S and Sulfane Sulfur Production. *Cell Chem Biol.* 2018;25(4):447-459.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.01.011>
13. Lu Q, Liang Y, Tian S, Jin J, Zhao Y, Fan H. Radiation-Induced Intestinal Injury: Injury Mechanism and Potential Treatment Strategies. *Toxics.* 2023;11(12):1011. <https://doi.org/10.3390/toxics11121011>
14. Mercantepe F, Topcu A, Rakici S, Tumkaya L, Yilmaz A. The effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced small intestinal damage in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2019;244(5):372-379. <https://doi.org/10.1177/1535370219831225>
15. Talasaz AH, Khalili H, Jenab Y, Salarifar M, Broumand MA, Darabi F. N-Acetylcysteine effects on transforming growth factor- β and tumor necrosis factor- α serum levels as pro-fibrotic and inflammatory biomarkers in patients following ST-segment elevation myocardial infarction. *Drugs R D.* 2013;13(3):199-205. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0025-5>
16. Wang B, Wang H, Zhang M, Ji R, Wei J, Xin Y, Jiang X. Radiation-induced myocardial fibrosis: Mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med.* 2020;24(14):7717-7729. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15479>
17. Li P, Zhou H, Yang Y, Wu M, Zhao D, Wang L, et al. Dietary supplementation with N-acetylcysteine confers a protective effect on muscle and liver in lipopolysaccharide-challenged piglets. *Front Nutr.* 2024;11:1458912. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1458912>
18. Sahasrabudhe SA, Terluk MR, Kartha RV. N-acetylcysteine Pharmacology and Applications in Rare Diseases-Repurposing an Old Antioxidant. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(7):1316. <https://doi.org/10.3390/antiox12071316>
19. Barlaz Us S, Vezir O, Yildirim M, Bayrak G, Yalin S, Balli E, et al. Protective effect of N-acetyl cysteine against radiotherapy-induced cardiac damage. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(5):661-670. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1721605>
20. Kusakabe J, Anderson B, Liu J, Williams GA, Chapman WC, Doyle MMB, et al. Long-Term Endocrine and Exocrine Insufficiency After Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(8):1604-1613. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-04084-x>

21. Shiba S, Miyasaka Y, Okamoto M, Komatsu S, Okazaki S, Shibuya K, Ohno T. Deterioration of pancreatic exocrine function in carbon ion radiotherapy for pancreatic cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021;31:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.09.007>
22. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
23. Demyashkin G, Vadyukhin M, Shchekin V, Borovaya T, Zavialova O, Belokopytov D, et al. New Cellular Interactions Due to the Radioprotective Effect of N-Acetylcysteine in a Model of Radiation-Induced Pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5238. <https://doi.org/10.3390/ijms26115238>
24. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
25. Zhang Q, Ye W, Liu Y, Niu D, Zhao X, Li G, et al. S-allylmercapto-N-acetylcysteine ameliorates pulmonary fibrosis in mice via Nrf2 pathway activation and NF- κ B, TGF- β 1/Smad2/3 pathway suppression. *Biomed Pharmacother*. 2023;157:114018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114018>
26. Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Organ Fibrosis and Autoimmunity: The Role of Inflammation in TGF β -Dependent EMT. *Biomolecules*. 2021;11(2):310. <https://doi.org/10.3390/biom11020310>
27. Bignold R, Johnson JR. Effects of cytokine signaling inhibition on inflammation-driven tissue remodeling. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100023. <https://doi.org/10.1016/j.crpfar.2021.100023>
28. Yu XY, Sun Q, Zhang YM, Zou L, Zhao YY. TGF- β /Smad Signaling Pathway in Tubulointerstitial Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;13:860588. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860588>
29. Kim DS, Song L, Gou W, Kim J, Liu B, Wei H, et al. GRP94 is an IGF-1R chaperone and regulates beta cell death in diabetes. *Cell Death Dis*. 2024;15(5):374. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06754-y>
30. Friedman DN, Moskowitz CS, Hilden P, Howell RM, Weathers RE, Smith SA, et al. Radiation Dose and Volume to the Pancreas and Subsequent Risk of Diabetes Mellitus: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(5):525–532. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz152>
31. Aggarwal M, Jayapal N, Mittal D, et al. Risk and mechanism of metabolic syndrome associated with radiation exposure. *Radiation Medicine and Protection*. 2023;4(2):100048. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2023.05.001>
32. Tóthová Z, Šemeláková M, Solárová Z, Tomc J, Debeljak N, Solár P. The Role of PI3K/AKT and MAPK Signaling Pathways in Erythropoietin Signalization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7682. <https://doi.org/10.3390/ijms22147682>
33. Handayani AE, Iguchi G, Fukuoka H, Nishizawa H, Takahashi M, Yamamoto M, et al. Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes. *Endocrinology*. 2011;152(3):912–921. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0981>
34. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11(1):128. <https://doi.org/10.3390/biom11010128>
35. Han Z, Dong Y, Lu J, Yang F, Zheng Y, Yang H. Role of hypoxia in inhibiting dendritic cells by VEGF signaling in tumor microenvironments: mechanism and application. *Am J Cancer Res*. 2021;11(8):3777–3793.
36. Han C, Barakat M, DiPietro LA. Angiogenesis in Wound Repair: Too Much of a Good Thing? *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022;14(10):a041225. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041225>
37. Bakleh MZ, Al Haj Zen A. The Distinct Role of HIF-1 α and HIF-2 α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells*. 2025;14(9):673. <https://doi.org/10.3390/cells14090673>

Информация об авторах:

Демьяшкин Григорий Александрович ✉ – д.м.н., заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, WoS ResearcherID: ABD-7650-2021

Вадюхин Матвей Анатольевич – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>, eLibrary SPIN: 9485-7722, AuthorID: 1150399, Scopus Author ID: 57539187100

Шчекин Владимир Иванович – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, eLibrary SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Белокопытов Дмитрий Вячеславович – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3746-3924>

Information about authors:

Grigory A. Demyashkin ✉ – MD, Dr. Sci. (Medicine), pathologist, Head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, WoS ResearcherID: ABD-7650-2021

Matvey A. Vadyukhin – graduate student of Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Researcher of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>, eLibrary SPIN: 9485-7722, AuthorID: 1150399, Scopus Author ID: 57539187100

Vladimir I. Shchekin – graduate student of Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Researcher of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, eLibrary SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Dmitriy V. Belokopytov – graduate student of Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Researcher of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3746-3924>

Участие авторов:

Демяшкин Г. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, организация и контроль выполнения исследования;

Вадюхин М. А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация результатов, итоговые выводы, статистическая обработка данных, анализ зарубежной литературы;

Щекин В. И. – проведение экспериментального исследования, написание текста, анализ и интерпретация результатов, итоговые выводы, статистическая обработка данных, анализ зарубежной литературы;

Белокопытов Д. В. – проведение экспериментального исследования, подготовка таблиц, оформление текста.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Demyashkin G. A. – concept and design of the study, scientific editing, organization and supervision of the study;

Vadyukhin M. A. – concept and design of the study, writing of the text, analysis and interpretation of results, final conclusions, statistical data processing, analysis of foreign literature;

Shchekin V. I. – experimental study, writing of the text, analysis and interpretation of results, final conclusions, statistical data processing, analysis of foreign literature;

Belokopytov D. V. – experimental study, preparation of tables, text formatting.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.