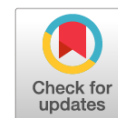


УДК 539.1.047:576.5:616-001

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar89691>

Обзорная статья



# Перспективы применения клеточной терапии для лечения костномозговой формы острой лучевой болезни

В.И. Легеза, Н.В. Аксенова, Е.В. Мурзина, Н.В. Пак, О.М. Веселова

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Терапия костномозговой формы острой лучевой болезни на основе стволовых клеток в настоящее время находится на острие научного интереса и ожидаемых перспектив в связи с их высоким регенеративным потенциалом, антивоспалительным и противофибротическим действием, способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток. Показано, что после инфузии под действием хемотаксических факторов стволовые клетки могут мигрировать в очаги повреждения, сохраняя при этом свои функции, где способны дифференцироваться в клетки пораженных тканей и способствовать их восстановлению.

В работе выполнен анализ современных данных о новых разработках и опыте применения клеточных продуктов с потенциалом репаративной регенерации, полученных из различных источников, для лечения острой лучевой болезни. Процессы пролиферации и дифференцировки клеток в системе крови регулируются механизмами обратной связи в соответствии с сигналами, поступающими из более дифференцированных пулов, а также сигналами из других органов и тканей, приходящими по нервным и гуморальным путям. Важную роль в этих процессах играет кроветворное микроокружение, создаваемое фибробластами, макрофагами, эндотелиоцитами, лимфоцитами и другими клетками. Влияние этого микроокружения может осуществляться как путем непосредственных контактов между клетками, так и через выработку регуляторов — цитокинов.

Данные литературы показывают, что в настоящее время клеточные технологии наряду с применением цитокинов являются одним из наиболее перспективных направлений лечения острой лучевой болезни. Важным преимуществом клеточной терапии острой лучевой болезни является то обстоятельство, что, в отличие от лечения цитокинами и факторами роста, она не требует наличия определенного (базового) уровня стволовых и прогениторных клеток, являющихся главной мишенью для проявления эффекта цитокинов.

Представленные данные свидетельствуют о несомненной перспективности клеточной терапии для лечения поражений костного мозга, вызванных воздействием высоких доз ионизирующих излучений.

**Ключевые слова:** гемопоэтический синдром; клеточная терапия; костный мозг; мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки; острая лучевая болезнь; радиационные поражения; трансплантация.

## Как цитировать:

Легеза В.И., Аксенова Н.В., Мурзина Е.В., Пак Н.В., Веселова О.М. Перспективы применения клеточной терапии для лечения костномозговой формы острой лучевой болезни // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 3. С. 335–344.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar89691>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar89691>

Review Article

# Prospects of cell therapy for hematopoietic syndrome of acute radiation sickness

Vladimir I. Legeza, Natalia V. Aksenova, Elena V. Murzina, Natalya V. Pak, Olga M. Veselova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Cellular therapy of hematopoietic acute radiation syndrome is currently at the forefront of scientific interest due to the high regenerative potential of stem cells, their anti-inflammatory and antifibrotic effects. Stem cells have a high ability to stimulate the proliferation and differentiation of hematopoietic cells. It has been shown that after administration stem cells are able to migrate to lesions under the influence of chemotactic factors. At the same time, they retain their functions and can differentiate into cells of affected tissues and contribute to their recovery.

The article analyzes the current trends in the use of cellular products for the treatment of hematopoietic acute radiation syndrome. The processes of cell proliferation and differentiation in the blood system are regulated by feedback mechanisms. This occurs in accordance with signals coming from more differentiated pools, as well as signals from other organs and tissues. They come along the nervous and humoral pathways. The hematopoietic microenvironment created by fibroblasts, macrophages, endotheliocytes, lymphocytes and other cells is play an important role in these processes. The influence of this microenvironment can be carried out both through direct contacts between cells and through the production of regulators (cytokines).

At present cellular technologies are one of the most promising areas for the treatment of acute radiation syndrome along with the use of cytokines. Cell therapy of hematopoietic acute radiation syndrome has advantages over the use of cytokines and growth factors. It does not require a basic level of stem and progenitor cells, which are the main target for the cytokine effect.

The presented data testify that cell therapy has been a promising approach in treatment of radiation injury of bone marrow caused by high doses of radiation exposure.

**Keywords:** acute radiation sickness; bone marrow; cell therapy; hematopoietic syndrome; multipotent mesenchymal stem cells; radiation injury; transplantation.

## To cite this article:

Legeza VI, Aksenova NV, Murzina EV, Pak NV, Veselova OM. Prospects of cell therapy for hematopoietic syndrome of acute radiation sickness. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):335–344. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar89691>

Received: 04.12.2021

Accepted: 29.01.2022

Published: 30.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

История клеточной терапии радиационных поражений насчитывает более 70 лет [1]. Еще в 50-х гг. прошлого века в многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что, если в организм животных, облученных в смертельных дозах, ввести жизнеспособные костномозговые клетки донора, трансплантат приживается — костный мозг заселяют введенные кроветворные клетки, за счет которых восстанавливается гемопоэз и в ряде случаев удается предотвратить смертельный исход [2]. Общеизвестным методом противорадиационной клеточной терапии является трансплантация костного мозга. Описано 58 случаев ее применения при острой лучевой болезни (ОЛБ), половина из которых закончилась неудачно — у пациентов развилась болезнь «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с последующей полиорганной недостаточностью, закончившейся летальным исходом [3]. В настоящее время показания к аллотрансплантации костномозговых клеток при лучевых поражениях существенно ограничены, что побуждает к поиску новых эффективных и безопасных направлений клеточной терапии этой патологии, наиболее перспективным из которых является использование гетерологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [4–6].

Терапия на основе МСК на сегодняшний день находится на острие научного интереса и ожидаемых перспектив [7] в связи с их высоким регенеративным потенциалом, противовоспалительным и противофибротическим действием, способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток [8]. Показано, что после инфузии под действием хемотаксических факторов МСК способны мигрировать в очаги повреждения (сердце, нервная система, кожа, кости, жир, хрящи, мышцы и кишечник), сохраняя при этом свои функции [9, 10], где могут дифференцироваться в клетки пораженных тканей и способствовать их восстановлению [11, 12]. Данные последних лет свидетельствуют об эффективности МСК для лечения инфекционных заболеваний, что может быть полезно для снижения риска развития тяжелых инфекционных осложнений, вызванных лучевым поражением желудочно-кишечного тракта в сочетании с иммуносупрессией [13].

В настоящее время единственным биомедицинским клеточным продуктом, предназначенным для снижения токсических эффектов радиационного поражения, является препарат PLX-R18, представляющий собой плацентарные МСК. Препарат разработан в США и исследуется в статусе IND (Investigational New Drug — новое перспективное лекарственное средство) Федеральным агентством по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами [14, 15].

*Цель работы* — провести информационно-аналитическое исследование современных данных о новых разработках и опыте применения клеточных продуктов с потенциалом репаративной регенерации, полученных из различных источников, для лечения ОЛБ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной системой клеточного обновления системы крови у человека и животных является костный мозг. В его составе помимо собственно кроветворных клеток выделяют стромальные элементы, которые создают необходимое микроокружение для их пролиферации, дифференцировки и созревания. Согласно унитарной модели, клетками, дающими начало всем росткам кроветворения, являются полипотентные гемопоэтические (кроветворные) стволовые клетки (ГСК), которые способны к делению неограниченное число раз. Следует отметить, что к стволу пулу у человека относится порядка 0,3–0,7 % клеток костного мозга, при этом около 90 % находится в стадии покоя клеточного цикла (G0), что создает потенциал для восстановления поражений костного мозга в результате воздействия факторов различной природы, в частности ионизирующих излучений [16, 17].

Воздействие ионизирующего излучения дозозависимо влияет на кроветворение в костном мозге. Сразу после облучения часть клеток стволового пула утрачивает пролиферативную активность, при этом продолжительность блока митозов в клетках пролиферативно-созревающего пула тем дольше, чем выше доза облучения. Часть клеток погибает в интерфазе, другая часть — после восстановления деления в одном из ближайших митозов [18–20]. Клетки созревающего пула при облучении практически полностью сохраняют жизнеспособность, процесс их созревания и выхода в периферическую кровь продолжается, как и без облучения. В результате в костном мозге быстро убывает число клеток, вначале наименее дифференцированных, а затем все более зрелых, так как естественная их убыль не компенсируется поступлением новых клеток из истощенных пулов [21]. Наиболее радиочувствительными являются стволовые и коммитированные клетки —  $D_0$  (среднелетальная клеточная доза, при которой выживают 37 % клеток) составляет 1,5–1,9 Гр; более устойчивы к действию радиации миелобласты ( $D_0 = 3–3,5$  Гр). Достаточно радиорезистентными являются промиелоциты и миелоциты,  $D_0$  для которых составляет 8,5 и 10 Гр соответственно.

Продолжительность жизни зрелых клеток функционального пула после радиационного воздействия меняется мало, поскольку клеточные элементы периферической крови (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты) являются наиболее радиорезистентными:  $D_0$  составляет более 15 Гр. Вследствие естественной убыли циркулирующих клеток крови при завершении клеточного цикла после облучения происходит быстрое изменение количественного состава клеток крови, выраженность которого определяется продолжительностью жизни клеточных элементов и отсутствием поступления в периферическую кровь новых зрелых клеток [21–23].

В результате при облучении в дозах порядка 4–6 Гр развивается агранулоцитоз, число тромбоцитов снижается

до критических значений [24]. Этот период лучевого поражения является наиболее тяжелым и часто фатальным для пациента из-за высокой вероятности развития инфекционных осложнений и геморрагического синдрома, если не принять экстренных мер для спасения больного. До последнего времени эти меры сводились к назначению антибиотиков, трансфузий тромбоцитов, эритроцитарной массы, переливанию плазмы и других средств детоксикации, т. е. средств поддерживающей терапии, позволяющих достичь этапа спонтанного восстановления кроветворения. В то же время очевидно, что заместить все или хотя бы большинство функций погибших гемопоэтических клеток с помощью медикаментозных средств в течение достаточно длительного периода аплазии костного мозга практически невозможно. Один из путей решения этой проблемы заключается в использовании технологий клеточной терапии радиационных поражений.

К настоящему времени описаны три основных метода клеточной терапии ОЛБ [24]:

- трансплантация ГСК костного мозга;
- трансплантация СК периферической крови (ТСКПК);
- трансплантация стромальных клеток (мезенхимальных, эпителиальных и др.), полученных из различных тканей.

ГСК — это мультипотентные стволовые клетки, обладающие способностью к дифференцировке и самообновлению. Вопрос о том, сможет ли инфузия ГСК после радиационного воздействия способствовать восстановлению пула клеток периферической крови, давно дискутируется в литературе и среди клиницистов. Терапевтический потенциал трансплантации кроветворных клеток костного мозга показан в исследованиях E. Lorenz и соавт., в 1951 г. установивших, что инфузия клеток костного мозга, полученных от гомологичных животных, через 10–15 мин после облучения в летальных дозах, способствовала снижению летальности мышей на 30 %, морских свинок — на 50 % [2]. При этом инфузия клеток костного мозга от гетерологичных животных хотя и имела определенный терапевтический эффект, но не защищала облученных особей от гибели. Более высокая смертность при гетерологичной трансплантации костного мозга была обусловлена РТПХ, однако в то время еще не было четкого понятия о данном осложнении трансплантации ГСК.

В последующие годы эффективность трансплантации ГСК неоднократно подтверждалась во многих исследованиях на разных экспериментальных моделях с острым радиационным синдромом, однако несмотря на многообещающие результаты, при клиническом применении эффекты инфузий ГСК все еще спорны.

Подобная процедура может быть максимально эффективной в случае проведения трансплантации костного мозга, полученного от однояйцевого близнеца, или собственного сохранившего жизнеспособность костного мозга, взятого и законсервированного перед облучением. Есть данные о положительных результатах пересадки

аутологичного костного мозга, предварительно облученного с терапевтической целью, больным лейкозом, апластической анемией, а также при лечении осложнений после лучевой и химиотерапии [21].

В качестве потенциально эффективного варианта аутотрансплантации костного мозга при костномозговом синдроме рассматривалось введение костного мозга, взятого из экранированных во время облучения участков, что могло бы привести к «расселению» гемопоэтических клеток-предшественников и увеличению объема активной гемопоэтической ткани. Но на практике эффективность этого способа трансплантации костного мозга оказалась незначительной, так как спонтанная регенерация гемопоэза в более облученных зонах чаще всего идет быстрее, чем приживание и созревание клеток-предшественников аутотрансплантата, взятого из необлученного участка [25–27].

Наиболее изучена возможность использования при ОЛБ пересадки донорского (аллогенного) костного мозга. Предполагалось, что глубокое подавление механизмов иммунологической защиты у реципиента должно способствовать приживлению пересаженных клеток и приводить к созданию так называемой «радиационной химеры», т. е. к существованию в организме реципиента клеток двух генотипов, причем в кроветворной ткани преобладающими станут клетки, происходящие от донора. Однако уже первые клинические испытания трансплантации аллогенного костного мозга (ТАКМ) показали не только его недостаточную эффективность как средства заместительной терапии на период полной миелодепрессии, но и то, что он часто становится источником тяжелых, нередко фатальных, осложнений [27].

Одно из первых описанных в литературе клинических испытаний ТАКМ, проведенное в Институте Кюри (Париж, Франция) в 1958 г. при лечении радиационного поражения у 4 пострадавших в аварии на экспериментальном ядерном реакторе (Винча, Югославия), оказалось неудачным [28, 29]. У пострадавших наблюдался не только гемопоэтическая, но и более тяжелые формы ОЛБ. Применение ГСК не привело к значимому восстановлению пула клеток периферической крови, что, по мнению авторов, было связано с поздними сроками их введения.

Самую большую на сегодняшний день группу пациентов, которым была проведена ТАКМ, составляют 13 человек, облученных при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. У 11 больных были обнаружены доказательства приживания трансплантата, однако у 7 из них развилась т. н. «вторичная болезнь» — иммунологическая РТПХ, тяжелые осложнения при HLA-неидентичных трансплантациях костного мозга. Из 13 пациентов в итоге выжили двое (дозы облучения 5,8 и 9 Гр). У обоих к 32–35-м сут произошло отторжение временно функционирующего трансплантата в начале восстановления собственного гемопоэза [27]. Во всех перечисленных выше случаях основными причинами летального исхода явились полиорганная недостаточность, аспергиллез и веноокклюзионная болезнь.

По данным S. Asano (2012), трансплантации аллогенных ГСК были проведены около 50 пациентам с ОЛБ [30], при этом медиана выживаемости этих пациентов не превышала 1 мес, что заставляет исследователей ставить под сомнение эффективность ГСК при остром лучевом поражении.

Принимая во внимание полученные данные, Международная конференция экспертов по достижению консенсуса для оценки потенциального использования ТАКМ при остром облучении разработала рекомендации, суть которых сводится к следующему [31–33]:

1) HLA-идентичные трансплантации (или трансплантации от полностью совместимых доноров-сисбсов) с наименьшим риском могут быть использованы при относительно равномерном облучении в диапазоне доз 10–15 Гр; гаплоидентичные трансплантации должны быть полностью исключены;

2) ТАКМ не рекомендован при облучении в дозах менее 10 Гр, при неравномерном гамма-нейтронном воздействии, сочетанном или внутреннем облучении;

3) для снижения риска РТПХ рекомендованы различные подходы, включающие: иммунодепрессию реципиента, предварительное удаление Т-клеток из донорского костного мозга, введение реципиенту гранулоцитарного или гранулоцитарно-макрофагального стимулирующих ростовых факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ), сочетанное использование аллогенных клеток костного мозга и стволовых клеток периферической крови, ТАКМ, взятого от донора, примированного гемопоэтическими ростовыми факторами.

Трансплантация ГСК имеет серьезные ограничения, которые прежде всего обусловлены известными сложностями с получением аутологичных стволовых клеток. При аллогенной ТГСК у 79 % пациентов диагностируется синдром «приживления», возникающий независимо от РТПХ и проявляющийся лихорадкой, синдромом капиллярной утечки в результате повреждения микрососудов легких, кожными высыпаниями и полиорганной дисфункцией [34–35]. Аллогенная ТГСК имеет и другие трудно-разрешимые в настоящее время ограничения, в частности сложности с подбором HLA-совместимых доноров кроветворных клеток, необходимость прекондиционирования ГСК перед трансплантацией. Применение иммуносупрессоров с целью предотвращения РТПХ после аллогенной ТГСК также может стать причиной развития тяжелых инфекционных осложнений и жизнеугрожающих состояний. Кроме того, сохраняется риск возникновения РТПХ, что существенно усложняет достижение благоприятного исхода. Данные факторы в сочетании с небольшим клиническим опытом лечения пациентов с ОЛБ и отсутствием клинического опыта привели к ограничению применения ТГСК и недостаточной успешности терапии костномозговой формы ОЛБ.

Тем не менее данное направление клеточной терапии имеет свой несомненный потенциал и, вполне возможно,

преодоление имеющихся сложностей может значительно повысить эффективность клеточной терапии с использованием ГСК и способствовать повышению выживаемости и качества жизни пациентов с ОЛБ [36].

В последние годы интенсивно изучаются и другие возможности повышения эффективности и безопасности ТАКМ, в частности сочетание процедуры с введением антицерамидных антител, МСК и эндотелиальных клеток [4]. Опубликованы результаты лечения 32-летнего пациента, облученного в дозе 14,5 Гр  $\gamma$ -лучами от  $^{60}\text{Co}$  источника при внештатной ситуации в Китае в 2008 г. [37]. Ввиду экстренности ситуации, быстрого развития симптомов ОЛБ и отсутствия ГСК от HLA-совместимых доноров было принято решение об аллогенной трансплантации ГСК в сочетании с инфузией МСК, которые проводились начиная с 8-х сут после получения пациентом смертельной дозы ионизирующего излучения. МСК от 10 доноров после культивирования вводили пациенту внутрикостно или подкожно в количестве от  $1,1$  до  $11 \times 10^7$  клеток (в среднем  $5 \times 10^7$ ). После первой трансплантации ГСК отмечалось восстановление гемопоэза, выражающееся в снижении тяжести лейко- и тромбоцитопении, а также заживление лучевых ожогов кожи. Несмотря на то что развившееся тяжелое поражение кишечника привело к развитию сепсиса и гибели пациента, было показано, что применение МСК позволило предотвратить РТПХ.

ТСКПК может быть проведена в двух основных вариациях, испытанных главным образом в онкогематологии, — путем обычной трансплантации аллогенных СК либо путем трансплантации СК, примированных гемопоэтическими факторами роста [26]. Следует отметить, что мобилизованные цитокинами клетки периферической крови приводят к более быстрому восстановлению уровня гранулоцитов и тромбоцитов, чем трансплантация находящихся в стадии покоя клеток костного мозга [17]. Их преимуществом является то, что они наряду с СК, влияющих на более позднюю фазу приживления трансплантата, содержат большое количество коммитированных предшественников, которые обеспечивают раннюю стадию приживления трансплантата. Значительно снизить риск отторжения трансплантированных СК периферической крови позволяет применение иммуносорбирующих колонок, при этом эффект определяется как обогащением трансплантата CD34 клетками, так и истощением пула Т-клеток. Считается, что для успешного проведения ТСКПК реципиенту необходимо ввести  $2\text{--}5 \times 10^6$  клеток/кг [21].

Одним из последствий облучения в высоких дозах является развитие микро- и макроангиопатии в жизненно важных органах, обуславливающее развитие их диффузной дисфункции [38]. Установлено, что нарушение функции и структуры эндотелиальных клеток (ЭК) сосудистой стенки, индуцированное облучением, приводит к некрозу и гипоксии тканей. В частности, лучевое повреждение ЭК сосудов костного мозга может быть настолько тяжелым, что трансплантированные ГСК не способны прижиться



и восстановить кроветворение. Имеющиеся данные свидетельствуют, что трансплантация ЭК способствует регенерации облученных тканей, в т. ч. и костного мозга [39]. Удалось добиться трансформации амниотических клеток человека в сосудистые ЭК, которые можно вводить одновременно или последовательно с ГСК и клетками-предшественниками через 24 ч после радиационного воздействия [39].

Механизмы действия ЭК на поврежденные облучением ткани до конца не изучены. Предполагается, что трансплантированные ЭК секретируют тканеспецифические ангиокринные факторы роста, необходимые для поддержания гомеостаза и непосредственного стимулирования регенерации СК и клеток-предшественников, что способствует реконструкции сосудистой ниши костного мозга, ускорению восстановления кроветворения. К числу ангиокринных факторов, продуцируемых синусоидальными ЭК костного мозга, относятся Kit и Notch лиганды, фактор роста эндотелия сосудов, а также широкий спектр других стимулирующих цитокинов, которые координируют самообновление и дифференцировку ГСК [39]. Добавление этих и других ангиогенных факторов роста в кровоток при трансплантации ЭК необходимо для предотвращения апоптоза и истощения стволового пула.

В целом полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что:

- трансплантация и приживление ЭК в различные облученные органы, в т. ч. и костный мозг, инициирует более быстрое восстановление повреждений за счет продукции органоспецифичных ангиокринных факторов роста;
- миграция ЭК в облученные кроветворные органы способствует реконструкции поврежденного микроокружения, облегчая приживление аллогенных ГСК;
- приживление ЭК позволяет сформировать новые кровеносные сосуды, улучшающие трофику пораженных радиацией тканей.

Одним из наиболее перспективных современных методов клеточной противолучевой терапии является использование мультипотентных МСК (ММСК), что обусловлено их высоким регенераторным потенциалом, противовоспалительным и противofiбротическим действием, способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток [4].

Терапия на основе ММСК может оказаться весьма эффективным подходом, получившим название «регенеративная медицина», а ее основная цель — заставить клетки и ткани регенерировать, обновляться и восстанавливать свои функции. Достигается это ускорением дифференцировки клеток-предшественников или активацией СК, находящихся в депо [40].

Способность к миграции МСК позволила предположить, что терапевтический эффект ММСК является результатом их встраивания в поврежденные органы-мишени и дальнейшей пролиферативной активности,

дифференциации и восстановления клеточной численности. В настоящее время многие авторы поддерживают теорию паракринного действия мезенхимальных клеток и считают его основным механизмом, отвечающим за восстановление ткани [40]. Паракринный эффект терапии МСК *in vivo* был показан в случаях повреждения сердца и легких в результате радиационного воздействия [41].

ММСК считаются важнейшим элементом в регенеративной медицине из-за мощной способности к секреции цитокинов, иммунной регуляции и множественной дифференцировке [42]. Клеточная терапия, связанная с применением МСК, может подразделяться на 3 группы:

- 1) трансплантация совместно с ГСК для поддержания системы кроветворения;
- 2) регенерация и восстановление различных поврежденных тканей (костной, эпителиальной, сердечной и др.);
- 3) подавление реакций, вызывающих отторжение пересаженного костного мозга, и других аутоиммунных процессов.

Ионизирующее излучение вызывает апоптоз клеток кроветворной системы, в то время как МСК остаются жизнеспособными и способны к пролиферации и дифференцировке [43]. Не исключено, что ММСК могут выявлять повреждения ДНК и включать систему репарации, основным механизмом которой является экспрессия высоких уровней DDR белков (*DNA Damage Response*), в частности цитокинов, снижающих экспрессию белка p53 в облученных клетках, что приводит к подавлению апоптоза и позволяет ММСК выжить [44, 45].

Все больше исследователей применяют терапию ММСК при радиационных поражениях, что связано со способностью цитокинов и ростовых факторов активировать и притягивать ММСК в очаг поражения (это явление описывается как трофическое действие) [43].

Анализируя значимую роль МСК для системы кроветворения, можно предположить, что МСК при совместном введении с ГСК должны положительно повлиять на их способность приживления. Такие экспериментальные работы уже проведены и опубликованы [46, 47], а также нашли свое подтверждение в ряде клинических исследований [48, 49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные показывают, что в настоящее время клеточные технологии наряду с применением цитокинов, являются одним из наиболее перспективных направлений лечения радиационных поражений. Важным преимуществом клеточной терапии ОЛБ является то обстоятельство, что, в отличие от лечения цитокинами и факторами роста, она не требует наличия определенного (базового) уровня стволовых и прогениторных клеток, являющихся главной мишенью для проявления противолучевого эффекта цитокинов.

Приведенные выше данные свидетельствуют, что использование полипотентных МСК является одним из наиболее перспективных методов клеточной терапии лучевых поражений. Помимо высокой противолучевой активности МСК обладают рядом других важных преимуществ по сравнению с ТАКМ.

Судя по данным литературы, весьма перспективным для использования при лучевых поражениях методом клеточной технологии является трансплантация стволовых ЭК, которые при введении в костный мозг реконструируют микроокружение гемопоэтической ткани, способствуют формированию новых кровеносных сосудов, предотвращающих развитие радиационно-индуцированного фиброза и рубцевания, снижают вероятность онкогенеза.

В целом предоставленные данные свидетельствуют о несомненной перспективности разработки методов

лечения радиационных поражений, основанных на применении костномозговых технологий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fliedner T.M. Medical management of radiation accident: Manual on the acute radiation syndrome (METREPOL). Oxford: The British Institute of Radiology, 2001.
2. Lorenz E., Uphoff D., Reid T., Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections // J. Natl. Cancer Inst. 1951. Vol. 12, No. 1. P. 197–201.
3. Rios C., Jourdain J.-R., DiCarlo A.L. Cellular therapies for treatment of radiation injury after a mass casualty incident // Radiat. Res. 2017. Vol. 188, No. 2. P. 242–245. DOI: 10.1667/RR14835.1
4. Калмыкова Н.В., Александрова С.В. Терапевтическое действие полипотентных мезенхимальных стромальных клеток после радиационного воздействия // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 2. С. 117–137. DOI: 10.7868/S0869803116020077
5. Eaton E.B., Varney T.R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome: innovative medical approaches in military medicine // Mil. Med. Res. 2015. Vol. 2, No. 1. P. 2. DOI: 10.1186/s40779-014-0027-9
6. Rezvani M. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and extracellular vesicles in the treatment of radiation lesions — a review // Cells. 2021. Vol. 10, No. 2. P. 427. DOI: 10.3390/cells10020427
7. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Стволовые клетки и их физиологические эффекты // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. Т. 58, № 4. С. 172–180.
8. Merimi M., El-Majzoub R., Lagneaux L., et al. The therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine: current knowledge and future understandings // Front. Cell Dev. Biol. 2021. No. 9. Art. 661532. DOI: 10.3389/fcell.2021.661532
9. Wang L., Li Y., Chen X., et al. MCP-1, MIP-1, IL-8 and ischemic cerebral tissue enhance human bone marrow stromal cell migration in interface culture // Hematol. 2002. Vol. 7, No. 2. P. 113–117. DOI: 10.1080/10245330290028588
10. François S., Bensidhoum M., Mouiseddine M., et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment

to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage // Stem Cells. 2006. Vol. 24, No. 4. P. 1020–1029. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0260

- 11. Pittenger M.F., Martin B.J. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics // Circ. Res. 2004. Vol. 95, No. 1. P. 9–20. DOI: 10.1161/01.RES.0000135902.99383.6f
- 12. Fukumoto R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome // Mil. Med. Res. 2016. Vol. 3, No. 1. P. 17. DOI: 10.1186/s40779-016-0086-1
- 13. Sharma A., Chakraborty A., Jaganathan B. Review of the potential of mesenchymal stem cells for the treatment of infectious diseases // World J. Stem Cells. 2021. Vol. 13, No. 6. P. 568–593. DOI: 10.4252/wjsc.v13.i6.568
- 14. Pluristem Therapeutics Inc. U.S. FDA clears Pluristem's IND to treat victims exposed to acute radiation. 2018. [updated 2018 May 1]. Available from: [http://www.pluristem.com/wp-content/uploads/2018/04/ARS\\_IND\\_final\\_isa.pdf](http://www.pluristem.com/wp-content/uploads/2018/04/ARS_IND_final_isa.pdf)
- 15. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems // Expert Opin. Pharmacother. 2020. Vol. 21, No. 3. P. 317–337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968
- 16. Fliedner T.M. Blood stem cell transplantation from preclinical to clinical models // Stem cells. 1995. Vol. 13, No. 3. P. 1–12. DOI: 10.1002/stem.5530130702
- 17. Шиффман Ф.Дж. Патология физиологии крови / Под ред. акад. Ю.В. Наточина; пер. с англ. Н.Б. Серебряная, В.И. Соловьев. СПб.: Невский диалект, М.: БИНОМ, 2000. 448 с.
- 18. Fliedner T.M. The role of blood stem cells in hematopoietic cell renewal // Stem Cells. 1998. Vol. 16, No. 1. P. 13–29. DOI: 10.1002/stem.160361
- 19. Fliedner T., Graessle D., Paulsen C., Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanism of response to ionizing radiation exposure // Cancer Biother. Radiopharm. 2002. Vol. 17, No. 4. P. 405–426. DOI: 10.1089/108497802760363204
- 20. Fliedner T.M., Chao N.J., Bader J.L., et al. Stem cells, multiorgan failure in radiation emergency medical preparedness: a U.S. /

- European Consultation Workshop // *Stem Cells*. 2009. Vol. 27, No. 5. P. 1205–1211. DOI: 10.1002/stem.16
21. Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Легеза В.И., и др. Основы медицинской радиобиологии / Под ред. И.Б. Ушакова СПб.: Фолиант, 2004. 384 с.
  22. Бойд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций. М.: Атомиздат, 1971. 3610 с.
  23. Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. М.: Медицина. 1988. 144 с.
  24. Власенко А.Н., Гайдук С.В., Легеза В.И., и др. Клиническая радиология / Под ред. Ю.Ш. Халимова. СПб.: Фолиант, 2020. 448 с.
  25. Koenig K.L., Hatchett R.E., Goans Hatchett R.J., et al. Medical treatment of radiological casualties: current concepts // *Ann. Emergency Med.* 2005. Vol. 45, No. 6. P. 643–652. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.01.020
  26. Селедовкин Г.Д., Барабанова А.В. Острая лучевая болезнь. Радиационная медицина / Под ред. Л.А. Ильина. Т. 2. М.: Изд-во АТ, 2001. 432 с.
  27. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. М., 2006. 340 с.
  28. Andrews G.A. Criticality accidents in Vinca, Yugoslavia, and Oak Ridge, Tennessee. Comparison of radiation injuries and results of therapy // *JAMA*. 1962. Vol. 179, No. 3. P. 191–197. DOI: 10.1001/jama.1962.03050030005002
  29. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008. Т. 48, № 3. С. 287–202.
  30. Asano S. Current status of hematopoietic stem cell transplantation for acute radiation syndromes // *Int. J. Hematol.* 2012. Vol. 95, No. 3. P. 227–231. DOI: 10.1007/s12185-012-1027-8
  31. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Гладких В.Д., и др. Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечении ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. М.: Комментарий, 2015. 304 с.
  32. Аветисов Г.М., Владимиров В.Г., Гончаров С.Ф., и др. Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение. М.: ВЦМК «Защита», 2003. 244 с.
  33. Гладких В.Д., Баландин Н.А., Башарин В.А., и др. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений / Под ред. В.Д. Гладких. М.: Комментарий, 2017. 304 с.
  34. Omer A., Kim H., Yalamarti B., et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults // *Am. J. Hematol.* 2014. Vol. 89, No. 7. P. 698–705. DOI: 10.1002/ajh.23716
  35. Spitzer T.R. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants // *Bone Marrow Transplant.* 2015. Vol. 50, No. 4. P. 469–475. DOI: 10.1038/bmt.2014.296
  36. Qian L., Cen J. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in acute radiation syndrome // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2020. Vol. 20. Art. 8340756. DOI: 10.1155/2020/8340756
  37. Guo M., Dong Z., Qiao J., et al. Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally 60Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55, No. 2. P. 205–209. DOI: 10.1093/jrr/rrt102
  38. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction // *Cell Mol. Life Sci.* 2019. Vol. 76, No. 4. P. 699–728. DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z
  39. Rafii S., Ginsberg M., Scandura J., et al. Transplantation of endothelial cells to mitigate acute and chronic radiation injury to vital organs // *Radiat. Res.* 2016. Vol. 186, No. 2. P. 196–202. DOI: 10.1667/RR14461.1
  40. Gao S., Zhao Z., Wu R., et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves radiation-induced heart injury through DNA damage repair in rat model // *Radiat. Environment. Biophys.* 2017. Vol. 56, No. 1. P. 3–77. DOI: 10.1007/s00411-016-0675-0
  41. Xia C., Chang P., Zhang Y., et al. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on radiation-induced lung injury // *Oncol. Rep.* 2016. Vol. 35, No. 2. P. 731–738. DOI: 10.3892/or.2015.4433
  42. Klimczak A., Kozłowska U. Mesenchymal stromal cells and tissue-specific progenitor cells: their role in tissue homeostasis // *Stem Cells International*. 2016. Vol. 2016. Art. 4285215. DOI: 10.1155/2016/4285215
  43. Fekete N., Erle A., Amann E., et al. Effect of high-dose irradiation on human bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells // *Tissue Eng. Part C Methods*. 2014. Vol. 21, No. 2. P. 112–122. DOI: 10.1089/ten.TEC.2013.0766
  44. Prendergast A.M., Cruet-Hennequart S., Shaw G., et al. Activation of DNA damage response pathways in human mesenchymal stem cells exposed to cisplatin or  $\gamma$ -irradiation // *Cell Cycle*. 2011. Vol. 10, No. 21. P. 3768–3777. DOI: 10.4161/cc.10.21.17972
  45. Sugrue T., Brown J., Lowndes N., Ceredig R. Multiple facets of the DNA damage response contribute to the radioresistance of mouse mesenchymal stromal cell lines // *Stem cells*. 2013. Vol. 31, No. 1. P. 137–145. DOI: 10.1002/stem.1222
  46. Bensidhoum M., Chapel A., Francois S., et al. Homing of in vitro expanded Stro1<sup>+</sup> Stro1<sup>+</sup> human mesenchymal stem cells into the NOD/SCID mouse and their role in supporting human CD34 cell engraftment // *Blood*. 2004. Vol. 103, No. 9. P. 3313–3319. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1121
  47. Kim D.H., Yoo K.H., Yim Y.S., et al. Cotransplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) enhanced engraftment of hematopoietic stem cells in a MSC-dose dependent manner in NOD/SCID mice // *J. Korean Med. Sci.* 2006. Vol. 21, No. 6. P. 1000–1004. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.6.1000
  48. Koc O.N., Gerson S.L., Cooper B.W., et al. Rapid hematopoietic recovery after confusion of autologous blood stem cells and culture expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high dose chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, No. 2. P. 307–316. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.2.307
  49. Ball L.M., Bernardo M.E., Roelofs H., et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation // *Blood*. 2007. Vol. 110, No. 7. P. 2764–2767. DOI: 10.1182/blood-2007-04-087056



## REFERENCES

1. Fliedner TM. *Medical management of radiation accident: Manual on the acute radiation syndrome (METREPOL)*. Oxford: The British Institute of Radiology; 2001.
2. Lorenz E, Uphoff D, Reid T, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12(1):197–201.
3. Rios C, Jourdain J-R, DiCarlo AL. Cellular therapies for treatment of radiation injury after a mass casualty incident. *Radiat Res*. 2017;188(2):242–245. DOI: 10.1667/RR14835.1
4. Kalmykova NV, Alexandrova SV. Therapeutic effects of multipotent mesenchymal stromal cells after irradiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2016;56(2):117–137. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0869803116020077
5. Eaton EB, Varney TR. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome: innovative medical approaches in military medicine. *Mil Med Res*. 2015;2(1):2. DOI: 10.1186/s40779-014-0027-9
6. Rezvani M. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and extracellular vesicles in the treatment of radiation lesions — a review. *Cells*. 2021;10(2):427. DOI: 10.3390/cells10020427
7. Moskalev AB, Gumilevskiy BYu, Apchel AV, Tsygan VN. Stem cells and their physiological effects. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;68(4):172–180. (In Russ.)
8. Merimi M, El-Majzoub R, Lagneaux L, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine: current knowledge and future understandings. *Front Cell Dev Biol*. 2021;(9):661532. DOI: 10.3389/fcell.2021.661532
9. Wang L, Li Y, Chen X, et al. MCP-1, MIP-1, IL-8 and ischemic cerebral tissue enhance human bone marrow stromal cell migration in interface culture. *Hematol*. 2002;7(2):113–117. DOI: 10.1080/10245330290028588
10. François S, Bensidhoum M, Mouisseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells*. 2006;24(4):1020–1029. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0260
11. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res*. 2004;95(1):9–20. DOI: 10.1161/01.RES.0000135902.99383.6f
12. Fukumoto R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome. *Mil Med Res*. 2016;3(1):17. DOI: 10.1186/s40779-016-0086-1
13. Sharma A, Chakraborty A, Jaganathan B. Review of the potential of mesenchymal stem cells for the treatment of infectious diseases. *World J Stem Cells*. 2021;13(6):568–593. DOI: 10.4252/wjsc.v13.i6.568
14. Pluristem Therapeutics Inc. U.S. FDA clears Pluristem's IND to treat victims exposed to acute radiation. 2018. [updated 2018 May 1]. Available from: [http://www.pluristem.com/wp-content/uploads/2018/04/ARS\\_IND\\_final\\_isa.pdf](http://www.pluristem.com/wp-content/uploads/2018/04/ARS_IND_final_isa.pdf)
15. Singh VK, Seed TM. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):317–337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968
16. Fliedner TM. Blood stem cell transplantation from pre-clinical to clinical models. *Stem cells*. 1995;13(3):1–12. DOI: 10.1002/stem.5530130702
17. Schiffman FJ. *Hematologic Pathophysiology*. Acad. Natochin YuV, ed. Serebryanaya NB, Solovyov VI, translated from English. Saint Petersburg: Nevsky dialect Publishing House, Moscow: BINOM Publishing House; 2000. 448 p. (In Russ.)
18. Fliedner TM. The role of blood stem cells in hematopoietic cell renewal. *Stem Cells*. 1998;16(1):13–29. DOI: 10.1002/stem.160361
19. Fliedner T, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanism of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002;17(4):405–426. DOI: 10.1089/108497802760363204
20. Fliedner TM, Chao NJ, Bader JL, et al. Stem cells, multiorgan failure in radiation emergency medical preparedness: a U.S. / European Consultation Workshop. *Stem Cells*. 2009;27(5):1205–1211. DOI: 10.1002/stem.16
21. Butomo NV, Grebenyuk AN, Legeza VI, et al. *Fundamentals of medical radiobiology*. Ushakov IB, ed. Saint Petersburg: Foliant Publisher; 2004. 384 p. (In Russ.)
22. Boyd V, Fliedner T, Arshambeau D. *Radiation death of mammals. Violation of the kinetics of cell populations*. Moscow: Atomizdat Publisher; 1971. 3610 p. (In Russ.)
23. Gruzdev GP. *Acute radiation bone marrow syndrome*. Moscow: Meditsina Publisher; 1988. 144 p. (In Russ.)
24. Vlasenko AN, Gayduk SV, Legeza VI, et al. *Clinical Radiology*. Khalimov YuSh, ed. Saint Petersburg: Foliant Publisher; 2020. 448 p. (In Russ.)
25. Koenig KL, Hatchett RE, Goans Hatchett RJ, et al. Medical treatment of radiological casualties: current concepts. *Ann Emergency Med*. 2005;45(6):643–652. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.01.020
26. Seledovkin GD, Barabanova AV. *Acute radiation sickness. Radiation medicine*. Ilyin LA., ed. Moscow: AT Publishing House; 2001. 432 p. (In Russ.)
27. Vasin MV. *Means for the prevention and treatment of radiation injuries*. Moscow; 2006. 340 p. (In Russ.)
28. Andrews GA. Criticality accidents in Vinca, Yugoslavia, and Oak Ridge, Tennessee. Comparison of radiation injuries and results of therapy. *JAMA*. 1962;179(3):191–197. DOI: 10.1001/jama.1962.03050030005002
29. Baranov AE, Rozhdestvensky LM. Analytical review of treatment regimens for acute radiation sickness used in experiment and clinic. *Radiation biology. Radioecology*. 2008;48(3):287–202. (In Russ.)
30. Asano S. Current status of hematopoietic stem cell transplantation for acute radiation syndromes. *Int J Hematol*. 2012;95(3):227–231. DOI: 10.1007/s12185-012-1027-8
31. Grebenyuk AN, Legeza VI, Gladkikh VD, et al. *Practical guidance on the use of medical means of radiation protection in emergency situations and their provision to emergency medical units and regional emergency centers*. Moscow: Kommentariy Publisher; 2015. 304 p. (In Russ.)
32. Avetisov GM, Vladimirov VG, Goncharov SF, et al. *Syndromes of acute radiation sickness. Clinical manifestations, prevention and treatment*. Moscow: "Zashchita" All-Russian Center for Disaster Medicine Publishing House; 2003. 244 p. (In Russ.)
33. Gladkikh VD, Balandin NA, Basharin VA, et al. *Status and prospects for the development of means for the prevention and treatment of radiation injuries*. Gladkikh VD, ed. Moscow: Kommentariy Publisher; 2017. 304 p. (In Russ.)
34. Omer A, Kim H, Yalamarti B, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Am J Hematol*. 2014;89(7):698–705. DOI: 10.1002/ajh.23716

35. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(4):469–475. DOI: 10.1038/bmt.2014.296
36. Qian L, Cen J. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in acute radiation syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;20:8340756. DOI: 10.1155/2020/8340756
37. Guo M, Dong Z, Qiao J, et al. Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally <sup>60</sup>Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells. *J Radiat Res.* 2014;55(2):205–209. DOI: 10.1093/jrr/rrt102
38. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(4):699–728. DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z
39. Rafii S, Ginsberg M, Scandura J, et al. Transplantation of endothelial cells to mitigate acute and chronic radiation injury to vital organs. *Radiat Res.* 2016;186(2):196–202. DOI: 10.1667/RR14461.1
40. Gao S, Zhao Z, Wu R, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves radiation-induced heart injury through DNA damage repair in rat model. *Radiat Environment Biophys.* 2017;56(1):3–77. DOI: 10.1007/s00411-016-0675-0
41. Xia C, Chang P, Zhang Y, et al. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on radiation-induced lung injury. *Oncol Rep.* 2016;35(2):731–738. DOI: 10.3892/or.2015.4433
42. Klimczak A, Kozłowska U. Mesenchymal stromal cells and tissue-specific progenitor cells: their role in tissue homeostasis. *Stem Cells International.* 2016;2016:4285215. DOI: 10.1155/2016/4285215
43. Fekete N, Erle A, Amann E, et al. Effect of high-dose irradiation on human bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part C Methods.* 2014;21(2):112–122. DOI: 10.1089/ten.TEC.2013.0766
44. Prendergast AM, Cruet-Hennequart S, Shaw G, et al. Activation of DNA damage response pathways in human mesenchymal stem cells exposed to cisplatin or  $\gamma$ -irradiation. *Cell Cycle.* 2011;10(21):3768–3777. DOI: 10.4161/cc.10.21.17972
45. Sugrue T, Brown J, Lowndes N, Ceredig R. Multiple facets of the DNA damage response contribute to the radioresistance of mouse mesenchymal stromal cell lines. *Stem cells.* 2013;31(1):137–145. DOI: 10.1002/stem.1222
46. Bensidhoum M, Chapel A, Francois S, et al. Homing of in vitro expanded Stro1 or Stro1+ human mesenchymal stem cells into the NOD/SCID mouse and their role in supporting human CD34 cell engraftment. *Blood.* 2004;103(9):3313–3319. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1121
47. Kim DH, Yoo KH, Yim YS, et al. Cotransplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) enhanced engraftment of hematopoietic stem cells in a MSC-dose dependent manner in NOD/SCID mice. *J Korean Med Sci.* 2006;21(6):1000–1004. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.6.1000
48. Koc ON, Gerson SL, Cooper BW, et al. Rapid hematopoietic recovery after confusion of autologous blood stem cells and culture expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):307–316. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.2.307
49. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2007;110(7):2764–2767. DOI: 10.1182/blood-2007-04-087056

## ОБ АВТОРАХ

**\*Владимир Иванович Легеза**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-8247>;  
eLibrary SPIN: 5679-3227;  
Web of Science Researcher ID: M-2621-2016;  
e-mail: [sladkai\\_parochka@mail.ru](mailto:sladkai_parochka@mail.ru)

**Наталья Владимировна Аксенова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-7072>;  
eLibrary SPIN: 6821-6887;  
e-mail: [nataaks@mail.ru](mailto:nataaks@mail.ru)

**Елена Викторовна Мурзина**, канд. биол. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-3665>;  
eLibrary SPIN: 5188-0797;  
e-mail: [elenmurzina@mail.ru](mailto:elenmurzina@mail.ru)

**Наталья Викторовна Пак**, канд. биол. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1239-5663>;  
eLibrary SPIN: 7181-3780;  
e-mail: [natalya\\_pak@mail.ru](mailto:natalya_pak@mail.ru)

**Ольга Михайловна Веселова**,  
eLibrary SPIN: 4864-8391;  
e-mail: [veselova28@mail.ru](mailto:veselova28@mail.ru)

## AUTHORS' INFO

**\*Vladimir I. Legeza**, M.D., DSc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-8247>;  
eLibrary SPIN: 5679-3227;  
Web of Science Researcher ID: M-2621-2016;  
e-mail: [sladkai\\_parochka@mail.ru](mailto:sladkai_parochka@mail.ru)

**Natalia V. Aksenova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-7072>;  
eLibrary SPIN: 6821-6887;  
e-mail: [nataaks@mail.ru](mailto:nataaks@mail.ru)

**Elena V. Murzina**, Ph.D. (Biology);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-3665>;  
eLibrary SPIN: 5188-0797;  
e-mail: [elenmurzina@mail.ru](mailto:elenmurzina@mail.ru)

**Natalya V. Pak**, Ph.D. (Biology);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1239-5663>;  
eLibrary SPIN: 7181-3780;  
e-mail: [natalya\\_pak@mail.ru](mailto:natalya_pak@mail.ru)

**Olga M. Veselova**,  
eLibrary SPIN: 4864-8391;  
e-mail: [veselova28@mail.ru](mailto:veselova28@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author