

## РАДИАЦИОННЫЙ ДЕРМАТИТ: РАЗВИТИЕ ПРОБЛЕМЫ

© 2024 г. С. С. Сорокина<sup>1</sup>, \*, Е. Е. Карманова<sup>1</sup>, В. А. Аникина<sup>1</sup>, Н. Р. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушино, Россия

\*e-mail: sorokinasvetlana.iteb@gmail.com

Поступила в редакцию 27.02.2023 г.

После доработки 20.12.2023 г.

Принята к публикации 28.02.2024 г.

По клиническим оценкам у 85–95% пациентов, проходящих курс стандартной лучевой терапии, развивается такое побочное осложнение как радиационный дерматит (РД). На сегодняшний день изучение проблемы РД перешло от классификации основных симптомов к разработке высокотехнологичных методов диагностики и лечения, которые связаны с применением биоактиваторов различной природы, таргетной и клеточной терапией, а также нанотехнологией. Однако научно-обоснованный «золотой стандарт» лечения РД к настоящему моменту не сформирован. В данном обзоре представлена ретроспектива формирования и развития данной проблемы, современное состояние и возможные пути дальнейшего развития исследований.

**Ключевые слова:** радиационный дерматит, лучевой ожог, кожная токсичность,  $\gamma$ - и адронная лучевые терапии

**DOI:** 10.31857/S0869803124010045, **EDN:** NNRSP

Источники ионизирующего излучения (ИИ) широко применяются при лучевой терапии онкологических заболеваний, оставаясь одним из наиболее эффективных методов лечения рака на протяжении более 100 лет [1–4]. По клиническим оценкам у 85–95% пациентов, проходящих курс стандартной лучевой терапии, развивается осложнение — радиационно-индуцированный или радиационный дерматит (РД, радиационно-индуцированное поражение кожи, лучевой ожог, лучевой дерматит, радиодермит, лучевое поражение подкожной жировой клетчатки) [5–8]. Радиационно-индуцированное поражение кожи варьирует от легкой транзиторной эритемы до глубокого некроза и незаживающих язв, включая ряд отдаленных последствий, в том числе малигнизацию [9, 10]. Несмотря на то, что в изучении симптоматики и механизмов индукции РД достигнуты значительные успехи, эффективных схем профилактики и лечения РД не существует и по сей день. Это связано как с несвоевременной диагностикой и классификацией заболевания, так и со сложной динамикой развития РД. На фоне отсутствия качественного и специфического лечения РД у пациентов нередко сильно сокращается качество жизни [11, 12], что зачастую приводит к досрочному прекращению курса

лучевой терапии. Несмотря на то, что проблема РД систематически обсуждается клиницистами с 60-х годов прошлого века [13], она остается нерешенной медико-социальной задачей [14–17].

В данном обзоре мы постарались оценить историческую ретроспективу развития данной проблемы (1956–2010 гг.), ее современное состояние (с 2011 г. по настоящее время) и основные векторы дальнейшего решения.

### ИСТОРИЧЕСКАЯ РЕТРОСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ РД (1956–2010 ГГ.)

Применение ионизирующих излучений в медицине, в частности при рентгенодиагностике, начиная с 1902 г. привело к большому количеству лучевых ожогов как у пациентов, так и у врачей. Первое сообщение о 48 случаях поражения кожи рентгеновскими лучами было опубликовано в 1897 г., а в 1902 г. сообщалось уже о 172 случаях [18]. На фоне отсутствия эффективных способов лечения лучевых язв и самопроизвольной эпителизации они длительно оставались в открытом виде. Это, в свою очередь, особенно при хроническом лучевом воздействии, часто приводило к малигнизации. Первый случай плоскоклеточного рака в зоне

лучевого ожога конечности был описан в 1902 г., а саркомы — в 1903 г. [18, 19]. В России первый случай малигнизации лучевой язвы был описан в 1914 г. П.П. Лампсаковым [20]. В 1951 г. Международной комиссией по радиологической защите (ICRP) были опубликованы первые рекомендации по проводимой терапии онкологических заболеваний, где одним из первых неблагоприятных последствий воздействия радиации обсуждается РД [21].

Первое систематическое исследование проблемы РД в доступной литературе датируется 1969 г. [13]. В работе описываются отдаленные последствия атрофии эпидермиса после лучевой терапии — поздний некроз дермы, достигающий пика к 3–4-му году после воздействия. Авторы затрагивают довольно частую проблему — неспособность врачей распознать радиационно-индуцированные изменения кожи, что приводит к ошибочным диагнозам и длительным неспецифическим, а как следствие — и малоэффективным курсам лечения. До 2000-х годов научные работы по данной проблеме описывали только клиническое течение РД у пациентов, получавших лучевую терапию, в зависимости от сроков и доз облучения [22, 23], уделяя особое внимание процессу выпадения волос [24–27], повреждению сальных желез, сухости и шелушению [25, 28], гиперпигментации после однократных локальных доз более 10 Гр [25, 29, 30], влажному шелушению [25, 29, 31], хрупкости кожи и вторичному изъязвлению [26]. Были описаны тяжелые отдаленные последствия многолетних рецидивирующих лучевых язв [32], которые в ряде случаев оставались незаживающими [33].

Эти работы и более ранние сообщения клиницистов позволили к концу XX — началу XXI века систематизировать и классифицировать особенности патогенеза РД, создавая фундамент для последующего поиска способов профилактики и лечения. Так, в масштабном исследовании Norwell et al. [34] было показано, что скорость развития лучевых повреждений не зависит от дозы облучения, а также была описана зависимость различий в патогенезе РД от типа облучения. Авторы систематизировали типы повреждений кожи и ее компонентов при РД в зависимости от времени после облучения. Так, сухое шелушение наблюдается спустя 3–6 недель, влажное — через 4–6 нед., а спустя более чем 6 нед. наблюдается вторичное изъязвление: вторичное повреждение дермы в результате

обезвоживания и инфекции. Что касается более отдаленных эффектов, то через 10 нед. наступает некроз кожи, после 26 нед. — атрофия кожи, через 52 нед. — телеангиэктазия (атипичное расширение поверхностных кожных капилляров), после чего развивается инвазивный фиброз. Отмечается, что при высоких суммарных очаговых дозах > 100 Гр наблюдаются особые случаи в динамике повреждений: острое изъязвление (< 14 дней) и острый эпидермальный некроз (< 10 дней). Помимо этого, важно отметить, что в работе описана взаимосвязь клинических проявлений разных стадий и процессов, происходящих в коже с учетом особенностей ее строения. Полученные авторами результаты обеспечили в свое время необходимую основу для улучшений критериев радиологической защиты кожи.

В 1992 г. был опубликован отчет по радиационной защите, где отмечалось, что с 1990 г. произошли существенные изменения в биологических и дозиметрических знаниях, что должно привести к переоценке всех неучтенных отдаленных эффектов ИИ, в том числе дозовой нагрузки на кожу облученных лиц [35]. В работе Koenig [36] была прослежена подробная динамика формирования лучевого ожога при проведении рентгеновского терапевтического облучения пациентов фракционированными очаговыми дозами по 2 Гр. Эта работа продемонстрировала риск развития РД не только при лучевой терапии, но и в диагностической радиологии при наборе высокой кумулятивной дозы. В более поздних работах, помимо лучевых язв и некроза [37], описываются менее явные отдаленные последствия — атрофия кожи, радиационный фиброз [14] и телеангиэктазия [38].

#### *Факторы, влияющие на развитие радиационного дерматита*

Начиная с 1980-х годов проводились исследования влияния различных факторов, в первую очередь дозы облучения, на развитие РД. Показана четкая зависимость «доза — эффект» при развитии телеангиэктазий [39]. Модели на животных показали, что полное восстановление эпидермиса происходит примерно к 6 нед. до тех пор, пока не будет вызвано необратимое повреждение кожи при достижении критического дозового порога [40]. Потовые и сальные железы могут безвозвратно разрушаться после суммарной очаговой дозы

порядка 30 Гр, а после 55 Гр полностью выпавшие волосы могут начать отрастать через 2 мес. [25]. Отмечается, что изменение общего времени облучения отражается и на переносимости кожи [41]. В исследованиях Lichtenstein [42] и Sovik et al. [43] показано, что чем выше кратность процедур терапевтического облучения, тем серьезнее риск снижения толерантности кожи к последующим процедурам. Отмечается, что преобладающее большинство работ проведено при воздействии  $\gamma$ -излучения, которое имеет высокую пропускную способность и наиболее доступно в качестве терапевтического источника облучения. При этом  $\beta$ -лучи, хотя и имеют слабую пропускную способность, но обладают высокой плотностью ионизации, что при проникновении через кожу представляет большую опасность [44, 45]. Важные выводы были опубликованы и по совместному применению ряда химиотерапевтических препаратов, таких как метотрексат, актиномицин и 5-флурурацил, которые, как выяснилось, повышают кожную токсичность при комбинированной терапии [46]. Применение тамоксифена совместно с лучевой терапией приводило к увеличению частоты подкожного фиброза [47, 48]. К 2010 г. были накоплены и обобщены данные о влиянии дозы облучения на развитие РД. РД при локальных оплеченных дозах порядка 10 Гр начинается с эритемы (покраснения), за которой по мере увеличения дозы следует сухое (12–15 Гр) и влажное шелушение (15–20 Гр), при этом хроническое лучевое повреждение кожи способно приводить к отсроченным язвам, фиброзу и телеангиэктазиям [14, 31, 38].

Ожирение, злоупотребление никотином, предыдущее облучение той же области тела, нарушение целостности кожи, тип кожи по Фитцпатрику I–II (светлая кожа), диабет, аутоиммунное заболевание, заболевание соединительной ткани (например, склеродермия, красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани), гипертиреоз и некоторые лекарственные препараты, входящие в число многих других факторов, предрасполагающих к повышенной радиочувствительности при более низких дозах облучения [38, 49–52].

#### *Механизмы индукции радиационного дерматита*

Помимо описания и классификации, была заложена основа концепции патогенеза РД. В ранний (до 2000-х годов) период складывается

представление об участии различных клеточных популяций кожи в динамике формирования РД [34, 36, 53, 54]. В частности отмечается, что латентное время для развития влажного шелушения примерно равно времени, которое требуется дифференцирующимся базальным клеткам для миграции в эпидермис рогового слоя [55]. Однако патофизиологический процесс, включающий окислительный стресс (ОС), стимулирующий каскад медиаторов воспаления и непрерывную активацию клеток-мишеней (эндотелиальных клеток и фибробластов), к тому времени еще не был установлен. Ранняя фаза воспаления с гиперемией и повышенной проницаемостью капилляров объяснялась высвобождением протеолитических гистаминоподобных ферментов [55, 56]. Позднее с развитием науки и клеточных технологий стали доступны к изучению и биохимические сигнальные каскады в изучаемых клетках кожи.

Большая часть ранних данных о радиационной токсичности кожи получена в ходе клинической практики [57] и чаще в результате облучения груди [41–43]. Данных о моделировании РД на лабораторных животных с целью изучения эффективности лечебных комбинатов не так много [58], однако уже на рубеже десятилетий исследования из клинических наблюдений перешли на различные модели лабораторных животных [59] и клеточные культуры. Было показано, что кератиноциты способны продуцировать большое количество цитокинов, в частности IL-1 $\alpha$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [60]. Стало известно, что характерные для РД кожные симптомы являются следствием высвобождения активированных факторов роста и провоспалительных цитокинов, которые образуют комплекс для изменения клеточной пролиферации и воспалительных процессов [61, 62]. Отмечена ключевая роль антигенпрезентирующих клеток Лангерганса (LCs) и дендритных клеток [24, 57, 59], тучных клеток и Т-клеток, являющихся важными факторами радиационно-индуцированного иммунного ответа [24, 63]. Было показано, что экспрессия циклооксигеназы-2 (COX-2) в эпидермисе при радиационно-ассоциированном мукозите увеличивает тяжесть повреждения слизистой оболочки [64] и продлевает воспалительные и язвенные процессы [65]. В работе 2006 г., посвященной в основном рекомендациям по уходу за кожей после лучевой терапии и факторам, влияющим на тяжесть протекания заживления [66], обсуждаются

клеточные процессы в коже, сопровождающие разные фазы РД. Сообщается, что острая и отсроченная эритема сопровождаются расширением сетчатых валиков, отеком набуханием дермы, расширением сосудов дермы, набуханием эндотелия и фиброзным утолщением стенок сосудов сначала преципитирующей эритемой, а затем телеангиэктазиями [67–69]. Также описаны внутрисосудистые тромбозы и экстравазация эритроцитов [67]. Атрофия эпидермиса и придаточных структур (волосяных фолликулов, сальных и потовых желез) и/или дегенерация базальных кератиноцитов обнаруживаются на более поздних стадиях и коррелируют с выпадением волос [70]. Кроме того, дермальные коллагеновые волокна грубеют и увеличиваются в количестве. Гиперпигментные изменения коррелируют с увеличением количества дермальных меланофагов. На молекулярном уровне, поскольку облучение влияет на клеточный цикл, повреждение ДНК происходит главным образом в пролиферирующих эпидермальных кератиноцитах базального слоя клеток, что вызывает различные виды гибели клеток (апоптоз, некроз) [71, 72]. Процесс сопровождается секрецией вторичных мессенджеров, в том числе медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов и простагландинов). В дерме эти медиаторы воспаления вызывают изменения эндотелия сосудов, пролиферацию фибробластов и выработку коллагена и в качестве конечного результата – стойкое воспаление кожи [73, 74]. В тяжелых случаях после облучения радиационные токсины и распространяющееся воспаление могут привести к явной деструкции эпидермиса [75]. Даже после восстановления целостности эпидермиса остается риск долгосрочных эффектов облучения кожи, которые включают повышенный риск рака кожи, гиперкератозов, атрофии кожи, выпадения волос (эпиляции), телеангиэктазий, гемангиом и фиброза [34, 76, 77]. При легких и умеренных повреждениях высвобождение цитокинов при воспалении тканей косвенно приводит к нарушению барьера эпидермальной проницаемости [78], что способствует повышенному поступлению токсинов и антигенов, усугубляя, в свою очередь, воспаление. Кроме того, ионизирующее излучение нарушает антимикробные свойства эпидермиса, что приводит к развитию инфекций [79, 80].

#### *Диагностика радиационного дерматита*

Параллельно с исследованиями механизмов формирования РД развивалась и его диагностика, изначально основывавшаяся на оценке только

видимых клинических признаков. В связи с тем, что эти симптомы зачастую проявляются спустя несколько суток, а чаще недель или лет после воздействия, что обусловлено характерным латентным периодом лучевого воздействия, то несвоевременная диагностика и, как следствие, отсутствие должного лечения приводили к крайне неблагоприятному исходу, ухудшая качество жизни и доставляя серьезный дискомфорт человеку.

В разные фазы развития РД применяются различные методы визуализации. В периоде первичной реакции – визуальный осмотр кожных покровов на предмет неяркой, быстро проходящей первичной эритемы, а также тепловизионное исследование, капилляроскопия и лазерная доплеровская флоуметрия на предмет сосудистой воспалительной реакции. Эти же методы могут быть использованы в латентном периоде. Применение контактной жидкокристаллической термографии помогло выявить повышение температуры в облученных областях намного раньше, чем были заметны клинические признаки в первые дни после облучения. Для уточнения состояния тканей, находящихся под очагом лучевой реакции, используется ультразвуковое исследование, рентгенографическое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. При наличии отдаленных последствий спустя 1 год и более после острого лучевого воздействия рекомендуется проведение ультразвукового исследования кожи – для определения толщины и плотности кожи, лазерной доплерографии артерий и вен – для определения состояния крупных сосудов в области лучевого фиброза, рентгенографии пораженной области – для выявления признаков остеопороза, остеонекроза и остеомиелита [81]. Эти неинвазивные методы измеряют параметры, непосредственно и косвенно связанные с изменениями кожи, вызванными облучением, включая изменения микроциркуляции (лазерная доплеровская визуализация), толщину кожи и коэффициент Пирсона (количественный ультразвук), а также показатели меланина и эритемы кожи – изменение цвета (колориметрия отражения, цифровая фотография и спектрофотометрия) [66]. Диагностика, основанная на видимых клинических признаках, проста и удобна по сравнению с другими методами, но имеет ограничения с уже вышеупомянутым латентным периодом. Численный анализ реконструкции дозиметрии

оценивает поглощенную дозу излучения и повреждения на основе математической модели. Однако такая реконструкция является косвенной и часто неприменимой на практике, поскольку моделирование требует детального знания сценария, такого как тип излучения, расстояние между радиоактивным источником и объектом, продолжительность облучения и многое другое. Достаточно надежным для реконструкции дозы гамма-излучения в любые сроки после радиационного воздействия является метод измерения спектра электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) долгоживущих свободных радикалов в кальцинированных тканях организма – в эмали зубов и компактном веществе кости. Однако это инвазивный метод, и необходимо согласие больного на экстракцию зуба или наддесневую биопсию его части, покрытой эмалью [82, 83]. Кроме того, возможно исследование ЭПР одежды, обуви для определения дозы локального облучения у пострадавшего в аварии. В отличие от измерения ЭПР, биодозиметрические методы, такие как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), анализ преждевременной конденсации хромосом и гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, используют для анализа образцы периферической крови [84]. В 2002 г. вернулись к анализу повышенных уровней некоторых сывороточных белков и биомаркеров белка повреждения кожи [85, 86]. Стремительное развитие методов дозиметрии при проведении радиологических процедур и методов оценки сопутствующих осложнений в конечном итоге было направлено на разработку эффективной и стандартизированной оценки рекомендуемого лечения РД. Однако несмотря на достигнутые значительные успехи в понимании патогенеза и механизмов индукции разных стадий лучевого ожога, одной из проблем облучения кожи остается сложность оценки дозовой нагрузки, поскольку сравнительный анализ опубликованных работ выявил разные методы диагностики РД (видимые клинические проявления, численная реконструкция дозиметрии, цитогенетический анализ и др), что сложно сопоставимо для составления прогноза. Таким образом, сложность патогенеза и динамики развития РД способствовали развитию широкого спектра методов диагностики лучевого поражения, однако эти методы оказались неэффективны для диагностики локального воздействия. Самыми

успешными и активно применяемыми на сегодняшний день разработками является группа спектроскопических методов, к которым мы вернемся чуть позже.

#### *Лечение радиационного дерматита*

Долгое время лечение РД сводилось к гигиеническому самообслуживанию, диете и применению профилактических местных средств и кортикостероидов [6, 87]. При этом сохранялась проблема субъективности врачей, многие из которых запрещали пациентам гигиенические процедуры, неверно диагностировали стадию РД и недостаточно обосновывали применения выбранных терапевтических средств. В основном предлагались составы для местного нанесения на кожу и некоторые пероральные агенты. Уже в 1980 г. российские исследователи продемонстрировали слабое регенерирующее действие оксикорта и перуанского бальзама на крысах в модели лучевого ожога [58]. При влажном шелушении применялись местные антибиотики и стерильные повязки [88]. Позже было получено несколько убедительных свидетельств в пользу использования стероидов [89, 90] в профилактическом лечении кожных реакций, вызванных ионизирующим излучением. Широко исследовалось применение нестероидных местных препаратов, таких как кремы и гели [90–95]. Продемонстрировано, что топические кортикостероиды ингибируют эпидермальную пролиферацию и дифференцировку путем подавления синтеза липидов, а также нарушают барьерную функцию кожи [96, 97]. В связи с этим было протестировано значительное количество альтернативных смягчающих средств на их способность уменьшать радиационно-индуцированное повреждение кожи [98]. Однако в опубликованных данных отсутствует стандартизация протоколов лечения, что не позволяет оценить сравнительную эффективность этих препаратов. Несколько работ свидетельствуют о терапевтическом эффекте витамина Е, в том числе в сочетании с пентоксифиллином при лечении РД [99, 100] и радиационно-индуцированного фиброза [101]. Местное применение супероксиддисмутазы у онкологических пациентов с целью эффективного контроля лучевого дерматита оказалось достаточно успешным [102]. Также показана эффективность таких радиозащитных пероральных агентов, как каталаза [103–105], амифостин [106],

куркумин [7, 107] и гидролитические ферменты и ингибиторы протеиназ Wobe – Mugas (химотрипсин, трипсин и папаин) [108, 109]. Таким образом, к 2010 г. в соответствии с развитием науки и представлений о механизмах развития РД исследования от общих контрмер постепенно перешли к таргетным терапевтическим агентам, которые активно исследуются сегодня.

Можно заключить, что с XX века до 2011 г. накоплено большое количество сведений о динамике формирования радиационно-индуцированного повреждения кожи при воздействии редкоизионизирующих излучений, выделены и классифицированы ключевые стадии протекания осложнений и проанализированы факторы, влияющие на степень лучевого повреждения кожи. Заложена основа для формирования целостной клеточно-молекулярной патофизиологической картины развития РД и целевого поиска соответствующих методов лечения. Отдельно стоит отметить, что существует значительная клиническая вариабельность, поэтому любые изменения кожи после облучения следует считать радиационно-индуцированными, если не доказано обратное.

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РД (2011 Г. – НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ)

Последнее десятилетие можно охарактеризовать этапом подведения итогов исследований предыдущих лет и формирования целостной картины РД как практически неизбежного патологического процесса при лучевой терапии опухолей. К 2012 г. была сформулирована и описана концепция ОС, стимулирующего каскад медиаторов воспаления и непрерывной активации клеток-мишеней [110]. Было показано, что ИИ запускает сложный каскад биохимических реакций между эпидермисом и дермой. В эпидермисе немедленное повреждение базальных кератиноцитов и всплеск активных форм кислорода (АФК) приводит к повышенному образованию различных цитокинов и хемокинов, в первую очередь IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CCL4, CXCL10 и CCL2 [111]. Кератиноциты вместе с фибробластами и эндотелиальными клетками в дерме стимулируют резидентные клетки кожи и рекрутируют циркулирующие иммунные клетки (нейтрофилы и макрофаги). Кроме того, клетки Лангерганса в эпидермисе

и дендритные клетки в дерме мигрируют в лимфатические узлы для презентации антигена и стимуляции иммунных клеток. Дегрануляция тучных клеток высвобождает гистамин, серотонин, TNF- $\alpha$  и триптазу. Стимуляция фибробластов участвует в остром и позднем ответе на повреждение, а также в заживлении радиационного повреждения кожи. ОС возникает как во время радиационного воздействия, так и через несколько дней после облучения из-за распространения свободных радикалов и рекрутирования воспалительных клеток, что создает антиоксидантный дисбаланс. Окисленные АФК влияют на РНК, микроРНК, окислительное фосфорилирование и биологические мембраны [110]. Данная концепция развития стойкого воспаления при формировании РД стала основополагающей при разработке современных методов лечения.

В последние 10 лет систематизируется и целенаправленно исследуется ранее отмеченное влияние различных факторов и закономерностей, в том числе места облучения и источника ИИ, на развитие РД [6, 113–117], и дополняются данные о клиническом течении РД [16]. В 2013 г. в работе Waghmare [118] предпринята важная попытка обобщить имеющиеся данные по патофизиологии и лечению радиационных ожогов, а также факторов, влияющих на характер развития РД. Такого рода факторы разделили на зависящие от самого пациента и факторы, связанные с источником излучения. К первым относятся: возраст, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ожирение и др.), генетические аномалии или аномалии развития, а также индивидуальная радиочувствительность. Ко вторым относятся: тип излучения, его энергия, плотность ионизации и глубина проникновения, общая доза, фракционирование и общее время лечения. В исследованиях [45] продемонстрировано, что  $\beta$ -лучи вызывают более серьезные повреждения кожи, чем  $\gamma$ -лучи; однако неожиданным оказался факт, что повреждение, вызванное воздействием  $\beta$ -лучами, со временем в значительной степени восстанавливалось, в то время как повреждение, вызванное  $\gamma$ -лучами, не восстанавливалось и прогрессировало до некроза. Длительное время считалось, что лучевые поражения кожи возможны только у пациентов, подвергавшихся курсу лучевой терапии. Однако позже стало понятно, что, несмотря на крайне редкие проявления повреждений кожи у пациентов в диагностической

радиологии, внедрение быстрых многосрезовых компьютерных томографов и вмешательств под рентгеноскопическим контролем изменило ситуацию. Было показано, что радиационно-индуцированные язвы регистрируются менее чем у 1% всех пациентов, перенесших подобного рода вмешательства на сердце [119]. Кожные реакции, связанные с радиационным воздействием, можно разделить на быстрые/острые/подострые (от 24 ч до 2 мес.) и хронические (от 2 мес. до лет) [38, 120, 121].

В 2016 г. была предпринята еще одна попытка систематизации полученных знаний о РД. В обзоре Singh et al. [122] отмечается, что РД часто классифицируется как острый или хронический, начиная от острой эритемы и заканчивая хроническим фиброзом кожи. Зачастую лечение лучевых ожогов проводится с использованием тех же терапевтических мер, что и при лечении термических ожогов, несмотря на различия в их патофизиологии [6, 66, 123–125]. В этом же обзоре показаны существующие различия в патофизиологических механизмах, клинических аспектах и ходе течения РД по сравнению с термическими и химическими ожогами [122]. Это позволило авторам обосновать важный вывод о причинах тяжести лечения лучевого поражения кожи и несостоятельности терапевтических подходов к другим повреждениям кожи. В обзоре [16] обобщены основные сведения о патологических, молекулярно-биологических и цитобиологических изменениях при радиационно-индуцированных нарушениях кожи, а также оценены основные стратегии профилактики и лечения в клинических и доклинических исследованиях.

#### *Механизмы развития радиационного дерматита*

По мере развития научного инструментария уточнялись и дополнялись клеточно-молекулярные механизмы РД [126–128]. Была показана взаимосвязь между мРНК-214 и пероксиредоксином (PRDX-6), ослабляющими РД [129], положительная роль активации аденозинового рецептора A2A [130], благоприятное влияние сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF), главным образом VEGF165 [131]. Wang et al. [132] показали, что посредством ингибирования путей Nrf2 и AMPK можно облегчить старение клеток и предотвратить радиационно-индуцированные язвы. Значительное внимание

было уделено такому отдаленному последствию, как радиационно-индуцированный фиброз кожи [134, 136, 137]. Основные клеточные механизмы фиброза – это профибротические каскады, вызванные TGF- $\beta$  и факторами роста в соединительных тканях на фоне гипоксии [137]. Многочисленные исследования были посвящены изучению механизмов формирования радиационно-индуцированного фиброза, которые, как оказалось, отличаются от механизмов острого лучевого ожога [132, 133, 135, 138]. В целом, несмотря на достигнутые успехи в вопросе изучения природы РД, в настоящее время детализация его патофизиологии и методов лечения остаются крайне актуальными, так как необходимы для разработки методов лечения.

#### *Диагностика радиационного дерматита*

Как отмечалось ранее, наиболее удачным методом диагностики стала спектроскопия и ее различные модификации. Сегодня немногочисленные исследования в этой области продолжают. Методы оптической визуализации были применены в качестве диагностического метода для преодоления ограничений предыдущих методов. Эти оптические методы позволяют неинвазивно обнаруживать различные участки повреждений кожи, вызванных инфракрасным излучением и, следовательно, составить карту зоны радиационного поражения. Отражательная конфокальная микроскопия позволяет неинвазивно визуализировать кожу человека на клеточном уровне и на разной глубине с возможностью раннего выявления динамических гистопатологических изменений кожи с течением времени [126, 139–141]. Отражательная способность диффузной оптической спектроскопии может использоваться для оценки количественных показателей функциональных изменений в ткани (содержание гемоглобина, насыщение кислородом, рассеивающая способность ткани), отражая кожную токсичность после терапевтических доз внешнего лучевого излучения, и мониторинга начала эритемы после лучевой терапии для управления кожной токсичностью до полного регрессирования [38, 142, 143]. Широкое применение диффузной оптической спектроскопии включает, помимо прочего, измерение объема и сатурации крови во время фотодинамической терапии, а также диагностику рака [144, 145]. Двухфотонная микроскопия использовалась в различных

исследованиях кожи, включая пути трансдермального транспорта [146], кожного иммунного ответа [147], меланомы кожи или обнаружения рака [148, 149]. Ожидается, что двухфотонная микроскопия будет обнаруживать клеточные изменения в коже, как и отражательная конфокальная микроскопия, но с автофлуоресцентным контрастом. Она может успешно применяться для характеристики изменений на ранней стадии радиационного повреждения кожи на клеточном уровне в мышинной модели *in vivo* [150]. К сожалению, сегодня данные методы применяются весьма ограниченно.

### *Лечение радиационного дерматита*

В отличие от хорошо установленных индукторов и факторов, усугубляющих РД, проблема лечения в настоящий момент остается наименее решенной. В 2013 г. Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке опубликовала общие клинические рекомендации по ведению острых и хронических радиационных ожогов [151]. В качестве профилактических мер, как и прежде, рекомендованы стандартные гигиенические процедуры, увлажняющие мази и кортикостероиды, которые приносят лишь временное облегчение при развитии РД, но не способствуют его купированию. В направлении топических препаратов при лечении РД были продолжены исследования. Например, проведены клинические испытания мази МЕВО на основе рецептов китайской медицины [17] и травяной мази Jaungo [152]. Отмечается, что мягкие силиконовые повязки Merilex уменьшают вызванную облучением эритему, поглощают экссудат из раны и способствуют процессам заживления [153]. Особое развитие в настоящий период в качестве многообещающего средства в борьбе с последствиями облучения получила таргетная генная терапия. Она не прошла обширного клинического тестирования, при этом доклинические исследования выявили следующие потенциальные мишени: ингибитор пути TGF $\beta$ 1 [154, 155], рекомбинантный IL-12 [156], агонист toll-подобного рецептора-5 [157] и ингибиторы циклин-зависимых киназ [158]. При исследовании пероральных агентов внимание с класса радиопротекторов переместилось на биоактиваторы — плазму и биоматериалы на ее основе [159, 160], интерлейкины [161, 162], супероксиддисмутазу [163, 164] и ее синтетический миметик EUC-207 [165–167],

3'-дезоксиаденозин (кордицепин) [132, 168] и др. Помимо этого, был предложен ряд физических методов терапии, в том числе гипербарическая камера [169, 170] и фототерапия красным светом [171–174]. На фоне краткосрочных терапевтических эффектов глюкокортикоидов отмечается целый ряд их побочных эффектов, что делает их слабо пригодными для оптимальной терапии РД. Наиболее широкое распространение получила клеточная терапия, поскольку было показано, что мезенхимальные клетки из костного мозга, эндотелиальные клетки-предшественники и миеломоноцитарные клетки активно вовлекаются в процесс заживления раны, но, как было показано позже, могут инициировать и воспалительный каскад, вызывая ишемическое реперфузионное повреждение [134, 136]. Лучшими кандидатами для клеточной терапии оказались стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSC). Еще в 2009 г. сообщалось, что ADSC имеют перспективы для исследований в области восстановления кожи, поскольку через паракринные механизмы активируют кератиноциты и дермальные фибробласты, способствуя заживлению ран [175]. Они представляют собой мультипотентные клетки, способные стимулировать ангиогенез, секретировать биохимические мессенджеры (т. е. цитокины и факторы роста) и стимулировать пролиферацию дермальных фибробластов во время фазы реэпителизации при заживлении ран [176–178].

Таким образом, к настоящему времени хорошо изучены каскады воспалительной реакции при формировании разных стадий РД. Расширение знаний об отличительных особенностях формирования лучевого ожога способствовало росту инновационных методов терапии РД, при этом научно-обоснованного «золотого стандарта» для лечения РД все еще не существует. На фоне большого числа разрозненных данных, сообщающих об эффективности различных подходов в борьбе с кожными осложнениями при радиотерапии опухолей, есть ряд физических способов, биологических активаторов и локальных препаратов, которые заслуживают особого внимания для проведения подтверждающих исследований на более широкой выборке пациентов. Общепринятым подходом является применение топических кортикостероидов в фазе воспаления и смягчающих средств на протяжении длительного времени. При кожных

изъязвлениях лечение должно следовать общим принципам ухода за раной, например, санация раны и влажные раневые повязки (гидрогель, пена и гидроколлоид). В некоторых случаях необходимо иссечение язвы и пересадка кожи. К настоящему времени важным нерешенным вопросом остается проблема субъективности врачей, а также недостаточная обоснованность применения тех или иных средств [16, 179].

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РД

Важным шагом стало окончательное принятие того факта, что РД является частым и неприятным побочным эффектом лучевой терапии и, как следствие, важной медико-социальной проблемой. На фоне увеличения числа онкологических больных, подвергающихся многократному курсу лучевой терапии, дальнейшее развитие проблемы РД должно заключаться в поисках новых, более эффективных методов его профилактики и лечения. Среди физических методов лечения РД стоит отметить фототерапию, снижающую как степень РД, так и болевой синдром [180]. Было показано, что He–Ne лазерная терапия ускоряет пролиферацию механоцитов в ранах, способствует регенерации эпителиальных клеток и кровеносных капилляров, повышает иммунитет [181, 182], способствуя заживлению ран у крыс с диабетом [183, 184]. Совместно эти свойства являются хорошим потенциалом к заживлению и лучевых язв.

Перспективным направлением поиска новых эффективных методов лечения представляют наноконпозиты. Так, известно, что наночастицы (НЧ) оксида церия ( $\text{CeO}_2$ ) служат многократными активными перехватчиками свободных радикалов [185, 186] и обладают свойствами радиопротектора [187, 188]. Они рассматриваются в качестве основы для будущих биомедицинских препаратов в лучевой терапии за счет их избирательной цитотоксичности по отношению к раковым клеткам [189]. На основе природных полисахаридов был синтезирован гидрогель, модифицированный НЧ  $\text{CeO}_2$  [190]. Он значительно сокращает время заживления плоских и линейных ран у крыс и способствует быстрому уменьшению площади раневого дефекта с образованием рубца и полной регенерацией тканей в области раны. Тот же гель обеспечивает ускоренное заживление модельной ожоговой раны у крыс [191]. НЧ куркумина в сочетании

с импульсным лазером ускоряют заживление ран за счет значительного увеличения скорости закрытия раны, а также прочности раны и значительного снижения количества золотистого стафилококка [192]. Нанокуркумин 80 мг/день облегчал радиационно-индуцированные кожные реакции у пациентов с раком молочной железы [193]. Система доставки НЧ хитозана, модифицированная триполифосфатом натрия и загруженная VEGF165 с контролируемым локальным высвобождением, задерживает развитие радиационно-индуцированного повреждения кожи у крыс после воздействия в локальной дозе 45 Гр X-лучей и способствует заживлению ран [131]. К сожалению, данных о применении наноконпозитов при РД в доступной литературе к настоящему времени все еще очень мало. В частности, в работе Schmidt и соавт. [194] приведен протокол клинических испытаний крема, содержащего наночастицы с витамином Е, для профилактики РД у женщин с раком молочной железы. Было показано, что применение такого крема позволяет снизить степень тяжести РД. Помимо этого, в настоящее время активно разрабатываются распыляемые биоадгезивы – наноконпозитные натуральные и синтетические гидрогели для заживления различного типа ран [195] и наноповязки, например, адгезивные термочувствительные многофункциональные повязки, применяемые для заживления диабетических ран [132], что также представляется перспективным в свете их применения для лечения РД.

Отметим, что одним из путей снижения тяжести РД является снижение лучевой нагрузки на кожу за счет изменения методики облучения опухолей. Ранее в некоторых исследованиях продемонстрировано снижение частоты, тяжести и продолжительности радиационно-индуцированных кожных реакций у пациентов с раком молочной железы, получающих интенсивно-модулированную лучевую терапию (IMRT) по сравнению с обычной лучевой терапией, поскольку IMRT значительно улучшает распределение дозы по сравнению с обычной лучевой терапией [196, 197]. В работе Zlobinskaya et al. [198] минимизировали риски повреждения нормальной ткани за счет микроканального протонного облучения, оценивая результат в трехмерной модели кожи человека по уровню воспаления и цитогенетических нарушений. Однако на сегодняшний день адронная терапия представлена

лишь в нескольких мировых центрах, доступна ограниченному числу пациентов, а крайне малая выборка для клинических наблюдений не позволяет делать выводы по особенностям течения РД и эффективным контрмерам при таком типе излучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиационно-индуцированные кожные реакции были признаны и научно описаны лишь с начала 20-го века. Применение отработанных схем лечения радиационного дерматита оказалось успешным в смягчении, но не устранении тяжелых побочных эффектов радиотерапии опухолей. За прошедшее время изучение вопроса РД перешло от клинических описаний и классификации симптомов к разработке высокотехнологичных методов диагностики и лечения включая биоактиваторы, таргетную и клеточную терапии, а также нанотехнологии. Благодаря успехам в ранней диагностике РД, новым схемам лучевой терапии и подходам в лечении, есть обоснованная надежда, что такое осложнение лучевой терапии, как РД, вероятно, в ближайшее время не будет считаться критической проблемой, однако многим перспективным агентам предстоит пройти долгий путь, прежде чем они достигнут широкого применения в клинической практике.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 22-63-00082).

**Вклад авторов:** все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сорокина Светлана Сергеевна (Sorokina Svetlana Sergeevna), sorokinasvetlana.iteb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4787-4541>

Карманова Екатерина Евгеньевна (Karmanova Ekaterina Evgenyevna), silisti@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8806-8664>

Аникина Виктория Алексеевна (Anikina Viktoriia Alekseevna), [viktoriya.anikina@list.ru](mailto:viktoriya.anikina@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5028-2064>

Попова Нелли Рустамовна (Popova Nelli Rustamovna), [nellipopovaran@gmail.com](mailto:nellipopovaran@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-0982-6349>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hellman S., Weichselbaum R.R. Radiation oncology. *JAMA*. 1996;275(23):1852-1853.
2. Reddy S., Vijayakumar S. Evaluating clinical skills of radiation oncology residents: parts I and II. *Int. J. Cancer*. 2000;90(1):1-12. doi:10.1002/(sici)1097-0215(20000220)90:1<1::aid-ijc1>3.0.co;2-w
3. Durante M., Loeffler J.S. Charged particles in radiation oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2010;7(1):37-43. doi:10.1038/nrclinonc.2009.183
4. Vozenin M.C., Bourhis J., Durante M. Towards clinical translation of FLASH radiotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2022;19(12):791-803. doi:10.1038/s41571-022-00697-z
5. Maddocks-Jennings W., Wilkinson J.M., Shillington D. Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther. Clin. Pract*. 2005;11(4):224-231. doi:10.1016/j.ctcp.2005.02.001
6. Salvo N., Barnes E., van Draanen J. et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr. Oncol*. 2010;17(4):94-112. doi:10.3747/co.v17i4.493
7. Ryan J.L., Ling M., Williams J.P. et al. Curcumin intervention and plasma biomarkers for radiation dermatitis in breast cancer patients. *J. Invest. Dermatol*. 2011;131:S90.
8. Hille-Betz U., Vaske B., Bremer M. et al. Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy: Risk-modifying factors. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(1):8-16. doi:10.1007/s00066-015-0899-y
9. Horgan J.H. Malignancy and dermatitis. *Br. Med. J*. 1970;4(5726):55. doi:10.1136/bmj.4.5726.55-b
10. Leventhal J., Young M.R. Radiation dermatitis: recognition, prevention, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(12):885-899.
11. Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. Putting evidence into practice. *Clin. J. Oncol. Nurs*. 2011;15(5):481-492. doi:10.1188/11.CJON.481-492
12. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 [published

- correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2012 Sep-Oct;62(5):348]. *CA Cancer J. Clin.* 2012;62(4):220–241. doi:10.3322/caac.21149
13. Von Essen C.F. Radiation tolerance of the skin. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969;8(4):311–330. doi:10.3109/02841866909134462
  14. Bourgeois J.F., Gourgou S., Kramar A., Lagarde J.M., Gall Y., Guillot B. Radiation-induced skin fibrosis after treatment of breast cancer: profilometric analysis. *Skin. Res. Technol.* 2003;9(1):39–42. doi:10.1034/j.1600-0846.2003.00357.x
  15. Agishev T.T., Topuzov E.E., Krasnozhan D.A. et al. Determination of oxygen perfusion in the area of radiation-induced fibrosis of the skin in patients with breast cancer and its role in pathogenesis of late radiation injury. *Exp/ Oncol.* 2018;40(3):235–238.
  16. Jaschke W., Schmuth M., Trianni A., Bartal G. Radiation-Induced Skin injuries to patients: what the interventional radiologist needs to know. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017;40(8):1131–1140. doi:10.1007/s00270-017-1674-5
  17. Geara F.B., Eid T., Zouain N. et al. Randomized, Prospective, Open-label phase III trial comparing mebo ointment with biafine cream for the management of acute dermatitis during radiotherapy for breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2018;41(12):1257–1262. doi:10.1097/COC.000000000000460
  18. Баяров Л.И. Радиобиология: Учебное пособие. Краснодар: КубГАУ, 2008. 331 с. [Bajurov L.I. Radiobiologija: uchebnoe posobie = Radiobiology: Textbook. Krasnodar: KubGAU, 2008. 331 p. (In Russ.)]
  19. Кижаяев Е.В. Хирургическое лечение лучевых язв, подвергшихся малигнизации. *Мед. радиология.* 1971;16(6):48–52. [Kizhaev E.V. Hirurgicheskoe lechenie lucheovyh jazv, podvergshihsjaja malignizacii = Surgical treatment of radiation ulcers that have undergone malignancy. *Med. radiologiya.* 1971;16(6):48–52. (In Russ.)]
  20. Лампсаков П.П. Случай канкроида кожи после продолжительного действия рентгеновых лучей. В сб.: Труды первого Всероссийского съезда по борьбе с раковыми заболеваниями. СПб., 1914. С. 135–137. [Lampsakov P.P. Sluchaj kankroi-da kozhi posle prodolzhitel'nogo dejstvija rentgenovyh luchej = A case of skin cancrioid after prolonged exposure to X-rays. In: Trudy pervogo Vserossijskogo s'ezda po bor'be s rakovymi zabolevanijami. SPb., 1914. P. 135–137. (In Russ.)]
  21. ICRP: International recommendations on radiological protection. Revised by the International Commission on Radiological Protection at the Sixth International Congress of Radiology. *Br. J. Radiol.* 1950; 24:46–53.
  22. Mettler F.A. and Upton A.C. Medical effects of ionizing radiation, 3rd ed. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009;30(2):e30. doi:10.3174/ajnr.A1289
  23. Goldschmidt H., Sherwin W.K. Reactions to ionizing radiation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980;3(6):551–579. doi:10.1016/s0190-9622(80)80067-3
  24. Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat. Rev. Immunol.* 2004;4(3):211–222. doi:10.1038/nri1310
  25. Ratliff C. Impaired skin integrity related to radiation therapy. *J. Enterostomal. Ther.* 1990;17(5):193–198.
  26. Trott K. and Kummermehr J. Radiation effects in skin. In: Scherer E., Streffer C., Trott K., eds. *Radiopathology of organs and tissues.* Springer-Verlag., 1991. P. 33–66.
  27. Huda W., Peters K.R. Radiation-induced temporary epilation after a neuroradiologically guided embolization procedure. *Radiology.* 1994;193(3):642–644. doi:10.1148/radiology.193.3.7972801
  28. Korinko A., Yurick A. Maintaining skin integrity during radiation therapy. *Am. J. Nurs.* 1997;97(2):40–44.
  29. Potten C.S. Radiation and skin. Taylor & Francis, 1985. P. 237.
  30. Prasad K.N. Handbook of radiobiology. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995. P. 153–160.
  31. Mendelsohn F.A., Divino C.M., Reis E.D., Kerstein M.D. Wound care after radiation therapy. *Adv. Skin Wound. Care.* 2002;15(5):216–224. doi:10.1097/00129334-200209000-00007
  32. Rosenthal L.S., Beck T.J., Williams J. et al. Acute radiation dermatitis following radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997;20(7):1834–1839. doi:10.1111/j.1540-8159.1997.tb03574.x
  33. Panizzon R.G. and Goldschmidt H. Radiation reactions and sequelae. In: Goldschmidt H., Panizzon R.G., eds. *Modern dermatologic radiation therapy.* New York: Springer-Verlag., 1991. P. 25–36. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9041-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9041-1_3)
  34. Hopewell J.W. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J. Radiat. Biol.* 1990;57(4):751–773. doi:10.1080/09553009014550911
  35. Task Group on Radiation Quality Effects in Radiological Protection, Committee 1 on Radiation Effects, International Commission on Radiological Protection. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w(R)). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP.* 2003;33(4):1–117. doi:10.1016/s0146-6453(03)00024-1
  36. Koenig T.R., Wolff D., Mettler F.A., Wagner L.K. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001;177(1):3–11. doi:10.2214/ajr.177.1.1770003
  37. Peter R.U. Cutaneous radiation syndrome in multi-organ failure. *BJR Suppl.* 2005;27:180–184.

38. Balter S., Hopewell J.W., Miller D.L. et al. Fluoroscopically guided interventional procedures: a review of radiation effects on patients' skin and hair. *Radiology*. 2010;254(2):326-341. doi:10.1148/radiol.2542082312
39. Turesson I., Notter G. The predictive value of skin telangiectasia for late radiation effects in different normal tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12(4):603-609. doi:10.1016/0360-3016(86)90069-6
40. International Commission on Radiological Protection. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. Oxford, England: Pergamon. 1992.
41. Van der Kogel A.J. Radiation response and tolerance of normal tissues. In: Gorden Steel G, editor. Basic clinical radiobiology. 3rd ed., Arnold Publisher, 2002. P. 33-34.
42. Lichtenstein D.A., Klapholz L., Vardy D.A. et al. Chronic radiodermatitis following cardiac catheterization. *Arch. Dermatol.* 1996;132(6):663-667.
43. Søvik E., Kløw N.E., Hellesnes J., Lykke J. Radiation-induced skin injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Case report. *Acta Radiol.* 1996;37(3 Pt 1):305-306. doi:10.1177/02841851960371P164
44. Peel D.M., Hopewell J.W., Wells J., Charles M.W. Nonstochastic effects of different energy beta emitters on pig skin. *Radiat. Res.* 1984;99(2):372-382.
45. Kim J.S., Rhim K.J., Jang W.S. et al.  $\beta$ -irradiation ( $^{166}\text{Ho}$  patch)-induced skin injury in mini-pigs: effects on NF- $\kappa$ B and COX-2 expression in the skin. *J. Vet. Sci.* 2015;16(1):1-9. doi:10.4142/jvs.2015.16.1.1
46. Archambeau J.O., Pezner R., Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31(5):1171-1185. doi:10.1016/0360-3016(94)00423-I
47. Bese N.S., Umay C., Yildirim S. et al. The effects of tamoxifen on radiation-induced pulmonary fibrosis in Wistar albino rats: results of an experimental study. *Breast*. 2006;15(3):456-460. doi:10.1016/j.breast.2005.04.016
48. Koc M. What is the impact of tamoxifen on radiation-induced fibrosis in patients receiving breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(36):5841-5845. doi:10.1200/JCO.2007.14.6910
49. Herold D.M., Hanlon A.L., Hanks G.E. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43(3):475-479. doi:10.1016/s0360-3016(98)00460-x
50. Wagner L.K., McNeese M.D., Marx M.V., Siegel E.L. Severe skin reactions from interventional fluoroscopy: case report and review of the literature. *Radiology*. 1999;213(3):773-776. doi:10.1148/radiology.213.3.r99dc16773
51. Vano E., Goicolea J., Galvan C. et al. Skin radiation injuries in patients following repeated coronary angioplasty procedures. *Br. J. Radiol.* 2001;74(887):1023-1031. doi:10.1259/bjr.74.887.741023
52. Mettler F.A. Jr., Koenig T.R., Wagner L.K., Kelsey C.A. Radiation injuries after fluoroscopic procedures. *Semin. Ultrasound. CT MR.* 2002;23(5):428-442. doi:10.1016/s0887-2171(02)90014-4
53. Archambeau J.O. Relative radiation sensitivity of the integumentary system: dose response of the epidermal, microvascular and dermal populations. In: Lett J., Altam K., eds. Advances in radiation biology, 1987. V. 12. San Diego: Academic press. P. 147-203.
54. Denham J.W., Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury- a complex 'wound'. *Radiother. Oncol.* 2002;63(2):129-145. doi:10.1016/s0167-8140(02)00060-9
55. Dutreix J. Human skin: early and late reactions in relation to dose and its time distribution. *Br. J. Radiol. Suppl.* 1986;19:22-28.
56. McCullough M.L. Sclerosing dermatoses. In: Farmer E.R., Hood AF, eds. Pathology of the skin, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 441-445. doi.org/10.2214/ajr.177.1.1770003
57. Merrick A., Errington F., Milward K. et al. Immunosuppressive effects of radiation on human dendritic cells: reduced IL-12 production on activation and impairment of naive T-cell priming. *Br. J. Cancer.* 2005;92(8):1450-1458. doi:10.1038/sj.bjc.6602518
58. Nikulin A.A. and Krylova E.A. Comparative evaluation of the treatment of radiation skin injuries with oxycort ointment and Peruvian balsam. *Farmakol. Toksikol.* 1980;43:97-100.
59. Merad M., Manz M.G., Karsunky H. et al. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions [published correction appears in Nat. Immunol. 2003 Jan;4(1):92]. *Nat. Immunol.* 2002;3(12):1135-1141. doi:10.1038/ni852
60. Takashima A., Bergstresser P.R. Cytokine-mediated communication by keratinocytes and Langerhans cells with dendritic epidermal T cells. *Semin. Immunol.* 1996;8(6):333-339. doi:10.1006/smim.1996.0044
61. Gottlöber P., Krähn G., Peter R.U. Das kutane Strahlensyndrom. Klinik, Diagnostik und Therapie [Cutaneous radiation syndrome: clinical features, diagnosis and therapy]. *Hautarzt.* 2000;51(8):567-574. doi:10.1007/s001050051173
62. Müller K., Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells. *Exp. Hematol.* 2007;35(4 Suppl 1):96-104. doi:10.1016/j.exphem.2007.01.017
63. Kalesnikoff J., Galli S.J. New developments in mast cell biology. *Nat. Immunol.* 2008;9(11):1215-1223. doi:10.1038/ni.f.216

64. Tripp C.S., Blomme E.A., Chinn K.S. et al. Epidermal COX-2 induction following ultraviolet irradiation: suggested mechanism for the role of COX-2 inhibition in photoprotection. *J. Invest. Dermatol.* 2003;121(4):853-861. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12495.x
65. Yeoh A.S., Bowen J.M., Gibson R.J., Keefe D.M. Nuclear factor kappaB (NFkappaB) and cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression in the irradiated colorectum is associated with subsequent histopathological changes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63(5):1295-1303. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.041
66. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin. Oncol. Nurs.* 2006;22(3):163-173. doi:10.1016/j.soncn.2006.04.004
67. Hopewell J.W. Mechanisms of the action of radiation on skin and underlying tissues. *Br. J. Radiol. Suppl.* 1986;19:39-47.
68. LeBoit P.E. Subacute radiation dermatitis: a histologic imitator of acute cutaneous graft-versus-host disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;20(2 Pt 1):236-241. doi:10.1016/s0190-9622(89)70028-1
69. Boncher J., Bergfeld W.F. Fluoroscopy-induced chronic radiation dermatitis: a report of two additional cases and a brief review of the literature. *J. Cutan. Pathol.* 2012;39(1):63-67. doi:10.1111/j.1600-0560.2011.01754.x
70. D'incan M., Roger H., Gabrillargues J. et al. Alopecie transitoire d'origine radique après embolisation artérielle cérébrale: 6 cas [Radiation-induced temporary hair loss after endovascular embolization of the cerebral arteries: six cases]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2002;129(5 Pt 1):703-706.
71. Stone M.S., Robson K.J., LeBoit P.E. Subacute radiation dermatitis from fluoroscopy during coronary artery stenting: evidence for cytotoxic lymphocyte mediated apoptosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;38(2 Pt 2):333-336. doi:10.1016/s0190-9622(98)70577-8
72. Lee J., Hoss D., Phillips T.J. Fluoroscopy-induced skin necrosis. *Arch. Dermatol.* 2003;139(2):140-142. doi:10.1001/archderm.139.2.140
73. Dandurand M., Huet P., Guillot B. Radiodermites secondaires aux explorations endovasculaires: 5 observations [Secondary radiodermatitis caused by endovascular explorations: 5 cases]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1999;126(5):413-417.
74. Frazier T.H., Richardson J.B., Fabré V.C., Callen J.P. Fluoroscopy-induced chronic radiation skin injury: a disease perhaps often overlooked. *Arch. Dermatol.* 2007;143(5):637-640. doi:10.1001/archderm.143.5.637
75. Jeskowiak A., Hubmer M., Prenner G., Maechler H. Radiation induced cutaneous ulcer on the back in a patient with congenital anomaly of the upper cava system. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;12(2):290-292. doi:10.1510/icvts.2010.247395
76. Malkinson F.D., Keane J.T. Radiobiology of the skin: review of some effects on epidermis and hair. *J. Invest. Dermatol.* 1981;77(1):133-138. doi:10.1111/1523-1747.ep12479347
77. Steinert M., Weiss M., Gottlöber P. et al. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49(3):417-423. doi:10.1067/s0190-9622(03)02088-7
78. Elias P.M., Feingold K.R. Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. *Arch. Dermatol.* 2001;137(8):1079-1081.
79. Borzuchowska A. Doświadczenia salmonelloza w warunkach napromieniowania [Experimental Salmonella infection under the effect of ionizing radiation]. *Rocz. Akad. Med. Im. Juliana Marchlewskiego Białymst.* 1979(24). P. 5-52
80. Altoparlak U., Koca O., Koca T. Incidence and risk factors of the secondary skin infections in patients with radiodermatitis. *Eurasian J. Med.* 2011;43(3):177-181. doi:10.5152/eajm.2011.34
81. ФКР ФМБА России. Диагностика, лечение местных лучевых поражений и их отдаленных последствий. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 62 с. [FKR FMBA Rossii. Diagnostika, lechenie mestnyh luchevyh porazhenij i ih otdaljonnyh posledstvij = Diagnosis, treatment of local radiation injuries and their longterm consequences. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. M., 2015. 62s. (In Russ.)]
82. Clairand I., Trompier F., Bottollier-Depois J.F., Gourmelon P. EX vivo ESR measurements associated with Monte Carlo calculations for accident dosimetry: application to the 2001 Georgian accident. *Radiat. Prot. Dosim.* 2006;119(1-4):500-505. doi:10.1093/rpd/nci516
83. Trompier F., Sadlo J., Michalik J. et al. EPR dosimetry for actual and suspected overexposures during radiotherapy treatments in Poland. *Radiat. Meas.* 2007;42:1025-1028. doi:10.1016/j.radmeas.2007.05.005
84. Jones I.M., Tucker J.D., Langlois R.G. et al. Evaluation of three somatic genetic biomarkers as indicators of low dose radiation effects in clean-up workers of the Chernobyl nuclear reactor accident. *Radiat. Prot. Dosim.* 2001;97(1):61-67. doi:10.1093/oxfordjournals.rpd.a006639
85. Ward J.F. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.* 1988;35:95-125. doi:10.1016/s0079-6603(08)60611-x

86. Belli M., Sapora O., Tabocchini M.A. Molecular targets in cellular response to ionizing radiation and implications in space radiation protection. *J. Radiat. Res.* 2002;43 Suppl:S13-S19. doi:10.1269/jrr.43.s13
87. Harper J.L., Franklin L.E., Jenrette J.M., Aguero E.G. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South. Med. J.* 2004;97(10):989-993. doi:10.1097/01.SMJ.0000140866.97278.87
88. Shack R.B., Lynch J.B. Radiation dermatitis. *Clin. Plast. Surg.* 1987;14(2):391-401.
89. Schmuth M., Wimmer M.A., Hofer S. et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br. J. Dermatol.* 2002;146(6):983-991. https://doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04751.x
90. Shukla P.N., Gairola M., Mohanti B.K., Rath G.K. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian. J. Cancer.* 2006;43(4):180-184. https://doi:10.4103/0019-509x.29424
91. Williams M.S., Burk M., Loprinzi C.L. et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;36(2):345-349. https://doi:10.1016/s0360-3016(96)00320-3
92. Liguori V., Guillemin C., Pesce G.F. et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1997;42(2):155-161. https://doi:10.1016/s0167-8140(96)01882-8
93. Graham P., Browne L., Capp A. et al. Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;58(1):241-246. https://doi:10.1016/s0360-3016(03)01431-7
94. Maddocks-Jennings W., Wilkinson J.M., Shillington D. Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2005;11(4):224-231. doi:10.1016/j.ctcp.2005.02.001
95. Wells M., Macmillan M., Raab G. et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother. Oncol.* 2004;73(2):153-162. doi:10.1016/j.radonc.2004.07.032
96. Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q. et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J. Invest. Dermatol.* 2003;120(3):456-464. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12053.x
97. Choi E.H., Brown B.E., Crumrine D. et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124(3):587-595. https://doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23589.x
98. Röper B., Kaisig D., Auer F., Mergen E., Molls M. Thêta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther. Onkol.* 2004;180(5):315-322. https://doi:10.1007/s00066-004-1174-9
99. Chiao T.B., Lee A.J. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2005;39(3):516-522. doi:10.1345/aph.1E186
100. Dirier A., Akmansu M., Bora H., Gurer M. The effect of vitamin E on acute skin reaction caused by radiotherapy. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007;32(5):571-573. https://doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02452.x
101. Delanian S., Balla-Mekias S., Lefaix J.L. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(10):3283-3290. https://doi:10.1200/JCO.1999.17.10.3283
102. Manzanas García A., López Carrizosa M.C., Vallejo Ocaña C. et al. Superoxidase dismutase (SOD) topical use in oncologic patients: treatment of acute cutaneous toxicity secondary to radiotherapy. *Clin. Transl. Oncol.* 2008;10(3):163-167. doi:10.1007/s12094-008-0174-0
103. Doctrow S.R., Huffman K., Marcus C.B. et al. Salen-manganese complexes: combined superoxide dismutase/catalase mimics with broad pharmacological efficacy. *Adv. Pharmacol.* 1997;38:247-269. https://doi:10.1016/s1054-3589(08)60987-4
104. Young C.N., Koepke J.I., Terlecky L.J. et al. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- $\alpha$ -activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease [published correction appears in *J Invest Dermatol.* 2009 Jul;129(7):1838. Boyd, Savoy L [corrected to Boyd Savoy, L]]. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128(11):2606-2614. https://doi:10.1038/jid.2008.122
105. Rosenthal R.A., Fish B., Hill R.P. et al. Salen Mn complexes mitigate radiation injury in normal tissues. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011;11(4):359-372. https://doi:10.2174/187152011795677490
106. Dunst J., Semlin S., Pigorsch S. et al. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. *Strahlenther. Onkol.* 2000;176(9):416-421. https://doi:10.1007/pl00002350
107. Okunieff P., Xu J., Hu D. et al. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65(3):890-898. https://doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.025

108. Dale P.S., Tamhankar C.P., George D., Daftary G.V. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S29-S34. <https://doi.org/10.1007/s002800170006>
109. Gujral M.S., Patnaik P.M., Kaul R. et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001;47. Suppl:S23-S28. <https://doi.org/10.1007/s002800170005>
110. Ryan J.L. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest. Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):985-993. doi:10.1038/jid.2011.411
111. Müller K., Meineke V. Radiation-induced mast cell mediators differentially modulate chemokine release from dermal fibroblasts. *J. Dermatol. Sci.* 2011;61(3):199-205. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.01.003>
112. Morgan K. Radiotherapy-induced skin reactions: prevention and cure. *Br. J. Nurs.* 2014;23(16):S24-S32. doi:10.12968/bjon.2014.23.Sup16.S24
113. Chan R.J., Larsen E., Chan P. Re-examining the evidence in radiation dermatitis management literature: an overview and a critical appraisal of systematic reviews. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84(3):e357-e362. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.009>
114. Chan R.J., Webster J., Chung B. et al. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2014;14:53. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-53>
115. Hindley A., Zain Z., Wood L. et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial [published correction appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Mar 15;91(4):882. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.001]. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;90(4):748-755. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.033>
116. De Langhe S., Mulliez T., Veldeman L. et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer.* 2014;14:711. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-711>
117. Radvansky L.J., Pace M.B., Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013;70(12):1025-1032. <https://doi.org/10.2146/ajhp120467>
118. Waghmare C.M. Radiation burn--from mechanism to management. *Burns.* 2013;39(2):212-219. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.09.012>
119. Wei K.C., Yang K.C., Mar G.Y. et al. STROBEb – Radiation Ulcer: An Overlooked Complication of Fluoroscopic Intervention: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(48):e2178. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002178>
120. Hamada N., Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J. Radiat. Res.* 2014;55(4):629-640. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru019>
121. National Center for Environmental Health (NCEH). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) NCI/PA/CN. Cutaneous radiation injury. Fact sheet for physicians. 2005.
122. Singh M., Alavi A., Wong R., Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2016;17(3):277-292. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0186-4>
123. Bey E., Prat M., Duhamel P. et al. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound, Repair. Regen.* 2010;18(1):50-58. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00562.x>
124. Wolbarst A.B., Wiley A.L. Jr., Nemhauser J.B. et al. Medical response to a major radiologic emergency: a primer for medical and public health practitioners. *Radiology.* 2010;254(3):660-677. doi:10.1148/radiol.09090330
125. Brown K.R., Rzcudlo E. Acute and chronic radiation injury [published correction appears in *J. Vasc. Surg.* 2012 Feb;55(2):627]. *J. Vasc. Surg.* 2011;53(1 Suppl):15S-21S. doi:10.1016/j.jvs.2010.06.175
126. Vano-Galvan S., Fernandez-Lizarbe E., Truchuelo M. et al. Dynamic skin changes of acute radiation dermatitis revealed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013;27(9):1143-1150. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04680.x
127. Glover D., Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. *Br. J. Nurs.* 2014;23(4):S28-S35. doi:10.12968/bjon.2014.23.Sup2.S28
128. Hu S.C., Hou M.F., Luo K.H. et al. Changes in biophysical properties of the skin following radiotherapy for breast cancer. *J. Dermatol.* 2014;41(12):1087-1094. doi:10.1111/1346-8138.12669
129. Zhang S., Wang W., Gu Q. et al. Protein and miRNA profiling of radiation-induced skin injury in rats: the protective role of peroxiredoxin-6 against ionizing radiation. *Free Radic. Biol. Med.* 2014;69:96-107. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.019>
130. Perez-Aso M., Mediero A., Low Y.C. et al. Adenosine A2A receptor plays an important role in radiation-induced dermal injury. *FASEB J.* 2016;30(1):457-465. <https://doi.org/10.1096/fj.15-280388>
131. Yu D., Li S., Wang S. et al. Development and characterization of VEGF165-Chitosan nanoparticles

- for the treatment of radiation-induced skin injury in rats. *Mar. Drugs*. 2016;14(10):182. <https://doi.org/10.3390/md14100182>
132. Wang Z., Chen Z., Jiang Z. et al. Cordycepin prevents radiation ulcer by inhibiting cell senescence via NRF2 and AMPK in rodents. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2538. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10386-8>
  133. Valinciute G., Weigel C., Veldwijk M.R. et al. BET-bromodomain inhibitors modulate epigenetic patterns at the diacylglycerol kinase alpha enhancer associated with radiation-induced fibrosis. *Radiother. O.* 2017;125(1):168-174. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.08.028>
  134. Kim J.H., Kolozsvary A.J., Jenrow K.A., Brown S.L. Mechanisms of radiation-induced skin injury and implications for future clinical trials. *Int. J. Radiat. Biol.* 2013;89(5):311-318. doi:10.3109/09553002.2013.765055
  135. Kim J.M., Yoo H., Kim J.Y. et al. Metformin Alleviates Radiation-Induced Skin Fibrosis via the Downregulation of FOXO3. *Cell. Physiol Biochem.* 2018;48(3):959-970. <https://doi.org/10.1159/000491964>
  136. Amber K.T., Shiman M.I., Badiavas E.V. The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integr. Cancer Ther.* 2014;13(1):38-45. <https://doi.org/10.1177/1534735413490235>
  137. Kumar R., Griffin M., Adigbli G. et al. Lipotransfer for radiation-induced skin fibrosis. *Br. J. Surg.* 2016;103(8):950-961. <https://doi.org/10.1002/bjs.10180>
  138. Qiu Y., Gao Y., Yu D. et al. Genome-wide analysis reveals zinc Transporter ZIP9 regulated by DNA methylation promotes radiation-induced skin fibrosis via the TGF- $\beta$  signaling pathway. *J. Invest. Dermatol.* 2020;140(1):94-102.e7. doi:10.1016/j.jid.2019.04.027
  139. Rajadhyaksha M., González S., Zavislan J.M. et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J. Invest. Dermatol.* 1999;113(3):293-303. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00690.x
  140. Pellacani G., Guitera P., Longo C. et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127(12):2759-2765. doi:10.1038/sj.jid.5700993
  141. Guitera P., Pellacani G., Longo C. et al. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(1):131-138. doi:10.1038/jid.2008.193
  142. Smesny S., Riemann S., Riehemann S. et al. Quantitative messung induzierter Hautrötungen durch optische reflexionsspektroskopie-methodik und klinische anwendung [Quantitative measurement of induced skin reddening using optical reflection spectroscopy--methodology and clinical application]. *Biomed. Tech. (Berl)*. 2001;46(10):280-286. doi:10.1515/bmte.2001.46.10.280
  143. Yohan D., Kim A., Korpela E. et al. Quantitative monitoring of radiation induced skin toxicities in nude mice using optical biomarkers measured from diffuse optical reflectance spectroscopy. *Biomed. Opt. Express*. 2014;5(5):1309-1320. doi:10.1364/BOE.5.001309
  144. Amelink A., van der Ploeg, van den Heuvel A., de Wolf W.J. et al. Monitoring PDT by means of superficial reflectance spectroscopy. *J. Photochem. Photobiol. B*. 2005;79(3):243-251. doi:10.1016/j.jphotobiol.2005.01.006
  145. Evers D.J., Hendriks B., Lucassen G., Ruers T. Optical spectroscopy: current advances and future applications in cancer diagnostics and therapy. *Future Oncol.* 2012;8(3):307-320. doi:10.2217/fon.12.15
  146. Kushner J. 4th, Kim D., So P.T. et al. Dual-channel two-photon microscopy study of transdermal transport in skin treated with low-frequency ultrasound and a chemical enhancer. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127(12):2832-2846. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700908>
  147. Kabashima K., Egawa G. Intravital multiphoton imaging of cutaneous immune responses. *J. Invest. Dermatol.* 2014;134(11):2680-2684. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.225>
  148. Paoli J., Smedh M., Wennberg A.M., Ericson M.B. Multiphoton laser scanning microscopy on non-melanoma skin cancer: morphologic features for future non-invasive diagnostics. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128(5):1248-1255. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701139>
  149. Dimitrow E., Ziemer M., Koehler M.J. et al. Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(7):1752-1758. doi:10.1038/jid.2008.439
  150. Jang W.H., Shim S., Wang T. et al. In vivo characterization of early-stage radiation skin injury in a mouse model by two-photon microscopy. *Sci. Rep.* 2016;6:19216. <https://doi.org/10.1038/srep19216>
  151. MASCC 2013 Abstracts. *Support Care Cancer*. 2013; 21(Suppl 1):1-301.
  152. Shin S., Jang B.H., Suh H.S. et al. Effectiveness, safety, and economic evaluation of topical application of a herbal ointment, Jaungo, for radiation dermatitis after breast conserving surgery in patients with breast cancer (GREEN study): Study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15174. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015174>
  153. Diggelmann K.V., Zytkevicz A.E., Tuaine J.M. et al. Mepilex Lite dressings for the

- management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br. J. Radiol.* 2010;83(995):971-978.  
https://doi:10.1259/bjr/62011713
154. Anscher M.S. Targeting the TGF-beta1 pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy. *Oncologist.* 2010;15(4):350-359.  
https://doi:10.1634/theoncologist.2009-S101
155. Lee J.W., Tutela J.P., Zoumalan R.A. et al. Inhibition of Smad3 expression in radiation-induced fibrosis using a novel method for topical transcutaneous gene therapy. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010;136(7):714-719.  
https://doi:10.1001/archoto.2010.107
156. Cummings R.J., Mitra S., Foster T.H., Lord E.M. Migration of skin dendritic cells in response to ionizing radiation exposure. *Radiat. Res.* 2009;171(6):687-697.  
https://doi:10.1667/RR1600.1
157. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C. et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science.* 2008;320(5873):226-230.  
https://doi:10.1126/science.1154986
158. Gudkov A.V., Komarova E.A. Radioprotection: smart games with death. *J. Clin. Invest.* 2010;120(7):2270-2273.  
https://doi:10.1172/JCI43794
159. Lee J., Jang H., Park S. et al. Platelet-rich plasma activates AKT signaling to promote wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury. *J. Transl Med.* 2019;17(1):295.  
doi:10.1186/s12967-019-2044-7
160. Miller E.D., Song F., Smith J.D. et al. Plasma-based biomaterials for the treatment of cutaneous radiation injury. *Wound. Repair. Regen.* 2019;27(2):139-149.  
https://doi:10.1111/wrr.12691
161. Gerber S.A., Cummings R.J., Judge J.L. et al. Interleukin-12 preserves the cutaneous physical and immunological barrier after radiation exposure. *Radiat. Res.* 2015;183(1):72-81.  
doi:10.1667/RR13802.1
162. Kurow O., Frey B., Schuster L. et al. Full Length Interleukin 33 Aggravates Radiation-Induced Skin Reaction. *Front. Immunol.* 2017;8:722.  
https://doi:10.3389/fimmu.2017.00722
163. Gu Q., Feng T., Cao H. et al. HIV-TAT mediated protein transduction of Cu/Zn-superoxide dismutase-1 (SOD1) protects skin cells from ionizing radiation. *Radiat. Oncol.* 2013;8:253.  
https://doi:10.1186/1748-717X-8-253
164. Yücel S., Şahin B., Güral Z. et al. Impact of Superoxide Dismutase-Gliadin on Radiation-induced Fibrosis: An Experimental Study. *In Vivo.* 2016;30(4):451-456.
165. Doctrow S.R., Lopez A., Schock A.M. et al. A synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-207 mitigates radiation dermatitis and promotes wound healing in irradiated rat skin [published correction appears in *J Invest Dermatol.* 2013 Jun;133(6):1691]. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(4):1088-1096.  
https://doi:10.1038/jid.2012.410
166. Otterson M.F., Nie L., Schmidt J.L. et al. EUK-207 protects human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC) against irradiation-induced apoptosis through the Bcl2 pathway. *Life Sci.* 2012;91(15-16):771-782.  
https://doi:10.1016/j.lfs.2012.08.018.
167. Raber J., Davis M.J., Pfankuch T. et al. Mitigating effect of EUK-207 on radiation-induced cognitive impairments. *Behav. Brain. Res.* 2017;320:457-463.  
https://doi:10.1016/j.bbr.2016.10.038
168. Jeong M.H., Park Y.S., Jeong D.H. et al. In vitro evaluation of Cordyceps militaris as a potential radioprotective agent. *Int. J. Mol. Med.* 2014;34(5):1349-1357.  
https://doi:10.3892/ijmm.2014.1901
169. Watanabe S., Fujita M., Ishihara M. et al. Protective effect of inhalation of hydrogen gas on radiation-induced dermatitis and skin injury in rats. *J. Radiat. Res.* 2014;55(6):1107-1113.  
https://doi:10.1093/jrr/rru067
170. Borab Z., Mirmanesh M.D., Gantz M. et al. Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced skin necrosis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2017;70(4):529-538.  
https://doi:10.1016/j.bjps.2016.11.024
171. Rác E., Prens E.P. Phototherapy of psoriasis, a chronic inflammatory skin disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;996:287-294.  
https://doi:10.1007/978-3-319-56017-5\_24
172. Ortiz-Salvador J.M., Pérez-Ferriols A. Phototherapy in atopic dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;996:279-286.  
https://doi:10.1007/978-3-319-56017-5\_23
173. Patrizi A., Raone B., Ravaioli G.M. Safety and efficacy of phototherapy in the management of eczema. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;996:319-331.  
https://doi:10.1007/978-3-319-56017-5\_27
174. Zhang P., Wu M.X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med. Sci.* 2018;33(1):173-180.  
doi:10.1007/s10103-017-2360-1
175. Kim W.S., Park B.S., Sung J.H. The wound-healing and antioxidant effects of adipose-derived stem cells. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009;9(7):879-887.  
https://doi:10.1517/14712590903039684
176. Akita S., Yoshimoto H., Ohtsuru A. et al. Autologous adipose-derived regenerative cells are effective for chronic intractable radiation injuries. *Radiat. Prot. Dosim.* 2012;151(4):656-660.  
https://doi:10.1093/rpd/ncs176
177. Akita S. Treatment of Radiation Injury. *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(1):1-11.  
doi:10.1089/wound.2012.0403
178. Xiao Y., Mo W., Jia H. et al. Ionizing radiation induces cutaneous lipid remodeling and skin adipocytes

- confer protection against radiation-induced skin injury. *J. Dermatol. Sci.* 2020;97(2):152-160. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.01.009>
179. Zhang Y., Zhang S., Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1025-1031. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1622-5>
180. Zhang X., Li H., Li Q. et al. Application of red light phototherapy in the treatment of radioactive dermatitis in patients with head and neck cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2018;16(1):222. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1522-3>
181. Liao X., Xie G.H., Liu H.W. et al. Helium-neon laser irradiation promotes the proliferation and migration of human epidermal stem cells in vitro: proposed mechanism for enhanced wound re-epithelialization. *Photomed. Laser Surg.* 2014;32(4):219-225. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3667>
182. Kara N., Selamet H., Benkli Y.A et al. Laser therapy induces increased viability and proliferation in isolated fibroblast cells. *Wounds.* 2020;32(3):69-73.
183. Sousa R.G., Batista Kde N. Laser therapy in wound healing associated with diabetes mellitus Review. *An. Bras. Dermatol.* 2016;91(4):489-493. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163778>
184. Eissa M., Salih W.H.M. The influence of low-intensity He-Ne laser on the wound healing in diabetic rats. *Lasers Med. Sci.* 2017;32(6):1261-1267. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2230-x>
185. Popov A.L., Shcherbakov A.B., Zholobak N.M. et al. Cerium dioxide nanoparticles as third-generation enzymes (Nanozymes). *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics.* 2017;8(6):760-781.
186. Zal Z., Ghasemi A., Azizi S. et al. Radioprotective effect of cerium oxide nanoparticles against genotoxicity induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Curr. Radiopharm.* 2018;11(2):109-115. <https://doi.org/10.2174/1874471011666180528095203>
187. Xu P.T., Maidment B.W. 3rd., Antonic V. et al. Cerium oxide nanoparticles: A potential medical countermeasure to mitigate radiation-induced lung injury in CBA/J Mice. *Radiat. Res.* 2016;185(5):516-526. doi:10.1667/RR14261.1
188. Popova N.R., Shekunova T.O., Popov A.L. et al. Cerium oxide nanoparticles provide radioprotective effects upon X-ray irradiation by modulation of gene expression. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics.* 2019;10(5):564-572.
189. Wason M.S., Lu H., Yu L. et al. Cerium oxide nanoparticles sensitize pancreatic cancer to radiation therapy through oxidative activation of the JNK apoptotic pathway. *Cancers (Basel).* 2018;10(9):303. <https://doi.org/10.3390/cancers10090303>
190. Popova N.R., Andreeva V.V., Khohlov N.V. et al. Fabrication of CeO<sub>2</sub> nanoparticles embedded in polysaccharide hydrogel and their application in skin wound healing. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics.* 2020;11(1):99-109.
191. Popov A.L., Khohlov N.V., Popova N.R. et al. Composite cerium oxide nanoparticles - containing polysaccharide hydrogel as effective agent for burn wound healing. *KEM.* 2021;899:493-505.
192. Moradi A., Kheirollahkhani Y., Fatahi P. et al. An improvement in acute wound healing in mice by the combined application of photobiomodulation and curcumin-loaded iron particles. *Lasers Med. Sci.* 2019;34(4):779-791. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2664-9>
193. Talakesh T., Tabatabaee N., Atoof F. et al. Effect of nano-curcumin on radiotherapy-induced skin reaction in breast cancer patients: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Radiopharm.* 2022;15(4):332-340. <https://doi.org/10.2174/1874471015666220623104316>
194. Schmidt F.M.Q., González C.V.S., Mattar R.C. et al. Topical cream containing nanoparticles with vitamin E to prevent radiodermatitis in women with breast cancer: a clinical trial protocol. *J. Wound Care.* 2020;29(LatAm sup 1):18-26. [https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.LatAm\\_sup\\_1.18.eng](https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.LatAm_sup_1.18.eng)
195. Tavakoli S. Klar A.S. Advanced hydrogels as wound dressings. *Biomolecules.* 2020;10(8):1169. <https://doi.org/10.3390/biom10081169>
196. Pignol J.P., Olivotto I., Rakovitch E. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(13):2085-2092. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2488>
197. Freedman G.M., Li T., Nicolaou N. et al. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;74(3):689-694. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.071>
198. Zlobinskaya O., Girst S., Greubel C. et al. Reduced side effects by proton microchannel radiotherapy: study in a human skin model. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52(1):123-133. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0450-9>

## **Radiation Dermatitis: The Development of the Problem**

© 2024 г. S. S. Sorokina<sup>1, \*</sup>, E. E. Karmanova<sup>1</sup>, V. A. Anikina<sup>1</sup>, N. R. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

*\*e-mail: sorokinasvetlana.iteb@gmail.com*

According to the clinical assessment, 85–95% of patients undergoing standard radiation therapy develop such a side effect of radiation dermatitis (RD). Currently, the study of the problem of RD moves away from the classification of the main symptoms towards the development of high-tech methods of diagnosis and treatment, which are associated with the use of bioactive substances of different nature, targeted and cellular therapy, and also nanotechnology. However, there is currently no worldwide standard treatment for RD. This review presents a retrospective of the formation and development of this problem, the current state and possible ways of further development of studies.

**Keywords:** radiation dermatitis, radiation burn, skin toxicity, gamma and hadron radiation therapy