

Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина,
А.С. Умников, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов, В.Ю. Соловьев

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнить в одних и тех же условиях эксперимента эффективность различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений (МЛП).

Материал и методы: Крыс-самцов инбредной линии Wistar-Kyoto локально облучали в подвздошно-поясничной области спины на рентгеновской установке ЛНК-268 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 8,2 см². Такое радиационное воздействие приводило к возникновению у крыс тяжелых МЛП с длительно не заживающими язвами кожи, без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани. Для лечения тяжелых МЛП применяли хирургические методы, клеточную или медикаментозную терапию, которые использовали раздельно друг от друга. Лечение начинали с 28-ых суток после локального облучения, то есть в период, когда лучевая язва уже сформирована и в зоне поражения начинали активизироваться регенераторные процессы.

Использовали различные операционные подходы: от полного иссечения лучевой язвы до удаления различных объемов некротизированной ткани в пределах лучевой язвы.

Клеточная терапия представляла собой трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани или культивированных сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Клетки вводили п/к вокруг лучевой язвы двукратно с интервалом 1 неделю.

Для медикаментозной терапии тяжелых местных лучевых поражений мы применяли ветеринарный комплексный антибиотик – левотетрасульфид форте, а также лекарственные средства, влияющие на микроциркуляцию и трофику облученных тканей – пентоксифиллин и детралекс. Препараты применяли один раз в день с 28-х по 49-е сут после облучения.

Результаты: Применение хирургических методов, клеточной или медикаментозной терапии облегчало течение патологического процесса и ускоряло заживление лучевых язв. Однако различные методы лечения тяжелых МЛП имели различную эффективность. По темпам и качеству заживления тяжелых местных лучевых поражений лекарственная терапия менее эффективна, чем клеточная, а клеточная терапия менее эффективна, чем полное хирургическое иссечение лучевых язв.

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

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Умников А.С., Астрелина Т.А., Самойлов А.С., Соловьев В.Ю. Сравнение эффективности различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 5–11. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-5-11

Yu.B. Deshevoi, V.G. Lebedev, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina,
A.S. Umnikov, T.A. Astrelina, A.S. Samoylov, V.Yu. Soloviev

Comparison of the Efficacy of Different Methods of Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment

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

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

ABSTRACT

Purpose: To compare the effectiveness of different methods of treating severe local radiation injuries (LRI) under the same experimental conditions.

Material and methods: Male rats of the Wistar-Kyoto inbred line were locally irradiated in the ilioplumbic region of the back using an X-ray unit LNK-268 at a dose of 110 Gy (tube voltage 30 kV, current 6.1 mA, Al filter 0.1 mm thick), at a dose rate of 20.0 Gy/min. The area of the irradiation field was 8.2 cm². Such radiation exposure led to the occurrence of severe LRI in rats with long-term non-healing skin ulcers, without critical radiation exposure to the underlying tissues.

For the treatment of severe LRI, surgical methods, cell or drug therapy were used, which were used separately from each other. Treatment began on the 28th day after local irradiation, that is, during the period when the radiation ulcer had already formed and regenerative processes began to activate in the affected area. Various surgical approaches were used: from complete excision of the radiation ulcer to removal of various volumes of necrotic tissue within the radiation ulcer. Cell therapy consisted of transplantation of syngeneous cells of the stromal vascular fraction of adipose tissue or cultured syngeneous multipotent mesenchymal stromal cells. The cells were injected subcutaneously around the radiation ulcer twice at 1-week intervals. For drug therapy of severe local radiation injuries, we used a veterinary complex antibiotic – levotetrasulfon forte, as well as drugs that affect the microcirculation and trophism of irradiated tissues – pentoxifylline and detralex. The drugs were used once a day from the 28th to the 49th day after irradiation.

Results and conclusion: The use of surgical methods, cell or drug therapy facilitated the course of the pathological process and accelerated the healing of radiation ulcers. However, different treatments for severe LRI have had different efficacy. In terms of the rate and quality of healing of severe local radiation injuries, drug therapy is less effective than cellular therapy, and cell therapy is less effective than complete surgical excision of radiation ulcers.

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

For citation: Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Umnikov AS, Astrelina TA, Samoylov AS, Soloviev VYu. Comparison of the Efficacy of Different Methods of Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):5–11. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-5-11

Введение

Местные лучевые поражения кожи и подлежащих тканей (МЛП) могут возникать у человека как следствие аварийных ситуаций с источниками ионизирующих излучений. Эта патология нередко выявляется и как осложнение при лучевой терапии злокачественных новообразований. Клиническое течение тяжелых МЛП часто приобретает хронический характер с рецидивами и с обострением язвенного процесса [1, 2].

Тяжелые МЛП очень трудно поддаются лечению. Считается, что хирургическое лечение этой патологии является наиболее перспективным, но и оно не всегда бывает достаточно эффективным [1–3]. В последние годы клеточная терапия тяжелых МЛП активно разрабатывается в эксперименте и применяется в клинических условиях [4–8]. Кроме хирургического вмешательства и трансплантации клеток для лечения тяжелых МЛП используется медикаментозная терапия [2, 9], которая может сочетаться с другими методами лечения.

Цель данной работы – сравнение в одних и тех же условиях эксперимента эффективность различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений.

Материал и методы

Работа выполнена на крысах-самцах инбредной линии Wista–Kyoto массой 230–250 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на операционном столе в положении на животе. Далее крыс локально облучали в подвздошно-поясничной области спины (не затрагивая область позвоночника) на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр А1 толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,2 см². Для определения глубинного распределения дозы были проведены дозиметрические исследования, выполненные на тканезквивалентном фантоме. Было показано, что в этих условиях облучения доза рентгеновского излучения на глубине 2 мм была порядка 30 Гр, а на глубине 5–10 мм – не более 10 Гр [10]. Такое радиационное воздействие позволяло получать у крыс тяжелые местные лучевые поражения с длительно (до 3,5–4,5 мес) не заживающими язвами кожи, но без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани.

Для лечения тяжелых МЛП применяли хирургические методы, клеточную и медикаментозную терапию, которые использовали раздельно друг от друга. Все способы лечения начинали проводить с 28-ых сут после локального облучения, то есть в период, когда лучевая язва уже сформирована и в зоне поражения начинали активизироваться регенераторные процессы.

Как один из способов лечения тяжелых местных лучевых поражений проводили различные хирургические манипуляции с лучевыми язвами. Использовали три операционных подхода: 1 – удаление поверхностного струпа (корка) без дальнейших манипуляций в ране; 2 – глубокое удаление струпа в пределах видимых границ лучевой язвы, причем пораженная ткань удалялась на всю глубину кожи вплоть до фасции под-

лежащих скелетных мышц; 3 – полное иссечение лучевой язвы – все манипуляции были такими же, как при глубоком удалении струпа, но расширялась зона воздействия – иссекали лучевую язву, отступив 5–7 мм от её внешней видимой границы (рис. 1). Перед операциями вокруг лучевой язвы проводили инфильтрационную анестезию 0,5 % раствором новокаина. После всех процедур раны обрабатывали раствором хлоргексидина.

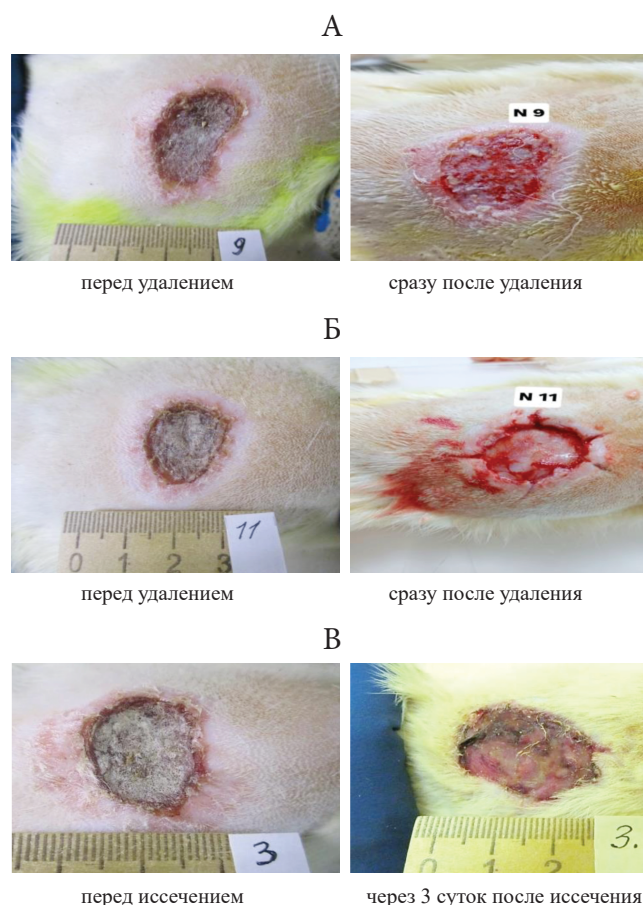


Рис. 1. Фотографии лучевых язв до и после проведения различных хирургических манипуляций. Операции проводили на 28 сут после локального облучения в дозе 110 Гр. (А) Удаление поверхностного струпа лучевой язвы. (Б) Глубокое удаление (в границах язвы) струпа лучевой язвы. (В) Полное иссечение лучевой язвы (с захватом тканей на 5–7 мм от видимой внешней границы язвы)

Fig. 1. Photographs of radiation ulcers before and after various surgical manipulations. Operations were performed on day 28 after local irradiation at a dose of 110 Gy. (A) Removal of the superficial scab of the radiation ulcer. (B) Deep removal (within the boundaries of the ulcer) scab of a radiation ulcer. (B) Complete excision of the radiation ulcer (with tissue capture 5–7 mm from the visible outer border of the ulcer)

Для клеточной терапии использовали сингенные клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани, а также культивированные сингенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), выделенные из суспензии клеток СВФ [11–13]. Для получения клеток СВФ подкожную жировую ткань извлекали из брюшной и паховых областей у нар-

котизированных интактных крыс, которые не использовались в дальнейших опытах. Далее в стерильных условиях жировую ткань механически измельчали и обрабатывали коллагеназой 1А для растворения коллагеновых волокон и освобождения клеток из окружающей ткани. После последующего центрифугирования выделяли клетки СВФ, которые сразу же использовали для трансплантации без какой-либо дополнительной обработки. Для получения и наработки популяции ММСК *in vitro*, клетки СВФ суспендировали в полной культуральной среде Iscov'MDM+ Glutamax + Нерес (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 CO₂ инкубаторе (Sanyo, Япония). Клетки формировали на дне флакона монослой и имели фибробластоподобную морфологию. Для трансплантаций использовали ММСК второго – третьего пассажей при 80–90 % конфлюентности клеток на дне флакона.

Трансплантации клеток проводилась двукратно: на 28-ые и 35-ые сут после облучения. Суспензию ММСК или свежевыделенных 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. Доза трансплантированных клеток на одно введение для СВФ составляла $2,0\text{--}2,5 \times 10^6$, а для ММСК – $1,5\text{--}2,0 \times 10^6$ на животное. Такое число трансплантированных клеток считается достаточным для достижения лечебного эффекта (при местном введении) у мелких лабораторных животных [11–13].

Кроме хирургического вмешательства и трансплантаций клеток СВФ и ММСК для лечения тяжелых МЛП применялась также медикаментозная терапия.

Основное значение в патогенезе возникновения лучевой язвы кожи, наряду с гибелью эпидермиса, отводится нарушению микроциркуляции и ухудшению трофики облученных тканей [1, 2]. На фоне этих изменений часто в ране наблюдается развитие инфекции. Поэтому для лечения тяжелых МЛП мы применяли ветеринарный комплексный антибиотик широкого спектра действия – левотетрасульфид форте, а также препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс. Препараты применяли с 28-х по 49-е сут после облучения. Левотетрасульфид форте в виде 2,0 % раствора для инъекций вводился крысам внутривенно (в/в) в дозе 0,1 мл/кг один раз в день 5 дней в неделю. В его состав входят левомицетин, стрептоцид и метронидазол. Пентоксифиллин (2,0 % раствор для инъекций) вводили в будни один раз в день в/в в дозе 50,0 мг/кг. Детралекс (комплекс флавоноидов – диосмина и гесперидина в виде суспензии для приема внутрь фирмы Servier, Франция) применяли в будни один раз в день в дозе 75,0 мг/кг внутривенно (per os) при помощи зонда-иглы для выпаивания грызунов. Пентоксифиллин и детралекс в выходные дни давали в виде питья в отдельных флаконах в виде питья 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].

Патоморфологические исследования лучевых язв проводили по стандартной методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином.

Во всех опытах в каждой группе было от 7 до 9 животных. Течение местного лучевого поражения и эффек-

тивность клеточной терапии 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.

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

Результаты и обсуждение

Клиническая картина местного лучевого поражения у крыс развивалась постепенно. В зоне облучения к 10–13-ым сут после воздействия радиации наблюдали симптомы сухого дерматита, который к 14–16-ым сут (с появлением экссудации) переходил во влажный дерматит. Появлялись мелкие очаги некроза, которые имели тенденцию к слиянию. Через 3–3,5 нед после облучения на коже крыс (в центре зоны облучения) образовывались язвы, покрытые струпом темно-коричневого цвета. Далее происходило медленное, постепенное краевое заживление язв с образованием атрофического рубца к 110–130-м сут после облучения или процесс переходил в хроническое течение (рис. 2).

Морфологические исследования показали, что зона некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) полностью формируется к 23–27-ым сут после локального облучения и захватывает все слои кожи. В период с 28-х по 42-е сут в периферийных зонах поражения (ближе к границам нормальных тканей) появляются признаки активизации регенерации пораженных тканей: постепенно восстанавливалась митотическая активность клеток базального слоя эпидермиса, начинала увеличиваться численность функционирующих мелких сосудов и уменьшались воспалительные явления в дерме. Именно в этот период (когда лучевая язва сформирована и начинается ее постепенное заживление) мы и начинали проводить лечение (хирургическое, клеточную или медикаментозную терапию) тяжелых МЛП, направленное на улучшение условий для регенерации облученных тканей.

На рис. 3 представлены данные о темпах заживления лучевых язв в условиях применения различных способов лечения тяжелых МЛП, которые проводили, начиная с 28-ых сут после локального облучения.

У контрольных облученных крыс к 3–4-ой нед после облучения образовались большие лучевые язвы, площадь которых в период с 26-х по 77-е сут колебалась от 2,5 до 2,0 см². В последующие сроки наблюдалось постепенное, вяло текущее их заживление.

Полное иссечение лучевых язв приводило к быстрому заживлению раневого дефекта с образованием атрофических рубцов уже к 77-ым сут после облучения. Статистически достоверное уменьшение площади язв по сравнению с облученным контролем наблюдалось уже через 56-ым сут и сохранялось до 105-ым сут после воздействия радиации (рис. 3).

Двукратные трансплантации клеток СВФ или культивированных ММСК также стимулировали заживление лучевых язв. Но этот эффект начинался позже и был менее выражен по сравнению с иссечением. Площадь лучевых язв у леченых крыс в период с 70-х по 105-е сут после облучения была на 27–58 % меньше, чем у облученного контроля. На 70-е и 105-е сут различия были статистически значимыми (рис. 3).

Медикаментозная терапия была менее эффективна по сравнению трансплантацией клеток СВФ или ММСК. Сочетанное применение левотетрасульфина

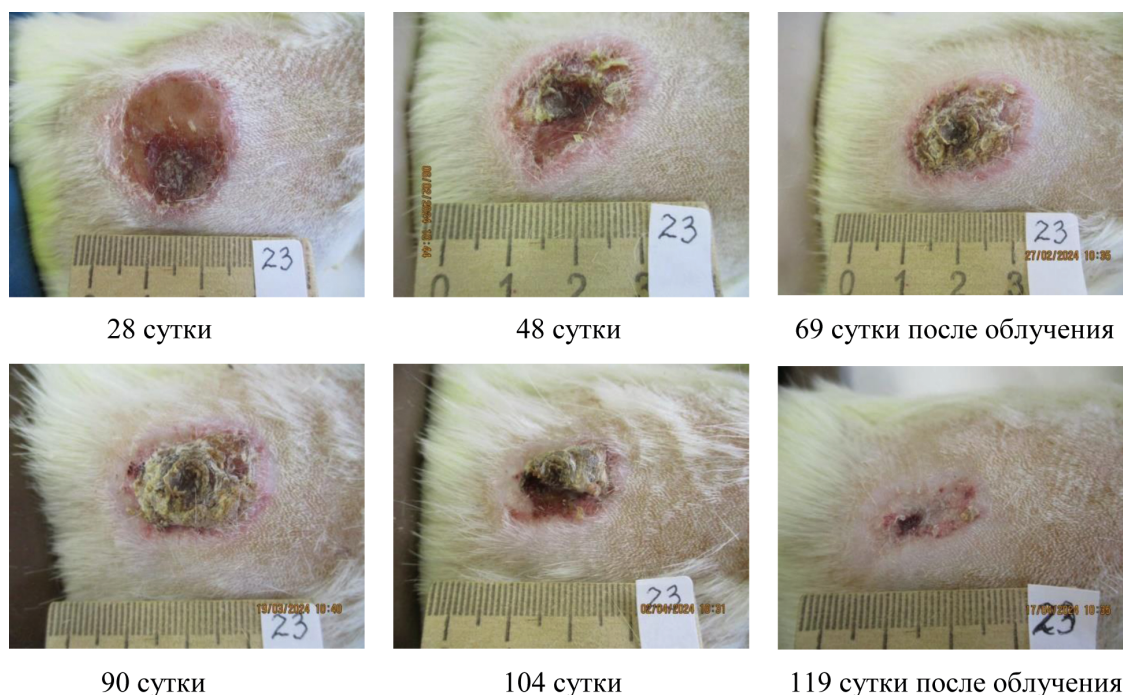


Рис. 2. Динамика развития клинической картины радиационного поражения кожи (лучевая язва) у контрольной крысы № 3 после локального рентгеновского облучения в дозе 110 Гр

Fig. 2. Dynamics of the development of the clinical picture of radiation damage to the skin (radiation ulcer) in the control rat No 3 after local X-ray irradiation at a dose of 110 Gy

форте, пентоксифиллина и детралекса приводило к некоторому улучшению заживления лучевых язв, что проявлялось в период с 63-х по 98-е сут после облучения тенденцией к уменьшению площади язв кожи у леченных животных по сравнению с облученным контролем (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что в этом эксперименте эффективность клеточной или медикаментозной терапии была сопоставима с результатами, полученными нами в более ранних экспериментах [5–7].

Принято считать, что при лечении тяжелых МЛП хирургический метод является основным. Его приме-

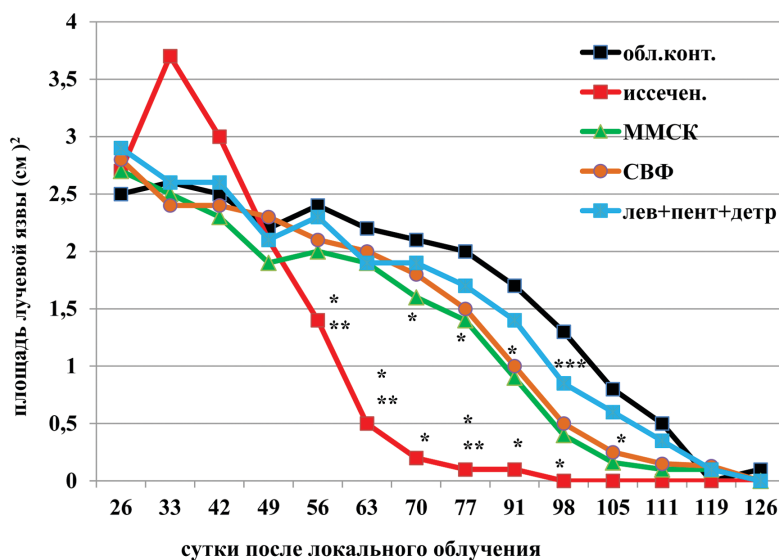


Рис. 3. Динамика заживления лучевых язв кожи у крыс в условиях их полного иссечения или клеточной терапии или медикаментозного лечения. Обозначения: обл.конт. – облученный контроль; иссечен – полное иссечение лучевой язвы; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; СВФ – клетки стромально-васкулярной фракции; лев+пент+детр – левотетрасульфид форте + пентоксифиллин + детралекс; одна звездочка – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с облученным контролем; две звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с клеточной терапией; три звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) между группами с клеточной и медикаментозной терапией

Fig. 3. Dynamics of healing of radiation ulcers of the skin in rats under conditions of their excision or cell therapy or drug treatment. Designations: obl. kont. – irradiated control; excised – complete excision of a radiation ulcer; MMSC – multipotent mesenchymal stromal cells; SVF – cells of the stromal vascular fraction; lev + pent + detr – levotetrasulfide forte + pentoxifylline + detralex; one asterisk – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to the irradiated control; two asterisks – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to cell therapy; three stars – significant differences ($p \leq 0.05$) between the groups with cell and drug therapy

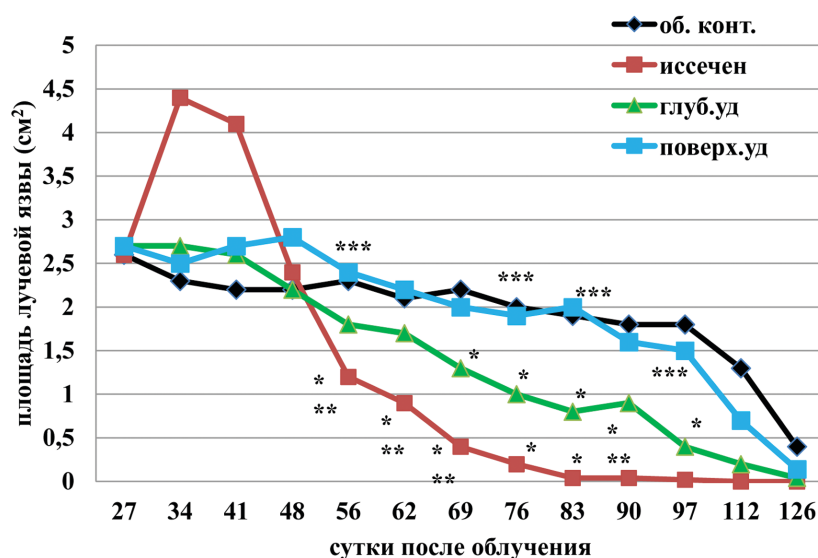


Рис. 4. Темпы заживления лучевых язв в условиях удаления различных объемов некротизированной ткани лучевой язвы. Обозначения: обл. конт. – облученный контроль; иссечен – полное иссечение язвы; глуб. уд. – глубокое удаление струпа; поверх. уд. – удаление поверхностного струпа; одна звездочка – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с облученным контролем; две звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с глубоким удалением струпа; три звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) между группами с поверхностным и глубоким удалением струпа

Fig. 4. Rates of healing of radiation ulcers in conditions of removal of various volumes of necrotic tissue of radiation ulcer. Designations: obl. kont. – irradiated control; excised – complete excision of the ulcer; depth of the scab – deep removal of the eschar; over. ud. – removal of the surface scab; one asterisk – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to the irradiated control; two asterisks – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to deep scab removal; Three asterisks are significant differences ($p \leq 0.05$) between the groups with superficial and deep eschar removal

нение направлено на полное удаление некротизированных тканей и замещение дефекта кожными трансплантатами [1–3]. Однако радикальное хирургическое вмешательство не всегда возможно из-за состояния больного, локализации лучевой язвы в зонах сложных анатомических структур с близким нахождением сосудисто-нервных пучков, сухожилий и т.д. Поэтому иногда проводят частичное удаление некротизированных тканей.

В связи с этим мы исследовали в эксперименте влияние объемов хирургического вмешательства на скорость заживления лучевых язв. На рис. 4 представлены данные о заживлении лучевых язв в условиях удаления различного объема некротизированной ткани лучевой язвы. Показано, что полное удаление пораженной ткани (с дополнительным удалением условно неповрежденной ткани вокруг сформировавшейся лучевой язвы) является наиболее эффективным вмешательством по сравнению с более щадящими операциями.

Мы понимаем условность такого разграничения отдельных методов лечения тяжелых МЛП – эта ситуация скорее всего возможна только в условиях эксперимента. Это связано с тем, что в клинической практике для достижения оптимального эффекта всегда применяется комбинированное лечение. В зависимости от состояния больного, стадии и течения заболевания могут использоваться одновременно или последовательно хирургическое вмешательство, клеточную и медикаментозную терапию. Имеются данные об успешном использовании комбинации хирургической операции и клеточной терапии у пациентов с тяжелыми МЛП [18]. В случаях с противопоказаниями к оперативному вмешательству применима клеточная и медикаментозная терапия.

Было показано, что длительное введение левотетрасульфата форте, пентоксифиллина и детралекса улучшает течение раневого процесса и усиливает скорость заживления лучевых язв [9].

Эффективность клеточной терапии зависит как от количества и функциональной полноценности введенных клеток, так и от состояния тканевого микроокружения, в которое попадают трансплантированные клетки. Тканевое микроокружение во многом определяет реализацию лечебного действия трансплантированных клеток [4–7]. Тяжелые местные радиационные поражения сопровождаются развитием выраженной воспалительной реакцией на фоне серьезных нарушений микроциркуляции и трофики облученных тканей. Лучевые язвы часто инфицированы [1, 2]. Поэтому применение лекарственных средств, способствующих снижению воспалительной реакции, ограничению некробиотических процессов, улучшению микроциркуляции, препятствующих развитию инфекции и стимулирующих регенераторные процессы в пораженной ткани, может улучшать функциональное состояние тканевого микроокружения и способствовать тем самым приживлению и дальнейшему функционированию пересаженных ММСК и клеток СВФ. Можно предположить, что эти препараты, имеющие перечисленные выше свойства, будут стимулировать приживление кожных трансплантатов после иссечения лучевых язв.

Выводы

Проведенные экспериментальные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Хирургическое полное иссечение лучевых язв является наиболее эффективным способом лечения тяжелых местных лучевых поражений. Уменьшение объемов удаления некротизированной ткани лучевой язвы снижает эффективность оперативного вмешательства.
2. Двукратные трансплантации ММСК или клеток СВФ заметно усиливают скорость заживления лучевых язв.
3. Показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облучен-

ных тканей, для лечения тяжелых местных лучевых поражений.

4. По темпам и качеству заживления тяжелых местных лучевых поражений лекарственная терапия менее

эффективна, чем клеточная, а клеточная терапия менее эффективна, чем полное хирургическое иссечение лучевых язв.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т.2 / Под ред. Л.А.Ильина. 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.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с.
3. Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries // *Advances in Wound Care*. 2014. Vol.3. No.1. P.25–37.
4. 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. Vol.86. No.1. P.1–8.
5. 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., Лырщикова 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.
6. Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Деев Р.В., Лебедев В.Г., Лырщикова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Опыт применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 1. №60. С.26–33.
7. Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырщикова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Сравнительная эффективность сингенных культивированных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и свежесодержимых 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.
8. Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Никитина И.В., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Расторгуева А.А., Карасева Т.В., Гордеев А.В., Максимова Л.А., Наумова Л.А., Лищук 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.
9. Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лебедев В.Г., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Влияние лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотика широкого спектра действия на течение тяжелых местных лучевых поражений у крыс // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021. Т.2. №66. С.5–12.
10. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Липенгольц А.Д., Гимадова Т.И., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Лырщикова 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.
11. Isakson M., de Blacam C., 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. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/831095>.
12. 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. Vol.16. No.3. P. 263–270.
13. 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.
14. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline // *Exp. Med. Morphol.* 1990. Vol.29. No.4. P. 57–61.
15. Product Monograph. PrTRENTAL®. 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 (Internet)*. 2019; Article ID 2676307. 19 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
17. Гуник А.В., Паршин П.А., Востроилова Г.А. Параметры токсичности комплексного антимикробного препарата Левотерасульфид форте // *Матер. Междунар. научно-практич. конф. «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях»*, 23–25 сентября 2002. Воронеж, 2002. С.11.
18. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., Bottollier-Depois J.F., Chapel A., Ernou I., Gourven M., Boutin L., Hayden A., Carcano C., Buglova E., Joussemet M., Revel T., Gourmelon P. 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

1. *Radiatsionnaya Meditsina. Rukovodstvo dlya Vrachey-Issledovateley i Organizatorov Zdravookhraneniya* = Radiation Medicine: A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Vol.2 Ed. L.A. Il'in Moscow, IzdAT Publ., 2001. 432 p. (In Russ.).
2. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Lesions. Ed. K.V.Kotenko., A.Yu.Bushmanov. Moscow, Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
3. Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries. *Advances in Wound Care*. 2014;3;1:25–37.
4. 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;86;1:1–8.
5. Kotenko K.V., Eremine I.I., Moroz B.B., Bushmanov A.Yu., Nadezhina N.M., Galstyan I.A., Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynnina O.A., Lyrshchikova A.V. Cell Technologies in the Treatment of Radiation Burns: Experience Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya* = Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2012;7;2:97–102 (In Russ.).
6. Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynnina O.A., Deyev R.V., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. Experience of Application of Syngeneic Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSC) 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., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. 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. 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., Dobrovol'skaya Ye.I., Bushmanov A.YU., Samoylov A.S. Experimental Treatment of Radiation Skin Lesions with Mesenchymal Stem Cells and with Conditioned Media. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;1:5-12 (In Russ.).
 9. Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lebedev V.G., Astrelina T.A., Samoylov A.S. The Effect of Drugs that Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;66;2:5-12 (In Russ.).
 10. 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 Injuries of the Skin After X-Rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013;57;4:121-123 (In Russ.).
 11. 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. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/831095>.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharnapentoxifylline. *Exp. Med. Morphol.* 1990;29;4:57-61.
 15. Product Monograph. PrTRENTAL®. 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* (Internet). 2019. Article ID 2676307. 19 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
 17. Gunik A.V., Parshin P.A., Vostroilova G.A. Parameters of Toxicity of the Complex Antimicrobial Drug Levoterasulfine Forte. The Materials of the International Scientific And Practical Conference *Aktual'nyye Problemy Bolezney Molodnyaka v Sovremennykh Usloviyakh* = Actual Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions, September 23-25, 2002. Voronezh Publ., 2002. P.11 (In Russ.).
 18. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., Bottollier-Depois J.F., Chapel A., Ernou I., Gourven M., Boutin L., Hayden A., Carcano C., Buglova E., Joussemet M., Revel T., Gourmelon P. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Regen. Med.* 2007;2:785-794.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. **Принята к публикации:** 25.09.2024.

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: 20.07.2024. **Accepted for publication:** 25.09.2024.