

Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина, А.В. Лырщикова, Т.А. Астрелина, Б.Б. Мороз

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ИССЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ЯЗВЫ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СИНГЕННЫХ КЛЕТОК СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Дешевой Юрий Борисович, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение в эксперименте лечебной эффективности сочетанного применения хирургического иссечения лучевой язвы и трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

Материал и методы: Опыты проведены на крысах самцах инбредной линии Wistar–Kyoto массой 230–250 г. Животных облучали на рентгеновской установке локально в подвздошно-поясничной области спины в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения – 8,2 см². Радиационное воздействие позволяло получать тяжелые поражения кожи у крыс с длительно незаживающими язвами, причем без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани. Морфологическое исследование показало, что область некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) формировалась к 21–23 суткам после облучения и характеризовалась наличием выраженных изменений во всех слоях кожи. Хирургическое иссечение лучевой язвы выполняли на 22-е сутки после воздействия радиации. Пораженная ткань удалялась на всю глубину кожи вплоть до фасции скелетных мышц. Иссечение кожи проводили, отступив 6–8 мм от внешней границы лучевой язвы. Трансплантацию клеток проводили двукратно через 5 и 12 суток после иссечения язвы. Клетки СВФ получали от интактных животных из подкожной жировой ткани, обработанной трипсином. Суспензию клеток СВФ жировой ткани в 1 мл стерильного раствора Хенкса вводили под кожу в 5 точек вокруг зоны иссечения, отступив 5–7 мм от края очага. Количество введенных клеток при одной трансплантации составляло $2,5 \times 10^6$.

Результаты: Площадь лучевых язв у крыс контрольной группы в период с 27-х по 105-е сутки после облучения медленно уменьшалась с $2,8 \pm 0,2$ см² до $1,2 \pm 0,2$ см². Иссечение лучевых язв приводило к быстрому полному видимому заживлению раневого дефекта (уже к 70-м суткам после облучения) с образованием атрофических рубцов. Трансплантация сингенных клеток СВФ усиливала скорость заживления хирургической раны.

Выводы: Полученные результаты показывают, что хирургическое иссечение лучевых язв в сочетании с клеточной терапией может оказаться эффективным способом лечения тяжелых местных лучевых поражений.

Ключевые слова: лучевая язва, хирургическое иссечение, трансплантация, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, крысы

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырщикова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Сочетанное применение хирургического иссечения лучевой язвы и трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при лечении тяжелых местных радиационных поражений в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 5-9. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-2-5-9

COMBINED USE OF SURGICAL EXCISION OF RADIATION ULCERS AND TRANSPLANTATION SYNGENEIC CELLS OF THE STROMAL-VASCULAR FRACTION OF ADIPOSE TISSUE IN THE TREATMENT OF SEVERE LOCAL RADIATION LESIONS IN THE EXPERIMENTS

Yu. B. Deshevoi, V. G. Lebedev, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina, A.V. Lyrshhikova, T.A. Astrelina, B.B. Moroz

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Yu.B. Deshevoi, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the therapeutic efficacy of the combined use of surgical excision of radiation ulcers and transplantation of syngeneic cells of the stromal-vascular fraction (SVF) of adipose tissue in the treatment of severe local radiation lesions.

Material and methods: Experiments were conducted on rats males of the inbred line Wista–Kyoto weighing 230–250 g. Animals were irradiated on an X-ray unit locally in the iliac-lumbar region of the back at a dose of 110 Gy (voltage on the tube 30 kV, current strength 6.1 mA, filter 0.1 mm Al), at a dose rate of 20.0 Gy/min. Irradiation field area 8.2 cm². Radiation exposure made it possible to obtain severe skin lesions in rats with long-term non-healing ulcers, and without critical radiation exposure to the underlying tissues. Morphological study showed that the area of skin necrosis (with a maximum in the center of the irradiation zone) was formed by 21–23 days after irradiation and was characterized by the presence of pronounced changes in all layers of the skin. Surgical excision of radiation ulcers was performed on 22 days after exposure to radiation. The affected tissue was removed to the entire depth of the skin up to the fascia of skeletal muscles. Excision of the skin was carried out, retreating 6–8 mm from the outer border of the radiation ulcer. Cell transplantation was carried out twice 5 and 12 days after excision of the ulcer. SVF cells were obtained from intact animals from subcutaneous adipose tissue treated with trypsin. A suspension of SVF cells of adipose tissue in 1 ml of a sterile Solution of Hensks was injected under the skin at 5 points around the excision zone, retreating 5–7 mm from the edge of the focus. The number of injected cells in one transplant was 2.5×10^6 .

Results: The area of radiation ulcers in rats of the control group in the period from 27 to 105 days after irradiation slowly decreased from 2.8 ± 0.2 cm² to 1.2 ± 0.2 cm². Excision of radiation ulcers led to rapid complete visible healing of the wound defect (already by 70 days after

irradiation) with the formation of atrophic scars. Transplantation of SVF syngeneic cells increased the rate of healing of the surgical wound. **Conclusion:** The results show that surgical excision of radiation ulcers in combination with cell therapy may be an effective way to treat severe local radiation lesions.

Keywords: radiation ulcers, surgical excision, transplantation, stromal-vascular fraction of adipose tissue, rats

For citation: Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Lyrshhikova AV, Astrelina TA, Moroz BB. Combined use of surgical excision of radiation ulcers and transplantation syngeneic cells of the stromal-vascular fraction (SVF) of adipose tissue in the treatment of severe local radiation lesions in the experiments. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):5-9. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-5-9

Введение

Местные лучевые поражения занимают одно из ведущих мест среди осложнений лучевой терапии онкологических заболеваний. Эта патология часто наблюдается и при аварийных ситуациях с различными источниками ионизирующих излучений. Консервативные методы лечения тяжелых радиационных поражений кожи и подлежащих тканей являются малоэффективными [1, 2]. В таких ситуациях необходимо хирургическое вмешательство, которое требует серьезной подготовки больного и разработки тактики оперативного вмешательства (иссечение, ауто- или аллогенная трансплантация кожи и др.). Однако и оно не всегда бывает достаточно эффективным [2, 3].

В настоящее время одним из перспективных методов лечения тяжелых лучевых ожогов является клеточная терапия. Клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ), выделенные из подкожной жировой ткани, активно используются в регенераторной медицине для аутологичных трансплантаций. В её состав входят различные клеточные популяции: мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК), эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перициты, фибробласты, клетки крови, включая В- и Т-лимфоциты. Эффект клеток СВФ жировой ткани, учитывая гетерогенность популяции, может реализоваться, прежде всего, за счет ММСК. Культивированные ММСК применяются в эксперименте и клинике для лечения различных заболеваний, в том числе для терапии лучевых ожогов [4–10]. Предполагается, что клетки СВФ будут даже более эффективными при трансплантациях по сравнению с культивированными ММСК, что может быть обусловлено возможностями кооперативного взаимодействия клеток, входящих в состав СВФ [4]. Клеточная терапия, по-видимому, может сочетаться с другими способами лечения, и в частности с хирургическими.

Целью данного исследования являлось изучение в эксперименте лечебной эффективности комбинированного способа лечения тяжелых местных лучевых поражений – сочетание хирургического метода и трансплантации сингенных свежeweделенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани.

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на крысах самцах инбредной линии Wistar–Kyoto массой тела 270–290 г, полученных из питомника ФИБХ РАН (г. Пущино). Использование инбредных животных позволяет проводить трансплантации клеток в сингенной системе. Все процедуры с крысами проводили согласно с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации».

Предварительно фиксированных животных облучали на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) локально в подвздошно-поясничной области спины в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения 8,2 см². Дозиметриче-

ское исследование на тканезквивалентном фантоме показало, что в этих условиях доза рентгеновского излучения на глубине 2 мм была порядка 30 Гр, а на глубине 5–10 мм – не более 10 Гр. Такие характеристики локального радиационного воздействия позволяли получать у крыс тяжелые поражения с длительно незаживающими язвами кожи. При этом лучевая нагрузка на подлежащие ткани была не критичной [11]. Патоморфологическое исследование показало, что область некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) формировалась к 21–23 сут после облучения и характеризовалась наличием выраженных деструктивных изменений во всех её слоях.

Хирургическое иссечение лучевой язвы выполняли на 22-е сут после воздействия радиации. Пораженная ткань удалялась на всю глубину кожи вплоть до фасции скелетных мышц. Иссечение кожи проводили, отступив 6–8 мм от внешней границы лучевой язвы.

Для получения клеток СВФ у интактных наркотизированных крыс из брюшной и паховой областей извлекали фрагменты подкожной жировой ткани. Выделенную жировую ткань измельчали ножницами и затем обрабатывали 0,075 % раствором коллагеназы 1А. После центрифугирования ткани, обработанной ферментом, получали очищенные клетки стромально-васкулярной фракции, которые сразу же использовали для трансплантации [12]. Морфологическое исследование выделенных клеток СВФ (окрашенных по методу Паппенгейма), показало наличие в их составе различных популяций стромальных клеток, а также ядродержащих клеток крови.

Трансплантации клеток СВФ проводили двум группам животных: первая группа (оперированные крысы) – клетки вводили двукратно через 5 и 12 сут после иссечения язвы (т.е. на 27-е и 34-е сут после облучения), вторая группа (без хирургического вмешательства) – двукратное введение на 27-е и 34-е сут после воздействия радиации. Всем крысам суспензию свежeweделенных клеток СВФ в 1 мл стерильного раствора Хенкса (без ионов Са и Mg) вводили под кожу в 5 точек вокруг зоны иссечения (или края лучевой язвы), отступив 6–8 мм от края очага. Количество введенных клеток СВФ при одной трансплантации отдельному животному составляло $(2,5–3,0) \times 10^6$. В экспериментах на грызунах для получения лечебного эффекта обычно вводят (при различных способах их применения) от $(1,0–4,0) \times 10^6$ клеток СВФ [4, 8].

Во всех экспериментальных группах было по 8 крыс. Тяжесть течения лучевого поражения и эффективность хирургического вмешательства и клеточной терапии оценивали еженедельно по динамике клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям с помощью компьютерной программы AutoCad 14. Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента при уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления местного лучевого поражения у контрольных животных развивались постепенно. К 7–10 сут после локального облучения выявлялись симптомы сухого дерматита, который далее переходил во влажный с экссудацией и отдельными микроязвениями эпидермиса. Затем эти явления нарастали и к 20–23-м сут наблюдалась формирование лучевой язвы (в центре зоны облучения) покрытой плотным струпом. В последующий период проходило медленное заживление язвы, проявляющееся снижением воспалительных явлений в ране, ее краевой эпителизацией, уменьшением размера язвы и заживлением с образованием атрофического рубца через 3–4 мес после облучения (рис. 1 и 2). Так, в контрольной группе животных площадь лучевых язв в период с 21-х до 112-х сут после облучения уменьшалась от $4,6 \pm 0,5 \text{ см}^2$ до $0,47 \pm 0,10 \text{ см}^2$ (рис. 1).

Введение клеток СВФ облученным неоперированным животным ускоряло процесс заживления лучевых язв: начиная с 70-х сут после воздействия радиации, площади лучевых язв у леченных животных были на 15–52 % меньше по сравнению с контролем (рис. 1).

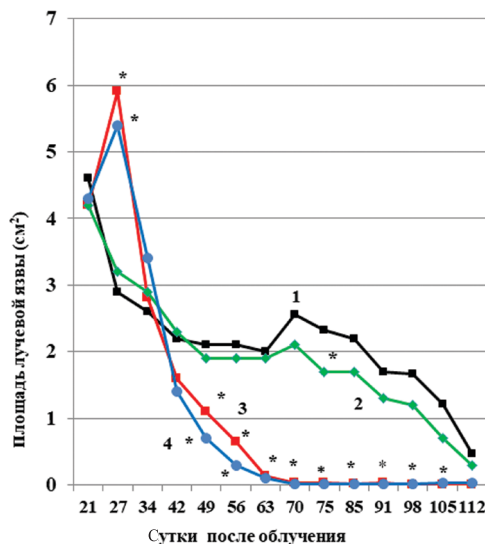


Рис. 1. Динамика заживления лучевых язв кожи у крыс в условиях их иссечения и трансплантации сингенных клеток СВФ; цифрами обозначены группы животных: 1 – облученный контроль; 2 – облучение + клетки СВФ; 3 – иссечение лучевой язвы; 4 – иссечение лучевой язвы + клетки СВФ; звездочка – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с облученным контролем

Fig. 1. Dynamics of healing of radiation skin ulcers in rats under conditions of their excision and transplantation of syngeneic cells of SVF; numbers indicate groups of animals: 1– irradiated control; 2– irradiation + SVF cells; 3 – excision of radiation ulcer; 4 – excision of radiation ulcer + SVF cells; asterisk – significant differences ($p < 0.05$) compared to irradiated control

Иссечение лучевых язв приводило к быстрому заживлению раневого дефекта с образованием атрофических рубцов уже к 70-м сут после облучения. Статистически значимое уменьшение площади язв по сравнению с контролем наблюдалось уже через 49 сут после облучения ($p < 0,05$) и сохранялось до 112 сут после воздействия радиации (рис. 1 и 2).

Трансплантация клеток СВФ улучшало течение раневого процесса после иссечения и несколько усиливало скорость заживления хирургической раны в период с 49–56 сут после облучения (рис. 1 и 2).

Таким образом, полученные данные показывают, что хирургическое иссечение лучевой язвы оказывается более эффективным по сравнению с одной

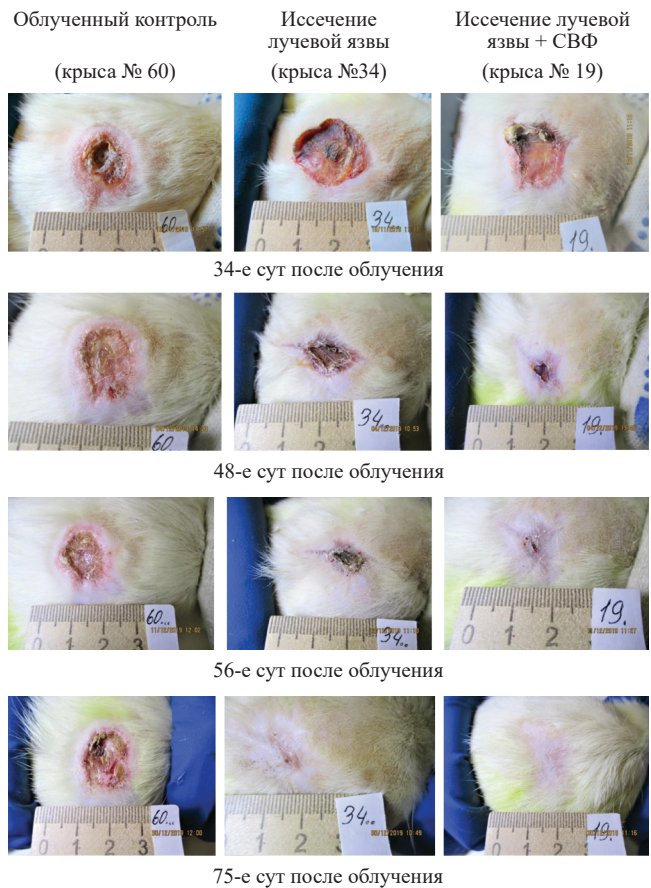


Рис. 2. Клиническая картина типичного течения лучевой язвы у различных групп животных (облученный контроль – крыса № 60; иссечение лучевой язвы – крыса № 34; иссечение лучевой язвы + трансплантация клеток СВФ – крыса № 19) после локального облучения в дозе 110 Гр

Fig. 2. Clinical picture of the typical course of radiation ulcer in various groups of animals (irradiated control – rat No. 60; excision of radiation ulcer – rat No. 34; excision of radiation ulcer + transplantation of SVF cells – rat No. 19) after local irradiation at a dose of 110 Gy

клеточной терапией, что ожидаемо. Считается, что при лечении местных лучевых поражений тяжелой и крайне тяжелой степени основным видом лечения является хирургический метод, который направлен на полное удаление некротизированных тканей и замещение дефекта кожными трансплантатами [2–3, 13–15]. Однако хирургическое вмешательство не всегда возможно из-за тяжести больного, анатомического расположения лучевой язвы в определенных областях тела (голова, шея, кисти рук и др.) с близким нахождением важных органов, сосудисто-нервных пучков и т.д. Поэтому клеточная терапия вполне применима в таких случаях. Более того, она актуальна и при ее сочетании с хирургическими методами лечения как способ стимуляции заживления раны, что мы видим в наших экспериментах. Кроме того, клеточная терапия может стимулировать и приживление кожного трансплантата. Уже имеются клинические данные об успешном сочетании применении хирургического подхода и трансплантации аутологических ММСК при лечении лучевых ожогов [15].

Трансплантация СВФ может оказывать выраженное терапевтическое действие, благодаря кооперативным взаимодействиям различных клеток предшественников (прежде всего ММСК) входящих в ее состав и тканевого микроокружения, в которое они попадают после пересадки. Наиболее вероятно, что действие клеток СВФ

обусловлено благоприятным влиянием на трофику пораженных тканей. Проявление этого эффекта может осуществляться через секрецию цитокинов и ростовых факторов, которые оказывают иммуномодулирующее действие, предотвращают клеточную гибель, способствуют неангиогенезу, ремоделированию фиброзной и соединительной тканей, что может ускорять процессы регенерации радиационных язв [4, 5]. Существуют данные об участии ММСК в обеспечении кожи клеточным материалом для восстановления ее структур после повреждения и для поддержания гомеостаза [9, 10]. Преимуществом использования клеток СВФ является то, что для получения необходимого для трансплантации количества стволовых клеток не требуется длительного культивирования, и клеточный продукт может быть подготовлен к применению уже через 1–1,5 ч после забора жировой ткани.

Представленные данные показывают, что трансплантация сингенных клеток стромально-васкулярной

фракции жировой ткани при тяжелых местных радиационных поражениях кожи у крыс способствует ускорению заживления лучевых язв и облегчению течения патологического процесса. Пересаженные клетки СВФ благоприятно влияют и на клиническое течение оперированной лучевой язвы. По-видимому, эффект трансплантации в этой ситуации (в этом конкретном эксперименте) просто не успевал более четко проявиться, из-за бурной спонтанной регенерации в самой оперированной ране. Возможно, что при более обширных операционных вмешательствах и замедленном темпе заживления сочетанное применение хирургических методов и точной терапии будет более эффективным.

Выводы

Полученные результаты показывают, что хирургическое иссечение лучевых язв в сочетании с клеточной терапией может оказаться эффективным способом лечения тяжелых местных лучевых поражений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. Котенко К.В., Бушманова А.Ю. М.: ФМБЦ им. АИ Бурназяна ФМБА России. 2013. 99 с.
- Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Галстян И.А. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005. Т.50, № 1. С.37-47.
- Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries // *Advances in Wound Care*. 2014. V.3, No. 1. P. 25-37.
- Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., et al. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) // *Cytotherapy*. 2013. Vol. 15. P. 641-648.
- Bora P., Majumdar A. Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction in Regenerative Medicine: a Brief Review And Translation // *Stem Cell Research & Therapy*. 2017. No. 8. P. 145-148. DOI 10.1186/s13287-017-0598-y.
- Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А. и др. Опыт применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60, № 1. С. 26-33.
- Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А. и др. Сравнительная эффективность сингенных культивированных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и свежывыделенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т.61, № 2. С.151-157.
- Benfar M., Javanmardi S., Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative Study on Functional Effects Allotransplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction on Tendon Repair: a Biomechanical Study In Rabbits // *Cell. J.* 2014. V.16, No. 3. P. 263-270.
- Sheng-Ping Huang, Chun-Hsiang Huang, Jia-Fwu Shyu, et al. Promotion of Wound Healing Using Adipose-Derived Stem Cells in Radiation Ulcer of a Rat Model // *Journal of Biomedical Science*. 2013. V.20, No. 1. P.51-61.
- Wu Ya., Cheng L., Scott P.G., Tredget E.E. Mesenchymal Stem Cells Enhance Wound Healing Through Differentiation and Angiogenesis // *Stem Cells*. 2007. V.25, No. 10. P. 2648-2659.
- Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и др. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. Т.57, № 4. С. 121-123.
- Bognest A.C., Shandadfar A., Brinchmann J.E., Collas P. Isolation of Stromal Stem Cells from Human Adipose Tissue // *Methods Mol. Biol.* 2006. No. 325. P. 35-46.
- Бояринцев В.В., Елдашов С.В., Гребенюк А.Н., Заргарова Н.И. Пересадка лоскута тканей на питающей ножке после сочетанного общего и местного радиационного облучения // *Медицина катастроф*. 2012. № 4. С. 56-58.
- Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В., Елдашов С.В. и др. Экспериментальная оценка влияния дермальных эквивалентов на эпителизацию раневой поверхности в условиях местного облучения крыс // *Медицина катастроф*. 2011. № 2. С. 56-58.
- Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., et al. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy // *Regen. Med.* 2007. No. 2. P. 785-794.

REFERENCES

- Nadezhina N.M., Galstyan I.A. Treatment of Local Radiation Lesions. Ed. Kotenko R.V., Bushmanov A.Yu. Moscow, FMBTs im. AI Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
- Bushmanov A.Yu., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu., Galstyan I.A. Local Radiation Damage to Human Skin: the Possibility of a Biological Dose Indication (Analytical Review). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50;1:37-47 (In Russ.).
- Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries. *Advances in Wound Care*. 2014;3;1:25-37.
- Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., et al. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15:641-648.
- Bora P., Majumdar A. Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction in Regenerative Medicine: a Brief Review and Translation. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017;8:145. DOI 10.1186/s13287-017-0598-y.
- Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynya O.A., Deev R.V., Lebedev V.G., Lyrschikova A.V., et al. Experience of Application of Syngeneic Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSK) Adipose Tissue for Treatment of Severe Radiation Skin Lesions at Various Intervals after Exposure in the Experiments. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. *Radioecology*. 2020;60;1:26-33 (In Russ.).

7. Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., et al. Comparative Effectiveness of Singful Cultivated Mesenchymal Stem Cells (MMSC) and Freshly Isolated Cells of Stromal-Vascular Fraction (SVF) of Fat Tissue in the Treatment of Severe Local Radiation Lesions in the Experiment. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2021;61;2:151-157 (In Russ.).
8. Benfar M., Javanmardi S., Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative Study on Functional Effects Allotransplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction on Tendon Repair: a Biomechanical Study in Rabbits. *Cell. J.* 2014;16;3:263-270.
9. Sheng-Ping Huang, Chun-Hsiang Huang, Jia-Fwu Shyu, Heng-Sheng Lee, Shyi-Gen Chen, James Yi-Hsin Chan, et al. Promotion of Wound Healing Using Adipose-Derived Stem Cells in Radiation Ulcer of a Rat Model. *Journal of Biomedical Science.* 2013;20;1:51-61.
10. Wu Ya, Cheng L., Scott P.G., Tredget E.E. Mesenchymal Stem Cells Enhance Wound Healing Through Differentiation and Angiogenesis. *Stem cells.* 2007;25;10:2648-2659.
11. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., et al. Experimental Model of Severe Local Radiation Injuries of the Skin after X-Rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2013;57;4:121-123 (In Russ.).
12. Bognest A.C., Shandadfar A., Brinchmann J.E., Collas P. Isolation of Stromal Stem Cells from Human Adipose Tissue. *Methods Mol. Biol.* 2006;325:35-46.
13. Boyarintsev V.V., Yeldashov S.V., Grebenyuk A.N., Zargarova N.I. Transplantation of a Flap of Tissues on the Feeding Leg after Combined General and Local Radiation Exposure. *Meditsina Katastrof = Disaster Medicine.* 2012;4:56-58 (In Russ.).
14. Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V., Yeldashov S.V., et al. Experimental Assessment of the Influence of Dermal Equivalents on The Epithelialization of The Wound Surface Under Conditions of Local Irradiation of Rats. *Meditsina Katastrof = Disaster Medicine.* 2011;2:56-58 (In Russ.).
15. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., et al. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Regen. Med.* 2007;2:78-794.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 30.11.2021. **Принята к публикации:** 30.03.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 30.11.2021. **Accepted for publication:** 30.03.2022.