

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 576.5:616-08:612.014.482:539.1.047

СОВРЕМЕННЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНОМОЗГОВОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

© 2022 г. Д. П. Белозеров¹, Н. В. Варламова^{1,*}, П. К. Потапов¹, О. А. Низовцева², А. А. Эсибов¹,
Р. Р. Байкиев¹, И. В. Маркин¹, Е. А. Журбин¹, М. Е. Финогентов¹

¹ Военный инновационный Технополис “ЭРА”, Анапа, Россия

² Городская больница г. Анапы, Анапа, Россия

*E-mail: era_1@mil.ru

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 24.06.2022 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

Ядерные технологии за последние 50 лет стали частью нашей повседневной жизни. Угроза техногенного радиационного поражения и возрастающее число онкобольных, нуждающихся в радиотерапии, являются факторами, способствующими развитию новых подходов к лечению острой лучевой болезни. В статье обобщена информация по действию ионизирующего излучения на организм человека и проанализированы современные подходы к клеточной терапии. Рассмотрены биомедицинские клеточные препараты на основе стволовых клеток для восстановления системы гемопозеза. На данный момент в мире существует десять препаратов, содержащих МСК, и восемь препаратов, содержащих ГСК, которые одобрены государственными органами различных стран (Япония, Южная Корея и др.) для медицинского применения. Несмотря на то что терапевтический эффект стволовых клеток доказан клинически, существуют проблемы, которые предстоит решить для повышения эффективности лечения. К таким проблемам можно отнести эффективность ко-трансплантации ГСК и МСК, оптимальные порядок и время инъекций, дозировку обоих компонентов, а также снижение риска реакции отторжения трансплантата. Решение этих проблем позволит разработать новые и совершенствовать уже существующие методы регенерации тканевых повреждений, что позволит повысить продолжительность и качество жизни пациентов с острой лучевой болезнью.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, острая лучевая болезнь, клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки

DOI: 10.31857/S0869803122050046

Ядерные технологии используются во многих отраслях — медицине, промышленности, сельском хозяйстве и вооруженных силах, поэтому утечки радиации неизбежны. В XX веке жертвами около 400 утечек радиации стали тысячи человек [1, 2]. Важными задачами по осуществлению комплекса мероприятий, направленных на нейтрализацию радиационных угроз и развитие ресурсного обеспечения функциональных элементов национальной системы радиационной безопасности, являются разработка и применение технологий диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья, связанных с негативным воздействием радиации [3]. Поражения радиацией возникают при авариях на атомных электростанциях, в результате применения ядерного оружия, вызывая повышенную частоту мутаций и онкологических заболеваний у профессионалов-атомщиков, ликвидаторов последствий ЧС и их детей [4–6]. Кроме этого, радиационные поражения

могут быть получены вследствие проведения радиотерапии у онкологических больных. Около половины пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями подвергаются радиационной терапии [7], от которой зависит успех в 40% случаев [8]. Помимо преимуществ, радиотерапия обладает и серьезными недостатками, в том числе вызывает радиационные повреждения облученных тканей [9].

Таким образом, вопрос о новых клеточных продуктах, используемых для лечения острой лучевой болезни (ОЛБ) и осложнений радиотерапии, крайне актуален для современной отечественной и мировой медицины.

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Действие ионизирующего излучения (ИИ) на организм начинается с поглощения энергии из-

лучения тканями и проявляется на всех уровнях биологической организации: на уровне макромолекул, клеток, тканей, органов, целостного организма [10]. Повреждение ИИ проявляется в виде прямого и непрямого воздействия [11–20].

Выделяют четыре степени тяжести острой лучевой болезни [21]. При степени I тяжести возникают легкие радиационные поражения, не требующие интенсивной терапии. Пациенты со степенями II–IV тяжести нуждаются в специальных медицинских протоколах лечения [22].

Поскольку радиационное воздействие носит непредсказуемый характер, необходимо разрабатывать протоколы лечения людей, страдающих от уже наступившей лучевой болезни [23]. В проведенных исследованиях показано, что средняя смертельная доза облучения, от которой погибает 50% пациентов за 60 дней ($LD_{50/60}$), составляет от 3 до 4 Гр. При назначении терапии, включающей противорвотные средства, внутривенную гидратацию, анальгетики, антибиотики и переливание крови, $LD_{50/60}$, по оценкам, находится в диапазоне между 6 и 7 Гр [24]. При более высоком уровне поглощенной дозы терапия ОЛБ является затруднительной, при этом выживаемость пациентов приближается к нулю [21]. С целью коррекции нарушений функций органов и систем при поражении ИИ используются мероприятия, направленные на:

- восстановление кроветворения (трансплантация костного мозга);
- борьбу с инфекцией, интоксикацией, геморагическими явлениями;
- восстановление функций нервной, эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и др. систем;
- стимуляцию клеточных восстановительных процессов;
- снижение интенсивности окислительных процессов;
- уменьшение интенсивности перекисного окисления липидов;
- улучшение тканевого дыхания;
- стабилизацию клеточных мембран;
- гашение цепных радиационно-химических реакций;
- ликвидацию иммунодефицита;
- стимуляцию репарации поврежденного хромосомного аппарата [22].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Костный мозг состоит из сложной и гетерогенной смеси различных типов клеток. В его состав входят взаимодействующие строма и кроветворная система. Кроветворная система включает в

себя кроветворные (гемопоэтические) стволовые и прогениторные клетки (клетки-предшественники), которые дают начало различным клеткам крови и иммунной системы. Строма костного мозга содержит мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и мультипотентные взрослые клетки-предшественники [25]. Во взрослом организме стволовые клетки являются одним из механизмов восстановления и обновления определенных клеток и тканей на протяжении всей жизни человека (рис. 1). Отличие стволовых клеток от всех остальных клеток организма состоит в том, что они могут делиться неограниченно [26].

Стратегия терапии стволовыми клетками заключается в трансплантации неманипулированных стволовых клеток и *ex vivo* культивированных клеток-предшественников [28]. Неманипулированные клетки – клеточные системы человека и животных, которые в результате выделения, очистки, обработки, стандартизации, сертификации, криоконсервации и хранения не подвергаются процессам модификации генома, культивированию или длительному (более 12 ч) инкубированию полученных клеток с химическими веществами или лекарственными препаратами, а также клетки, в результате манипуляций с которыми остаются неизменными нативные (природные) генетические и постгеномные характеристики транскриптома, протеома, метаболома и секретома этих клеток [29, 30]. Параллельно развиваются стратегии клеточной терапии, базирующиеся на использовании индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [31, 32].

Большинство гемопоэтических клеток-предшественников находятся в костном мозге, поэтому костный мозг является традиционным источником этих клеток для трансплантации [25]. В течение долгого времени клетки-предшественники получали методом прямой аспирации костного мозга, проводившейся под общим наркозом, откуда и произошел термин “трансплантация костного мозга” [33]. Однако было обнаружено, что гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) могут быть получены из периферической крови, хотя и в меньших количествах.

Процедура мобилизации и сбора стволовых клеток периферической крови имеет очень низкий уровень осложнений. Трансплантат, полученный таким методом, дает более быстрое (по сравнению с костным мозгом) приживление и восстановление кроветворения, а при аутологичной трансплантации – более низкий уровень контаминации опухолевыми клетками [34].

Существуют эффективные подходы к терапии острой лучевой болезни с помощью ГСК [12]. При IV (крайне тяжелой) степени (доза облучения >6 Гр) и некоторых случаях III (тяжелой) степени (доза облучения 4–6 Гр) острой лучевой бо-

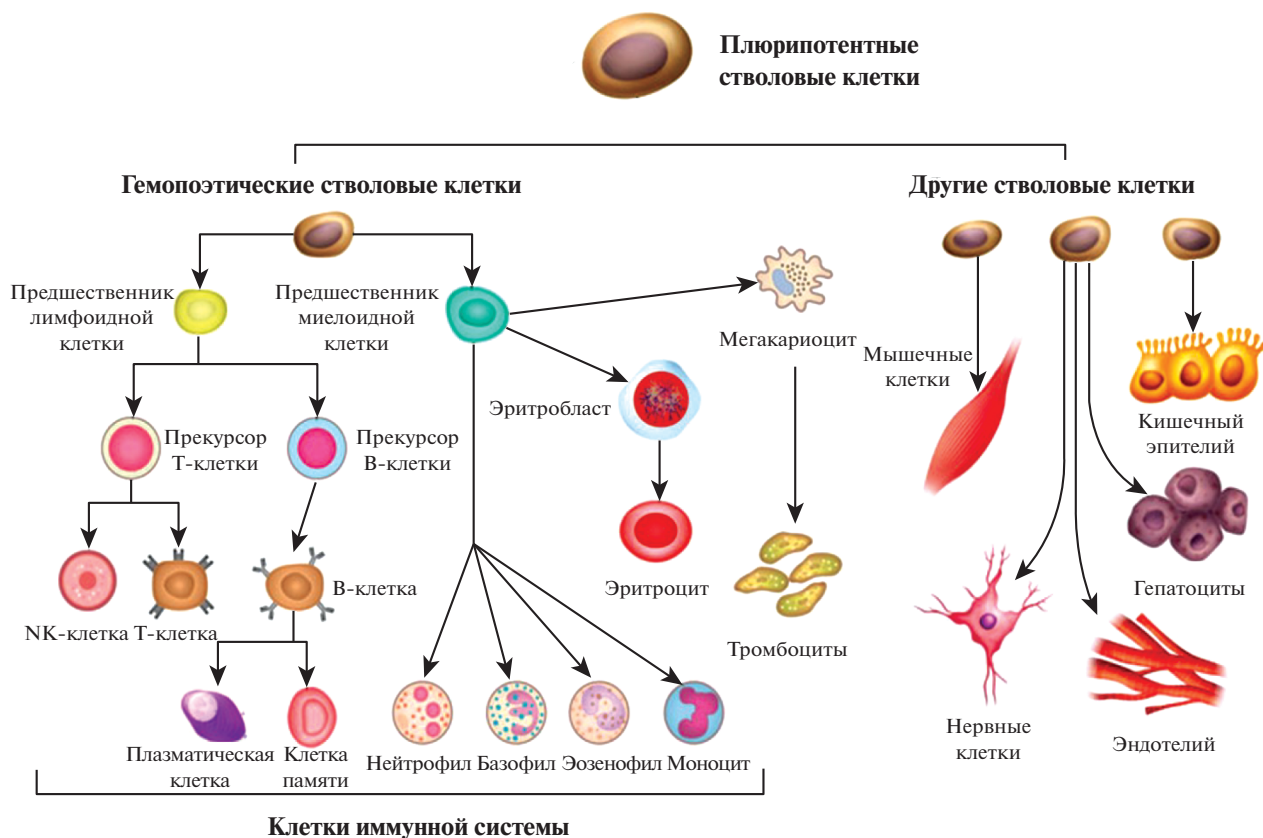


Рис. 1. Стволовые клетки и их дифференцировка [27].
Fig. 1. Stem cells and their differentiation [27].

лезни в течение первых 3–5 сут после облучения (т.е. в условиях ранней лимфопении) может быть проведена трансплантация аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [22]. Однако применение аутологичных ГСК не всегда представляется возможным, например, у пациентов, которые проходят миелоабляционную лучевую терапию. При этом использование аллогенных ГСК может иметь серьезные побочные эффекты, такие как реакция гиперчувствительности, реакция “трансплантат против хозяина” (РТПХ), отторжение трансплантированных клеток. Поэтому перед введением аллогенных ГСК все пациенты должны получать иммуносупрессивные препараты для снижения риска побочных реакций [35, 36].

При недостатке ресурсов и донорских клеток альтернативой может стать трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в отсутствие гемопоэтических стволовых клеток [37, 38]. Мезенхимальные стволовые клетки становятся все более популярным объектом исследований, в частности, для лечения реакции “трансплантат против хозяина”, болезни Крона, инфаркта миокарда и др. Источниками МСК являются различ-

ные органы и ткани: костный мозг, пуповинная кровь, пупочный канатик (Вартонов студень), плацента, адипозная ткань и т.д. [39]. Терапевтический эффект МСК заключается в том, что они не восстанавливают систему кроветворения, а способствуют спасению гемопоэтических стволовых клеток, регенерации клеток желудочно-кишечного тракта, кожи и снимают другие симптомы. ОЛБ [40]. Противовоспалительные, регенеративные и способствующие гемопоэзу свойства МСК делают их хорошим дополнением к существующим лекарственным препаратам, применяемым при лечении ОЛБ. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что добавление МСК к стандартному медицинскому протоколу ускоряет восстановление гемопоэтической системы за счет секреции гемопоэтических цитокинов [41]. Введение МСК оказывает положительное влияние при терапии таких пациентов с ОЛБ, которым не помогают стандартные методы лечения [42, 43].

При высокой полученной дозе радиации следует учитывать необходимость трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а мезенхимальные стволовые клетки рассматривать как дополнительный компонент при терапии ОЛБ [44].



Рис. 2. Внешний вид клеточного продукта “Nemacord” [53].
Fig. 2. Appearance of the cell product “Nemacord” [53].

Доклинические исследования на животных подтвердили, что ко-трансплантация ГСК и МСК положительно влияет на функции кроветворения, облегчая приживание трансплантированных гемопоэтических клеток и системы гемопоэза [45, 46]. Более того, при ко-трансплантации МСК повышается шанс успешного приживания ГСК и снижается риск возникновения РТПХ и отторжения трансплантата [47, 48].

Очевидно, что разработка клинических протоколов совместной трансплантации гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток имеет огромный потенциал, и на сегодняшний день на рынке уже существует ряд биомедицинских клеточных продуктов для восстановления системы гемопоэза [49]. Из существующих в мире десятки препаратов, содержащих МСК, и восьми препаратов, содержащих ГСК [50, 51], далее будут рассмотрены наиболее перспективные препараты, используемые для лечения пациентов с ОЛБ.

КЛЕТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ НА ОСНОВЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Инновационный препарат “Nemacord”, произведенный в Нью-Йоркском центре крови, США (рис. 2), состоит из гемопоэтических клеток-предшественников, моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов, получаемых из пуповинной крови. Стволовые клетки из пуповинной крови получают от неродственных доноров [52].

Представленный клеточный продукт на основе стволовых клеток из пуповинной крови человека является первым биомедицинским клеточным продуктом, на который “Агентство по контролю за медикаментами и пищевыми добавками” (“Food and

Drug Administration”, FDA) США выдали лицензию. “Nemacord” сертифицирован для лечения наследственных и приобретенных заболеваний кроветворной системы, включая определенные виды рака крови и аутоиммунные заболевания. Аллогенный трансплантат также может производить эффект, который был назван “трансплантат против опухоли” (ТПО). Иммунокомпетентные Т-лимфоциты, образующиеся из донорских ГСК, реагируют против опухолевых клеток реципиента, таким образом, уничтожая оставшиеся метастатические очаги [54]. Показано, что за счет содержания гемопоэтических стволовых клеток такие препараты могут быть эффективны при терапии болезни Ходжкина [55, 56], неходжкинской лимфомы [57], талассемии [58], множественной миеломы [59], тяжелой апластической анемии [60], хронического миелоидного лейкоза [61], а также тяжелого врожденного иммунодефицита [62].

Биомедицинский клеточный продукт “Ducord”, созданный в Медицинском центре Университета Дьюка (Дарем, США) из аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и стволовых клеток-предшественников пуповинной крови, предназначен для клеточной терапии пациентов с наследственными и приобретенными заболеваниями кроветворной системы. “Ducord” можно использовать в сочетании с другими лекарственными препаратами для восстановления функций гемопоэтической и иммунной систем [52, 63].

Биомедицинский клеточный продукт “Allocord” производства Детской больницы кардинала Гленнона (США) имеет в составе гемопоэтические клетки-предшественники, моноциты, лимфоциты и гранулоциты пуповинной крови. Действующим компонентом являются гемопоэ-

тические клетки-предшественники, которые экспрессируют маркер клеточной поверхности CD34+. Рекомендуемая минимальная доза составляет 2.5×10^7 кл./кг. Перед трансплантацией необходимо провести HLA-генотипирование реципиента. Требуется совпадение, по крайней мере, четырех из шести аллелей антигенов HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1. Также необходимо выполнить тестирование на антитела к HLA для выявления пациентов с аллоиммунизацией. Количество ядросодержащих и CD34+ клеток, группа крови ABO и HLA-генотип приводятся в сопроводительной документации к индивидуальному пакету [54].

Препарат вводится пациентам с наследственными и приобретенными гематологическими заболеваниями внутривенно. Он предназначен для аллогенной трансплантации и его можно использовать в сочетании с другими лекарственными препаратами для восстановления функций гемопоэтической и иммунной систем. Терапевтический эффект достигается за счет привлечения трансплантированных клеток-предшественников ГСК в костный мозг, их последующего созревания и миграции к очагу повреждения [39, 52, 63].

Инновационный препарат “Clevacord”, произведенный в Донорском центре крови в Уорренсвилл-Хайтс (США), состоит из гемопоэтических клеток-предшественников, моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов из пуповинной крови человека [52, 65]. Активным ингредиентом являются гемопоэтические клетки-предшественники, которые экспрессируют маркер клеточной поверхности CD34+. Эффективность пуповинной крови определяется путем измерения общего количества ядросодержащих клеток, CD34+ клеток, а также жизнеспособности клеток [66]. Каждая единица “Clevacord” содержит минимум 5×10^8 ядросодержащих клеток с не менее, чем 1.25×10^6 жизнеспособных CD34+ клеток. “Clevacord” показан для использования в процедурах трансплантации неродственных донорских гемопоэтических стволовых клеток-предшественников в сочетании с соответствующим режимом подготовки для восстановления гемопоэтических и иммунологических нарушений у пациентов с заболеваниями, влияющими на систему кроветворения, которые являются наследственными, приобретенными или возникшими в результате миелоабляционной терапии [65].

КЛЕТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Биомедицинский клеточный продукт “Гема-Комб”, разработанный в Российской Федерации, может быть использован для восстановительного

и реабилитационного лечения онкологических больных после проведения радио- и химиотерапии (хирургических циторедуктивных операций, стереотаксической радиохирургии и т.д.).

Препарат состоит из двух компонентов. Компонент А содержит линию аутологичных или иммуносовместимых аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с маркерами CD10+, CD13+, CD44+, CD90+ (Thy-1), CD105+, CD34-, CD45- и CD117- и мезенхимальных клеток-предшественников с маркерами CD10+, CD13+, CD44-, CD90+ (Thy1), CD105+, CD34+, CD45+ и CD117+, выделенных из нативного костного мозга или жировой ткани и культивированных *in vitro* в среде, способствующей мезенхимальной дифференцировке. Компонент Б содержит неманипулированные аутологичные или аллогенные мобилизованные мононуклеарные клетки, выделенные из лейкоконцентрата периферической крови, очищенные от плазмы крови, эритроцитов и гранулоцитов [67].

При парентеральном введении препарата (внутривенно, интратекально, интравентрикулярно, внутриартериально) в организм пациента МСК мигрируют в зону поврежденных органов и тканей в виде мультиклеточного мононуклеарного кластера, независимо от этиопатогенеза заболевания: опухоль, ишемия, травма, атрофия, дегенерация и т.д.

Клеточный продукт направлен на регенерацию клеток поврежденной ткани организма онкологического больного, полученных в результате различных типов токсичности после лучевой терапии, а также имеет достоинства, не имеющиеся у американских клеточных продуктов применительно к терапии ОЛБ.

Во-первых, МСК, применяемые в предложенном клеточном продукте, находятся в привычном тканеспецифичном микроокружении клеток костномозговой ниши, что значительно повышает их эффективность и биологическую активность [68, 69].

Во-вторых, трансплантированные клетки лейкоконцентрата мобилизованных мононуклеарных клеток формируют кластеры ГСК и гемопоэтических клеток-предшественников в ткани поврежденного органа, что позволяет многократно повысить выживаемость стволовых клеток и добиться более эффективной миграции этих клеток в зону максимального повреждения [70].

Препарат “Temcell” представляет собой продукт аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, используемый для лечения острого лучевого поражения, реакции “трансплантат против хозяина” у пациентов любого возраста. Как и другие продукты, является криоконсервированным, по-

лученным из костного мозга взрослого человека. Полностью одобрен Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии в сентябре 2015 г. как один из первых продуктов на основе клеток и тканей и внесен в список национального медицинского страхования, но в России данный препарат не входит в утвержденные стандарты лечения пациентов с ОЛБ [71].

Согласно инструкции-вкладышу, “Temcell” можно вводить внутривенно пациентам с острой РТПХ в дозе 2×10^6 кл./кг, дважды в неделю в течение 4 нед подряд, с инфузиями с интервалом не менее 3 дней, и можно дополнительно вводить в дозе 2×10^6 кл./кг один раз в неделю в течение последующих 4 нед подряд. Однако фактическое количество клеток, частота инфузий и время начала терапии МСК остаются на усмотрение врачей [72].

Стоит отметить преимущество препаратов на основе ГСК и МСК перед стандартной химиотерапией. Оно заключается в комбинированном эффекте миелоаблативной дозы химио- или радиотерапии в предтрансплантационном периоде и в способности иммунокомпетентных аллогенных донорских Т-лимфоцитов элиминировать остаточные опухолевые клетки в результате эффекта ТПО [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вне зависимости от характера и этиологии радиационных поражений существует потребность в разработке клеточных продуктов для лечения ОЛБ у военнослужащих и гражданского населения.

В настоящее время клеточная терапия костномозговой формы ОЛБ основывается на применении гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток. Однако существует ряд проблем, основными из которых являются: эффективность ко-трансплантации ГСК и МСК, оптимальные порядок и время инъекций, дозировка обоих компонентов, а также снижение риска реакции отторжения трансплантата. Открытым остается вопрос об увеличении количества трансплантируемых клеток для повышения эффективности терапии, в особенности, когда она проводится несвоевременно [74, 75].

Вероятно, дальнейшее изучение функций тканей и органов может вызвать эффект синергизма при разработке клеточных продуктов на основе ГСК и МСК. Таким образом, применение биомедицинских клеточных препаратов на основе стволовых клеток имеет терапевтический потенциал и может продлить жизнь пациентов с ОЛБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dainiak N., Ricks R.C.* The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: potentials and limitations // *Br. J. Radiol.* 2005. № 1. P. 169–174.
<https://doi.org/10.1259/bjr/31003240>
2. *Coeytaux K., Bey E., Christensen D. et al.* Reported radiation overexposure accidents worldwide, 1980–2013: a systematic review // *PloS One.* 2015. 10. № 3. P. e0118709.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118709>
3. *Гребенюк А.Н., Гладких В.Д.* Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2019. Т. 59. № 2. С. 132–149. [*Гребенюк А.Н., Гладких В.Д.* Modern condition and prospects for development of medicines for prevention and early treatment of radiation injures // *Radiacionnaya biologiya. Radiojokologiya.* 2019. V. 59. № 2. P. 132–149. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.1134/S0869803119020085>
4. *Шайхаев Г.О., Кузьмина Н.С., Мязин А.Е. и др.* Изучение частоты мутаций в мини-и микросателлитных локусах ДНК в клетках членов семей работников атомной промышленности, работавших с тритием и его окисью // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2008. Т. 48. № 6. С. 690–697. [*Shajhaev G.O., Kuz'mina N.S., Mjazin A.E. i dr.* Izuchenie chastoty mutacij v mini-i mikrosatelitnyh lokusah DNK v kletkah chlenov semej rabotnikov atomnoj promyshlennosti, rabotavshih s tritiem i ego okis'ju // *Radiacionnaya biologiya. Radiojokologiya.* 2008. V. 48. № 6. P. 690–697. (In Russ.)]
5. *Ярцева А.А., Мороз Б.Т., Гребенюк А.Н. и др.* Эффективность моликсана как средства коррекции негативных проявлений химиолучевой терапии у больных раком орофарингеальной области // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т. 54. № 3. С. 265–272. [*Jarceva A.A., Moroz B.T., Grebenjuk A.N. i dr.* Jefeektivnost' moliksana kak sredstva korrekcii negativnyh proyavlenij himioluchevoj terapii u bol'nyh rakom orofaringeal'noj oblasti // *Radiacionnaya biologiya. Radiojokologiya.* 2014. V. 54. № 3. P. 265–272. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.7868/S0869803114030175>
6. *Mettler Jr F.A., Gus'kova A.K., Gusev I.A.* Health effects in those with acute radiation sickness from the Chernobyl accident // *Health Phys.* 2007. V. 93. № 5. P. 462–469.
<https://doi.org/10.1097/01.HP.0000278843.27969.74>
7. *Begg A.C., Stewart F.A., Vens C.* Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs // *Nat. Rev. Cancer.* 2011. V. 11. № 4. P. 239–253.
<https://doi.org/10.1038/nrc3007>
8. *Delaney G., Jacob S., Featherstone C. et al.* The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines // *Cancer: Interdisciplinary International*

- Journal of the American Cancer Society. 2005. V. 104. № 6. P. 1129–1137.
<https://doi.org/10.1002/cncr.21324>
9. *De Ruysscher D., Niedermann G., Burnet N.G. et al.* Radiotherapy toxicity // *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019. V. 5. № 1. P. 1–20.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>
 10. *Cerutti P.A.* Effects of ionizing radiation on mammalian cells // *Sci. Nat.* 1974. V. 61. № 2. P. 51–59.
<https://doi.org/10.1007/BF00596195>
 11. *Ильин Л.А., Васин М.В., Гусев И.А. и др.* Радиационная медицина: Монография. М.: ИздатАТ, 2004. 992 с. [Ильин Л.А., Васин М.В., Гусев И.А. и др. Радиационная медицина: Монография. Москва: ИздатАТ, 2004. 992 с. (In Russ.)]
 12. *Qian L., Cen J.* Hematopoietic Stem Cells and Mesenchymal Stromal Cells in Acute Radiation Syndrome // *Oxidat. Med. Cell. Longev.* 2020. V. 2020. P. 143–149.
<https://doi.org/10.1155/2020/8340756>
 13. *Santivasi W.L., Xia F.* Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2014. V. 21. № 2. P. 251–259.
<https://doi.org/10.1089/ars.2013.5668>
 14. *Ward J.F.* DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability // *Progr. Nucl. Acid Res. Molec. Biol.* 1988. V. 35. P. 95–125.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6603\(08\)60611-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6603(08)60611-X)
 15. *Hayashi T., Morishita Y., Kubo Y. et al.* Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb // *Am. J. Med.* 2005. V. 118. № 1. P. 83–86.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.06.045>
 16. *Eriksson D., Stigbrand T.* Radiation-induced cell death mechanisms // *Tumor Biol.* 2010. V. 31. № 4. P. 363–372.
<https://doi.org/10.1007/s13277-010-0042-8>
 17. *Golden E., Pellicciotta I., Demaria S. et al.* The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways // *Front. Oncol.* 2012. V. 2. P. 88.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00088>
 18. *Ashrafizadeh M., Ahmadi Z., Mohammadinejad R. et al.* Monoterpenes modulating autophagy: A review study // *Basic & Clin. Pharmacol. & Toxicol.* 2020. V. 126. № 1. P. 9–20.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13282>
 19. *Heylmann D., Ponath V., Kindler T. et al.* Comparison of DNA repair and radiosensitivity of different blood cell populations // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81058-1>
 20. *Эмануэль В.Л., Ловицкий С.В.* Военно-полевая и военно-морская терапия (часть I: острая и хроническая лучевая болезнь): Учебное пособие. СПб.: Изд-во ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2008. 36 с. [Jemanujel' V.L., Lovickiy S.V. Voенно-polevaya i voенно-morskaya terapiya (chast' I: ostraya i hronicheskaya lucheвая bolezn'): uchebное posobie. Sankt-Peterburg: Izd-vo PSPbGMU im. I.P. Pavlova, 2008. 36 p. (In Russ.)]
 21. *Garau M.M., Calduch A.L., López E.C. et al.* Radiobiology of the acute radiation syndrome // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2011. V. 16. № 4. P. 123–130.
<https://doi.org/10.1016/j.rpor.2011.06.001>
 22. *Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Непомнящих С.Ф. и др.* Патогенез и основные принципы патогенетической терапии и профилактики пострadiационных повреждений: Учебное пособие. Иркутск: Изд-во ИГМУ, 2018. 68 с. [Gucol L.O., Minakina L.N., Nepomnyashih S.F. i dr. Patogenez i osnovnye principy patogeneticheskoy terapii i profilaktiki postradiacionnyh povrezhdenij: uchebное posobie. Irkutsk: Izd-vo IGMU, 2018. 68 p. (In Russ.)]
 23. *Легеца В.И., Гребенюк А.Н., Драчёв И.С.* Радиомитигаторы: классификация, фармакологические свойства, перспективы применения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2019. Т. 59. № 2. С. 161–169. [Legezа V.I., Grebenyuk A.N., Drachyov I.S. Radiomitigators: classification, pharmacological properties and application prospects // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2019. V. 59. № 2. P. 161–169. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.1134/S0869803119020097>
 24. *Eaton E.B., Varney T.R.* Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome: innovative medical approaches in military medicine // *Milit. Med. Res.* 2015. V. 2. № 1. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s40779-014-0027-9>
 25. *Bianco P., Riminucci M., Gronthos S. et al.* Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential // *Stem Cells.* 2001. V. 19. № 3. P. 180–192.
<https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180>
 26. *Мезен Н.И., Квачева З.Б., Сычик Л.М.* Стволовые клетки: Учебное пособие. Минск: Изд-во БГМУ, 2014. 66 с. [Mezen N.I., Kvacheva Z.B., Sychik L.M. Stvolovye kletki: Uchebное posobie. Minsk: Izd-vo BGMU, 2014. 66 p. (In Russ.)]
 27. What Are Stem Cells? Available at: <https://www.stemcellimmuneregenerative.com/what-are-stem-cells>. Accessed February 5, 2022.
 28. *Strauer B.E., Kornowski R.* Stem cell therapy in perspective // *Circulation.* 2003. V. 107. № 7. P. 929–934.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000057525.13182.24>
 29. *Spangrude G.J.* Future challenges for hematopoietic stem cell research // *Biotechniques.* 2003. V. 35. № 6. P. 1273–1279.
<https://doi.org/10.2144/03356ss07>
 30. *Hahn T., Bunworasate U., George M.C. et al.* Use of nonvolume-reduced (unmanipulated after thawing) umbilical cord blood stem cells for allogeneic transplantation results in safe // *Bone Marrow Transplantation.* 2003. V. 32. № 2. P. 145–150.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704091>
 31. *Ronaghi M., Erceg S., Moreno-Manzano V. et al.* Challenges of stem cell therapy for spinal cord injury: human embryonic stem cells, endogenous neural stem cells, or induced pluripotent stem cells? // *Stem Cells.* 2010.

- V. 28. № 1. P. 93–99.
<https://doi.org/10.1002/stem.253>
32. Okano H., Nakamura M., Yoshida K. et al. Steps toward safe cell therapy using induced pluripotent stem // *Circulat. Res.* 2013. V. 112. № 3. P. 523–533.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.256149>
 33. Müller I., Kordowich S., Holzwarth C. et al. Bone-Marrow Transplantation: (First of Two Parts) // *New Engl. J. Med.* 1975. V. 292. № 16. P. 832–843.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197504172921605>
 34. Chapel A., Bertho J.M., Bensidhoum M. et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome // *J. Gene Med.: A crossdisciplinary journal for research on the science of gene transfer and its clinical applications.* 2003. V. 5. № 12. P. 1028–1038.
<https://doi.org/10.1002/jgm.452>
 35. Ferrara J.L.M., Levy R., Chao N.J. et al. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1999. V. 5. № 6. P. 347–356.
[https://doi.org/10.1016/S1083-8791\(99\)70011-X](https://doi.org/10.1016/S1083-8791(99)70011-X)
 36. Lennard A.L., Jackson G.H. Stem cell transplantation // *Bmj.* 2000. V. 321. № 7258. P. 433–437.
<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.433>
 37. Mourcin F., Grenier N., Mayol J.F. et al. Mesenchymal stem cells support expansion of in vitro irradiated CD34+ cells in the presence of SCF, FLT3 ligand, TPO and IL3: potential application to autologous cell therapy in accidentally irradiated victims // *Radiat. Res.* 2005. V. 164. № 1. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1667/RR3384>
 38. Hu K.X., Sun Q.Y., Guo M. et al. The radiation protection and therapy effects of mesenchymal stem cells in mice with acute radiation // *Brit. J. Radiol.* 2010. V. 83. № 985. P. 52–58.
<https://doi.org/10.1259/bjr/61042310>
 39. Nardi N.B. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells // *Front. Biosci. (Landmark ed).* 2009. V. 14. P. 4281–4298.
<https://doi.org/10.2741/3528>
 40. Gronthos S., Brahim J., Li W. et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells // *J. Dent. Res.* 2002. V. 81. № 8. P. 531–535.
<https://doi.org/10.1177/154405910208100806>
 41. Chen J., Li Y., Katakowski M. et al. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat // *J. Neurosci. Res.* 2003. V. 73. № 6. P. 778–786.
<https://doi.org/10.1002/jnr.10691>
 42. Lange C., Brunswig-Spickenheier B., Cappallo-Obermann H. et al. Radiation rescue: mesenchymal stromal cells protect from lethal irradiation // *PloS One.* 2011. V. 6. № 1. P. 22–26.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014486>
 43. Fouillard L., Chapel A., Bories D. et al. Infusion of allogeneic-related HLA mismatched mesenchymal stem cells for the treatment of incomplete engraftment following autologous haematopoietic stem cell transplantation // *Leukemia.* 2007. V. 21. № 3. P. 568–570.
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404550>
 44. Chinnadurai R., Forsberg M.H., Kink J.A. et al. Use of MSCs and MSC-educated macrophages to mitigate hematopoietic acute radiation syndrome // *Curr. Stem Cell Rep.* 2020. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1007/s40778-020-00176-0>
 45. Маклакова И.Ю. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию гемопоэтической ткани // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2017. Т. 163. № 1. С. 73–77. [Maklakova I.Yu. Vliyanie sochetannoj transplantacii mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh i gemopojeticheskix stvolovyh kletok na regeneraciju gemopojeticheskoj tkani // *Byulleten' jeksperimental'noy biologii i mediciny.* 2017. V. 163. № 1. P. 73–77. (In Russ.)]
 46. Müller I., Kordowich S., Holzwarth C. et al. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation // *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2008. V. 40. № 1. P. 25–32.
<https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2007.06.021>
 47. Battiwalla M., Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation // *Cytotherapy.* 2009. V. 11. № 5. P. 503–515.
<https://doi.org/10.1080/14653240903193806>
 48. Le Blanc K., Samuelsson H., Gustafsson B. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells // *Leukemia.* 2007. V. 21. № 8. P. 1733–1738.
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404777>
 49. Kondo M., Wagers A.J., Manz M.G. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application // *Ann. Rev. Immunol.* 2003. V. 21. № 1. P. 759–806.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141007>
 50. Levy O., Kuai R., Siren E.M. et al. Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies // *Sci. Advanc.* 2020. V. 6. № 30. P. eaba6884.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aba6884>
 51. Cuende N.A.T.I.V.I.D.A.D., Rasko J.E. et al. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide // *Cytotherapy.* 2018. V. 20. № 11. P. 1401–1413.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.09.010>
 52. Available Products. Available at: <https://alliancerm.org/available-products/>. Accessed February 5, 2022.
 53. Hemacord®. Available at: <http://hemacord.info/>. Accessed February 5, 2022.
 54. Kotsiou E., Davies J.K. New ways to separate Graft-versus-Host Disease and Graft-versus-Tumour effects af-

- ter allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Br. J. Haematol.* 2013. V. 160. № 2. P. 133–145. <https://doi.org/10.1111/bjh.12115>
55. *Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al.* Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial // *Lancet.* 2002. V. 359. № 9323. P. 2065–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08938-9)
56. *Rashidi A., Ebadi M., Cashen A.F.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis // *Bone Marrow Transplant.* 2016. V. 51. № 4. P. 521–528. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.332>
57. *Carella A.M., Cavaliere M., Lerma E. et al.* Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18. № 23. P. 3918–3924. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.23.3918>
58. *Sharma A., Jagannath V.A., Puri L.* Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021. № 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008708.pub5>
59. *Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Malard F. et al.* Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma // *Blood Cancer J.* 2019. V. 9. № 4. P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>
60. *Ifikhar R., Anwer F., Neupane K. et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies // *Blood Rev.* 2021. V. 47. P. 100772. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100772>
61. *Gratwohl A., Heim D.* Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia // *Best Practice & Res. Clin. Haematol.* 2009. V. 22. № 3. P. 431–443. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2009.05.002>
62. *Buckley R.H., Schiff S.E., Schiff R.I. et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency // *New Engl. J. Med.* 1999. V. 340. № 7. P. 508–516. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902183400703>
63. PR Newswire: press release distribution, targeting, monitoring home Available at: <http://www.prnewswire.com> Accessed February 5, 2022.
64. Hemacord®. Available at: <https://www.rxlist.com/hemacord-drug.htm#description>. Accessed February 5, 2022.
65. Clevecord (cord blood) drug. Available at: <https://www.rxlist.com/clevecord-drug.htm#>. Accessed February 5, 2022.
66. *Santhakumar S., Mohanan P.V.* Medical products from stem cells // *Biomedical Product and Materials Evaluation.* Woodhead Publishing, 2022. P. 259–274. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823966-7.00008-6>
67. *Брюховецкий А.С., Абашин И.М.*: Пат. 2741769 Российская Федерация, МПК А61К 35/14, А61К 35/28, А61К 35/35, А61Р 25/00, А61Р 35/00. Биомедицинский клеточный продукт, способ его получения и применения [Текст] / Заявитель и патентообладатель Брюховецкий А.С., Абашин И.М. № 2018145640; заявл. 21.12.18; опубл. 22.06.20, Бюл. № 18. 55 с.: ил. [*Bryuhoveckiy A.S., Abashin I.M.*: Pat. 2741769 Rossijskaya Federaciya, МПК А61К 35/14, А61К 35/28, А61К 35/35, А61Р 25/00, А61Р 35/00. Biomedical cell product, method for its production and application [Tekst] / Zayavitel' i patentoobladatel' Brjuhoveckij A.S., Abashin I.M. № 2018145640; zayavl. 21.12.18; opubl. 22.06.20, Byul. № 18. 55 p.: il. (In Russ.)]
68. *Zhou Y., Tsai T.L., Li W.J. et al.* Strategies to retain properties of bone marrow-derived mesenchymal stem cells ex vivo // *Ann. New York Acad. Sci.* 2017. V. 1409. № 1. P. 3–17. <https://doi.org/10.1111/nyas.13451>
69. *Ahmadbeigi N., Soleimani M., Vasei M. et al.* Isolation, characterization, and transplantation of bone marrow-derived cell components with hematopoietic stem cell niche properties // *Stem Cells Develop.* 2013. V. 22. № 23. P. 3052–3061. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0005>
70. *Link H., Arseniev L., Bahre O. et al.* Transplantation of allogeneic CD34+ blood cells // *Blood.* 1996. V. 87. № 11. P. 4903–4909. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.11.4903.bloodjournal87114903>
71. *Najima Y., Ohashi K.* Mesenchymal stem cells: The first approved stem cell drug in japan // *J. Hematopoi. Cell Transplant.* 2017. V. 6. № 3. P. 125–132. <https://doi.org/10.7889/hct-16-031>
72. *Murata M., Terakura S., Wake A. et al.* Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence // *Bone Marrow Transplant.* 2021. P. 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01304-y>
73. *Ringdén O., Karlsson H., Olsson R. et al.* The allogeneic graft-versus-cancer effect // *Br. J. Haematol.* 2009. V. 147. № 5. P. 614–633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07886.x>
74. *Shimoto M., Sugiyama T., Nagasawa T.* Numerous niches for hematopoietic stem cells remain empty during homeostasis // *Blood: J. Am. Soc. Hematol.* 2017. V. 129. № 15. P. 2124–2131. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740563>
75. *Wilkinson A.C., Ishida R., Kikuchi M. et al.* Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation // *Nature.* 2019. V. 571. № 7763. P. 117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1244-x>

Modern Cellular Products for the Treatment of Bone Marrow Form Acute Radiation Syndrome

D. P. Belozеров^a, N. V. Varlamova^{a,#}, P. K. Potapov^a, O. A. Nizovceva^b, A. A. Jesibov^a, R. R. Bajkiev^a,
I. V. Markin^a, E. A. Zhurbin^a, and M. E. Finogentov^a

^a *Military Innovative Technopolis "ERA", Anapa, Russia*

^b *State Budgetary Institution of Healthcare Anapa City Hospital, Anapa, Russia*

[#] *E-mail: era_1@mil.ru*

Nuclear technology has become part of our daily lives over the past 50 years. The threat of man-made radiation damage and the increasing number of cancer patients in need of radiotherapy are factors contributing to the development of new approaches to the treatment of acute radiation syndrome. This article summarizes information on the effect of ionizing radiation on the human body and analyzes modern approaches to cell therapy. Biomedical cell products based on stem cells for the reconstruction of the hematopoietic system are considered. Currently, there are 10 drugs containing MSCs and 8 drugs containing HSCs in the world, which are approved by the state authorities of various countries (Japan, South Korea, etc.) for medical use. Despite the fact that the therapeutic effect of stem cells has been clinically proven, there are problems that need to be solved to improve the effectiveness of treatment. Such problems include the efficiency of HSCs and MSCs co-transplantation, the optimal order and timing of injections, the dosage of both components, as well as reducing the risk of graft rejection. Solving these problems will make it possible to develop new and improve existing methods of tissue damage regeneration, which will increase lifespan and quality of patient's life with acute radiation sickness.

Keywords: ionizing radiation, acute radiation syndrome, cell therapy, MSCs, HSCs