

DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

**А.А. Темнов¹, Т.А. Астрелина¹, К.А. Рогов², В.Г. Лебедев¹, Т.А. Насонова¹, А.В. Лырщикова¹,
Ю.Б. Дешевой¹, О.А. Добрынина¹, А.В. Мелерзанов³, А.С. Самойлов¹, А.Ю. Бушманов¹, Б.Б. Мороз¹**

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ КОНДИЦИОННОЙ СРЕДЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, НА ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ У КРЫС

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: aa-temnov@yandex.ru; 2. НИИ морфологии человека, Москва; 3. Московский физико-технический институт,
Долгопрудный, Московская обл.

А.А. Темнов – вед.н.с., д.м.н.; А.А. Астрелина – руководитель центра биомедицинских технологий, д.м.н.;
К.А. Рогов – вед.н.с., д.м.н., проф.; В.Г. Лебедев – вед.н.с., к.б.н.; Т.А. Насонова – вед.н.с., к.м.н.; А.В. Лырщикова – ст.н.с., к.б.н.;
Ю.Б. Дешевой – вед.н.с., к.м.н.; О.А. Добрынина – н.с.; А.В. Мелерзанов – зав. клеточным центром, к.м.н.;
А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н.; А.Ю. Бушманов – первый заместитель генерального директора, д.м.н., проф.;
Б.Б. Мороз – зав. лабораторией, академик РАН

Реферат

Цель: Изучение влияния паракринных факторов, продуцируемых мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК) костного мозга в процессе культивирования, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи в условиях применения в ранние сроки после облучения.

Материал и методы: Крысы породы Wistar с массой тела 280 г подвергали локальному воздействию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины на установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 21,4 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,2–8,5 см². Кондиционированную среду, полученную при культивировании ММСК костного мозга крыс, вводили подкожно по 1,0 мл (общий белок 8 мг/мл) на 1, 3, 6, 8 и 10-е сут после облучения. Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты терапии оценивали в динамике по клиническим проявлениям, с помощью планиметрии и гистологических методов.

Результаты: Показано, что у контрольных животных и у крыс с введением кондиционной среды размеры площади поражения кожи в период до 29-х сут после облучения практически не различались, постепенно уменьшаясь у контрольных животных с 5,9 ± 0,6 см² до 2,2 ± 0,3 см² на 15-е и 29-е сут после облучения соответственно. В контрольной группе площадь лучевых язв колебалась от 1,4 ± 0,6 см² на 50-е сут до 1,9 ± 0,8 см² на 71-е сут. В опытной группе животных, с введением факторов кондиционной среды, отмечалась устойчивая динамика заживления лучевых язв и, начиная с 36-х сут, происходило постепенное уменьшение площади поражения, которая к 71-м сут после облучения достигала 0,2 ± 0,1 см². На 64–71-е сут после облучения различия между показателями площади лучевых язв в опытной и контрольной группах была статистически достоверны, $p < 0,05$. Проведенный гистологический анализ показал, что использование паракринных факторов, полученных из ММСК в процессе культивирования, снижает выраженность воспалительной реакции и ускоряет процессы регенерации пораженной ткани.

Заключение: Введение факторов кондиционной среды, полученных при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, способствует снижению тяжести течения патологического процесса и ускорению заживления лучевых язв после локального радиационного поражения кожи крыс. По-видимому, благоприятный эффект паракринных факторов, введенных в ранние сроки после облучения, при тяжелых местных лучевых поражениях связан с их влиянием на патологические процессы в воспалительно-деструктивную стадию.

Ключевые слова: паракринные факторы, кондиционная среда, клеточные технологии, местные лучевые повреждения, мезенхимальные стволовые клетки, костный мозг, лучевые язвы кожи, крысы

Поступила: 05.07.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

При использовании источников ионизирующих излучений в различных областях промышленности, при несоблюдении правил безопасности, могут возникать местные лучевые поражения. Тяжелые лучевые ожоги кожи часто возникают также как осложнения после рентгенотерапии и гамма-терапии опухолей, и характеризуются развитием длительно незаживающих язв на фоне нарушения трофики тканей. Консервативное лечение тяжелых местных лучевых поражений может оказаться неэффективным, и требуется хирургическое вмешательство, удаление пораженной области [1, 2].

Перспективным способом лечения местных лучевых поражений является применение клеточной терапии с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК), выделенных из костного мозга или жировой ткани [3, 4]. Установлено, что трансплантация ММСК усиливает процессы регенерации и ускоряет восстановление пораженных тканей после локального облучения кожи [5–8].

Экспериментальные и клинические данные показывают, что благоприятный эффект от трансплантации ММСК при различных видах патологических процессов связан с трофическим действием, которое оказывают ферменты, цитокины и ростовые факторы, необходимые для восстановления тканей. Значительное число данных свидетельствует, что ММСК костного мозга и жировой ткани, культивируемые в стерильных условиях, секретируют в культуральную среду многочисленные факторы роста и цитокины, которые играют первостепенную роль в процессах регенерации тканей. Вышесказанное является основанием для изучения влияния факторов кондиционной среды, полученных при культивировании ММСК, на течение местных лучевых поражений.

Целью работы является изучение влияния паракринных факторов, выделенных при культивировании ММСК, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи в условиях применения в ранние сроки после облучения.

Таблица 1

Шкала оценок реакции кожи на локальное рентгеновское излучение в дозе 110 Гр

Фаза повреждения $\approx$ до 40 сут	Баллы	Фаза восстановления
Видимых изменений нет	0	Атрофический рубец
Сухой дерматит, шелушение	1,0	Рубец + темные корочки на ~ 10 –20 % рубцовой ткани
Тонкий сухой струп, шерсть есть	2,0	Рубец + плотные единичные маленькие струпы
Тонкий струп, края приподняты, светлое отделяемое	3,0	Плотный струп на площади менее 70 %
Плотный сухой струп, края приподняты, светлое отделяемое	4,0	Тонкая поверхностная пленка, влажная, светлое отделяемое
Грубый, неоднородный струп, светлое отделяемое или рана глубокая, струп тонкий плотноватый	5,0	Рана глубокая, струп тонкий плотноватый
Грубый, углубленный струп, гнойное отделяемое или кровь	6,0	Грубый, углубленный струп, гнойное отделяемое или кровь

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 16 половозрелых крысах-самцах породы Wistar с массой тела $283,2 \pm 10,3$ г. Животные содержались в оптимальных условиях для данного вида, на стандартном рационе со свободным доступом к питьевой воде. Условия содержания и процедура эксперимента соответствовали общим правилам работы с использованием экспериментальных животных.

Крыс облучали локально рентгеновским излучением на установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр при мощности дозы 21,4 Гр/мин, напряжении 30 кВ, силе тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al, продолжительность облучения – 312 с. Крыс фиксировали на специальной платформе на животе. Площадь поля облучения кожи, предварительно эпилированной в подвздошно-поясничной области спины, составляла 8,2–8,5 см². При таких условиях облучения у крыс развивались длительно незаживающие лучевые язвы [9]. Контрольную группу ($n = 8$) составили облученные животные без какого-либо лечения. Опытную группу ($n = 8$) составили крысы, которые получали терапию паракринными факторами, продуцируемыми при культивировании ММСК костного мозга здоровых крыс.

Для выделения ММСК костный мозг получали из бедренной кости животного, находящегося под общим наркозом. Мононуклеарную фракцию клеток костного мозга выделяли на градиенте плотности с использованием стандартного раствора Lympholyte-H (Cedarlane, Канада). После получения суспензии мононуклеарных клеток ее высевали в чашки Петри и культивировали в среде DMEM с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки. Для подтверждения, что используемые прикрепившиеся к пластику клетки обладают свойствами ММСК, была проведена их остеогенная, хондрогенная и адипогенная дифференцировка по стандартной методике [10].

После получения клеточного монослоя проводили полную смену культуральной среды; через 3 сут собирали кондиционную среду и фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Введение факторов кондиционной среды облученным крысам (опытная группа) проводили подкожно по 1,0 мл (общий белок 8 мг/мл) на 1, 3, 6, 8 и 10-е сут после облучения.

Клиническую оценку тяжести поражения и планиметрию в обеих группах начали проводить с 8-х сут после облучения еженедельно. Метод планиметрического изучения развития клинической картины лучевых язв заключался в динамическом измерении площади луче-

вых поражений кожи. Для проведения измерений производили фотосъемку лучевой язвы цифровой фотокамерой строго вертикально на фоне линейки. Площадь лучевого поражения кожи рассчитывали с помощью компьютерной программы DraftSight 20017×64.

Для оценки фаз клинической реакции облученной кожи обычно используют балльную шкалу оценок [11, 12]. Мы также использовали балльную оценку, модифицировав ее для наших условий проведения эксперимента (табл. 1).

Животных выводили из эксперимента на 71-е сут после облучения. Язвенный дефект по площади и глубине иссекался с захватом здоровых тканей и фиксировался 10 % забуференным формалином для дальнейшего проведения гистологических исследований.

Последующую статистическую обработку проводили стандартными статистическими методами с вычислением $M \pm m$, статистические различия оценивали с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Оценка клинических проявлений лучевого поражения у крыс в условиях локального рентгеновского излучения в дозе 110 Гр показывает, что после воздействия радиации обычно отмечается короткий латентный период. Затем на 8–10-е сут после облучения наблюдается проявление сухого дерматита, который к 14–16-м сут переходит во влажный дерматит. В итоге к 21–25-м сут на коже крыс образуются язвы, покрытые плотным струпом темно-коричневого цвета. Далее происходит либо постепенное заживление язвы с образованием атрофического рубца, либо патологический процесс приобретал хроническое течение.

Как видно на рис. 1, площадь поражения кожи у крыс контрольной и опытной групп в период с 15-х до 29-х сут после облучения практически не различалась, постепенно уменьшаясь с $6,1 \pm 0,4$ см² (в опытной) и $5,9 \pm 0,6$ см² (в контрольной группе) на 15-е сут до $2,2 \pm 0,3$ см² на 29-е сут после облучения. Затем, начиная с 36-х сут, у крыс опытной группы происходило более интенсивное заживление, и площадь лучевых язв к 71-м сут после облучения уменьшалась до $0,2 \pm 0,1$ см². В контрольной группе животных площадь радиационных ран в этот период существенно не снижалась, и колебалась от $1,6 \pm 0,7$ см² на 43-е сут до $1,9 \pm 0,8$ см² на 71-е сут после облучения. Различия между значениями площади поражения в опытной и контрольной группах на 64–71-е сут были статистически достоверными, $p < 0,05$.

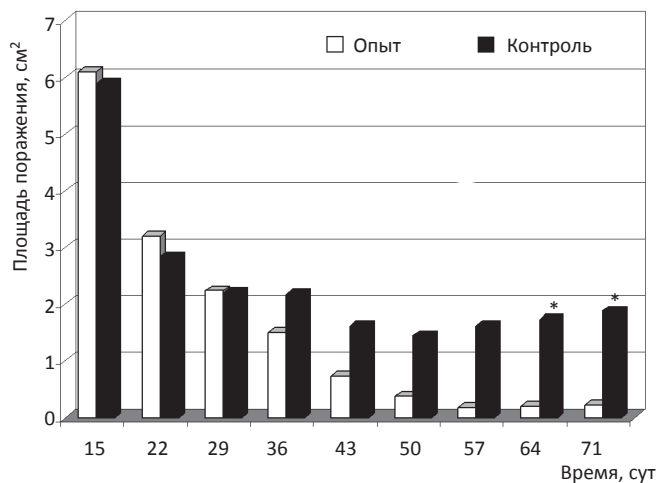


Рис. 1. Изменения площади лучевых язв у крыс контрольной и опытной группы с введением факторов кондиционной среды после облучения в дозе 110 Гр. По оси ординат – площадь поражения, см²; по оси абсцисс – время после облучения (сут). * – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

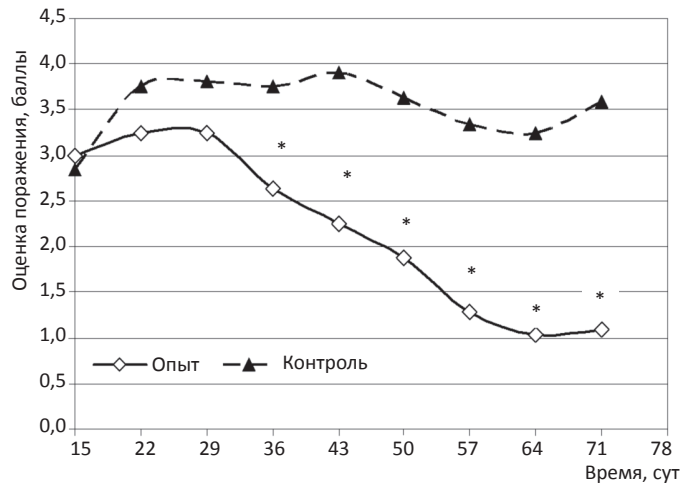


Рис. 2. Тяжесть течения патологического процесса у крыс контрольной и опытной группы с введением факторов кондиционной среды после облучения в дозе 110 Гр. По оси ординат – тяжесть поражения, баллы; по оси абсцисс – время после облучения (сут). * – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

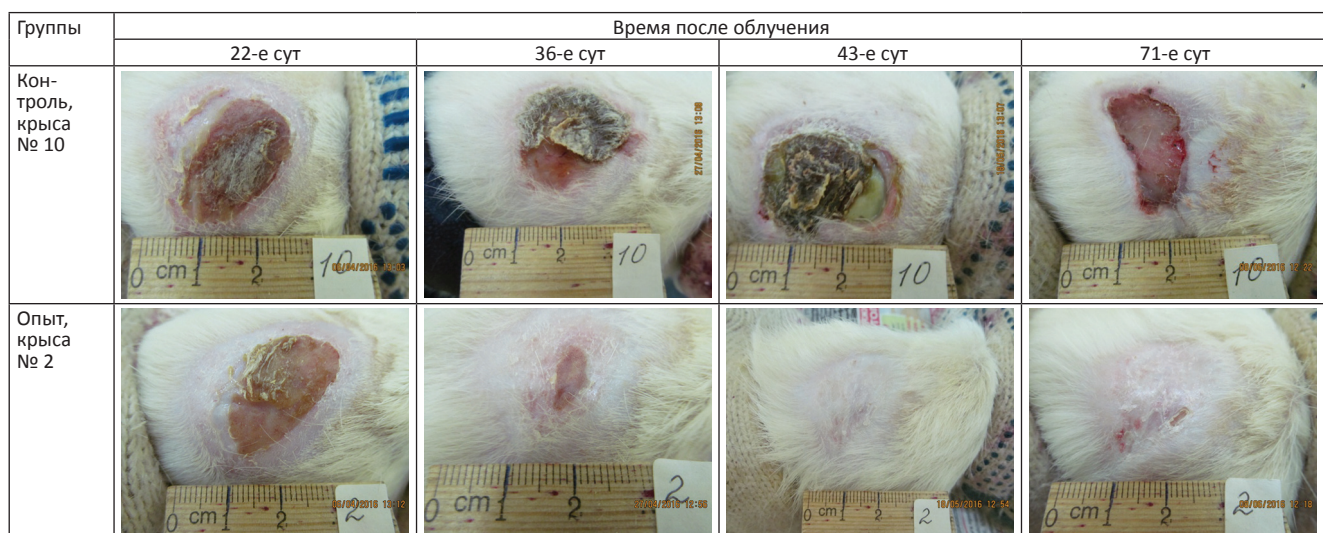


Рис. 3. Клиническая картина радиационного поражения кожи у крыс в контрольной и в опытной группе на 22, 36, 43 и 71-е сут после облучения в дозе 110 Гр

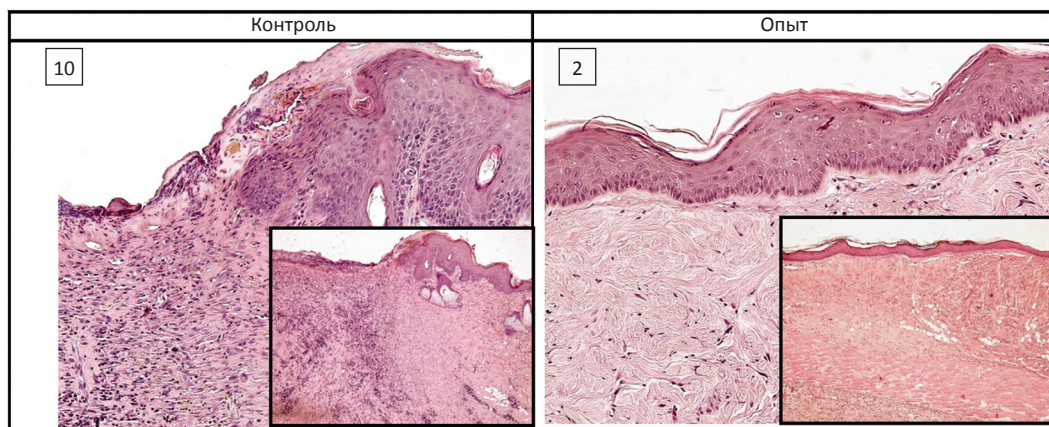


Рис. 4. Микрофотографии изменений участка поражения на 71-е сут после облучения у крысы из контрольной группы и у крысы из опытной группы с введением факторов кондиционной среды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (на врезках – $\times 100$). Контроль, крыса № 10, в крае язвенного дефекта гиперплазия регенерирующего эпидермиса с явлениями паракератоза и акантоза. Дно язвы покрыто тканевым детритом, содержащим полиморфоядерные лейкоциты, и представлено созревающей фиброзной тканью с обильной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией. Опыт, крыса № 2, дно глубокого язвенного дефекта полностью эпидермизировано, покрыто пластом зрелого ороговевающего многослойного плоского эпителия и представлено зрелой фиброзной тканью с незначительной диффузной лимфоцитарной инфильтрацией

По клиническим проявлениям и тяжести лучевого поражения, оцениваемой в баллах, опытная группа животных также значительно отличалась от контрольной группы (рис. 2). Начиная с 36-х сут после облучения и до окончания наблюдений, разница между тяжестью клинических проявлений, выраженной в баллах, в контрольной и опытной группах была статистически достоверной ($p < 0,05$). Визуально струпы у крыс в опытной группе были более тонкими и поверхностными, чем в контрольной группе (рис. 3). К 43-м сут после облучения в опытной группе у одной из 8 крыс (12,5 %) патологический процесс завершился образованием атрофического рубца, а к 71-м сут атрофические рубцы наблюдались у 4 крыс из опытной группы (50 %). В контрольной группе атрофические рубцы отмечались лишь у одной крысы к 71-м сут после облучения. Более того, у 5 из 8 крыс контрольной группы в этот период регистрировались глубокие и обширные язвы площадью от 2 до 6 см², а в опытной группе лишь у двух крыс оставались светлые поверхностные струпы площадью 1,0 и 0,6 см².

Проведенный гистологический анализ показал, что применение паракринных факторов, продуцируемых ММСК в процессе культивирования, достоверно снижает выраженность воспалительной реакции и ускоряет процессы регенерации (рис. 4).

Следует отметить, что спектр продуцируемых ММСК паракринных факторов весьма широк. Протеомный анализ показал, что в микровезикулах, полученных из кондиционированной среды ММСК, содержится более 730 видов различных белков [13], среди которых четко можно выделить молекулы клеточной адгезии, сигнальные молекулы, поверхностные рецепторы, антигены ММСК и т.д. Далее мы приводим, на наш взгляд, наиболее важные растворимые паракринные факторы, которые, вероятно, ответственны за эффекты ММСК (табл. 2).

Таблица 2

Основные паракринные факторы ММСК

Группа	Паракринные агенты
Факторы роста	TGF- β , HGF, VEGF, KGF, FGF, IGF-1, GCSE, GM-CSF, IGF-2, M-CSF, PDGF-AA, EGF, NGF, BDNF, NT3, NT4
Хемокины	MIP-2, MCP-1, MIP-1 β , SDF-1, Monokine induced by gamma interferon [MIG]
Фактор некроза опухолей	TNF- α
Интерлейкины	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10
Простагландины	PGE2
Молекулы адгезии	ICAM-1
Другие протеины и ферменты	Adiponectin, IDO, MMP-9, anti-IL-1R, Protein Kinase B, sTNFR1, Angiopoietin 1, TSG6, NO, human leukocyte antigen-G5

Заключение

Таким образом, введение факторов кондиционной среды, полученных при культивировании мезенхимальных стволовых клеток, способствовало снижению тяжести течения патологического процесса после локального радиационного поражения кожи у крыс.

По-видимому, благоприятный эффект паракринных факторов, введенных в ранние сроки после облучения, при тяжелых местных лучевых поражениях связан с их влиянием на патологические процессы в воспалительно-деструктивную стадию. Этот эффект может иметь значение в тех случаях, когда доза облучения неизвестна, а по клиническим данным в ранние сроки определить степень радиационного поражения и её последствия не представляется возможным. В дальнейшем предстоит уточнить условия применения трофических факторов для оптимизации их влияния на репаративные процессы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2001. Т. 2. 432 с.
2. Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Галстян И.А. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2005. Т. 50. № 1. С. 37–47.
3. Мороз Б.Б., Онищенко Н.А., Лебедев В.Г. и соавт. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на течение местных лучевых поражений у крыс после локального β -облучения // Радиационная биология. 2009. Т. 49. № 6. С. 688–693.
4. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. и соавт. Сингенные мультипотентные стволовые клетки в терапии длительно незаживающих лучевых язв кожи в эксперименте // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 2. С. 5–8.
5. Akito S., Akino K., Hiruno A. et al. Proposed regeneration therapy for cutaneous radiation injuries // Acta med. Nagasaki. 2006. Vol. 51. № 4. P. 50–55.
6. Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Дешевой Ю.Б. и соавт. Трансплантация аутологических клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при тяжелых местных лучевых поражениях, вызванных действием рентгеновского излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 5–11.
7. Forcheron F., Agay D., Scherthan H. et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in minipig model of cutaneous radiation syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 2. e31694.
8. Huang S.-P., Huang C.-H., Shyu J.-F. et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model // J. Biomed. Sci. 2013. Vol. 20. № 1. P. 51–60.
9. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и соавт. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // Пат. физиол. и эксперим. терапия. 2013. № 3. С. 121–123.
10. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Navarro-Alvarez N., Nahmias Y., Goldwasser Y. et al. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1 // Mol. Ther. 2010. Vol. 18. № 10. P. 1857–1864.
11. Маленкова Э.Н. Количественная оценка лучевой реакции кожи в эксперименте. – М.: Автореф. дисс. канд. биол. наук. 1974. 28 с.
12. Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. – М.: Энергоатомиздат. 1983. 152 с.
13. Kim H.S., Choi D.Y., Yun S.J. et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells // J. Proteome Res. 2012. Vol. 11. № 2. P. 839–849.

Для цитирования: Темнов А.А., Астрелина Т.А., Рогов К.А., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Лырщикова А.В., Дешевой Ю.Б., Добрынина О.А., Мелерзанов А.В., Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Мороз Б.Б. Исследование влияния факторов кондиционной среды, полученной при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи у крыс // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 35–39. DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

Investigation of the Influence of the Conditioning Medium Factors Obtained During the Cultivation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on the Course of Severe Local Radiation Injuries of Skin in Rats

**A.A. Temnov¹, T.A. Astrelina¹, K.A. Rogov², V.G. Lebedev¹, T.A. Nasonova¹, A.V. Lyrschikova¹,
Y.B. Deshevoy¹, O.A. Dobrynina¹, A.V. Melerzanov³, A.S. Samoylov¹, A.Yu. Bushmanov¹, B.B. Moroz¹**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, E-mail: aa-temnov@yandex.ru;

2. Research Institute of Human Morphology; Moscow, Russia;

3. Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow region, Russia

A.A. Temnov – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; T.A. Astrelina – Head of Center for Biomedical Technologies, Dr. Sc. Med.; K.A. Rogov – Leading Researcher, Dr. Sc. Med., Prof.; V.G. Lebedev – Leading Researcher, PhD Biol.; T.A. Nasonova – Leading Researcher, PhD Med.; Yu.B. Deshevoy – Leading Researcher, PhD Med.; A.V. Lyrschikova – Senior Researcher, PhD Biol.; O.A. Dobrynina – Research Worker; A.V. Melerzanov – Head of Cells Center of MPhTI, PhD Med.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sc. Med.; A.Yu. Bushmanov – First Deputy Director General, Dr. Sc. Med., Prof.; B.B. Moroz – Head of Lab., Academician of RAS

Abstract

Purpose: Study of the effect of paracrine factors, produced by MMSC of bone marrow during the cultivation, on the severity of local radiation injuries in the conditions of application in the early periods after irradiation.

Material and methods: Experiments were performed on rats of the breed Wistar weighing 280 g. Rats were exposed locally in ilio-lumbar region of the back using X-ray machine LNC-268 (RAP 100-10) at a dose of 110 Gy (30 kV tube voltage, current 6.1 mA, filter Al 0.1 mm thick), dose rate is 21.4 Gy/min. Area of the irradiation field was 8.2–8.5 cm². The conditioned medium obtained by culturing MMSC of rats' bone marrow was administered in dose 1.0 ml (total protein 8 mg/ml) at 1, 3, 6, 8 and 10 days after irradiation. The severity of radiation damage to the skin and the effects of therapy were evaluated in dynamics by clinical manifestations, using planimetry and histological methods.

Results: It was shown that in control animals and in rats, with the introduction of the conditioned medium, the values of the skin lesion area in the period up to the 29th day after irradiation practically did not differ, gradually decreasing in control animals from 5.9 ± 0.6 cm² to 2.2 ± 0.3 cm² at the 15th and 29th days after irradiation, respectively. Then, in the control group, the lesion area ranged from 1.4 ± 0.6 cm² on the 50th day to 1.9 ± 0.8 cm² on the 71st day. In the experimental group of animals, with the introduction of factors of the conditioning medium, a decrease in the area of the lesion and a stable dynamics of healing of radiation ulcers, beginning from the 36th day, there was a gradual decrease in the area of the lesion, which reached 0.2 ± 0.1 cm² by the 71st day after irradiation. On the 64–71th day after irradiation, the difference between the areas of skin lesion in the experimental and control groups was statistically significant, $p < 0.05$. The histological analysis showed that the use of paracrine factors obtained from MMSC in the process of cultivation significantly reduces the severity of the inflammatory reaction and accelerates the regeneration processes.

Conclusion: Thus, the introduction of conditioned medium factors obtained during the cultivation of mesenchymal stem cells of the bone marrow facilitates a more easy flow of the pathological process and the healing of radiation ulcers after local radiation damage to the skin of rats. Apparently, the favorable effect of paracrine factors introduced in the early periods after irradiation, with severe local radiation injuries, is associated with their effect on pathological processes in the inflammatory-destructive stage.

Key words: *paracrine factors, conditioned medium, cell technology, local radiation injuries, mesenchymal stem cells, bone marrow, radiation skin ulcers, rats*

REFERENCES

1. Radiation Medicine. A guide for medical researchers and health care organizers. Ed. L.A. Ilyin. – Moscow: Izdat. 2001. Vol. 2. 432 pp. (In Russ. English abstracts. PubMed)
2. Bushmanov AY, Nadezhina NM, Nugis VYu, Galstyan IA. Local radiation damage to human skin: the possibility of a biological dose indication (analytical review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50(1):37–47. (In Russ. English abstracts. PubMed)
3. Moroz BB, Onishchenko NA, Lebedev VG, et al. Influence of multipotent mesenchymal bone marrow stromal cells on local radiation injury in rats after local β -irradiation. Radiation Biology. Radioecology. 2009;49(6):688–693. (In Russ. English abstracts. PubMed)
4. Kotenko KV, Moroz BB, Deshevoy YuB, et al. Syngeneic Multipotent Stem Cells in the Treatment of Long-Term Non-Healing Radiation Skin Ulcers in the Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(2):5–8. (In Russ. English abstracts. PubMed)
5. Akito S, Akino K, Hiruno A, et al. Proposed regeneration therapy for cutaneous radiation injuries. Acta Med. Nagasaki. 2006;51(4):50–55. DOI: 10.11343/amm.51.150.
6. Lebedev VG, Nasonova TA, Deshevoy YuB, et al. Transplantation of autologous cells of the stromal-vascular fraction of adipose tissue in severe local radiation injuries caused by X-ray radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62(1):5–11. (In Russ. English abstracts. PubMed)
7. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in minipig model of cutaneous radiation syndrome. PLoS One. 2012;7(2). e31694. DOI: 10.1371/journal.pone.0031694.
8. Huang S-P, Huang C-H, Shyu J-F, et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model. J. Biomed. Sci. 2013;20(1):51–60. DOI: 10.1186/1423-0127-20-51.
9. Kotenko KV, Moroz BB, Nasonova TA, et al. Experimental model of severe local radiation lesions of the skin after the action of X-ray radiation. Physiopathology and Experimental Therapy. 2013(3):121–123. (In Russ. English abstracts. PubMed)
10. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, Nahmias Y, Goldwasser Y, et al. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1. Mol. Ther. 2010;18(10):1857–1864. DOI: 10.1038/mt.2010.155.
11. Malenkova EN. Quantitative evaluation of the radiation reaction of the skin in the experiment. – M.: Author's abstract. diss. Cand. Biol. sciences. 1974. 28 pp. (In Russ.)
12. Osanov DP. Dosimetry and radiation biophysics of the skin. – M.: Energoatomizdat. 1983. 152 pp. (In Russ.)
13. Kim HS, Choi DY, Yun SJ, et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. J. Proteome Res. 2012;11(2):839–849. DOI: 10.1021/pr200682z.

For citation: Temnov AA, Astrelina TA, Rogov KA, Lebedev VG, Nasonova TA, Lyrschikova AV, Deshevoy YB, OA Dobrynina, Melerzanov AV, Samoylov AS, Bushmanov AY, Moroz BB. Investigation of the Influence of the Conditioning Medium Factors Obtained During the Cultivation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on the Course of Severe Local Radiation Injuries of Skin in Rats. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):35–39. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336