

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ/CELLULAR BIOLOGY

EDN: NDAGLD

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ УФ-ИНДУЦИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

Научная статья

Антонова Е.И.^{1,*}, Фирсова Н.В.², Ленгесова Н.А.³, Балацук Е.В.⁴, Ачилов А.Б.⁵, Зимнуров А.Р.⁶, Торутанов П.С.⁷, Сайфутдинова Д.А.⁸, Барсукова Е.С.⁹, Сихарулидзе С.В.¹⁰

¹ ORCID : 0000-0002-3686-9686;² ORCID : 0000-0002-9907-8857;³ ORCID : 0000-0001-7512-6386;⁶ ORCID : 0000-0003-3044-991X;⁷ ORCID : 0009-0000-9931-2677;⁸ ORCID : 0009-0004-9802-7101;⁹ ORCID : 0009-0000-3708-9211;¹⁰ ORCID : 0000-0002-3053-8421;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова, Ульяновск, Российская Федерация

¹⁰ Многопрофильная клиника «ВМ-клиник», Ульяновск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (antonov_67[at]mail.ru)

Предложена: 20.05.2026; Принята: 08.07.2026; Опубликовано: 17.07.2026

Аннотация

Дермальные меланоциты и фибробласты кожи человека в модельной системе *in vitro* представляют собой тест-систему для изучения УФ-индуцированной генетической нестабильности и канцерогенного потенциала меланомы. Основную роль на ранней стадии опухолевой трансформации новообразований кожи, как злокачественных, так и доброкачественных (невус), играют драйверные мутации генов *NRAS*, *BRAF*^{V600E} и *CDKN2A*. Анализ воздействия УФО-С с использованием кокультуры (co-culture), в отличие от монокультур, выявил, что в условиях *in vitro* совместное культивирование способствует формированию сложной модели гистоморфологического соответствия пространственного и функционального подобию тканевых структур, в пределах которой обеспечиваются паракринные механизмы цитокоммуникаций подобные *in vivo*. Целью исследования является анализ кокультуры дермальных меланоцитов и фибробластов кожи человека в модели *in vitro* после УФО-С с позиции морфогенетических реактивных изменений в аспекте изучения ранних этапов онкогенеза меланомы. Культивирование клеточной линии проводили согласно рекомендациям Фрешни. УФО-С моделировали с временной экспозицией 30 и 40 сек. С дальнейшей оценкой морфологических показателей, пролиферативного потенциала, путей клеточной гибели, анализа клеточного цикла и выявления мутаций генов *BRAF*, *NRAS* и *CDKN2A* методом аллель-специфической real-time ПЦР (AS-qPCR) с гибридно-флуоресцентной детекцией.

Анализ исследуемых показателей, 3D модели УФ-индуцированной меланомы в системе *in vitro* на кокультурах дермальных меланоцитов и фибробластов в аспекте изучения ранних этапов онкогенеза меланомы, выявил дозозависимые изменения, такие как: снижение числа клеток и индекса пролиферации к 14-м суткам (максимально в группе *CulUV2*), увеличение доли клеток в S-фазе (*CulUV1*) и G₂/M-фазе (*CulUV2*). В группе *CulUV1* выявлено увеличение числа клеток на стадии позднего апоптоза. Значимых изменений числа клеток, погибающих по пути некроптоза не выявлено. В обеих экспериментальных группах отмечается уменьшение числа жизнеспособных клеток. А также в обеих группах (*CulUV1* и *CulUV2*) не выявлено мутаций генов *BRAF*, *NRAS* и *CDKN2A*, что согласуется с литературными данными о низком накоплении мутаций в клеточной культуре.

Ключевые слова: меланома, клеточная линия кокультуры фибробластов и меланоцитов, УФО-С облучение, пути гибели клеток, клеточный цикл, мутации генов *BRAF*, *NRAS*, *CDKN2A*.

DEVELOPMENT OF A MODEL OF UV-INDUCED MELANOMA

Research article

Antonova E.I.^{1,*}, Firsova N.V.², Lengsova N.A.³, Balatsyuk Y.V.⁴, Achilov A.B.⁵, Zimmurov A.R.⁶, Torutanov P.S.⁷, Saifutdinova D.A.⁸, Barsukova Y.S.⁹, Sikharulidze S.V.¹⁰

¹ ORCID : 0000-0002-3686-9686;² ORCID : 0000-0002-9907-8857;³ ORCID : 0000-0001-7512-6386;⁶ ORCID : 0000-0003-3044-991X;⁷ ORCID : 0009-0000-9931-2677;⁸ ORCID : 0009-0004-9802-7101;⁹ ORCID : 0009-0000-3708-9211;¹⁰ ORCID : 0000-0002-3053-8421;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Research Center for Fundamental and Applied Problems of Bioecology and Biotechnology Ulyanovsk State Pedagogical University named after. I.N. Ulyanova, Ulyanovsk, Russian Federation

¹⁰ Multidisciplinary hospital "VM-clinic", Ulyanovsk, Russian Federation

* Corresponding author (antonov_67[at]mail.ru)

Suggested: 20.05.2026; Accepted: 08.07.2026; Published: 17.07.2026

Abstract

Dermal melanocytes and fibroblasts from human skin, in an *in vitro* model system, represent a test system for studying UV-induced genetic instability and the carcinogenic potential of melanoma. Driver mutations in the *NRAS*, *BRAF*^{V600E} and *CDKN2A* genes play a key role in the early stages of tumour transformation in skin lesions, both malignant and benign (naevi). Analysis of the effects of UV-C using co-culture, as opposed to monocultures, showed that, under *in vitro* conditions, co-culture facilitates the development of a complex model of histomorphological correspondence between the spatial and functional similarities of tissue structures, within which paracrine mechanisms of cytokine communication similar to those observed *in vivo* are established. The aim of the study is to analyse the co-culture of human dermal melanocytes and skin fibroblasts in an *in vitro* model following UV-C exposure, from the perspective of morphogenetic reactive changes in the context of studying the early stages of melanoma oncogenesis. The cell line was cultured in accordance with Freshney's recommendations. UV-C irradiation was simulated with exposure times of 30 and 40 seconds. This was followed by an evaluation of morphological parameters, proliferative potential, cell death pathways, cell cycle analysis and the detection of mutations in the *BRAF*, *NRAS* and *CDKN2A* genes using allele-specific real-time PCR (AS-qPCR) with hybridisation-fluorescence detection.

Analysis of the studied indicators and 3D models of UV-induced melanoma in an *in vitro* system using co-cultures of dermal melanocytes and fibroblasts, with a focus on the early stages of melanoma oncogenesis, identified dose-dependent changes, such as: a decrease in cell number and the proliferation index by day 14 (most pronounced in the *CulUV2* group), and an increase in the proportion of cells in the S phase (*CulUV1*) and G₂/M phase (*CulUV2*). In the *CulUV1* group, an increase in the number of cells at the late stage of apoptosis was observed. No significant changes were found in the number of cells dying via necroptosis. In both experimental groups, a reduction in the number of viable cells was observed. Furthermore, in both groups (*CulUV1* and *CulUV2*), no mutations were detected in the *BRAF*, *NRAS* and *CDKN2A* genes, which is consistent with the literature data on the low accumulation of mutations in cell culture.

Keywords: melanoma, fibroblast and melanocyte co-culture cell line, UV-C radiation, cell death pathways, cell cycle, mutations in the *BRAF*, *NRAS* and *CDKN2A* genes.

Введение

Кожа — полифункциональный пограничный многотканевый орган, в процессе онтогенеза закладывается из двух эмбриональных зачатков — нейrogenного (меланоциты) и мезенхимного (фибробласты). В связи с пограничным положением испытывает воздействие различных факторов внешней среды, ключевым из которых является ультрафиолетовое облучение (УФО) [1], [2], [3], [4]. Длинноволновое (УФ-А, 320–400 нм) и средневолновое (УФ-В, 280–320 нм) излучения в естественных условиях достигают поверхности Земли, постоянно воздействуют на живые организмы, на сегодняшний день уже достаточно хорошо и всесторонне изучены. В частности, известно, что УФ-А активизирует пролиферацию, регенерацию, клеточный иммунитет, ускоряет гидролиз коллагена [5]. УФ-В инициирует синтез витамина D и оказывает иммуномодулирующее и десенсибилизирующее действие [6], [7]; оба спектра являются главными факторами развития спорадической формы меланомы кожи, вызывая мутации генов супрессоров опухоли и трансформацию меланоцитов [8].

В отличие от УФ-А и УФ-В, коротковолновое излучение УФ-С в естественных условиях поглощается озоновым слоем. Тем не менее, массовое применение искусственных источников УФ-С (бактерицидных ламп) для стерилизации воздуха, воды и поверхностей требует тщательного изучения его мутагенности. Более того, известно, что фотоны УФ-С, как более высокоэнергетического излучения, оказывают наиболее выраженное мутагенное действие, так как этот спектр лучей совпадает со спектром поглощения нуклеиновых кислот, поэтому УФ-С служит идеальным инструментом для изучения механизмов повреждения в структуре ДНК, последующей репарации, активации УФО-индуцированного апоптоза, что критически важно для изучения механизмов онкогенеза [9], [10], [11], [12]. Так, в частности, формирование CPD (циклобутановые пиримидиновые димеры Cyclobutane Pyrimidine Dimers) при воздействии УФ-С примерно в 100 раз эффективнее, чем при воздействии УФ-В, кроме этого УФ-С и УФ-В определяют оба типа повреждения в структуре ДНК (CPD и 6–4PP/uracil-thymine 6-4 pyrimidine photoproducts), тогда как УФ-А только CPD [13], [14]. Следовательно, УФ-С и УФ-В оба являются высокомутагенными. Хроническое облучение УФ-С индуцирует развитие устойчивой резистентности клеток меланомы к противоопухолевым препаратам [15].

УФО вызывает развитие меланомы как через малигнизацию невусов, так и через трансформацию меланоцитов кожи *de novo* [12], [16]. Меланома *in situ* чаще локализуется на участках кожи с хронической инсоляцией — CSD (chronically sun damaged) [17]. Основной сигнальный путь трансформации меланоцитов — MAPK, за счет активации генов *RAS* и *RAF* [18]. *NRAS* является одним из наиболее часто поражаемых генов членов семейства *RAS*. Наиболее распространенным сайтом мутации является кодон 61 в экзоне 2 (C181A (Q61K) и A182G (Q61R)). Ген *BRAF* играет ключевую роль в сигнальном пути MAPK, так мутация *BRAF*^{V600E} является хорошо известной «драйвер» мутацией (40–60% случаев меланом) [19]. Второй сигнальный путь, который активируется при меланоме — PI3K-AKT-mTOR. УФО-индуцированные мутации часто обнаруживаются в гене *CDKN2A* (кодирует белки-супрессоры опухолей p16 и p14ARF), первым геном с доказанным влиянием на возникновение наследственной меланомы [18].

Анализ влияния УФО с использованием кокультуры меланоцитов и фибробластов на генетическую нестабильность и канцерогенез меланомы в системе *in vitro* снимает этические и клинические ограничения, в отличие от монокультур, более физиологичен, за счет установления паракринных межклеточных взаимодействий [20], [21], [22]. Так, фибробласты коммуницируют с меланоцитами посредством межклеточных контактов и секрецией цитокинов (SCF), белков (DKK1, sFRP, Sema7a, CCN, FAP-α) и факторов роста (KGF, HGF, bFGF, NT-3, NRG-1, TGF-

β), модулируя сигнальные каскады MAPK/ERK, cAMP/PKA, Wnt/β-катенин, PI3K/Akt. Эти факторы влияют на рост, пигментацию, миграцию и адгезию меланоцитов. Также отмечено, что под воздействием УФО происходит продукция кератиноцитами цитокинов и факторов роста, которые стимулируют развитие меланомы, а комбинация MITF, SOX10 и PAX3 преобразует фибробласты мыши и человека в функциональные меланоциты [23]. Меланоциты эпидермиса и волосного фолликула образуют биологически разные популяции, взаимодействуя с кератиноцитами и фибробластами паракринно и контактно [24]. Фибробласты регулируют рост и развитие меланоцитов через SCF и NRG1, включая влияние на процесс меланогенеза. Соотношение меланоцитов и кератиноцитов — 1:5, которые формируют эпидермально-меланиновую единицу.

В связи с этим целью нашей работы является анализ морфогенетических реактивных изменений в аспекте изучения ранних этапов онкогенеза меланомы на модельной системе кокультуры дермальных меланоцитов и фибробластов *in vitro* кожи человека после УФО.

Методы и принципы исследования

Для получения 3D-кокультуры клеток кожи использовали экспланты кожного лоскута (1,0×5,0 см) из области груди (ареола), взятые с информированного согласия пациента при плановой операции. Материал был получен от трех пациентов в возрасте 38–40 лет. Каждый эксперимент проводили в 8 повторностях (n=8), что обеспечило воспроизводимость полученных результатов. Ферментативную дезагрегацию ткани проводили с помощью трипсина по стандартному протоколу [25]. Для культивирования использована питательная среда, состоящая из RPMI-1640, 10% сыворотки эмбрионов телят и 100 мкг/мл гентамицина (ПанЭко, Россия). Инкубировали при 5% CO₂ и +37°C (CO₂-инкубатор CB-53, BINDER GmbH, Германия). Смену среды проводили каждые 3 суток. Полноценный монослой в первичной культуре формировался на 20–30-е сутки. Для субкультивирования клетки переводили в суспензию трипсин-ЭДТА (ПанЭко, Россия) по методике Фрешни [25] и расселяли в концентрации 200 тыс./мл.

Культивирование кокультуры проводили путем посева на носитель/систему «Transwell» (Corning, США) — пористые мембранные вставки из тетрафторэтилена (ПТФЭ) с коллагеновым покрытием, которые используют для совместного культивирования нескольких клеточных линий в трехмерном пространстве- 3D (подобие *in vivo*). Размер пор варьируется от 0,4 до 8 мкм, толщина составляет 10–30 мкм, а пористость — 10–15% [26].

Идентификацию/подтверждение принадлежности клеток к меланоцитарной линии дифференцировки и к линии клеток фибробластического дифферона проводили с использованием кластеров дифференцировки (CD) в культуре (иммунофенотипирование) методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре CyFlowSpace (Partec, Германия) с лазером 488 нм и фильтром 650 нм. [27], [28]. Так, в частности, для подтверждения клеток меланоцитарной линии эпидермальных меланоцитов использовали CD117 (c-Kit, рецепторная тирозинкиназа) [27], [29], [30], [31]. Идентификацию клеточной популяции фибробластов проводили с использованием CD90 (Thy-1, гликопротеин клеточной поверхности) [30], [32].

Анализ программированной клеточной гибели (апоптоз, некроптоз) и клеточного цикла проводили на проточном цитофлуориметре CyFlowSpace (Partec, Германия), лазер 488 нм и фильтр 650 нм. Клетки снимали с Трипсин-ЭДТА, отмывали PBS, центрифугировали (1500 об/мин, 5 мин). Суспензию фильтровали через 100 мкм нейлоновый фильтр. Работу проводили с использованием набора Annexin V PE/7AAD (BD Biosciences, США) согласно инструкции производителя: Аннексин V⁻/7AAD⁻ — интактные клетки, Аннексин V⁺/7AAD⁻ — ранний апоптоз, Аннексин V⁺/7AAD⁺ — поздний апоптоз, Аннексин V⁻/7AAD⁺ — некроптоз. Для анализа клеточного цикла клетки фиксировали в 70% этаноле, окрашивали пропидий йодидом, оценивали фазы G₀/G₁, S и G₂/M.

В процессе работы с помощью гейтирования выделялись клетки в определённом диапазоне (по SSC/FSC) для исключения клеточного дебриса. Алгоритм гейтирования: дискриминация дуплетов (Singlets) за счет построения графика соотношения площади сигнала (FSC-A) к высоте (FSC-H). Клетки, идущие поодиночке, образуют прямую диагональ вокруг которой создают первый гейт. Далее исключают слипшиеся клетки, дебрис и мертвых клеток используя параметры прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния. Дебрис имеет очень низкий FSC. Для точной отсечки мертвых клеток используют витальные красители (в частности, 7-AAD), задав гейт на негативную по флуоресценции популяцию, далее выделяли специфические популяции. Гейтируемые регионы устанавливали на точечных диаграммах распределения событий в координатах 100 FSC/SSC. Полученные гистограммы и точечные графики (дот-плоты) анализировали с оценкой абсолютного числа, процентного соотношения популяций и выявления аномальных (аберранных) клеток.

Исследования 3D модели УФ-индуцированной меланомы в системе *in vitro* проводили на кокультурах 3-го пассажа (8-й день). Перед облучением ростовую среду заменяли на DPBS, после облучения — на свежую питательную среду. Источник УФО-С — ртутная лампа низкого давления (36 Вт, Thermo Scientific, США) с максимумом излучения в УФ (253,7 нм). УФО проводили 30 и 40 секунд (экспозиции подобраны ранее); мощность составила 20 Дж/см². Сформированы 3 группы кокультур:

- Cul — контроль (без облучения);
- CulUV1 — облучение 30 секунд;
- CulUV2 — облучение 40 секунд (рис. 1).



Рисунок 1 - Дизайн эксперимента

Морфологический анализ цитотипов проводили перед посевом (0-й день), на 7-й (до облучения), 8-й день (через 1 сутки после облучения) и на 14-й день (через 7 суток). Оценку роста и морфологии, фотофиксацию выполняли на инвертированном микроскопе Axio Vert. A1 FL с камерой AxioCam 105 (Carl Zeiss, Германия). Световую микроскопию проводили после окрашивания гематоксилином-эозином (ГЭ) клеток на покровных стеклах, фиксированных 10% формалине. Оцифровку проводили на сканирующем микроскопе Pannoramic Desk (3DHISTECH, Венгрия) в формате WSI.

Подсчет количества жизнеспособных и погибших клеток проводили на автоматическом счетчике TC-20 (BIO-RAD, США) с окраской трипановым синим (3 повтора на пробу). Индекс пролиферации (ИП) = численность клеток после культивирования / исходная численность. Пролиферативный потенциал оценивали по динамике жизнеспособных клеток.

Флуоресцентная микроскопия – прижизненное окрашивание Hoechst 33258 (Sigma, США; возбуждение 352 нм, эмиссия 461 нм) на микроскопе Axio Vert. A1 FL.

Выявление мутаций BRAF, NRAS и CDKN2A проводили методом аллель-специфической real-time ПЦР (AS-qPCR) с гибридно-флуоресцентной детекцией на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). *In silico* дизайн высокоспецифичных конструкций олигонуклеотидных праймеров (табл. 1) к точкам мутаций анализируемых генов проводили с использованием программного обеспечения Unipro UGENE v1.29.0 и Mega 10 — Molecular Evolutionary Genetics Analysis (<http://www.megasoftware.net>), BLAST — Basic Local Alignment Search Tool (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Таблица 1 - Используемые в работе олигонуклеотидные праймеры

Ген	Мутация	Праймеры	Длина продукта, п.н.
BRAF	p.V600E (c.1799T>A)	F.: ctagtaactcagcagcatctcagg R.: gaaagcatctcacctcactcaacac	434
NRAS	p.Q61H (c.183R>Y) p.Q61R (c.182A>G) p.Q61L (c.182A>T) p.Q61K (c.181C>A)	F.: aagctctatcttccctagtgtgg R.: gacaaaccagataggcagaaatg g	409
CDKN2A	p.P114L (c.341C>T) p.W110* (c.330G>A) p.W110* (c.329G>A) p.R80* (c.238C>T) p.R58* (c.172C>T)	F.: tgctggaaaatgaatgctctgagc R.: atgtagggggtacttagcacactgg	403
	p.Q50* (c.148C>T)	F.: ctcatctctcttcttggtcc R.: agcaccggagggaagaagaggag g	466

Статистическую обработку проводили в программах Excel 2010 и Prism 8.0.1 (Graphpad, США). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. Для каждой выборки рассчитывали среднее и стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента; критический уровень значимости $p < 0,05$.

Основные результаты и обсуждение

Кокультура дермальных меланоцитов и фибробластов 3-го пассажа представлена клетками кожи двух дифференоров с разной степенью дифференцировки. Прикрепленные клетки веретеновидной удлиненной (активные фибробласты) или распластанной звездчатой с отростками (меланоциты) формы (рис. 2), с четким контуром и плотным ядром. Фибробласты веретеновидные, с отростками первого и второго порядка, ориентированы параллельно или волнообразно вокруг центра колонии. В слабо базофильной цитоплазме выделяются эндоплазма (нитевидные структуры, гранулы) и эктоплазма (микрофибриллы). Ядро овальное, базофильное, с 2–4 ядрышками, что указывает на метаболическую активность фибробластов (рис. 2В). Меланоциты полигональной, трехгранной или звездчатой формы с 3–5 отростками и плотным ядром (рис. 2Д).

За первые 7 дней культивирования (до УФО) прирост клеточной массы был синхронным. Индекс пролиферации (ИП) составил в группах *Cul*, *CulUV1* и *CulUV2* — 3,07; 3,25 и 2,89, соответственно; пролиферативный потенциал (ПП) — 94%, 91% и 90%, соответственно. Межгрупповых статистически значимых различий по общему количеству клеток (ОКК) и количеству жизнеспособных клеток (КЖК) не выявлено.

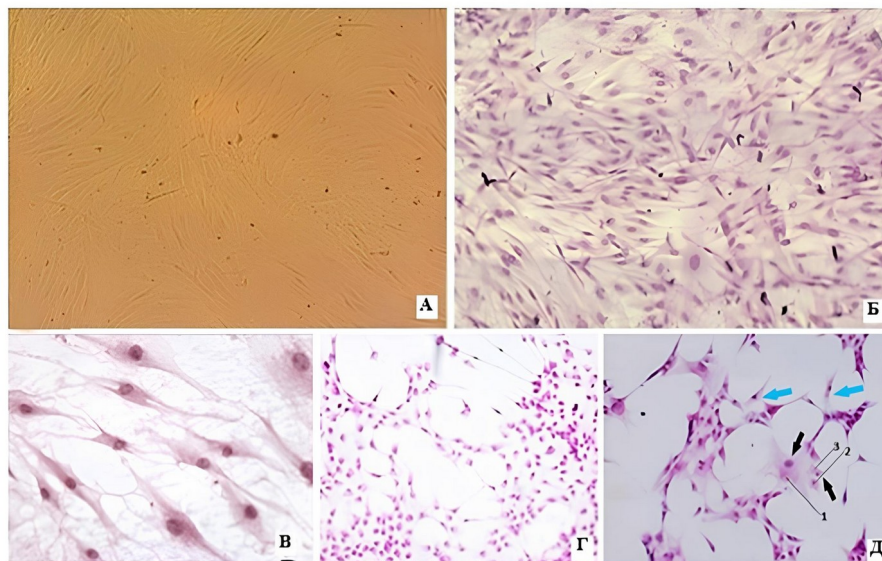


Рисунок 2 - Кокультура фибробластов и дермальных меланоцитов. Световая микроскопия (витальная культура): А – 7 сутки культивирования. Окраска ГЭ: Б – 7 сутки культивирования, В – 8 сутки культивирования, Г, Д – 16 сутки культивирования

Примечание: стрелки черного цвета – меланоциты, синего цвета – фибробласты. 1 – звездчатая форма; 2 – полигональная форма; 3 – трехгранная форма

Кокультура *CulUV1* (УФО 30 с): через 24 часа после УФО отмечается истончение и удлинение отростков, клетки округляются, сморщиваются и отслаиваются. Это отражает реорганизацию цитоскелета, как динамическую реактивную реакцию на УФО и активацию апоптоза/некроптоза. Отмечается пикноз ядер и вакуолизация цитоплазмы (рис. 3А).

Кокультура *CulUV2* (УФО 40 с): через 24 часа после УФО изменения со стороны морфологии клеток в данной группе более выраженные: грубозернистая цитоплазма, истончение отростков вплоть до полной редукции (рис. 3Б). Отмечается мозаичность реактивных изменений: присутствуют как интактные клетки, так и клетки с УФО-индуцируемым некроптозом. Согласно концепции не клеточной автономной регуляции, фенотипы могут определяться связью «лиганд-рецептор» между соседними клетками. Это имеет место в некоторых формах клеточной конкуренции, где клетки чувствуют более низкую приспособленность своих соседей через взаимодействия Slit-Robo, Spaetzle-Toll или Sas-PTP10D, но и зависят от прямого контакта с неповрежденными соседними клетками [10], [33], [34]. Поврежденные клетки способствуют прогрессированию апоптоза и удалению сильно поврежденных клеток, одновременно снижая их транскрипционный ответ на УФО, включая реакцию на окислительный стресс и другие механизмы. Такая регуляция на уровне популяции может представлять собой общий механизм, посредством которого клеточные сообщества способствуют удалению сильно поврежденных клеток [10].

В группах *CulUV1* и *CulUV2* показатели ОКК и КЖК статистически не различаются ($p > 0,05$). ИП увеличен по сравнению с контролем (1,28): в *CulUV1* — 1,35, в *CulUV2* — 1,42. ПП снижается относительно контроля (94%): в *CulUV1* — 83%, в *CulUV2* — 70%, как показатель дозозависимого снижения числа жизнеспособных клеток.

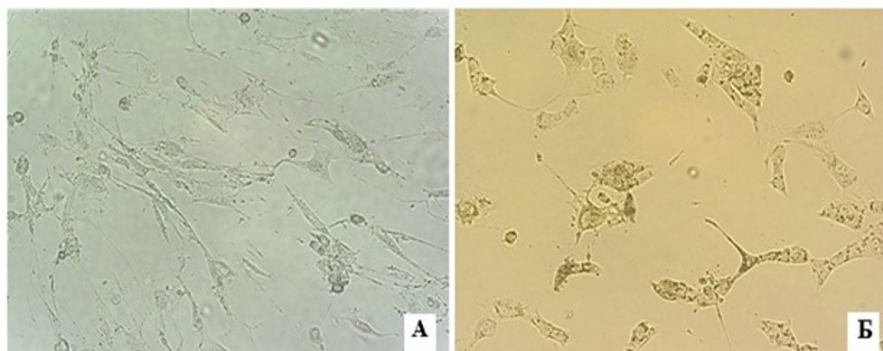


Рисунок 3 - Кокультура фибробластов и дермальных меланоцитов: А – *CulUV1*, Б – *CulUV2*

Примечание: увеличение ок. 10 х об. 20

Кокультуры *CulUV1* и *CulUV2* в отсроченный период (14 дней): в группе *CulUV1* после УФО ОКК увеличивается на 39% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). КЖК снижается в контроле (81%) и в *CulUV1* (51%). ПП в *CulUV1* снижается с 96,2%, (день облучения) до 50,7%, в *CulUV2* — с 90% до 31%. В контроле также отмечено снижение ПП (с 99% до 81,1%).

На фоне дозозависимого снижения ОКК отмечено изменение показателей клеточного цикла (рис. 4). Так, на стадии G_0/G_1 : контроль — 88,1%, *CulUV1* — 83,8, *CulUV2* — 80,4%. На S-стадии: контроль — 4,4%, *CulUV1* — 8,5%, *CulUV2* — 4,7%. На стадии G_2/M : в *CulUV2* (14,9%) — в два раза выше, чем в контроле (7,5%) и *CulUV1* (7,7%). Это отражает активацию чек-пойнт системы контроля клеточного цикла на границе G_2 и M-стадии клеточного цикла и УФ-индуцируемого апоптоза [7].

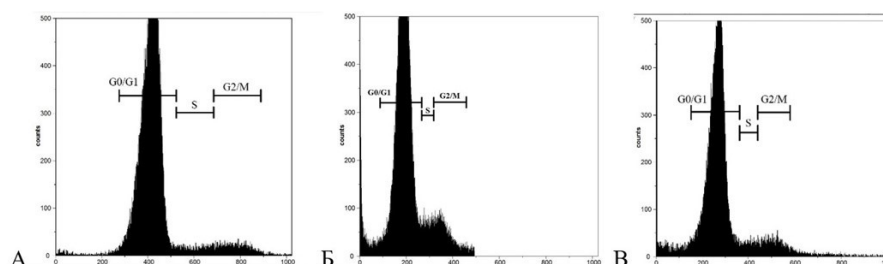


Рисунок 4 - Проточная цитофлуориметрия. Клеточный цикл кокультуры дермальных меланоцитов и фибробластов в группах *Cul* (А), *CulUV1* (Б) и *CulUV2* (В). Окраска PI

Прижизненная окраска Hoechst 33258 выявила клетки с признаками апоптоза и некроптоза (рис. 5). Такие морфологические признаки как пикноз, фрагментация ядер, маргинация хроматина (форма полумесяца) отражают разную скорость вступления клеток в апоптоз в зависимости от их дифференцировки и фазы клеточного цикла. Методом проточной цитофлуориметрии нами выявлено, что в группе *CulUV1* после УФО, в сравнении с *Cul* (рис. 5) отмечается увеличение числа клеток аннексин V+/7AAD+- позитивных клеток, которые находятся на поздней стадии апоптоза. Значимого изменения числа аннексин V+/7AAD- позитивных (ранняя стадия апоптоза) и аннексин V-/7AAD+ позитивных клеток (некроптоз) в сравнении с контрольной группой, не выявлено.

УФО — индуктор апоптоза в культивируемых клетках, является адекватной реакцией на повреждение УФО, обусловленной как уже отмечалось выше повреждением ДНК и ядра и митохондрий, нарушением механизмов репарации ДНК (в первую очередь фотореактивация, эксцизионная и пострепликативная), дисфункцией митохондрий, АФК и активацией каспаз на фоне гипоксии [33], [35], [36]. Так, в частности, УФО приводит к нарушению функции митохондрий, главным образом, за счет повреждения мтДНК и, как следствие, определяет чрезмерное образование АФК, что приводит к усилению окислительного стресса в клетках, вызывает нарушение мембранного потенциала митохондрий и баланс ионов кальция. В свою очередь, избыток АФК приводит к окислению липидов и белков митохондрий с нарушением энергетического метаболизма [9], [37], [38]. Морфологические признаки апоптоза определяются активностью эффекторных каспаз 3 и 7, которые определяют фрагментацию ДНК, апоптозные изменения и потерю жизнеспособности клетки, являясь ключевым медиатором нарушения митохондриального потенциала и высвобождения AIF [39]. Следствием этого является коллапс ядра: сначала пикноз (за счет активации транскламиназы), затем поэтапная упорядоченная фрагментация ДНК [7]. Нарушается асимметрия фосфолипидов

мембраны (экспозиция фосфатидилсерина и других продуктов), что способствует фагоцитозу апоптотических клеток макрофагами. Финальная фаза — образование «апоптотических телец» — блеббинг.

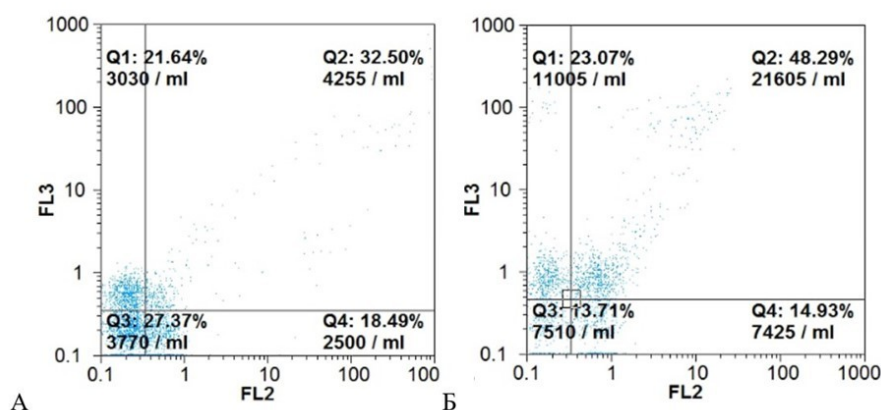


Рисунок 5 - Проточная цитофлуориметрия. Кокультура фибробластов и дермальных меланоцитов. Реализация ПКГ в группе *Cul* (А) и через 24 часа после облучения в течение 30 сек – группа *CulUV1* (Б). Окраска 7AAD, Аннексин V

Примечание: Q1 – ранний апоптоз, Q2 – поздний апоптоз, Q3 – интактные клетки, Q4 – некроптоз

По нашим данным цитофлуориметрии, значимых различий в уровне апоптоза/некроптоза не выявлено, однако морфологически определялись некротические клетки (набухшие, с неупорядоченной фрагментацией хроматина, вакуолизацией цитоплазмы, нарушением мембраны), что согласуется с цитологическими исследованиями и окраской Hoechst. Детерминантами некроптоза являются механизмы ионного гомеостаза, выходящие за пределы критического уровня, и активация гена *BNIP3*, в связи с этим более корректно говорить о программируемом некрозе (некроптоз) [39].

В группах *CulUV1* и *CulUV2* мутаций генов *BRAF*, *NRAS* и *CDKN2A* не выявлено, что согласуется с литературными данными о низком накоплении мутаций в культуре [40].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования 3D модели УФ-индуцированной меланомы в системе *in vitro* на кокультурах дермальных меланоцитов и фибробластах позволили выявить дозозависимые изменения: снижение числа клеток и индекса пролиферации к 14-м суткам (максимально в группе *CulUV2*), увеличение доли клеток в S-фазе (*CulUV1*) и G₂/M-фазе (*CulUV2*). В группе *CulUV1* выявлено увеличение числа клеток на стадии позднего апоптоза. Значимых изменений числа клеток, погибающих по пути некроптоза не выявлено. В обеих экспериментальных группах отмечается уменьшение числа жизнеспособных клеток. А также в обеих группах (*CulUV1*) и (*CulUV2*) не выявлено мутаций генов *BRAF*, *NRAS* и *CDKN2A*, что согласуется с литературными данными о низком накоплении мутаций в клеточной культуре.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Дополнительного соглашения № 073-03-2026-035/1 от 21.02.2026 г. к Соглашению о предоставлении субсидии федеральному бюджетному или автономному учреждению на финансовое обеспечение выполнения государственного задания на оказание государственных услуг (выполнения работ) № 073-03-2026-035 от 23.01.2026 г., заключенного между ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова» и Министерством просвещения Российской Федерации.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The work was performed within the framework of Additional Agreement No. 073-03-2026-035/1 of 21.02.2026 to the Agreement on the provision of subsidies to a federal budgetary or autonomous institution for the financial support of the implementation of the state task for the provision of public services (performance of work) No. 073-03-2026-035 of 23.01.2026, concluded between FSBEI HE UIN Ulyanov State Pedagogical University and the Ministry of Education of the Russian Federation.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Pelegrino M.T. Photochemistry of nitric oxide and S-nitrosothiols in human skin / M.T. Pelegrino, A. Paganotti, A.B. Seabra et al. // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2020. — 153(6). — P. 431–441.

2. Alharbi M. Evaluation of bactericidal effects of ultraviolet light C irradiation on cariogenic bacteria: An in vitro study / M. Alharbi, F. Bakitian, A. Alenezi // *BMC Oral Health*. — 2021. — 21(1). — Art. 276.
- 3.
4. Song S. Ultraviolet Light Causes Skin Cell Senescence: From Mechanism to Prevention Principle / S. Song, F. Li, B. Zhao et al. // *Adv. Biology*. — 2025. — 9. — Art. 2400090.
5. Shoeib M. Evaluation of the Langerhans cells role in vitiligo and its relationship to NB-UVB / M. Shoeib, A.G. Farag, M. Eltorghman et al. // *Journal of Cosmetic Dermatology*. — 2021. — 20(11). — P. 3642–3648.
6. Kim H.M. Mixture of topical forms of polydeoxyribonucleotide, vitamin C, and niacinamide attenuated skin pigmentation and increased skin elasticity by modulating nuclear factor erythroid 2-like 2 / H.M. Kim, K.A. Byun, S. Oh et al. // *Molecules*. — 2022. — 27(4). — Art. 1276.
7. Lee S.E. Anti-photoaging and anti-oxidative activities of natural killer cell conditioned medium following UV B irradiation of human dermal fibroblasts and a reconstructed skin model / S.E. Lee, T.R. Kwon, J.H. Kim et al. // *International Journal of Molecular Medicine*. — 2019. — 44(5). — P. 1515–1524.
- 8.
9. Bustamante M. Dose and time effects of solar-simulated ultraviolet radiation on the in vivo human skin transcriptome / M. Bustamante, C. Hernandez-Ferrer, A. Tewari et al. // *British Journal of Dermatology*. — 2020. — 182(6). — P. 1458–1468.
10. Budimir J. Contact-dependent regulation of UV-B/C-induced cell fate by neighboring intact cells / J. Budimir, N. Pavlović, A. Gelemanović et al. // *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*. — 2026. — 278. — Art. 113539.
11. Ansari M. Investigation into chronic low-dose ionizing radiation effect on gene expression profile of human HUVECs cells / M. Ansari, M. Rezaei-Tavirani, M. Hamzeloo-Moghadam et al. // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. — 2022. — 13. — Art. e36.
12. Hafeez B.B. Regulation of apoptosis during environmental skin tumor initiation / B.B. Hafeez, E. Park, K.S. Chun et al. — London: IntechOpen Limited, 2021. — 182 p.
13. D’Orazio J. UV Radiation and the Skin / J. D’Orazio, S. Jarrett, A. Amaro-Ortiz et al. // *Int J Mol Sci*. — 2013. — 14(6). — P. 12222–12248.
14. Lee J.W. Deciphering UV-induced DNA Damage Responses to Prevent and Treat Skin Cancer / J.W. Lee, K. Ratnakumar, K.F. Hung et al. // *Photochem Photobiol*. — 2020. — 96(3). — P. 478–499.
15. Щеголев Ю.Ю. Хроническое ультрафиолетовое облучение индуцирует развитие устойчивой резистентности клеток меланомы к противоопухолевым препаратам / Ю.Ю. Щеголев, М.А. Карпухина, Д.В. Сорокин и др. // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2023. — 10(3). — С. 49–59.
16. Siegel R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *Cancer Journal for Clinicians*. — 2020. — 70(1). — P. 7–30.
17. Khan A.Q. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis / A.Q. Khan // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2018. — 59(5). — P. 438–460.
18. Wei H. Identification, validation, and functional annotations of genome-wide profile variation between melanocytic nevus and malignant melanoma / H. Wei, W.H. Xu, J.X. Wang et al. // *BioMed Research International*. — 2020. — Art. 1840415.
19. Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges / A. Alqathama // *American Journal of Cancer Research*. — 2020. — 10(4). — P. 1103–1114.
20. Sobiepanek A. A short guide on the selection of melanocytes and melanoma cells’ isolation procedures for cancer research / A. Sobiepanek, P.D. Kowalska, M. Soszyńska et al. // *Review and research on cancer treatment*. — 2020. — 6(1). — P. 1–13.
21. Kowalska J. The Biochemical and molecular analysis of changes in melanogenesis induced by UVA-activated fluoroquinolones —In Vitro Study on Human Normal Melanocytes / J. Kowalska, K. Banach, A. Beberok et al. // *Cells*. — 2021. — 10. — Art. 2767.
22. Ramata-Stunda A. Cell and tissue culture-based in vitro test systems for evaluation of natural skin care product ingredients / A. Ramata-Stunda, M. Boroduskis, V. Vorobjeva et al. // *Environmental and Experimental Biology*. — 2013. — 11. — P. 181–189.
23. Yang R. Direct conversion of mouse and human fibroblasts to functional melanocytes by defined factors / R. Yang, Y. Zheng, L. Li et al. // *Nature Communications*. — 2014. — 5. — Art. 5072.
24. Swathi K. A review on skin melanocyte biology and development peddireddy / K. Swathi, P. Susmitha, D. Venkatesh et al. // *International Journal of Research in Engineering, Science and Management*. — 2019. — 2(10). — P. 512–515.
25. Фрешни Р.Я. Культура животных клеток: практическое руководство; пер. 5-го англ. изд. / Р.Я. Фрешни. — Москва: БИНОМ, 2014. — 691 с.
26. Youhanna S. The past, present and future of intestinal in vitro cell systems for drug absorption studies / S. Youhanna, V.M. Lauschke // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2021. — 110. — P. 543–553.
27. Li S. Identification, Isolation, and Characterization of Melanocyte Precursor Cells in the Human Limbal Stroma / S. Li, M. Zenkel, F.E. Kruse et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — 23(7). — Art. 3756.
28. Poliseti N. Efficient Isolation and Expansion of Limbal Melanocytes for Tissue Engineering / N. Poliseti, T. Reinhard, G. Schlunck et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — 24(9). — Art. 7827.
29. Poliseti N. Isolation and Enrichment of Melanocytes from Human Corneal Limbus Using CD117 (c-Kit) as Selection Marker. / N. Poliseti, U. Schlötzer-Schrehardt, T. Reinhard et al. // *Scientific Reports*. — 2020. — 10. — Art. 17578.
30. Poliseti N. Efficient Isolation and Functional Characterization of Niche Cells from Human Corneal Limbus / N. Poliseti, L. Sharaf, U. Schlötzer-Schrehardt // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — 23(5). — Art. 2750.



31. Michalak-Mińska K. Characterization of a Melanocyte Progenitor Population in Human Interfollicular Epidermis / K. Michalak-Mińska, V.L. Büchler, N. Zapiórkowska-Blumer et al. // *Cell Reports*. — 2022. — 38(9). — Art. 110438.
32. Moraes D.A. A Reduction in CD90 (THY-1) Expression Results in Increased Differentiation of Mesenchymal Stromal Cells / D.A. Moraes, T.T. Sibov, L.F. Pavon et al. // *Stem Cell Research & Therapy*. — 2016. — 7(1). — Art. 97.
33. Wang L.Y. Ultraviolet radiation promoted hypoxia-induced apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cell / L.Y. Wang, J. Sun, D. Xie et al. // *Journal of Oncology Volume*. — 2022. — Art. 7702481.
34. Marques-Reis M. Role of cell competition in ageing / M. Marques-Reis, E. Moreno // *Developmental Biology*. — 2021. — Vol. 476. — P. 65–72.
35. Sarkar S. Solar UV-induced DNA damage response: Melanocytes story in transformation to environmental melanomagenesis / S. Sarkar, S. Gaddameedhi // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2020. — Vol. 61. — P. 736–751.
36. Adeyemi R.O. Transcription and DNA repair collide after UV exposure / R.O. Adeyemi // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2023. — Vol. 120(16). — Art. e2303037120.
37. Liao S. The fate of damaged mitochondrial DNA in the cell / S. Liao, L. Chen, Z. Song et al. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. — 2022. — Vol. 1869(11). — Art. 119333.
- 38.
39. Park W. Diversity and complexity of cell death: a historical review / W. Park, S. Wei, B.S. Kim et al. // *Experimental & Molecular Medicine*. — 2023. — Vol. 55(8). — P. 1564–1580.
40. Tang J. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin / J. Tang, E. Fewings, D. Chang et al. // *Nature*. — 2020. — Vol. 586. — 7830. — P. 600–605.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Pelegriano M.T. Photochemistry of nitric oxide and S-nitrosothiols in human skin / M.T. Pelegriano, A. Paganotti, A.B. Seabra et al. // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2020. — 153(6). — P. 431–441.
2. Alharbi M. Evaluation of bactericidal effects of ultraviolet light C irradiation on cariogenic bacteria: An in vitro study / M. Alharbi, F. Bakitlan, A. Alenezi // *BMC Oral Health*. — 2021. — 21(1). — Art. 276.
- 3.
4. Song S. Ultraviolet Light Causes Skin Cell Senescence: From Mechanism to Prevention Principle / S. Song, F. Li, B. Zhao et al. // *Adv. Biology*. — 2025. — 9. — Art. 2400090.
5. Shoeib M. Evaluation of the Langerhans cells role in vitiligo and its relationship to NB-UVB / M. Shoeib, A.G. Farag, M. Eltorghman et al. // *Journal of Cosmetic Dermatology*. — 2021. — 20(11). — P. 3642–3648.
6. Kim H.M. Mixture of topical forms of polydeoxyribonucleotide, vitamin C, and niacinamide attenuated skin pigmentation and increased skin elasticity by modulating nuclear factor erythroid 2-like 2 / H.M. Kim, K.A. Byun, S. Oh et al. // *Molecules*. — 2022. — 27(4). — Art. 1276.
7. Lee S.E. Anti-photoaging and anti-oxidative activities of natural killer cell conditioned medium following UV B irradiation of human dermal fibroblasts and a reconstructed skin model / S.E. Lee, T.R. Kwon, J.H. Kim et al. // *International Journal of Molecular Medicine*. — 2019. — 44(5). — P. 1515–1524.
- 8.
9. Bustamante M. Dose and time effects of solar-simulated ultraviolet radiation on the in vivo human skin transcriptome / M. Bustamante, C. Hernandez-Ferrer, A. Tewari et al. // *British Journal of Dermatology*. — 2020. — 182(6). — P. 1458–1468.
10. Budimir J. Contact-dependent regulation of UV-B/C-induced cell fate by neighboring intact cells / J. Budimir, N. Pavlović, A. Gelemanović et al. // *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*. — 2026. — 278. — Art. 113539.
11. Ansari M. Investigation into chronic low-dose ionizing radiation effect on gene expression profile of human HUVECs cells / M. Ansari, M. Rezaei-Tavirani, M. Hamzeloo-Moghadam et al. // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. — 2022. — 13. — Art. e36.
12. Hafeez B.B. Regulation of apoptosis during environmental skin tumor initiation / B.B. Hafeez, E. Park, K.S. Chun et al. — London: IntechOpen Limited, 2021. — 182 p.
13. D'Orazio J. UV Radiation and the Skin / J. D'Orazio, S. Jarrett, A. Amaro-Ortiz et al. // *Int J Mol Sci*. — 2013. — 14(6). — P. 12222–12248.
14. Lee J.W. Deciphering UV-induced DNA Damage Responses to Prevent and Treat Skin Cancer / J.W. Lee, K. Ratnakumar, K.F. Hung et al. // *Photochem Photobiol*. — 2020. — 96(3). — P. 478–499.
15. Shchegolev Yu.Yu. Khronicheskoe ultrafioletovoe obluchenie indutsiruet razvitie ustoichivoi rezistentnosti kletok melanomi k protivopukholevim preparatam [Chronic ultraviolet irradiation induces development of resistant melanoma cells to antitumor drugs] / Yu.Yu. Shchegolev, M.A. Karpukhina, D.V. Sorokin et al. // *Uspekhi molekulyarnoi onkologii [Molecular oncology successes]*. — 2023. — 10(3). — P. 49–59. [in Russian]
16. Siegel R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *Cancer Journal for Clinicians*. — 2020. — 70(1). — P. 7–30.
17. Khan A.Q. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis / A.Q. Khan // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2018. — 59(5). — P. 438–460.
18. Wei H. Identification, validation, and functional annotations of genome-wide profile variation between melanocytic nevus and malignant melanoma / H. Wei, W.H. Xu, J.X. Wang et al. // *BioMed Research International*. — 2020. — Art. 1840415.
19. Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges / A. Alqathama // *American Journal of Cancer Research*. — 2020. — 10(4). — P. 1103–1114.



20. Sobiepanek A. A short guide on the selection of melanocytes and melanoma cells' isolation procedures for cancer research / A. Sobiepanek, P.D. Kowalska, M. Soszyńska et al. // Review and research on cancer treatment. — 2020. — 6(1). — P. 1–13.
21. Kowalska J. The Biochemical and molecular analysis of changes in melanogenesis induced by UVA-activated fluoroquinolones —In Vitro Study on Human Normal Melanocytes / J. Kowalska, K. Banach, A. Beberok et al. // Cells. — 2021. — 10. — Art. 2767.
22. Ramata-Stunda A. Cell and tissue culture-based in vitro test systems for evaluation of natural skin care product ingredients / A. Ramata-Stunda, M. Boroduskis, V. Vorobjeva et al. // Environmental and Experimental Biology. — 2013. — 11. — P. 181–189.
23. Yang R. Direct conversion of mouse and human fibroblasts to functional melanocytes by defined factors / R. Yang, Y. Zheng, L. Li et al. // Nature Communications. — 2014. — 5. — Art. 5072.
24. Swathi K. A review on skin melanocyte biology and development peddireddy / K. Swathi, P. Susmitha, D. Venkatesh et al. // International Journal of Research in Engineering, Science and Management. — 2019. — 2(10). — P. 512–515.
25. Freshni R.Ya. Kultura zhivotnikh kletok: prakticheskoe rukovodstvo; per. 5-go angl. izd. [Animal cell culture: a practical guide; trans. 5th English. ed.] / R.Ya. Freshni. — Moscow: BINOM, 2014. — 691 p. [in Russian]
26. Youhanna S. The past, present and future of intestinal in vitro cell systems for drug absorption studies / S. Youhanna, V.M. Lauschke // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2021. — 110. — P. 543–553.
27. Li S. Identification, Isolation, and Characterization of Melanocyte Precursor Cells in the Human Limbal Stroma / S. Li, M. Zenkel, F.E. Kruse et al. // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — 23(7). — Art. 3756.
28. Poliseti N. Efficient Isolation and Expansion of Limbal Melanocytes for Tissue Engineering / N. Poliseti, T. Reinhard, G. Schlunck et al. // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — 24(9). — Art. 7827.
29. Poliseti N. Isolation and Enrichment of Melanocytes from Human Corneal Limbus Using CD117 (c-Kit) as Selection Marker. / N. Poliseti, U. Schlötzer-Schrehardt, T. Reinhard et al. // Scientific Reports. — 2020. — 10. — Art. 17578.
30. Poliseti N. Efficient Isolation and Functional Characterization of Niche Cells from Human Corneal Limbus / N. Poliseti, L. Sharaf, U. Schlötzer-Schrehardt // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — 23(5). — Art. 2750.
31. Michalak-Mińska K. Characterization of a Melanocyte Progenitor Population in Human Interfollicular Epidermis / K. Michalak-Mińska, V.L. Büchler, N. Zapiórkowska-Blumer et al. // Cell Reports. — 2022. — 38(9). — Art. 110438.
32. Moraes D.A. A Reduction in CD90 (THY-1) Expression Results in Increased Differentiation of Mesenchymal Stromal Cells / D.A. Moraes, T.T. Sibov, L.F. Pavon et al. // Stem Cell Research & Therapy. — 2016. — 7(1). — Art. 97.
33. Wang L.Y. Ultraviolet radiation promoted hypoxia-induced apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cell / L.Y. Wang, J. Sun, D. Xie et al. // Journal of Oncology Volume. — 2022. — Art. 7702481.
34. Marques-Reis M. Role of cell competition in ageing / M. Marques-Reis, E. Moreno // Developmental Biology. — 2021. — Vol. 476. — P. 65–72.
35. Sarkar S. Solar UV-induced DNA damage response: Melanocytes story in transformation to environmental melanomagenesis / S. Sarkar, S. Gaddameedhi // Environmental and Molecular Mutagenesis. — 2020. — Vol. 61. — P. 736–751.
36. Adeyemi R.O. Transcription and DNA repair collide after UV exposure / R.O. Adeyemi // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2023. — Vol. 120(16). — Art. e2303037120.
37. Liao S. The fate of damaged mitochondrial DNA in the cell / S. Liao, L. Chen, Z. Song et al. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. — 2022. — Vol. 1869(11). — Art. 119333.
- 38.
39. Park W. Diversity and complexity of cell death: a historical review / W. Park, S. Wei, B.S. Kim et al. // Experimental & Molecular Medicine. — 2023. — Vol. 55(8). — P. 1564–1580.
40. Tang J. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin / J. Tang, E. Fewings, D. Chang et al. // Nature. — 2020. — Vol. 586. — 7830. — P. 600–605.