

УДК 611.313.018.7:599.323.4
DOI: 10.56871/RBR.2025.36.39.003

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОГО МОРФОГЕНА ГИДРЫ И ЦИКЛОФОСФАНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭПИТЕЛИЯ ПИЩЕВОДА МЫШЕЙ

© Виолетта Валерьевна Кулаева¹, Елена Анатольевна Исеева¹, Ирина Валерьевна Леонтьева¹, Наталья Рафаиловна Карелина², Линард Юрьевич Артюх³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195272, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72А, Российская Федерация

³ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Контактная информация: Ирина Валерьевна Леонтьева — к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

Для цитирования: Кулаева В.В., Исеева Е.А., Леонтьева И.В., Карелина Н.Р., Артюх Л.Ю. Влияние пептидного морфогена гидры и циклофосфана на морфометрические и гистохимические параметры эпителия пищевода мышей. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):31–37. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.36.39.003>

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 06.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Эзофагиты различной этиологии, метаплазия (болезнь Барретта) и рак представляют серьезную проблему на современном этапе развития медицины. Понимание регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия пищевода критически важно для разработки эффективных терапевтических стратегий. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ воздействия пептидного морфогена гидры и цитостатического препарата циклофосфана на морфометрические и гистохимические параметры эпителия пищевода у мышей, с особым вниманием к изменениям тканевой организации, характеризующимся как гетероморфия. Впервые представлен комплексный подход, объединяющий морфометрические, гистохимические и иммуногистохимические методы для оценки влияния этих препаратов на пролиферацию и метаболизм эпителиальных клеток. **Материалы и методы.** В эксперименте использовали 45 белых беспородных мышей. Группам животных вводили внутривенно пептидный морфоген гидры (ПМГ) (100 мкг/кг) или циклофосфана (ЦФ) (400 мг/кг) в течение 5 дней, контрольная группа, получала физиологический раствор. Гистологический анализ, морфометрия, гистохимия (активность НАДН-диафоразы и сукцинатдегидрогеназы) и иммуногистохимия (выявление ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA) проводились через 24 часа после последней инъекции. **Результаты** показали, что пептидный морфоген гидры индуцирует гиперплазию эпителия, преимущественно за счет шиповатого слоя, и повышает активность НАДН-диафоразы и сукцинатдегидрогеназы, а также пролиферативный индекс. Циклофосфан вызывает гиперкератоз, нарушение дифференцировки и снижение активности ферментов с парадоксальным начальным увеличением, а затем снижением пролиферативной активности. **Выводы.** Пептидный морфоген гидры и циклофосфан вызывают противоположные изменения в эпителии пищевода, усиливая его гетероморфию. Полученные данные важны для понимания патогенеза осложнений химиотерапии и разработки новых стратегий лечения заболеваний пищевода.

Ключевые слова: эпителий пищевода, гетероморфия, циклофосфан, пептидный морфоген гидры

DOI: 10.56871/RBR.2025.36.39.003

MORPHOMETRIC AND HISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE ESOPHAGEAL EPITHELIUM AFTER ADMINISTRATION OF MORPHOGEN AND CYTOSTATIC DRUG

© Violetta V. Kulaeva¹, Yelena A. Iseeva¹, Irina V. Leontieva, Natalia R. Karelina², Linard Yu. Artyukh³

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

² Saint Petersburg Medical and Social Institute. 72 lit. A Kondratievsky ave., Saint Petersburg 195271 Russian Federation

³ City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Irina V. Leontieva— Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

For citation: Kulaeva VV, Iseeva YeA, Leontieva IV, Karelina NR, Artyukh LYu. Morphometric and histochemical characteristics of the esophageal epithelium after administration of morphogen and cytostatic drug. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):31–37. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.36.39.003>

Received: 03.02.2025

Revised: 06.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Esophagitis of various etiologies, metaplasia (Barrett's disease) and cancer are a serious problem at the current stage of medical development. Understanding the regulation of esophageal epithelial proliferation and differentiation is crucial for developing effective therapeutic strategies. **The aim of the study** was to conduct a comparative analysis of the effects of the peptide morphogen hydra and the cytostatic drug cyclophosphamide on the morphometric and histochemical parameters of the esophageal epithelium in mice, with special attention to changes in tissue organization characterized as heteromorphism. For the first time, a comprehensive approach combining morphometric, histochemical, and immunohistochemical methods is presented to assess the effect of these drugs on epithelial cell proliferation and metabolism. **Materials and methods.** 45 white mongrel mice were used in the experiment. Groups of animals were injected intraperitoneally with the peptide morphogen hydra (PMG) (100 mcg/kg) or cyclophosphamide (CF) (400 mg/kg) for 5 days, the control group received saline solution. Histological analysis, morphometry, histochemistry (NADH-diaphorase and succinate dehydrogenase activity), and immunohistochemistry (detection of nuclear antigen of proliferating PCNA cells) were performed 24 hours after the last injection. **The results** showed that the peptide morphogen of hydra induces epithelial hyperplasia, mainly due to the spiny layer, and increases the activity of NADH-diaphorase and succinate dehydrogenase, as well as the proliferative index. Cyclophosphamide causes hyperkeratosis, impaired differentiation, and decreased enzyme activity, with a paradoxical initial increase and then decrease in proliferative activity. **Conclusions.** The peptide morphogen of hydra and cyclophosphamide cause opposite changes in the epithelium of the esophagus, enhancing its heteromorphism. The data obtained are important for understanding the pathogenesis of chemotherapy complications and developing new strategies for the treatment of esophageal diseases.

Keywords: esophageal epithelium, heteromorphy, cyclophosphamide, morphogen



ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пищевода, включая эзофагиты различной этиологии, метаплазию (болезнь Барретта) и рак, представляют серьезную медицинскую проблему [7, 9, 14]. Понимание регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия пищевода критически важно для разработки эффективных терапевтических стратегий [10, 11, 15]. В настоящем исследовании мы сравнили влияние на эпителий пищевода двух агентов с противоположными механизмами действия: пептидный морфоген гидры (ПМГ), известный своими регенеративными свойствами, и циклофосфан (ЦФ), цитостатический препарат, широко используемый в онкологии. Гипотеза исследования заключалась в том, что эти агенты вызовут противоположные изменения в морфометрии и гистохимических показателях эпителия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — провести сравнительное экспериментальное изучение изменений гистологического строения эпителия слизистой оболочки пищевода, его пролиферативной и метаболической активности под влиянием цитостатика и морфогена с учетом гетероморфии этой ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на 45 взрослых беспородных белых мышах-самцах (23–25 г), случайным образом распределенных в три группы по 15 животных в каждой: контрольная (внутрибрюшинное введение физиологического раствора NaCl), группа ПМГ (внутрибрюшинное введение ПМГ в дозе 100 мкг/кг массы тела), группа ЦФ (внутрибрюшинное введение ЦФ, ЛЭНС-Фарм, Россия, 400 мг/кг массы тела). Ежедневное внутрибрюшинное введение препаратов осуществлялось в течение 5 дней. Через 24 часа после последней инъекции животных эвтаназировали [2]. Образцы пищевода фиксировали в жидкости Карнуа, готовили гистологические срезы и проводили окрашивание гематоксилином–эозином. Морфометрический анализ (толщина эпителиального пласта и его слоев) проводили с помощью окулярного микрометра ($\times 280$). Пролиферативную активность оценивали путем подсчета митозов в базальном слое (≥ 3000 клеток на животное, $\times 900$). Активность НАДН-диафоразы (НАДН-д) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли гистохимически на криостатных срезах (тетразолиевый метод) с количественной оценкой на спектрофотометре ($\times 280$, $\lambda = 545$ нм) [6]. Иммуногистохимическое выявление ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA (DAKO A/S, Дания, разведение 1:100) проводили на парафиновых срезах. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента (Statistica for Windows v.6.0). Значимость различий принималась при $p < 0,05$. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных

животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода демонстрировал типичную архитектуру: четкую стратификацию на базальный, шиповатый, зернистый и роговой слои, а также характерную вертикальную клеточную поляризацию. Базальные клетки обладали кубической или низкопризматической формой, базофильной цитоплазмой и приблизительно равным соотношением эу- и гетерохроматина в ядрах. Митотическая активность была преимущественно локализована в базальном слое, проявляясь в виде отдельных очагов. Шиповатый слой формировался из 2–4 рядов полигональных клеток с преобладанием эухроматина в ядрах и интенсивной базофилии цитоплазмы. Зернистый слой состоял из 1–2 рядов уплотненных клеток с выраженным гетерохроматином в ядрах и большим количеством базофильных кератогиалиновых гранул в цитоплазме. Роговой слой был представлен плотно упакованными роговыми чешуйками с оксифильной цитоплазмой.

Группа пептидный морфоген гидры

Гистологическое исследование. В группе животных, получавших ПМГ, общее строение эпителия пищевода сохранялось, однако наблюдалась статистически значимая гиперплазия ($p < 0,001$), преимущественно за счет увеличения толщины шиповатого слоя. Морфология клеток в различных слоях, включая размеры ядер и распределение хроматина, визуально не отличалась от контрольной группы. При этом было отмечено увеличение числа митозов в базальном слое.

Морфометрическое исследование. Количественный морфометрический анализ показал увеличение общей толщины эпителиального пласта в 1,4 раза ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Это увеличение в основном обусловлено ростом толщины шиповатого слоя (в 1,7 раза, $p < 0,001$) и, в меньшей степени, базального (в 1,3 раза, ($p < 0,05$)). Толщина рогового слоя статистически значимо не отличалась от контроля. Митотическая активность в базальном слое возросла в 1,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (рис. 1). Пролиферативный индекс также продемонстрировал достоверное повышение ($p < 0,05$).

Гистохимическое исследование. В контрольной группе активность НАДН-д регистрировалась во всех слоях эпителия, за исключением рогового, с равномерным распределением продукта реакции в цитоплазме клеток. Активность фермента была выше в базальном слое, чем в шиповатом. Введение ПМГ не изменило характер локализации ферментативной активности, однако визуально наблюдалось усиление реакции в базальном и шиповатом слоях. В роговом и зернистом слоях значимых изменений не выявлено. Количественная оценка

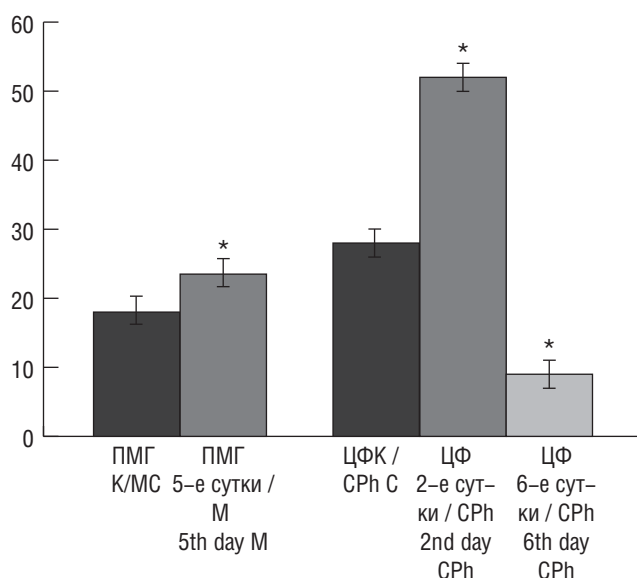


Рис. 1. Митотическая активность в базальном слое эпителия пищевода при введении пептидного морфогена гидры (ПМГ) и циклофосфана (ЦФ). По оси ординат: митотическая активность (в %). По оси абсцисс здесь и на рис. 2 — значения показателя: К — контрольная группа, 2, 5, 6 — сутки эксперимента. * Отличие от контроля значимо ($p < 0,05$)

Fig. 1. Mitotic activity in the basal layer of the esophageal epithelium after administration of morphogen (M) and cyclophosphamide (CPh). Ordinate axis: mitotic activity (in %). Abscissa axis here and in Figs. 2 — index values: C — control group, 2, 5, 6 — days of the experiment. * Difference from control is significant ($p < 0,05$)

показала 1,6-кратное увеличение активности НАДН-д в базальном и 1,3-кратное — в шиповатом слое ($p < 0,01$) (рис. 2). Активность СДГ также достоверно повысилась ($p < 0,01$) — в 1,4 раза в базальном и в 1,5 раза в шиповатом слое.

Группа циклофосфана

Гистологическое исследование. Кратковременное воздействие высоких доз ЦФ привело к существенному утолщению эпителиального пласта уже ко вторым суткам эксперимента, сопровождающемуся неравномерным утолщением и рыхлостью рогового слоя. Общее утолщение эпителия было статистически значимым ($p < 0,001$) и в первую очередь обусловлено гиперкератозом. Отмечались нарушения стратификации и дифференцировки эпителиоцитов, с явлениями дискератоза. Наблюдался измененный рельеф эпителиальной поверхности и интерстициальный отек. Базальные клетки располагались беспорядочно, формируя многорядный слой с вариабельностью базофилии цитоплазмы. В шиповатом слое наблюдалось увеличение числа клеточных рядов и объема цитоплазмы эпителиоцитов. В клетках зернистого слоя увеличились размеры кератогиалиновых гранул.

Морфометрическое исследование. Максимальное увеличение толщины эпителиального пласта (в 1,7 раза) и толщины рогового слоя (в 2,3 раза) (рис. 1) было зафиксировано на 6-е сутки эксперимента. Митотическая активность после первой инъекции ЦФ возросла в 3 раза, однако к 8-м суткам снизилась в 1,3 раза относительно контроля (рис. 1). Пролиферативный индекс показал парадоксальную динамику: начальное повышение сменилось значительным снижением к концу эксперимента ($p < 0,05$).

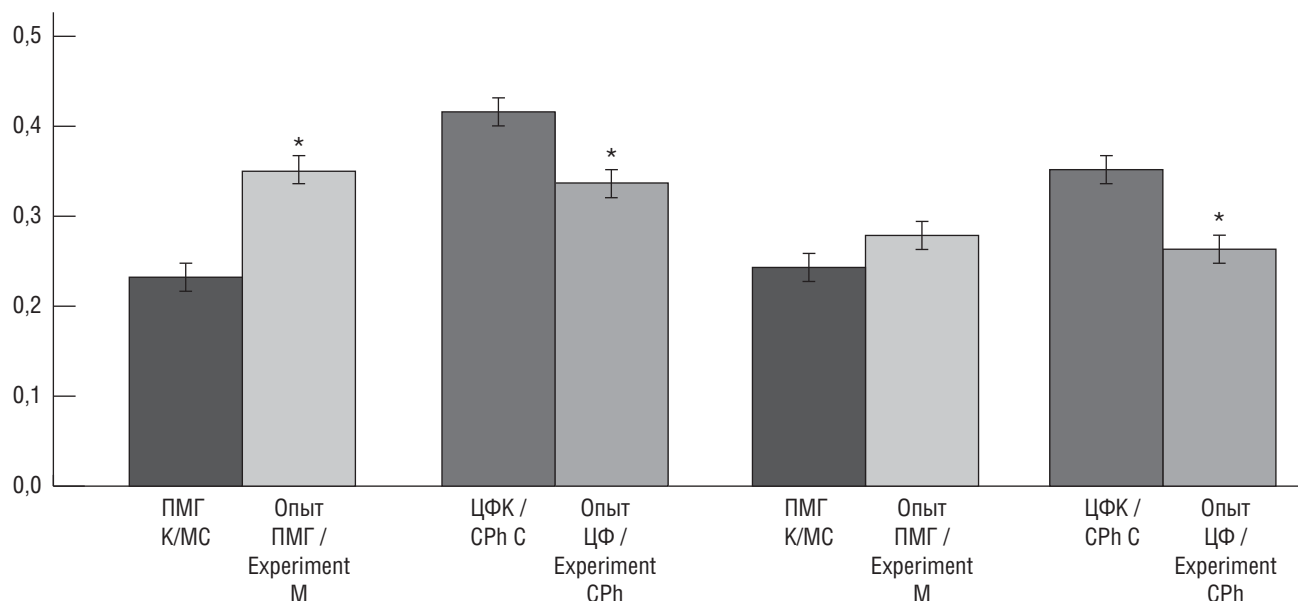


Рис. 2. Активность НАДН-диафоразы в базальном (I) и шиповатом (II) слоях эпителия пищевода при введении пептидного морфогена гидры (ПМГ) и циклофосфана (ЦФ). По оси ординат: активность фермента (отн. ед.)

Fig. 2. Activity of NADH diaphorase in the basal (I) and spinous (II) layers of the esophageal epithelium after administration of morphogen (M) and cyclophosphamide (CPh). Ordinate axis: enzyme activity (relative units)

Гистохимическое исследование. Активность НАДН-д оставалась относительно стабильной в начале эксперимента, однако к 6-м суткам снизилась в 1,2 раза в базальном и шиповатом слоях ($p < 0,01$) (рис. 2). Аналогично, активность СДГ в цитоплазме шиповатых клеток уменьшилась в среднем в 1,5 раза ($p < 0,01$), что коррелирует с угнетением митохондриальной активности под влиянием ЦФ. **Иммуногистохимическое исследование.** Выявление PCNA показало первоначальное снижение количества PCNA-положительных клеток на 27% относительно контроля с последующим увеличением на 23% в базальном и на 99% в шиповатом слое на 6-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты демонстрируют антагонистическое влияние ПМГ и ЦФ на эпителий пищевода. Поскольку ПМГ относится к классу регуляторных нейропептидов [1, 13], можно предположить, что, подобно другим представителям этого класса, он является одним из элементов сложной нейропептидной регуляторной системы, которая контролирует различные функции клеток эпителия пищевода, — пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность. Данное исследование подтверждает, что ПМГ индуцирует стимуляцию пролиферации и метаболизма, приводя к гиперплазии преимущественно в шиповатом слое.

Увеличение активности НАДН-д в эпителии пищевода после введения ПМГ и раннее выявленное стимулирующее влияние ПМГ на активность СДГ [3] соответствует усилению окислительного метаболизма ткани.

В целом гистологические, морфометрические и количественные гистохимические данные дают основание говорить о стимулирующем влиянии ПМГ на эпителий пищевода, которое проявляется усилением его пролиферации, общим утолщением, увеличением пула дифференцирующихся клеток и метаболической активацией.

При кратковременном введении высоких доз ЦФ в эпителии слизистой оболочки пищевода наблюдаются выраженные нарушения процессов дифференцировки и кератинизации: утолщение эпителиального пласта, особенно ярко выраженное в роговом слое, гиперкератоз, нарушение вертикальной анизоморфии и цитоархитектоники, такие как многорядное расположение клеток базального слоя, увеличение количества рядов эпителиоцитов в шиповатом слое, появление клеток с атипичными ядрами, увеличение размеров кератогиалиновых гранул в эпителиоцитах зернистого слоя, разрыхление рогового слоя и его распад на комплексы чешуек, расширение межклеточных промежутков и интерстициальный отек. Аналогичные изменения описаны при различных формах эзофагитов, а также в очагах дисплазии эпителия пищевода [11, 15]. Морфологические изменения сопровождаются снижением активности митохондриальных ферментов НАДН-д и СДГ, что согласуется со сведениями об угнетении цитостатиками активности митохондриальных ферментов и повреждающим действием ЦФ на митохондрии [3–5].

Поскольку ЦФ является цитостатиком, можно было предполагать, что его введение будет ингибировать клеточную пролиферацию, однако после 1-й инъекции мы, напротив, наблюдали резкое возрастание митотической активности, что, вероятно, может объясняться синхронным завершением митозов клетками, уже вступившими в G1-период до введения ЦФ. Возможно, это явилось и следствием длительной задержки эпителиоцитов в S-фазе, связанной с алкилирующим действием ЦФ, а также процессами репарации поврежденной цитостатиком ДНК. Этим можно объяснить и уменьшение доли PCNA+ клеток в этот период, поскольку PCNA маркирует клетки в ранней S-фазе, а также является маркером неопластической трансформации эпителия пищевода [12]. Снижение МА сопровождается повреждением ДНК эпителиоцитов. ЦФ оказывает цитотоксическое воздействие, характеризующееся гиперкератозом, нарушением дифференцировки и снижением метаболической активности [8], вероятно, вследствие митохондриальной дисфункции. Бифазное изменение пролиферативного ответа на ЦФ может быть связано с синхронизацией клеточного цикла и последующей гибелью клеток.

Полученные результаты подтверждают противоположное влияние ПМГ и ЦФ на эпителий пищевода. ПМГ стимулирует пролиферацию и метаболизм эпителиоцитов, приводя к гиперплазии, преимущественно в шиповатом слое. Этот эффект согласуется с данными о регенеративных свойствах ПМГ. Напротив, ЦФ вызывает цитотоксическое действие, сопровождающееся гиперкератозом, нарушением дифференцировки и подавлением метаболической активности, что, вероятно, связано с митохондриальной дисфункцией. Начальное увеличение пролиферативного индекса в группе ЦФ может быть связано с синхронизацией клеточного цикла и последующей гибелью клеток.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют о противоположном влиянии ПМГ и ЦФ на морфофункциональные характеристики эпителия пищевода: ПМГ стимулирует регенерацию, в то время как ЦФ вызывает повреждение.

2. Воздействие ПМГ и ЦФ приводит к выраженному усилению гетероморфии эпителия пищевода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

Эксперименты с животными. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Experiments with animals. The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local Ethics Committee.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозек А.А., Бурмистров М.В. Аденокарцинома пищевода. Обзор литературы. Состояние проблемы к началу XXI века: клиника, диагностика, лечение. Поволжский онкологический вестник. 2020;11(3):32–53.
2. Biswas S., Quante M., Leedham S., Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Archiv.* 2018;472:43–54. DOI: 10.1007/s00428-018-2317-1.
3. Lalla R., Bowen J. Mucositis (oral and gastrointestinal). The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Springer; 2018:409–420. DOI: 10.1002/cncr.33100.
4. Blijlevens N.V., Land B., Donnelly J.P. et al. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Supportive Care in Cancer.* 2004;12(4):227–233. DOI: 10.1007/s00520-003-0572-3.
5. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. et al. The pathogenesis of mucositis: update perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer.* 2019;27:4023–4033. DOI: 10.1007/s00520-019-04893-z.
6. Van Sebillie Y., Stansborough R., Wardill H. et al. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Current Oncology Reports.* 2015;7:50. DOI: 10.1007/s11912-015-0474-9.
7. Звартау Э.Э. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб.: СПбГМУ; 2003.
8. Лойда З., Госсрай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. М.: Мир; 1982.

9. Ашмарин И.П., Обухова Н.Ф. Регуляторные пептиды, функционально непрерывная совокупность. *Биохимия.* 1985;51(4):531–545.
10. *Endogenous Regulatory Peptides: Chemistry, Biology and Medical Significance.* Ed. J. Menyhart. Budapest: Academia Kiado; 2022.
11. Кулаева В.В., Быков В.Л. Морфометрическая и гистохимическая оценка изменений эпителия пищевода при воздействии пептидного морфогена гидры. Сборник Трудов международной научно-практической конференции посвященной 85-летию Белорусского государственного медицинского университета). Минск: БГМУ; 2006:89–90.
12. Кулаева В.В., Леонтьева И.В., Быков В.Л. Реакция эпителия слизистой оболочки полости рта на воздействие цитостатика и морфогена. *Морфология.* 2019;155(2):170. DOI: 10.17816/morph.103795.
13. Леонтьева И.В., Кулаева В.В., Быков В.Л. Сравнительная и морфофункциональная характеристика и гетероморфия эпителия языка при воздействии цитостатика и морфогена. *Морфология.* 2019;155(3):33–38. DOI: 10.17816/morph.101949.
14. Dabrowski A., Szumilo J., Brajerski G., Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska.* 2001;56:59–67.
15. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C. et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers.* 2019;11(4):857. DOI: 10.3390/cancers11060857.

REFERENCES

1. Moroshek A.A., Burmistrov M.V. Adenocarcinoma of the esophagus. Literature review. State of the problem at the beginning of the XXI century: clinical features, diagnostics, treatment. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2020;11(3):32–53. (In Russian).
2. Biswas S., Quante M., Leedham S., Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Archiv.* 2018;472:43–54. DOI: 10.1007/s00428-018-2317-1.
3. Lalla R., Bowen J. Mucositis (oral and gastrointestinal). The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Springer; 2018:409–420. DOI: 10.1002/cncr.33100.
4. Blijlevens N.V., Land B., Donnelly J.P. et al. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Supportive Care in Cancer.* 2004;12(4):227–233. DOI: 10.1007/s00520-003-0572-3.
5. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. et al. The pathogenesis of mucositis: update perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer.* 2019;27:4023–4033. DOI: 10.1007/s00520-019-04893-z.
6. Van Sebillie Y., Stansborough R., Wardill H. et al. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Current Oncology Reports.* 2015;7:50. DOI: 10.1007/s11912-015-0474-9.
7. Zvartau E.E. Guidelines for the use of laboratory animals for scientific and educational purposes in I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Saint Petersburg: SPbGMU; 2003. (In Russian).



8. Loida Z., Gossrau R., Schibler T. Histochemistry of enzymes. Moscow: Mir; 1982. (In Russian).
9. Ashmarin I.P., Obukhova N.F. Regulatory peptides, a functionally continuous set. *Biokhimiia*. 1985;51(4):531–545. (In Russian).
10. Endogenous Regulatory Peptides: Chemistry, Biology and Medical Significance. Ed. J. Menyhart. Budapest: Academia Kiado; 2022.
11. Kulaeva V.V., Bykov V.L. Morphometric and histochemical assessment of changes in the esophageal epithelium under the influence of the morphogen. Collection of Proceedings of the international scientific and practical conference dedicated to the 85th anniversary of the Belarusian State Medical University. Minsk: BSMU; 2006:89–90. (In Russian).
12. Kulaeva V.V., Leontieva I.V., Bykov V.L. Reaction of the oral mucosal epithelium to cytostatic and morphogen treatment. *Morfologiya*. 2019;155(2):170. (In Russian). DOI: 10.17816/morph.103795.
13. Leont'eva I.V., Kulaeva V.V., Bykov V.L. Comparative morpho-functional characteristics and heteromorphism of the lingual epithelium after administration of cytostatic drug and morphogen. *Morfologiya*. 2019;155(3):33–38. (In Russian). DOI: 10.17816/morph.101949.
14. Dabrowski A., Szumilo J., Brajerski G., Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska*. 2001;56:59–67.
15. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C. et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers*. 2019;11(4):857. DOI: 10.3390/cancers11060857.