

Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина,
В.А. Брунчуков, И.В. Кобзева, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СОСТОЯНИЕ ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЕЙ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КЛЕТОК

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности усиления лечебной эффективности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) или клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) при лечении тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения фармакологических препаратов, использование которых перед и после трансплантации клеток может улучшать состояние облученной ткани и тем самым создавать благоприятные условия для приживления и функционирования введенных клеток.

Материал и методы: Работа выполнена на крысах самцах инбредной линии Wistar–Kyoto массой 260–280 г. Животных локально облучали в подвздошно-поясничной области спины на рентгеновской 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 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,5 см². Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты лечения оценивали в динамике по клиническим проявлениям и с помощью планиметрии. После воздействия радиации у крыс развивались длительно не заживающие (до 3–4 мес) лучевые язвы кожи. Клеточную и лекарственную терапию проводили в разные периоды после облучения: с 28-х по 49-е или с 35-х по 56-е сут. В качестве лекарственных средств, влияющих на состояние пораженных тканей, окружающих сформировавшуюся лучевую язву, использовали комплексный антибиотик левотетрасульфид форте и препараты, действующие на микроциркуляцию и трофику облученных тканей – пентоксифиллин и детралекс. Для клеточной терапии применяли сингенные ММСК или клетки СВФ. В условиях клеточной терапии введение лекарственных препаратов проводилось в течение одной недели до первой трансплантации клеток, неделю между первой и второй пересадкой и одну неделю после второй трансплантации клеток.

Результаты: Показано, что введение лекарственных средств или применение клеточной терапии при раздельном их использовании стимулировало заживление лучевых язв. При этом лечебный эффект клеточной терапии был более выражен, чем при применении препаратов. Однако при сочетании лекарственной и клеточной терапии не было отмечено усиливающего действия фармакологических средств на лечебную эффективность трансплантации ММСК или клеток СВФ жировой ткани.

Таким образом, в этих экспериментах показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений, а также неспособность лекарственной терапии в этих условиях усиливать лечебную эффективность клеточной терапии.

Ключевые слова: лучевая язва, трансплантация клеток, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, медикаментозная терапия

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Исследование эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения лекарственных средств, влияющих на состояние облученных тканей перед трансплантацией клеток // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 5–10. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-5-10

Yu.B. Deshevoi, V.G. Lebedev, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina,
V.A. Brunchukov, I.V. Kobzeva, T.A. Astrelina, A.S. Samoylov

Study of the Efficacy of Cell Therapy for Severe Local Radiation Injuries in the Use of Drugs Affecting the State of Irradiated Tissues Before Cell Transplantation

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

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

ABSTRACT

Purpose: To study the possibility of enhancing the therapeutic efficacy of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) or stromal vascular fraction (SVF) cells in the treatment of severe local radiation injuries under the conditions of the use of pharmacological drugs, the use of which before and after cell transplantation can improve the condition of the irradiated tissue and thereby create favorable conditions for engraftment and functioning of the injected cells.

Material and methods: The work was carried out on male rats of the Wistar–Kyoto inbred line weighing 260–280 g. The animals were locally irradiated in the ilio-lumbar region of the back on an X-ray machine LNK-268 (RAP 100–10) at a dose of 110 Gy (voltage on the tube 30 kV, current 6.1 mA, Al filter with a thickness of 0.1 mm), at a dose rate of 20.0 Gy/min. The area of the irradiation field was 8.5 cm². The severity of radiation damage to the skin and the effects of treatment were assessed in dynamics by clinical manifestations and using planimetry. After exposure to radiation, rats developed radiation ulcers of the skin that did not heal for a long time (up to 3–4 months). Cell and drug therapy were carried out in different periods after irradiation: from the 28th to the 49th or from the 35th to the 56th day. As drugs affecting the condition of the affected tissues surrounding the formed radiation ulcer, a complex antibiotic levotetrasulfon forte and drugs that affect

the microcirculation and trophism of irradiated tissues – pentoxifylline and detralex were used. For cell therapy, syngeneous MMSC or SVF cells were used. In the cell therapy setting, the drugs were administered for one week before the first cell transplant, one week between the first and second transplantation, and one week after the second cell transplant.

Results and Conclusion: It was shown that the administration of drugs or the use of cell therapy when used separately stimulated the healing of radiation ulcers. Moreover, the therapeutic effect of cell therapy is more pronounced than with the use of drugs. However, in combination with drug and cell therapy, no enhancing effect of pharmacological agents on the therapeutic efficacy of transplantation of MMSC or SVF cells of adipose tissue was noted. Thus, these experiments showed the possibility of successful use of a complex antibiotic in combination with drugs that improve blood supply and trophism of irradiated tissues in the treatment of severe local radiation injuries and the inability of drug therapy under these conditions to enhance the therapeutic effectiveness of cell therapy.

Keywords: radiation ulcer; transplantation of cells, stromal-vascular fraction of adipose tissue, multipotent mesenchymal stromal cells, drug therapy

For citation: Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Brunchukov VA, Kobzeva IV, Astrelina TA, Samoylov AS. Study of the Efficacy of Cell Therapy for Severe Local Radiation Injuries in the Use of Drugs Affecting the State of Irradiated Tissues Before Cell Transplantation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):5–10. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-5-10

Введение

Лучевые поражения кожи и подлежащих тканей являются одним из наиболее распространенных видов радиационных повреждений у человека. Они встречаются при радиационных авариях и инцидентах с источниками ионизирующих излучений, а также как осложнение при радиотерапии злокачественных опухолей. Для тяжелых местных лучевых поражений характерно хроническое, рецидивирующее течение. Стандартные консервативные методы лечения этой патологии часто малоэффективны, и нередко требуют оперативного вмешательства, которое не всегда возможно из-за состояния организма и места расположения лучевого ожога [1–2]. Поэтому в последние годы начинают применять клеточную терапию тяжелых местных лучевых поражений. Перспективным методом лечения считается трансплантация стромальных клеток жировой ткани. С этой целью могут применяться как культивированные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), так и клетки свежеразделенной стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани, в которой обнаружен довольно высокий уровень ММСК [3–4].

ММСК способны замещать и восстанавливать функции различных поврежденных тканей (кожи, хрящей, скелетных и сердечной мышцы, нервной ткани, печени и др.). Лечебный эффект ММСК при различной патологии, в основном, связан с их воздействием на трофику пораженной ткани и выделением ряда цитокинов и ростовых факторов, влияющих на регенераторные процессы [3–4]. Культивированные ММСК и клетки СВФ жировой ткани применяются в эксперименте и клинике для лечения местных лучевых поражений [5–9]. Вместе с тем, при тяжелых местных лучевых поражениях, вызывающих развитие длительно незаживающих язв, эффекты стимуляции регенераторных процессов бывают недостаточно выражены, что обуславливает актуальность разработки более совершенных схем клеточной терапии и поиска различных подходов к усилению лечебных эффектов трансплантации стромальных клеток.

В настоящее время в литературе широко обсуждаются способы усиления терапевтического потенциала мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Одним из возможных направлений для повышения эффективности клеточной терапии считается генетическая модификация ММСК или изменение условий культивирования ММСК, которые могут повлиять на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных стромальных клеток, повышать выживаемость трансплантированных клеток и их регенеративные возможности [10–12]. Другим направлением оптимизации клеточной терапии может явиться применение средств, влияющих на состояние облученных тканей перед пере-

садкой мультипотентных стромальных клеток. Это связано с тем, что эффективность лечения зависит как от количества и функциональной полноценности введенных клеток, так и от состояния пораженных тканей, куда попадают трансплантированные клетки. Считается, что заживление лучевых язв является результатом активного взаимодействия пересаженных стромальных клеток с клетками тканевого микроокружения реципиента [3–5]. Эти механизмы могут обеспечивать как приживление ММСК в коже, их миграцию, дифференцировку и внедрение в различные структуры кожи, так и тормозить их реализацию в условиях неблагоприятного течения патологического процесса.

Целью работы было изучение возможности усиления лечебной эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения лекарственных средств, которые могут улучшать состояние облученных тканей перед и после трансплантацией клеток.

Считается, что в основе патогенеза развития и хронического течения тяжелых местных лучевых поражений наряду с поражением эпидермиса, лежат патологические изменения в стенках кровеносных сосудов, что приводит к серьезным нарушениям микроциркуляции и ухудшению трофики облученных тканей [1–2]. Лучевые язвы часто инфицированы [1–2]. В связи с этим применение консервативных методов лечения, действие которых направлено на улучшение микроциркуляции и трофики облученных тканей, уменьшение воспалительной реакции, борьбу с инфекционными осложнениями может улучшать функциональное состояние тканевого микроокружения реципиента и способствовать тем самым приживлению и дальнейшему функционированию пересаженных ММСК или клеток СВФ. В качестве лекарственных средств, которые могут влиять на состояние пораженных тканей, окружающих сформировавшуюся лучевую язву, нами использованы комбинированный антибиотик широкого спектра действия левотетрасульфид форте и препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс.

Материал и методы

Работа с животными проводилась в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ. Опыты были выполнены на крысах – самцах инбредной линии Wistar-Kyoto с массой тела 260–280 г, полученных из питомника лабораторных животных ФИБХ РАН (г. Пушкино). Эксперименты на инбредных животных позволяют проводить трансплантацию клеток в сингенной системе.

Крыс, фиксированных на операционном столике в положении лежа на животе, подвергали локальному воз-

действию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины на установке ЛНК-268 (РАП 100–10) 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 на поверхности кожи – 8,5 см². Радиационное воздействие приводило к появлению у крыс тяжелых местных лучевых поражений с длительно (до 3–4 мес) незаживающими язвами кожи. Следует отметить, что дозиметрические исследования на тканезквивалентном фантоме при этих условиях облучения показали отсутствие критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани [13].

Для проведения клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений использовали сингенные клетки стромальной васкулярной фракции жировой ткани (СВФ), а также сингенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), выделенные из цельной популяции клеток СВФ в процессе их культивирования *in vitro*.

Для получения клеток СВФ подкожную жировую ткань извлекали, используя хирургические методы, из брюшной и паховой областей у наркотизированных интактных крыс. Жировую ткань механически измельчали в стерильных условиях и обрабатывали 0,15 % раствором коллагеназы IА. После последующего центрифугирования и отмывки от фермента получали очищенные клетки СВФ [3–4], которые сразу же использовали для трансплантации.

Для выделения ММСК, клетки СВФ суспендировали в полной культуральной среде Iscov'MDM+ Glutamax + Hepes (Sigma, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США), гентамицин 50,0 мг/л, амфотерицин-В 2,5 мг/л и высаживали в культуральные пластиковые флаконы (Corning). Культивирование проводили в СО₂ инкубаторе (Sanyo, Япония). ММСК формировали на дне флакона монослой, получая фибробластоподобную морфологию [3–4]. Для трансплантации использовали ММСК второго – третьего пассажей при 80–90 % конfluenceности клеток на дне флакона.

Облученным крысам суспензию ММСК или свежесодержимых клеток СВФ в 1 мл стерильного раствора Хенкса (без ионов Са и Mg) вводили под кожу в 5 точек (по 0,2 мл на точку) вокруг лучевой язвы, отступив 6–8 мм от края очага. Контрольным облученным животным по той же схеме вводили раствор Хенкса.

Считается, что для достижения лечебного эффекта (при местном введении) мелким лабораторным животным достаточно трансплантировать $1,0\text{--}4,0 \times 10^6$ ММСК или клеток СВФ [3–4]. В наших двух экспериментах число введенных ММСК отличалось между собой (но в “лечебном” диапазоне), что будет описано в каждом конкретном случае. Свежесодержимые клетки СВФ трансплантировали только во втором опыте. Трансплантации ММСК или клеток СВФ проводили дважды с интервалом одну неделю в период, когда (по данным патоморфологических исследований) лучевая язва уже сформирована и в ране начинают активизироваться регенераторные процессы [7].

Для медикаментозной терапии тяжелых местных лучевых поражений применяли ветеринарный комплексный антибиотик широкого спектра действия – левотетрасульфид форте, а также препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс.

Левотетрасульфид форте (ЗАО НПП «Агрофарм» Россия) в виде 2,0 % раствора для инъекций вводился крысам внутривенно в дозе 0,1 мл/кг один

раз в день 5 дней в неделю. В его состав входят левомицетин, стрептоцид и метронидазол. Пентоксифиллин (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» – республика Беларусь – 2,0 % раствор для инъекций) вводили в будни один раз в день в/б/р в дозе 50,0 мг/кг. Детралекс (комплекс флавоноидов – диосмина и гесперидина в виде суспензии для приема внутрь Servier, Франция) применяли в будни один раз в день в дозе 75,0 мг/кг внутривенно при помощи зонда-иглы для выпаивания грызунов. Пентоксифиллин и детралекс в выходные дни давали крысам в виде питья в отдельных флаконах в тех же дозах, что и в будние дни. Применяемые дозы всех препаратов оказывают (по данным литературы) лечебный эффект при различной патологии в опытах на мелких лабораторных животных [14–17]. Схема введения и дозы лекарственных средств во всех экспериментах были одинаковы. Сроки применения препаратов после облучения будут описаны ниже.

Необходимо подчеркнуть, что в условиях клеточной терапии медикаментозное лечение во всех экспериментах проводилось в течение одной недели до первой трансплантации клеток, неделю между первой и второй пересадкой и одну неделю после второй трансплантации клеток.

Тяжесть течения лучевого поражения и эффективность лечения оценивали еженедельно в динамике по изменению клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям при помощи компьютерной программы AutoCad 14. В каждой экспериментальной группе было по 7–9 животных.

Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по *t* критерию Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сочетанную клеточную и лекарственную терапию в двух разных опытах проводили в период, когда лучевая язва сформирована и в ране постепенно начинают активизироваться процессы, направленные на восстановление облученных тканей.

Первый опыт – лекарственные препараты начинали вводить с 28-х по 49-е сут после облучения, а ММСК трансплантировали двукратно в дозах $1,8 \times 10^6$ и $1,6 \times 10^6$ клеток соответственно на 35-е и 42-е сут после воздействия радиации.

Второй опыт – препараты начинали вводить на 1 неделю позже, чем в предыдущем опыте, а именно с 35-х по 56-е сут после облучения, а ММСК или клетки СВФ трансплантировали двукратно на 42-е и 48-е сут после воздействия радиации. Культивированные ММСК трансплантировали двукратно в дозах $2,0 \times 10^6$ и $2,3 \times 10^6$ клеток. Клетки СВФ вводили дважды в дозах $1,7 \times 10^6$ и $2,1 \times 10^6$ клеток.

Во всех экспериментах лекарственные препараты применяли в дозах и схемах, описанных выше в разделе «Материал и методы».

Следует отметить, что у контрольных облученных животных (в двух опытах) после образования глубоких язв (на 23–28-е сут после облучения) наблюдалось вялое текущее заживление, проявляющееся медленным уменьшением площади лучевых язв в период после 77 сут после облучения. У большинства контрольных крыс лучевые язвы сохранялись свыше 3,5–4 мес после облучения (рис. 1 и 2).

В первом эксперименте в группе крыс, которым после облучения вводили левотетрасульфид форте, пен-

токсифиллин и детралекс, была отмечена тенденция к улучшению состояния лучевых язв в период с 63-х по 77-е сут после облучения, а в последующие сроки выявлялся лечебный эффект. Так, в период с 98-х по 126-е сут после облучения площадь лучевых язв у этих животных была на 26–80 % меньше по сравнению облученным контролем (рис. 1). Причем на 112–119-е сут после облучения эта разница была достоверной ($p \leq 0,05$).

Трансплантация культивированных ММСК на 35-е и 42-е сут после облучения приводила к стимулированию заживления лучевых язв. У крыс, которым вводили клетки, отмечалось статистически значимое уменьшение площади лучевых язв ($p \leq 0,05$) по сравнению с облученным контролем в период с 63 по 133-е сут после облучения (рис. 1). Вместе с тем, в группе крыс, которым ММСК вводили на фоне применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса, не было отмечено усиления эффекта клеточной терапии по сравнению с изолированной трансплантацией ММСК (рис. 1).

Во втором эксперименте сроки начала лекарственной терапии и трансплантации клеток были сдвинуты на одну неделю по сравнению с предыдущим опытом.

Данные, представленные на рис. 2, показывают, что длительное сочетание применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса улучшало заживление лучевых язв, что заметно в периоды с 42-х по 98-е сут после облучения. Трансплантация одних ММСК или клеток СВФ заметно стимулировала заживление лучевых язв – так, у леченых крыс, начиная с 63-х и по 119-е сут после облучения, площадь лучевых язв была на 15–81 % меньше, чем у облученного контроля (рис. 2). Однако применение ММСК или клеток СВФ на фоне длительной лекарственной терапии левотетрасульфидином форте, пентоксифиллином и детралексом не усиливало лечебную эффективность, которая наблюдалась при введении лишь одних ММСК или клеток СВФ (рис. 2). Можно отметить некоторое улучшение состоя-

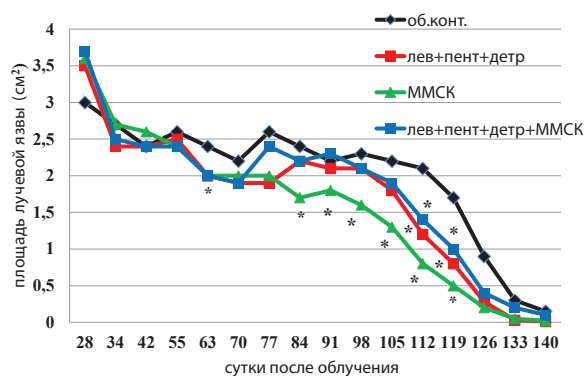


Рис. 1 Динамика изменения площади лучевых язв (cm^2) у крыс после локального облучения в дозе 110 Гр в условиях сочетанного применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина, детралекса в период 28–48-х сут и двукратной трансплантации культивированных ММСК через 35 и 42 сут после облучения.

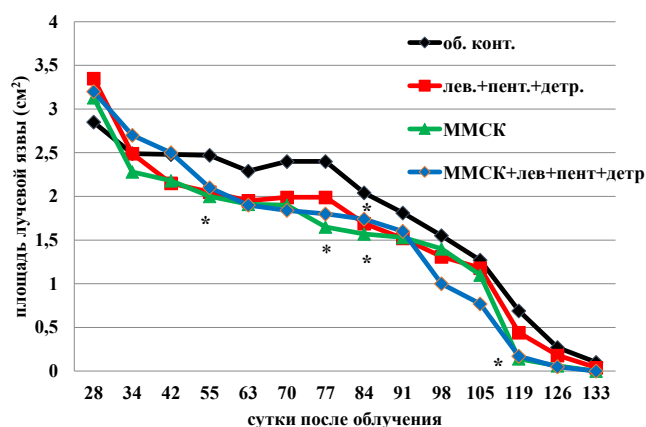
Обозначения: об. конт. – облученный контроль, лев – левотетрасульфидин форте, пент – пентоксифиллин, детр – детралекс, ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, * – статистически значимые различия по сравнению с облученным контролем ($p \leq 0,05$)

Fig. 1 Dynamics of changes in the area of radiation ulcers (cm^2) in rats after local irradiation at a dose of 110 Gy under conditions of combined use of levotetrasulphine forte, pentoxifylline, detralex in the period of 28–48 days and double transplantation of cultured MMSCs at 35 and 42 days after irradiation. Designations: ir. contr. – irradiated control, lev – levotetrasulphine forte, pent – pentoxifylline, detr – detralex, MMSC – multipotent mesenchymal stromal cells, * – statistically significant differences compared to irradiated controls ($p \leq 0.05$)

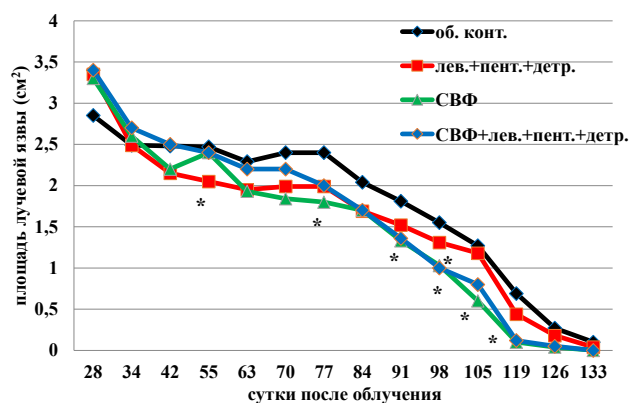
ния лучевых язв на 98-е и 105-е сут у крыс, которым вводили ММСК на фоне препаратов по сравнению с одной клеточной терапией.

Таким образом, во втором эксперименте, как и в предыдущем опыте, при выбранных схемах и дозах применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса не было отмечено заметного усиливающего действия лекарственной терапии на эффективность трансплантации ММСК или клеток СВФ жировой ткани.

Отсутствие суммации лечебных эффектов клеточной и медикаментозной терапии может быть объяснено со следующих позиций. Несмотря на различие (в своей природе и путях достижения лечебного эффекта) в свойствах трансплантированных клеток и препаратов пентоксифиллина и детралекса, возможно, они способны действовать на одну и ту же мишень – сосуды и через одни и те же механизмы в облученной коже, а именно че-



А



Б

Рис. 2. Динамика заживления лучевых язв у животных после локального облучения в дозе 110 Гр в при введении левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса (с 35-х по 55-е сут после облучения), а также трансплантации ММСК (А) или клеток СВФ (Б) дважды – на 42-е и 48-е сут после облучения; Обозначения: лев – левотетрасульфидин форте; пент – пентоксифиллин; детр – детралекс; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; СВФ – клетки стромальной васкулярной фракции; * – статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия по сравнению с облученным контролем

Fig. 2. Dynamics of healing of radiation ulcers in animals after local irradiation at a dose of 110 Gy with the administration of levotetrasulphine forte, pentoxifylline and detralex (from the 35th to the 55th day after irradiation), as well as transplantation of MMSC (A) or SVF (B) cells twice – on the 42nd and 48th days after irradiation. Designations: ir. contr. – irradiated control; lev – levotetrasulphine forte; pent – pentoxifylline; detr – detralex; MMSC – multipotent mesenchymal stromal cells; SVF – cells of the stromal vascular fraction; * – statistically significant ($p \leq 0.05$) differences compared to the irradiated control

рез улучшение кровоснабжения и трофики облученных тканей. Причем достигаться это может разными способами. ММСК и клетки СВФ, вырабатывая ангиопоэтины, VEGF, галектин-1, IGF, IL-6, EGF, BDNFb, MIP-2, способствуя неоангиогенезу, улучшают тем самым трофику пораженных тканей [3–4]. А лекарственные препараты пентоксифиллин и детралекс также улучшают трофику облученных тканей, но другим путем – оказывают сосудопротекторное и ангиопротекторное действие, способствуют усилению снабжения тканей кислородом, ингибируют фосфодиэстеразу и вызывают накопление в тканях циклического АМФ, тормозят агрегацию тромбоцитов, уменьшают вязкость крови и венозный застой, снижают проницаемость капилляров и повышают их резистентность [14–16].

Отсутствие суммации лечебных эффектов, возможно, объясняются ещё и тем, что клеточная и лекарственная

терапия действуют через механизмы, связанные с усилением регенерационных процессов, а величина регенераторного потенциала облученных тканей может иметь свои пределы, что мы и наблюдаем в наших опытах.

Заключение

При лечении тяжелых местных лучевых поражений раздельное применение комплекса лекарственных средств (левотетрасульфид форте, пентоксифиллин и детралекс) или трансплантации клеток (ММСК и СВФ) стимулировали заживление лучевых язв. Причем лечебный эффект клеточной терапии был более выражен, чем при применении препаратов. Однако при сочетании лекарственной и клеточной терапии не было отмечено усиливающего действия фармакологических средств на лечебную эффективность трансплантации ММСК или клеток СВФ жировой ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под ред. Л.А.Ильина. Т.2. М.: ИздАТ, 2001. 432 с.
2. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. К.В.Котенко, А.Ю.Бушманова. М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с.
3. Isakson M., C.de Blacam, Whelan D., McArdle A., Glove A.J. Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. Review Article // *Hindawi Publishing Corporation. Stem Cells International* (Internet). 2015. Article ID 831095. 12 p. doi: 10.1155/2015/831095.
4. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Rendl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. 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. No.15. P. 641–648.
5. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Sache A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelon P., Chapel A. Human Mesenchymal Stem Cells Favour Healing of the Cutaneous Radiation Syndrome in a Xenogenic Transplant Model // *Annals of Hematology*. 2007. V.86. No.1. P. 1–8.
6. Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б., Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Галстян И.А., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырицкова А.В. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И.Бурназяна // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012. Т.2. №7. С. 97–102.
7. Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Деев Р.В., Лебедев В.Г., Лырицкова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Опыт применения сингенных мультитипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.1. №60. С. 26–33.
8. Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырицкова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Сравнительная эффективность сингенных культивированных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и свежeweделенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т.2. №61. С. 151–157.
9. Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Никитина И.В., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Распоргуева А.А., Карасева Т.В., Гордеев А.В., Максимова Л.А., Наумова Л.А., Лицук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Брумберг В.А., Махова А.Е., Ломоносова Е.Е., Добровольская Е.И., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С. Экспериментальное лечение местных лучевых поражений мезенхимальными стволовыми клетками и их кондиционной средой // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020. Т.1. №65. С. 5–12.
10. Cassia Noronha N., Mizukami A., Calary-Oliveira C. Priming Approaches to Improve the Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies // *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. V.10. P. 131–143.
11. Anh Bui T.V., Hwang Ji., Lee J. Challenges and Limitations of Strategies to Promote Therapeutic Potential of Human Mesenchymal Stem Cell for Stem Cells-Based Cardiac Repair // *Korean Circ. J.* 2021. V.51. No.2. P. 97–113.
12. Zhao Y., Wang M., Liang F., Li J. Recent Strategies for Enhancing the Therapeutic Efficacy of Stem Cells in Wound Healing // *Stem Cell Research & Therapy*. 2021. No.12. P. 588–599.
13. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Липенгольц А.Д., Гимадова Т.И., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Лырицкова А.В., Еремин И.И. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. №4. С. 121–123.
14. Koley M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline // *Exp. Med. Morphol.* 1990. V.29. No.4. P. 57–61.
15. Product Monograph. ^{Pr}TRENTAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc. Date of Revision: March 30, 2011. 21 p.
16. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019. Article ID 2676307. 19 p. doi: 10.1155/2019/2676307.
17. Гуник А.В., Паришин П.А., Востроилова Г.А. Параметры токсичности комплексного антимикробного препарата Левотетрасульфид форте // *Матер. международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях»*. Воронеж, 23–25 сентября 2002. Воронеж, 2002. С.11.

REFERENCES

1. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Healthcare Organizers. Ed. L.A.II'in. Vol.2. Moscow, IzDAT Publ., 2001. 432 p. (In Russ.).
2. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Injuries. Ed. K.V.Kotenko, A.Yu.Bushmanov. Moscow, FMBTS im. A.I.Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
3. Isakson M., C.de Blacam, Whelan D., McArdle A., Glove A.J. Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. Review Article. *Hundawi Publishing Corporation. Stem Cells International* (Internet). 2015. Article ID 831095. 12 p. doi: 10.1155/2015/831095.
4. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Rendl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. 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.
5. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Sache A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelion P., Chapel A. Human Mesenchymal Stem Cells Favour Healing of the Cutaneous Radiation Syndrome in a Xenogenic Transplant Model. *Annals of Hematology*. 2007;86:1-8.
6. Kotenko K.V., Yeregin I.I., Moroz B.B., Bushmanov A.YU., Nadezhina N.M., Galstyan I.A., Deshevoy YU.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V. Cellular Technologies in the Treatment of Radiation Burns: the Experience of the A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya* = Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2012;2;7:97-102 (In Russ.).
7. Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Deyev R.V., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. Experience of Using Syngeneic Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSC) of Adipose Tissue for the Treatment of Severe Radiation-Induced Skin Lesions in an Experiment. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 2020;1;60:26-33 (In Russ.).
8. Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. (In Russ.). Comparative Efficacy of Syngeneic Cultured Mesenchymal Stem Cells (MMSC) and Freshly Isolated Cells of the Stromal-Vascular Fraction (SVF) of Adipose Tissue in the Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 2021;2;61:151-157 (In Russ.).
9. Brunchukov V.A., Astrelina T.A., Nikitina I.V., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Usupzhanova D.Yu., Rastorguyeva A.A., Karaseva T.V., Gordeyev A.V., Maksimova L.A., Naumova L.A., Lishchuk S.V., Dubova Ye.A., Pavlov K.A., Brumberg V.A., Makhova A.Ye., Lomonosova Ye.Ye., Dobrovolskaya Ye.I., Bushmanov A.Yu., Samoylov A.S. Experimental Treatment of Local Radiation Injuries with Mesenchymal Stem Cells and their Conditioned Environment. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;1;65:5-12 (In Russ.).
10. Cassia Noronha N., Mizukami A., Calary-Oliveira C. Priming Approaches to Improve the Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10:131-143.
11. Anh Bui T.V., Hwang Ji., Lee J. Challenges and Limitations of Strategies to Promote Therapeutic Potential of Human Mesenchymal Stem Cell for Stem Cells-Based Cardiac Repair. *Korean Circ. J.* 2021;51;2:97-113.
12. Zhao Y., Wang M., Liang F., Li J. Recent Strategies for Enhancing the Therapeutic Efficacy of Stem Cells in Wound Healing. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12:588-599.
13. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lipengol'ts A.D., Gimadova T.I., Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Yeregin I.I. Experimental Model of Severe Local Radiation Skin Lesions After Exposure to X-Rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013;4:121-123 (In Russ.).
14. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline. *Exp. Med. Morphol.* 1990;29;4:57-61.
15. Product Monograph. ^{Pr}TRENTAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc. Date of Revision: March 30, 2011. 21 p.
16. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019. Article ID 2676307. 19 p. doi: 10.1155/2019/2676307.
17. Gunik A.V., Parshin P.A., Vostroilova G.A. Toxicity Parameters of the Complex antimicrobial drug Levoterasulfon Forte. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference *Aktual'nyye Problemy Bolezney Molodnyaka v Sovremennyykh Usloviyakh* = Current Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions, Voronezh, September 23-25, 2002. Voronezh Publ., 2002. P.11 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.