

## Клеточная коррекция радиационного поражения в эксперименте

В.В. Криштоп<sup>1</sup>, А.В. Анисин<sup>1</sup>, П.С. Пашенко<sup>1</sup>, Т.С. Спирина<sup>2,3</sup>, М.Г. Гайворонская<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

Применение стволовых клеток и внеклеточных везикул рассматривается как перспективное направление в военной и гражданской медицине при лечении острой лучевой болезни, что обусловлено их выраженными гистофизиологическими эффектами. Цель данного обзора — обобщить экспериментальные данные о перспективах использования стволовых клеток и их внеклеточных везикул при радиационном поражении. Проведён систематический обзор эффективности трансплантации различного типа клеток (мезенхимальных, гемопоэтических и нейральных стволовых клеток, а также клеток-предшественниц) и внеклеточных везикул при радиационном поражении в эксперименте. В анализ включены 13 русскоязычных и 96 иностранных публикаций за период с января 2002 по апрель 2024 г.

В обзоре представлена информация о клеточных эффектах при лечении лучевой болезни в эксперименте и при местном лучевом поражении в дозах от 1 Гр до 110 Гр. Обобщены данные о терапевтическом действии стволовых клеток и внеклеточных везикул, связанном с воздействием на ниши стволовых клеток. Показано, что основным механизмом такой терапии является паракринный эффект, опосредованный внеклеточными везикулами. Паракринное действие способствует увеличению выживаемости эндогенных стволовых клеток и снижает уровень апоптоза в них. После применения такой терапии продемонстрировано увеличение выживаемости животных при костномозговой и кишечной формах лучевой болезни и более быстрое восстановление при местном лучевом поражении.

В последние десятилетия в фокусе внимания исследователей находится трансплантация мезенхимальных стромальных клеток, которые обладают эффективностью по отношению к гематологическому, кишечному и церебральному синдромам острой лучевой болезни. Их эффект реализуется через снижение воспаления и коррекцию микроокружения эндогенных стволовых клеток, что увеличивает их выживаемость и снижает уровень апоптоза.

**Ключевые слова:** лучевая болезнь; радиация; регенеративная медицина; стволовые клетки; трансплантация; внеклеточные везикулы.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Криштоп В.В., Анисин А.В., Пашенко П.С., Спирина Т.С., Гайворонская М.Г. Клеточная коррекция радиационного поражения в эксперименте // Морфология. 2025. Т. 164, № 1. С. XX–XX.  
DOI: [10.17816/morph.643206](https://doi.org/10.17816/morph.643206) EDN: IWAABY

© Эко-Вектор, 2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 19.12.2024

Рукопись одобрена: 09.06.2025

Опубликована online: 12.09.2025

## Cellular correction of radiation damage in an experiment

Vladimir V. Chrishtop<sup>1</sup>, Alexey V. Anisin<sup>1</sup>, Pavel S. Pashchenko<sup>1</sup>, Tatyana S. Spirina<sup>2,3</sup>, Marya G. Gayvoronskaya<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

The histophysiological effects of stem cells and extracellular vesicles are considered promising for use in military and civilian medicine in acute radiation sickness. The aim is to evaluate experimental data on the prospects of using stem cells and their extracellular vesicles in radiation damage. Materials and methods. A systematic review of the effectiveness of transplantation of various types of cells (mesenchymal, hematopoietic, neural stem cells, progenitor cells), as well as extracellular vesicles in experimental radiation damage has been conducted. The analysis includes 13 Russian-language and 96 foreign publications for the period from January 2002 to April 2024. Results. Information on cellular effects in the treatment of experimental radiation sickness and local radiation damage in doses from 1 g to 110 g is presented. Data on the therapeutic effect have been obtained, mainly related to the effect on stem cell niches. It has been shown that the main mechanism is the paracrine effect, which is realized through extracellular vesicles. It leads to an increase in the survival of endogenous stem cells and a decrease in their apoptosis. Increased survival in cases of bone marrow and intestinal forms of radiation sickness and faster recovery from local radiation damage have been demonstrated. Conclusion. In recent decades, researchers have focused on the transplantation of mesenchymal stromal cells, which are effective against hematological, intestinal and cerebral syndromes of acute radiation sickness. Their effect is achieved by reducing inflammation and correcting the microenvironment of endogenous stem cells, which leads to increased survival and reduced apoptosis.

**Keywords:** radiation sickness; radiation; regenerative medicine; stem cells; transplantation; extracellular vesicles.

### TO CITE THIS ARTICLE:

Chrishtop VV, Anisin AV, Pashchenko PS, Spirina TS, Gayvoronskaya MG. Cellular correction of radiation damage in an experiment. *Morphology*. 2025;16(1):XX-XX. DOI: [10.17816/morph.643206](https://doi.org/10.17816/morph.643206)

EDN: IWAABY

© Eco-Vector, 2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Submitted: 19.12.2024

Accepted: 09.06.2025

Published online: 12.09.2025

## **ВВЕДЕНИЕ**

Рост военной напряжённости в разных регионах земного шара и, как следствие, риск применения оружия массового поражения, а также аварий и террористических актов на радиационно-опасных объектах требует разработки новых методов лечения лучевой болезни. На основании решений, принятых в области медицинского обеспечения Вооружённых сил РФ, других войск и воинских формирований, уполномоченные федеральные органы исполнительной власти могут устанавливать особенности организации оказания медицинской помощи. Так, Министерство обороны РФ устанавливает случаи и порядок оказания медицинской помощи личным составом медицинских (военно-медицинских) организаций, частей и медицинских (военно-медицинских) подразделений вооружённых сил РФ, других войск, воинских формирований и органов [1]. Лучевое поражение формирует клинические проблемы, определяющие важность практического применения знаний о фундаментальных гистологических закономерностях клеточной дифференцировки, межклеточной интеграции и дифференной тканевой организации для восстановления гистофизиологического гомеостаза, нарушенного воздействием радиации. В поддержании пулов дифференцирующихся и специализированных клеток ключевая роль отводится клеткам камбиального резерва и их микроокружению. Стволовые клетки являются одним из основных инструментов регенеративной медицины. Кроме того, их биологические эффекты рассматриваются как перспективные для применения в военной медицине [2]. Вышеперечисленные положения определили цель настоящего обзора — обобщить данные о достижениях и возможностях применения стволовых клеток и их внеклеточных везикул при экспериментальном радиационном поражении.

## **ПОИСК ПУБЛИКАЦИЙ**

Проведён детальный анализ литературных данных об эффективности трансплантации стволовых клеток при радиационном поражении в эксперименте. Оценку исследований на соответствие критериям включения проводили в три этапа — оценка заголовка, аннотации и полного текста статьи. Рассматривали только опубликованные работы, в анализ не включали тезисы и материалы конференций. Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах данных (PubMed, Scopus, «КиберЛенинка», eLIBRARY.RU). По ключевым словам, связанным с понятиями «лучевая болезнь» и «регенеративная медицина» отбирали статьи, опубликованные в период с января 2002 по апрель 2024 года. Всего через поиск в базах данных идентифицировано 562 публикации, из них в анализ включены 109 — 13 русскоязычных и 96 иностранных статей. Критерием исключения стала проведённая в работе трансплантация тканей, без выделения стволовых клеток или внеклеточных везикул, например трансплантация красного костного мозга, включающего в себя как гемопоэтические, так и мезенхимальные стволовые клетки, а также клетки-предшественницы.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛЕТОЧНОЙ КОРРЕКЦИИ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ**

П Острая лучевая болезнь — детерминированный эффект кратковременного (острого) радиационного воздействия глубоко проникающей радиации на всё тело в дозе, превышающей 1,0 Гр. Клинические проявления лучевой болезни связаны с развитием детерминированных (тканевых) синдромов, время развития и степень клинической выраженности которых зависят от величины и мощности поглощённой дозы. Её развитие наиболее вероятно при применении оружия массового поражения и при авариях на радиационно-опасных объектах. Выделяют следующие формы лучевой болезни: костномозговую — при дозах облучения 1–10 Гр; кишечную — при дозах облучения 11–20 Гр, летальный исход наступает на 8–10-е сутки; токсемическую — при дозах облучения 21–50 Гр, летальный исход на 4–7-е сутки; церебральную — доза облучения более 50 Гр, летальный исход на 1–3 сутки. В диапазоне доз, вызывающих развитие курабельной формы острой лучевой болезни (от 1 до 10 Гр), наиболее значимыми являются поражения кроветворения — гематологический синдром и повреждение слизистых (мукозит с формированием орофарингеального синдрома и кишечного синдрома), а также поражения кожи с лучевым ожогом различной степени тяжести [3].

Острая лучевая болезнь вызывает полиорганную недостаточность. Аплазия костного мозга может сочетаться с желудочно-кишечным синдромом, ожогами кожи, последствиями радиоллиза в мускулатуре и лёгких и/или с поражением центральной нервной системы и другими состояниями,

развитие которых зависит от характеристик облучения — энергии, дозы, мощности дозы и геометрии воздействия. Для коррекции этих нарушений используются стволовые клетки, способные к пролиферации и дифференцировке по заданному направлению, полученные из неповреждённой или менее повреждённой части тела пациента, либо из аллогенного источника (рис. 1) [4].

В нашем исследовании мы рассматриваем применение различных видов стволовых клеток и их внеклеточных везикул при лучевой болезни. В обзоре медико-биологические эффекты трансплантации структурированы, во-первых, с учётом системного подхода, а во-вторых, соответственно органам-мишеням, степени распространённости лучевого поражения (локальное или общее) и патогенетическим механизмам, обеспечивающим формирование костномозговой, кишечной и церебральной форм острой лучевой болезни (табл. 1, 2, 3).

### **ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ**

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является эталонным методом лечения гемопоэтического синдрома при острой лучевой болезни [5]. Аллотрансплантация клеток красного костного мозга (ККМ) через 10–15 минут после получения смертельной дозы облучения позволяет снизить смертность мышей на 30%, морских свинок на 50%. К сожалению, трансплантация гетерологичных клеток в экспериментальных моделях, где лабораторным животным вводят клетки человека в качестве лекарственного препарата, обладает меньшей терапевтической эффективностью [6, 7]. Во многом это связано с реакцией «трансплантат против хозяина», развивающейся почти у 40% реципиентов [8] и необходимостью в постоянной иммуносупрессии. Лечение аутологичными ГСК не имеет указанных проблем, однако после радиационного поражения возникает опасность развития миелодисплазии, что снижает целесообразность использования аутологичных ГСК для терапии острой лучевой болезни.

Вместе с тем недостаточность ККМ не является единственной причиной смерти при лучевой болезни. Высокие дозы радиации приводят также к смерти от энтерита, пневмонита и отёка головного мозга. Эти формы лучевой болезни не поддаются лечению трансплантацией ГСК [9, 10]. Поэтому, доступные в настоящее время методы лечения последствий облучения в дозе более 1 Гр являются паллиативными.

Поскольку клетки-предшественницы миелопоэза способны дифференцироваться только в гранулоциты, эритроциты, моноциты и дендритные клетки, но не в лимфоциты, их можно рассматривать как относительно безопасное средство восстановления кроветворения при лучевой болезни, с низкой вероятностью развития реакции «трансплантат против хозяина». V.K. Singh и соавт. [11] трансплантировали мышам после воздействия смертельной дозы облучения (гамма-излучение и рентгеновские лучи в дозе 9–15 Гр) миелоидные клетки-предшественницы (колониеобразующие единицы миелопоэза), полученные от мышей аллогенных линий [11]. Трансплантация аллогенных миелоидных клеток-предшественниц в течение 7 дней после воздействия смертельной дозы радиации обеспечивает значительный рост выживаемости животных (см. табл. 1). Радиопротекторное действие связано с регенерацией энтероцитов слизистой оболочки кишечника, предотвращением проникновения кишечной микрофлоры в кровь и восстановлением кроветворной системы [12].

В литературе есть несколько сообщений о том, что стволовые клетки и клетки-предшественницы могут быть мобилизованы при использовании сукцинат альфа-токоферола и собраны из донорской крови [5, 13, 14, 15]. В эксперименте переливание донорской крови мышам, получавшим сукцинат альфа-токоферола, снижает смертность облучённых животных. Поскольку трансплантация ГСК не проводилась, данный эффект, по-видимому, обусловлен присутствием в донорской крови мобилизованными ГСК [5]. Подобную стратегию можно использовать в условиях массового поражения радиацией, когда поиск доноров затруднителен. Кроме того, такой подход актуален для лиц с высоким риском воздействия больших доз ионизирующего излучения — военнослужащих и медицинского персонала [13]. Аналог альфа-токоферола, отличающийся наличием трёх трансдвойных связей в углеводородном хвосте, токотриенол показал ещё более высокую эффективность. Его профилактическое введение человекообразным обезьянам (37,5 или 75 мг/кг) после воздействия дозы облучения от 5,8 до 6,5 Гр значительно снижает выраженность нейтропении и тромбоцитопении [14]. Это делает токотриенол перспективным средством при лучевой болезни, особенно с учётом того, что на сегодняшний день нет ни одного радиопротектора, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration), который можно было бы использовать для защиты людей с

высоким риском летального воздействия радиации в результате ядерных/радиологических аварий или преднамеренной террористической деятельности [15].

### **МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ**

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в ККМ относительно устойчивы к ионизирующей радиации и сохраняют свой потенциал дифференцировки даже при воздействии высоких доз [16, 17]. Даже при облучении культуры МСК красного костного мозга мыши *in vitro* в дозах до 12 Гр не обнаружено признаков апоптоза или митохондриального стресса, то есть повреждения митохондрий, вызванного перегрузкой активными формами кислорода ферментативных и неферментативных элементов их антиоксидантных систем [18].

МСК, полученные из жировой ткани человека, подавляют передачу сигналов TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha) в лёгких крыс линии Sprague-Dawley при локальном облучении половины грудной клетки в дозе 15 Гр. Кроме того, введение МСК предотвращает приводящий к развитию лёгочного фиброза эпителиально-мезенхимальный переход поражённых радиацией альвеолярных эпителиальных клеток II типа в миофибробласты [19]. МСК пуповины человека могут оказывать терапевтический эффект при радиационно-индуцированном повреждении лёгких (Radiation-induced lung injury, RILI) за счёт секреции цитокинов, ингибирующих миофибробластную дифференцировку фибробластов [20]. Однако несмотря на то, что исследования показали способность МСК улучшать функциональные показатели лёгких у пациентов с лёгочным фиброзом, они всё же не могут элиминировать фибробласты, деградировать нежелательный межклеточный матрикс или обеспечить регенерацию альвеолярного эпителия [21].

Трансплантация МСК костномозгового происхождения значительно улучшает восстановление кроветворения и предотвращает смертность мышей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в дозе 7 Гр [22]. Аутогенная трансплантация приматам на 1-й день после тотального облучения тела в дозе 8 Гр клеточного продукта из МСК и клеток лимфоидной и мегакариоцитарной линий, мононуклеарных клеток, гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц, бурстобразующих единиц гемопоэза и клеток, обеспечивающих поддержание кроветворения в длительной культуре костного мозга (КИДК, Long-term Culture Initiating Cell, LTC-IC), сокращает период и тяжесть радиационной панцитопении и ускоряет восстановление лейкоцитов периферической крови [4]. Формирование такого продукта стало результатом экспансии клеток красного костного мозга *ex vivo* в течение 7 дней в присутствии фактора стволовых клеток, лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3 (Flt-3), тромбopoэтина, а также интерлейкинов IL-3 и IL-6 [4]. Под экспансией стволовых клеток понимается увеличение их количества и ингибирование дифференцировки, что достигается благодаря присутствию ряда веществ, таких как никотинамид. После введения в организм МСК и их потомки сохраняются в поперечнополосатой мускулатуре, дерме кожи, кишечнике и красном костном мозге как минимум 82 дня после облучения [23].

Рост жизнеспособности ГСК в присутствии МСК был подтверждён в исследованиях *in vitro* — количество ГСК в присутствии МСК в 4,9 раза больше, чем при изолированном культивировании [2]. Свойство МСК поддерживать кроветворение продемонстрировано L. Fouillard и соавт. в клиническом исследовании [25]. У 8 пациентов с острым миелоидным лейкозом, развившимся после радиотерапии, совместная трансфузия МСК и ГСК улучшает приживание ГСК и ускоряет восстановление кроветворения. В экспериментах на мышах продемонстрировано также снижение реакции «трансплантат против хозяина» при совместном введении МСК человека с ГСК [26]. Исследователи предполагают, что восстановление кроветворения достигается за счёт рекрутирования эндогенных стволовых клеток, а сами МСК не обладают регенеративными свойствами по отношению к гемопоэзу [16]. МСК способствуют модулированию ниши гемопоэтических стволовых клеток в ККМ, что приводит к восстановлению гемопоэза [27]. Кроме того, терапия МСК снижает уровень апоптоза колониеобразующих единиц гематогенного дифферона [28], поскольку гибель эндогенных ГСК не затрагивает все 100% их популяции.

При кишечном синдроме у мышей линии C57BL/6, вызванном облучением всего тела в дозе 10,4 Гр или локальным облучением кишечника в дозе 16 Гр, трансплантация МСК из костного мозга спустя 3,5 дня после воздействия вдвое повышает способность эпителиальных клеток крипт синтезировать ДНК по сравнению с контрольной группой. При этом количество Lgr5 (Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5)-позитивных столбчатых (стволовых) клеток кишечного эпителия в основании крипт возрастает в 10 раз по сравнению с контролем (см. табл. 2). Предполагается, что донорские клетки смягчают радиационное повреждение кишечника за счёт подавления простагландин E2-зависимого воспаления [29]. K. Zheng и соавт. [30] так же продемонстрировали сохранность гистологического строения системы крипта-ворсинка

при аллотрансплантации МСК после локального облучения области живота у крыс в дозе 12 Гр [30]. У мышей после воздействия облучения в дозе 10,5 Гр трансплантированные ксеногенные МСК, то есть полученные из организма одного биологического вида и введённые в организм другого вида, обнаруживаются в повреждённых участках кишечника. В этих областях отмечается увеличение пролиферации и уменьшение гибели эпителиальных клеток крипт, а также восстановление их структурной целостности и функциональной активности [31]. Введение МСК спустя 2 часа после облучения мышей в дозе 14 Гр уменьшает степень повреждения кишечника и увеличивает количество регенерирующих крипт [32]. Это сопровождается значительным ростом количества стволовых клеток кишечного эпителия, экспрессирующих Lgr5, а также их дочерних клеток, включая митотически делящиеся Ki67+ энтероциты и клетки Панета. Через 6 часов после облучения в экспериментальной группе по отношению к контрольной (без терапии МСК)

в тонком кишечнике снижается количество апоптотических клеток [32]. Предполагается, что саногенный эффект МСК опосредован их влиянием на стволовую нишу, включающую мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты, которая обеспечивает поддержание роста кишечных стволовых клеток.

МСК обладают также гепатопротекторным действием. В эксперименте на мышах при радиационном поражении печени после тотального облучения тела в дозе 3,2 Гр и внутривенного введения  $5 \times 10^6$  МСК человека наблюдали нормализацию уровня мочевины, снижение уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, а также уменьшение концентрации малонового альдегида — маркера окислительного стресса [33].

При радиационном повреждении МСК мигрируют в облучённые ткани и сохраняются там до 15 дней [34]. Этот факт может объяснять положительный эффект МСК на лёгкие, нервную систему и эндокринные железы после облучения [5].

Трансплантация МСК эффективна и при локальном лучевом повреждении, например при радиационных поражениях кожи. Одну из экспериментальных моделей таких поражений кожи выполнили на свиньях при помощи  $\gamma$ -облучения в дозе 50 Гр, с использованием источника  $^{60}\text{Co}$ . Внутрικοжное введение МСК проводили на 25, 46 и 67-й день после воздействия, а также в период между 95 и 115 днями. Иммуногистохимический анализ образцов кожи на наличие цитокератина показал полное восстановление эпидермиса у 4-х из 5 экспериментальных животных. В то же время у всех животных контрольной группы на 91-е сутки после облучения развился некроз поражённого участка кожи [35]. При локальном радиационном повреждении кожи, вызванном облучением в дозе 35 Гр, трансфузия МСК спустя 24 часа после воздействия значительно снижает воспаление, радиационно-индуцированный фиброз и контрактуру тканей дефекта, а также увеличивает их толщину за счёт синтеза коллагеновых волокон [36]. Вероятно, эффект МСК опосредован через рецептор 2 фактора некроза опухоли (TNF-R2), который стимулирует синтез IL-10 [37], обладающего мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим и иммуносупрессивным действием. Кроме того, показано, что МСК выделяют большое количество факторов роста, включая VEGF (Vascular endothelial growth factor), который ускоряет заживление ран [38].

Для лечения местных лучевых поражений кожи также может быть использована стромально-васкулярная клеточная фракция жировой ткани. У крыс при локальном воздействии рентгеновского излучения в дозе 110 Гр однократная трансплантация аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани ( $1 \times 10^6$  клеток) вокруг лучевой язвы приводит к статистически значимому уменьшению средней площади язвы по сравнению с контрольными животными. К 90-м суткам после облучения происходит полное заживление язв, тогда как в контрольной группе значительные по площади язвы сохраняются в течение всего периода наблюдения [39].

МСК продемонстрировали свою эффективность в отношении клеток нервной ткани головного мозга. У мышей, получивших локальную дозу облучения 10 Гр, введение МСК снижает воспаление и уровень окислительного стресса, улучшает неврологические функции, а также сохранность зрелых нейронов (см. табл. 3), но не оказывает влияния на показатели нейрогенеза [40]. Вероятно, такой эффект связан с нормализацией функций микроглии, а именно со снижением её гибели путём пирроптоза [41].

Воздействие радиации в сочетании с травматическим повреждением тканей (комбинированное радиационное поражение) является решающим фактором, угрожающим жизни при ядерных и радиологических авариях [18]. Для комбинированного радиационного поражения характерны выраженная лейкоцитопения, тромбоцитопения, эритропения и анемия [42]. Если группа животных с радиационным поражением (9,25 Гр) характеризуется только 40% смертностью, то при комбинированном радиационном поражении (9,75 Гр в сочетании с ожогом 15% тела) смертность

составляет 100%. Многократная трансплантация МСК в количестве  $1 \times 10^6$  увеличивает показатель 30-дневной выживаемости у животных с комбинированным радиационным поражением на 30%. Примечательно, что однократное переливание МСК в количестве  $3 \times 10^6$  клеток и более, наоборот, ухудшает выживаемость за счёт развивающегося тромбоза [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818561-2.00005-9>].

МСК гетерогенны и различаются своим антигенным составом и гистофизиологическими эффектами. Антиген Stro-1 присутствует на клетках колониеобразующей единицы фибробластов в ККМ взрослого человека и потенциально определяет субпопуляцию предшественников МСК [43]. В эксперименте, при совместной трансплантации мышам, облучённым в дозе 3,5 Гр, аутологичных МСК и ГСК человека, жизнеспособность ГСК в крови, селезёнке и ККМ выше при трансфузии Stro-1- МСК по сравнению с трансфузией Stro-1+ МСК. Однако, количество ДНК, относящегося к МСК, прижившимся в селезёнке, мышцах, ККМ, печени и почках выше у фенотипа Stro-1+, чем у клеток Stro-1-. В головном мозге существенной разницы между этими фенотипами не наблюдали, тогда как в лёгких обнаружено больше ДНК клеток Stro-1-, чем Stro-1+ [4].

Регенеративный потенциал МСК очень часто объясняется их способностью к секреции внеклеточных везикул (ВВ). D. Klein и соавт. [44] показали, что среда, кондиционированная МСК аорты, восстанавливает экспрессию супероксиддисмутазы 1 (SOD1) и предотвращает потерю эндотелиальных клеток ЕС в лёгких мышей с RILI [44]. При локальном облучении грудной клетки в дозе 15 Гр терапия МСК снижает радиационно-индуцированную экспрессию матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2), тем самым нормализуя функции сосудов и уменьшая повреждение сосудистых структур [45].

### **Нейральные стволовые клетки**

Несмотря на высокую устойчивость нервной ткани к лучевому воздействию, при локальном облучении головного мозга остаётся актуальной проблема нарушения процессов нейрогенеза — одной из основных точек приложения такого облучения. Нейрогенез у взрослых млекопитающих и человека описан в обзоре Р.Н. Мустафина [46]. Через 2 месяца после однократного краниального облучения крыс в дозе 10 Гр количество молодых нейронов, возникших в результате постнатального нейрогенеза, снижается на 97% [47]. Такой эффект вызван потерей нервных клеток-предшественниц из-за возрастающего уровня апоптоза в субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа [48]. Кроме того, излучение изменяет метаболизм, функции и дифференцировку выживших нейральных стволовых клеток (НСК), что создаёт существенные предпосылки для исследования трансплантации ВВ-НСК, направленной на сохранение и пополнение пула эндогенных нейральных стволовых клеток [49].

М.М. Acharya и соавт. [50] вводили НСК человека линии ENStem-A (hNSCs; EMD Millipore, США) бестимусным крысам одновременно в правый и левый гиппокамп через 2 дня после однократного краниального облучения в дозе 10 Гр. Через 1 месяц после трансплантации выживаемость донорских НСК составила 23%, через 4 месяца — 12%. Клетки активно мигрировали по всей септо-гиппокампальной системе и дифференцировались в нейроны и клетки астроглии [50]. Сравнение когнитивных функций показало значительное улучшение у животных после трансплантации НСК по сравнению с контрольной группой. В последующей работе авторы продемонстрировали, что такой эффект сохранялся до 8 месяцев после облучения [51]. В исследовании на взрослых мышах J. Velkind-Gerson и соавт. [52] использовали два пути введения НСК — инъекцию внутрь желудочков головного мозга и внутривенно, в двух моделях лучевого поражения головного мозга — при локальном краниальном облучении в дозе 10 Гр и облучении всего тела в дозе 5 Гр. Трансплантированные НСК, независимо от способа введения, выживали в головном мозге в форме нейрональных и глиальных предшественников. Кроме того, наблюдалось усиление эндогенного нейрогенеза, вероятно, вследствие участия трансплантированных НСК в модуляции локального микроокружения.

Сходные результаты были получены в эксперименте на мышах, проведённом К.М. Joо и соавт. [53]. Авторы данной работы подтвердили, что экзогенные НСК, введённые внутривенно облучённым мышам, дифференцируются в мозге по обоим направлениям: нейрональному и нейроглиальному. Эти же авторы выявили трансдифференцировку НСК в эндотелиальные клетки головного мозга, опосредованную фактором роста эндотелия сосудов VEGF, что, вероятно, играет роль в восстановлении мозгового кровотока. Кроме того, в мозге мышей после трансплантации НСК наблюдали значительное увеличение уровня нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов (Nerve growth factor, NGF) и фактор роста глиальных клеток (Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), что указывает на нейропротекторный потенциал НСК.

Нейропротекторное действие трансплантированных НСК также проявляется в замедлении вызванного радиацией снижения ветвления дендритов и плотности шипиков [54].

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРЫ

Эндотелиальные клетки являются неотъемлемым компонентом ниши ГСК и стволовой клетки энтероцитов — основных мишеней радиационного поражения. Помимо непосредственной потери клеток костного мозга, радиация вызывает повышенную проницаемость эндотелиальных клеток [55].

Введение эндотелиальных клеток предшественников смягчает степень повреждения КKM при облучении [56]. Мышей линии C57Bl6 в возрасте 8–10 месяцев подвергали облучению всего тела в дозе 7 Гр, с последующей трансплантацией эндотелиальных прогениторов (ЭП) путём внутрисосудистой или внутривентриальной инъекции. Введение ЭП после радиационного воздействия способствует сохранению клеток-предшественниц кроветворения в КKM, а также восстановлению количества циркулирующих лейкоцитов и тромбоцитов. Все облучённые мыши контрольной группы умерли до 30-го дня после облучения, в то время как мыши после трансплантации ЭП дожили до 60-го дня без каких-либо признаков заболевания [57].

### ОЧЕНЬ МАЛЕНЬКИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Плюрипотентность является уникальной способностью ряда стволовых клеток, но их малое количество накладывает ряд ограничений на практическое использование. Очень маленькие эмбриональные стволовые клетки (Very Small Embryonic Like stem cells, VSEL) обладают более высокой радиационной устойчивостью по сравнению с общей популяцией гемопоэтических стволовых клеток, выдерживают воздействие  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр и сохраняют плюрипотентные свойства при культивировании *ex vivo* [58]. Важно и то, что для экспансии VSEL *ex vivo* в культуре клеток требуется всего 5–10 дней [58, 59], что открывает перспективы их дальнейшего изучения в качестве клеточной терапии при острой лучевой болезни.

Индукцированные стволовые клетки — это стволовые клетки, полученные из каких-либо иных (соматических, репродуктивных или плюрипотентных) клеток путём эпигенетического перепрограммирования. Продемонстрировано, что фибробласты могут быть перепрограммированы в плюрипотентные стволовые клетки без использования ретровирусов — с помощью мРНК ключевых трансформирующих факторов [60], что делает такой метод привлекательным для регенеративной медицины.

В связи с этим в качестве основного направления применения плюрипотентных стволовых клеток при поражении ионизирующим излучением рассматривается генерация *in vitro* донорского материала для последующей трансплантации реципиенту [61]. Разработано большое количество эффективных методов, которые позволяют получать значительный выход клеток крови из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Несколько научных групп добились *in vitro* воспроизводства дифференцированных клеток крови с высокой чистотой (>95%) — НК-клеток [62], Т-клеток [63] и тромбоцитов [64].

Однако, экспансия *in vitro* экономически затратна и связана с повышенным риском нежелательных эпигенетических модификаций [65]. Опухолообразующая способность (туморогенность), иммуногенность и гетерогенность получаемых клеточных популяций тормозят использование этой методики в терапии острой лучевой болезни.

Тем не менее, как показывают исследования, наиболее часто регенераторный эффект клеточной терапии достигается за счёт паракринной активности клеток трансплантата, опосредованной внеклеточными везикулами.

### ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

Внеклеточные везикулы — это гетерогенная группа частиц, представляющих собой водное ядро, окружённое фосфолипидным бислоем, диаметром от 30 нм до 5 мкм. ВВ самостоятельно высвобождаются из клеток и не способны к репликации [68]. Водное ядро внеклеточных везикул содержит регуляторные соединения, предназначенные для доставки к другим клеткам.

Форма внеклеточных везикул из разных биологических источников неоднородна, идентифицировано девять классов ВВ — одиночные сферические пузырьки, двухмембранные пузырьки, овальные пузырьки, пузырьки внутри пузырьков, каналцы и другие. Морфологическая классификация ВВ не получила широкого распространения, особенно потому, что изоляция везикул и их анализ с помощью электронной микроскопии сопровождаются возникновением большого числа артефактов [69]. Научное сообщество в настоящее время больше ориентировано на

разделение ВВ на подтипы по их физическим характеристикам, например, по размеру: малые внеклеточные везикулы (<100 нм или <200 нм) и средние и/или большие (>200 нм) [70].

ВВ обычно делят на 3 подгруппы в зависимости от их биогенеза: экзосомы (диаметр 40–150 нм), микровезикулы (диаметр 150–1000 нм), апоптотические тельца [71]. Поскольку термины «внеклеточные везикулы», «экзосомы» и «микровезикулы» до 2016 года часто использовались как синонимы [7], в нашем литературном обзоре принят термин «внеклеточные везикулы», обобщающий все эти структуры.

Экзосомы — это частицы, образованные путём инвагинации эндосомальной мембраны внутрь и слияния мультивезикулярного тельца (поздней эндосомы) с плазматической мембраной при экзоцитозе. В большинстве случаев экзосомы продуцируются и высвобождаются клетками после активации, то есть «по требованию» [72]. Основными способами интернализации экзосом, поступающих в клетку-реципиент, являются прямое слияние с плазматической мембраной клетки-мишени, поглощение эндоцитозом или взаимодействие с рецепторами [70].

Микровезикулы образуются путём отпочковывания непосредственно от плазматической мембраны здоровых клеток, и также известны как микрочастицы, онкосомы и эктосомы, в зависимости от клеточного источника или области исследования. Разделение на экзосомы и микровезикулы достаточно условно, потому что антигенный состав у них может быть смешанным, а разделение по размеру не является дискретным [73].

Апоптотические тельца представляют собой фрагменты погибших клеток, образующиеся в результате их разборки на заключительной стадии апоптоза. Они классифицируются на более крупные апоптотические тельца (~1–5 мкм) и более мелкие апоптотические везикулы (~100–1000 нм) [74].

Бактериальные внеклеточные везикулы, окружённые протеолипидным бислоем, — это наноструктуры, которые содержат различные наборы биомолекул исходных (родительских) бактерий. Везикулы одного и того же бактериального изолята могут существенно различаться по размеру и составу. ВВ грамотрицательных бактерий, или так называемые везикулы внешней мембраны (диаметр 20–250 нм), образуются из внешней мембраны бактерий и несут периплазматические и цитоплазматические компоненты. ВВ грамположительных бактерий, известные также как цитоплазматические мембранные везикулы (диаметр 20–400 нм), образуются из цитоплазматической мембраны и содержат молекулы цитозоля. В особый класс выделяют везикулы, продуцируемые бактериями, не имеющими клеточной стенки. Такие ВВ ограничены только цитоплазматической мембраной, содержат как мембранные, так и цитоплазматические компоненты и имеют диаметр 30–220 нм [75]. Бактериальные внеклеточные везикулы могут активировать внутриклеточную передачу сигнала в клетках-мишенях через лиганд-рецепторные взаимодействия и/или через интернализацию посредством эндоцитоза, фагоцитоза, макропиноцитоза или мембранного слияния [76]. При этом бактериальные внеклеточные везикулы, происходящие из клеток одного и того же штамма бактерии, но секретированные на разных стадиях роста культуры и/или в разных условиях среды, могут различаться по составу и, соответственно, проявлять разные эффекты в отношении клеток-мишеней.

Выделяют и другие подмножества внеклеточных везикул, например экзоферы, образующиеся в результате аутофагии, митохондриальные везикулы (митовезикулы) и миграсомы [77].

Регуляторная роль ВВ может обеспечиваться переносом их содержимого в клетку-реципиент путём эндоцитоза или прямого слияния мембраны везикулы с мембраной клетки-реципиента. В настоящее время известны: клатрин-опосредованный эндоцитоз; клатрин-независимый путь слияния, опосредованный кавеолином; поглощение; макропиноцитоз; фагоцитоз; опосредованная липидным плотом интернализация [78]. Кроме того, описаны случаи полной индифферентности определённых типов клеток к регуляторному действию ВВ, например, клетки эндотелия в составе гематоэнцефалического барьера способны осуществлять лишь транцитоз внеклеточных везикул [78].

Эффекты внеклеточных везикул включают в себя не только паракринное действие через внеклеточное пространство, но и дистантное, при помощи системы кровообращения. Интернализация внеклеточных везикул клетками-реципиентами происходит преимущественно путём эндоцитоза, реже — посредством слияния с плазматической мембраной [79].

Содержимое ВВ включает белки, липиды, митохондрии и нуклеиновые кислоты, которые обеспечивают передачу сигналов от клетки к клетке [80]. От действия внеклеточных протеаз и нуклеаз содержимое ВВ защищает мембрана [81].

Биораспределение ВВ зависит от пути их введения. Внутрибрюшинное и подкожное введение связаны с меньшим накоплением внеклеточных везикул в печени и селезёнке по сравнению с

внутривенной инъекцией: печень —  $35\pm 4,2\%$ ,  $30\pm 4,5\%$  и  $60\pm 3,9\%$  соответственно; селезёнка —  $5\pm 1,0\%$ ,  $2\pm 0,3\%$  и  $12\pm 3,6\%$  соответственно. В случае поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, напротив, при внутрибрюшинном и подкожном путях введения отмечается большее накопление ВВ, чем при внутривенном: поджелудочная железа —  $17\pm 2,9\%$ ,  $10\pm 0,5\%$  и  $2,6\pm 0,3\%$  соответственно; желудочно-кишечный тракт —  $36\pm 1,7\%$ ,  $41\pm 3,9\%$  и  $16\pm 1,8\%$  соответственно [82].

Внеклеточные везикулы способны вызывать не только позитивный, но и негативный эффект. Так, ВВ, секретируемые стареющими клетками, могут способствовать онкогенезу и развитию возрастных патологий [83].

Исследования показали, что в ВВ-МСК присутствуют более 150 различных микроРНК, регулирующих широкий спектр сигнальных путей [84]. Есть данные о способности ВВ-МСК восстанавливать повреждения тканей сердца [85], почек [86], лёгких [87], печени [88], кишечника [89] и хряща [90]. Установлено, что ВВ-МСК обладают противовоспалительным, антиоксидантным, проангиогенным [91] и антифиброзным действием [92], а также смягчают течение инфаркта миокарда [93].

Для проявления радиопротективного эффекта достаточно наличия в трансплантате ВВ, секретируемых МСК [7]. А. Ассагье и соавт. [89] показали, что CD81+ ВВ-МСК размером  $<250$  нм, полученные из ККМ человека, обладают выраженным терапевтическим действием при кишечной форме острой лучевой болезни у мышей [89]. В этом исследовании сравнивали эффект внутривенной инъекции 600 мкг ВВ-МСК из ККМ через 6, 24 и 48 часов после облучения всего тела в дозе 10 Гр. Смерть животных после трансплантации ВВ-МСК наступала на 3,5 дня позже, чем в контрольной группе, а риск мгновенной смерти снизился на 85%. Показано, что ВВ-МСК, способствуют обновлению эпителия тонкой кишки путём стимуляции пролиферации и ингибирования апоптоза в клетках эпителиальных крипт. Через 3 дня после облучения всего тела у мышей, получавших ВВ-МСК, наблюдали дозозависимое снижение количества апоптотических клеток, увеличение количества Ki67+ клеток в криптах и менее выраженные изменения архитектуры крипт и ворсинок по сравнению с облучёнными мышами без лечения. ВВ-МСК, также снижают радиационно-индуцированную проницаемость слизистой оболочки, о чём свидетельствует сохранение иммуногистохимического окрашивания на клаудин-3 — белок плотных контактов энтероцитов. Поддержание целостности плотных контактов между энтероцитами в тонком и толстом кишечнике является решающим фактором для снижения смертности от кишечной формы острой лучевой болезни [91].

Введение ВВ-МСК после облучения всего тела в летальной дозе повышает долгосрочную выживаемость животных. Этот эффект связан с восстановлением клеток гематогенного дифферона, особенно лейкоцитов. Интересно, что ВВ-МСК в большей степени, чем сами МСК ускоряют восстановление уровня тромбоцитов после летального облучения животных [94].

Для реализации паракринных эффектов большое значение имеет время введения ВВ-МСК. При введении сразу после радиационного воздействия они вызывают описанные выше радиопротекторные изменения, тогда как при более поздней инъекции — спустя 2 месяца после облучения, способствуют развитию фиброза [95]. Кроме того, ВВ-МСК могут быть использованы в качестве переносчиков для целевой доставки лекарственных препаратов [96].

В исследовании S.O. Piruani и соавт. [97] изучена способность ВВ-ЭП регулировать регенерацию ГСК после воздействия ионизирующего излучения. ВВ-ЭП размером  $<200$  нм, экспрессирующие маркеры эндотелиальных клеток CD31 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1, PECAM-1) и сосудистый эндотелиальный кадгерин (VE-cadherin) были выделены из ККМ мышей линии C57BL/6 методом дифференциального центрифугирования. После облучения всего тела в дозе 5 Гр (для оценки состояния системы кроветворения) или 8 Гр (для исследования процента выживаемости) внутривенно вводили ВВ-ЭП. Инъекции ВВ ( $1,9 \times 10^9$  частиц на мыш) начинали спустя 24 часа после облучения и проводили ежедневно в течение четырёх дней. У облучённых мышей, получивших лечение ВВ-ЭП, улучшился клеточный состав ККМ, увеличилось содержание ГСК и клеток-предшественниц, сохранилась морфология эндотелиальных клеток и увеличилась выживаемость на 50%.

Установлено, что макрофаги с активированным Toll-подобным рецептором 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) способны продуцировать ВВ, снижающие пострадиационное повреждение кишечника, что проявляется в сохранности гистологического строения системы ворсинка-крипта после облучения мышей в дозе 18 Гр [98]. Активированные макрофаги поддерживают регенерацию крипт, координируют сигналы от кишечной микробиоты и повреждённого эпителия, активизируют регенерацию кишечных стволовых клеток [99]. Показано, что ВВ макрофагов из различных

источников обладают ангиогенным действием [100]. ВВ макрофагов с фенотипом M2 в модели атеросклероза оказывают противовоспалительное действие (табл. 4) [101].

Работы Н.В. Калмыковой, С.А. Александровой [106] и В.И. Легезы и соавт. [107] являются наиболее близкими к нашему исследованию обзорами литературы. Однако обзор Н.В. Калмыковой и С.А. Александровой был опубликован более 9 лет назад, поэтому в нём рассматриваются исключительно мезенхимальные стромальные клетки и не приведена информация о внеклеточных везикулах. Главным преимуществом этой работы является комплексный подход, который позволяет систематизировать клеточные эффекты мезенхимальных стромальных клеток по основным системам человеческого организма [106]. Более «свежее» исследование В.И. Легезы и соавт. посвящено в основном костномозговой форме острой лучевой болезни и историческим аспектам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [107]. Актуальные представления о механизмах действия клеточной терапии при радиационных поражениях обобщены нами в виде схемы на рис. 2.

Потенциально массовый характер острой лучевой болезни накладывает существенные ограничения на разрабатываемые методики регенеративной медицины. Требования к низкой иммуногенности обуславливают необходимость смены парадигмы с трансплантации стволовых клеток на введение внеклеточных везикул. Во-первых, ВВ более стабильны, чем стволовые клетки, и их хранение в течение длительного времени легче обеспечить, что делает осуществимым их промышленное производство и стандартизацию. Во-вторых, сами ВВ не обладают канцерогенным потенциалом или риском анеуплоидии, поскольку не способны к репликации. В-третьих, благодаря своему небольшому размеру ВВ могут преодолевать практически все тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический барьер [108].

Однако для оценки специфических клеточных и тканевых эффектов необходимы сравнительные исследования эффективности экспериментального лечения внеклеточными везикулами из различных видов стволовых клеток и клеток-предшественниц. На сегодняшний день очень мало исследованы особенности медико-биологического действия ВВ в зависимости от типа продуцирующих клеток и их структурно-функционального состояния (см. табл. 4). Кроме того, недостаточно данных об эффектах совместного применения ВВ и стволовых клеток, что могло бы способствовать росту выживаемости последних, либо повлиять на их распределение в организме. Вероятно, такой подход позволит обеспечить поддержку клеточных компартментов, стволовых ниш и микроокружения при острой лучевой болезни.

Ещё одной особенностью сравнительных исследований является хронологический аспект. Разная скорость пролиферации и дифференцировки гематогенного, нейрогенного и эпидермального дифферонов, дифферона кератиноцитов, а также особенности клеточно-тканевых компенсаций определяют необходимость поэтапной коррекции. Именно этот аспект может стать перспективным направлением дальнейших исследований применения внеклеточных везикул при острой лучевой болезни.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, как компонента донорского костного мозга, прочно вошла в клиническую практику. Однако дальнейший прогресс в лечении кишечной и церебральной форм лучевой болезни, её осложнений, а также местных лучевых поражений подразумевает разработку более селективных клеточных препаратов, для чего необходимы исследования изолированных пулов стволовых клеток. Показана эффективность внутривенной и интраперитонеальной трансплантации мезенхимальных и нейральных стволовых клеток, а также клеток-предшественниц и внеклеточных везикул. В эксперименте наиболее изучена трансплантация мезенхимальных стромальных клеток, которые обладают эффективностью по отношению к гематологическому, кишечному и церебральному синдромам острой лучевой болезни. Эффект от введения мезенхимальных стромальных клеток достигается за счёт снижения воспаления и коррекции микроокружения эндогенных стволовых клеток, что влечёт увеличение их выживаемости и снижение уровня апоптоза. Однако, к сожалению, фактически ни в одном клиническом протоколе не была убедительно продемонстрирована эффективность такой терапии. Эффекты эндотелиальных предшественников достаточно разнообразны, однако исследованы в гораздо меньшей степени. Трансплантация нейральных стволовых клеток и их внеклеточных везикул может рассматриваться в качестве потенциальной вспомогательной терапии.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Вклад авторов.** В.В. Криштоп — определение концепции, проведение исследования, написание черновика рукописи; А.В. Анисин — проведение исследования; П.С. Пашенко — определение концепции, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Т.С. Спирина — проведение исследования, написание черновика рукописи; М.Г. Гайворонская — работа с данными, визуализация. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

**Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFO

**Author contributions:** V.V. Krishtop — definition of the concept, conducting research, writing a draft of the manuscript; A.V. Anisin — conducting research; P.S. Paschenko — definition of the concept, validation, revision and editing of the manuscript; T.S. Spirina — conducting research, writing a draft of a manuscript; M.G. Gaivoronskaya — working with data, visualization. All authors have approved the manuscript (the version for publication), and also agreed to be responsible for all aspects of this work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

**Funding sources:** This article was not supported by any external sources of funding.

**Disclosure of interests:** The authors declare the absence of relations, activities and interests over the past three years related to third parties (commercial and non-profit organizations), whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** When conducting the research and creating this article, the authors did not use previously obtained and published information (data, text, illustrations).

**Data availability statement:** All the data obtained in this study are presented in the article.

**Generative AI use statement:** No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

**Provenance and peer-review:** This work has been submitted to the journal on its own initiative.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Karamullin MA, Chepur SV, Samokhvalov IM, et al. Clinical guidelines for prevention, diagnostics, treatment and recovery from acute radiation injuries: Classification and basic pathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):87–100. doi: [10.17816/brmma595865](https://doi.org/10.17816/brmma595865) EDN: [CWKBIF](#)
2. Ude CC, Miskon A, Idrus RBH, Abu Bakar MB. Application of stem cells in tissue engineering for defense medicine. *Mil Med Res*. 2018;5(1):7. doi: 10.1186/s40779-018-0154-9 EDN: [UUJVTU](#)
3. Samoylov AS, Konchalovsky MV, Bushmanov AYU, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of bone marrow form of acute radiation syndrome. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023;68(1):98–128. doi: [10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128](https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128) EDN: [NONQCI](#)
4. Thierry D, Bertho JM, Chapel A, Gourmelon P. Cell therapy for the treatment of accidental radiation overexposure. *British Journal of Radiology*. 2005;78(suppl 27):175–179. doi: 10.1259/bjr/90209767
5. Singh VK., Brown DS, Kao TC, Seed TM Preclinical development of a bridging therapy for radiation casualties. *Exp Hematol*. 2010;38(1):61–70. doi: 10.1016/j.exphem.2009.10.008
6. Qian L, Cen J. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in acute radiation syndrome. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8340756. doi: 10.1155/2020/8340756 EDN: [ZVJLWZ](#)
7. Lange C. Mesenchymal stromal cells protect from acute radiation syndromes: Insights into possible mechanisms. *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2015;1:58–70. doi: 10.25016/2541-7487-2015-0 EDN: [TZKLQN](#)

8. McGuirk JP, Smith JR, Divine CL, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells as a promising cellular therapeutic strategy for the management of graft-versus-host capacity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015;8(2):196–220. doi: 10.3390/ph8020196
9. Rodgerson DO, Reidenberg BE, Harris AG, Pecora AL. Potential for a pluripotent adult stem cell treatment for acute radiation sickness. *World J Exp Med*. 2012;2(3):37–44. doi: 10.5493/wjem.v2.i3.37
10. Hérodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches. *Exp Hematol*. 2005;33(10):1071–1080. doi: [10.1016/j.exphem.2005.04.007](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2005.04.007) EDN: [MJGAYN](#)
11. Singh VK, Christensen J, Fatanmi OO, et al. Myeloid progenitors: a radiation countermeasure that is effective when initiated days after irradiation. *Radiat Res*. 2012;177(6):781–791. doi: 10.1667/rr2894.1
12. Bandekar M, Maurya DK, Sharma D, Sandur SK. Preclinical studies and clinical prospects of Wharton's jelly-derived MSC for treatment of acute radiation syndrome. *Curr Stem Cell Rep*. 2021;7(2):85–94. doi: 10.1007/s40778-021-00188-4 EDN: [SQEDSN](#)
13. Singh VK, Wise SY, Fatanmi OO, et al. Progenitors mobilized by gamma-tocotrienol as an effective radiation countermeasure. *PLoS One*. 2014;9(11):e114078. doi: 10.1371/journal.pone.0114078 EDN: [YCJKMTB](#)
14. Singh VK, Kulkarni S, Fatanmi OO, et al. Radioprotective efficacy of Gamma-Tocotrienol in nonhuman primates. *Radiat Res*. 2016;185(3):285–298. doi: 10.1667/RR14127.1
15. Singh VK, Seed TM. Development of gammatocotrienol as a radiation medical countermeasure for the acute radiation syndrome: current status and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(1):25–35. doi: 10.1080/13543784.2023.2169127 EDN: [HUUUAM](#)
16. Nicolay NH, Lopez Perez R, Saffrich R, Huber PE. Radio-resistant mesenchymal stem cells: mechanisms of resistance and potential implications for the clinic. *Oncotarget*. 2015;6(23):19366–19380. doi: 10.18632/oncotarget.4358 EDN: [SOVJET](#)
17. Rühle A, Xia O, Perez RL, et al. The radiation resistance of human multipotent mesenchymal stromal cells is independent of their tissue of origin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1259–1269. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.015 EDN: [YEFOMH](#)
18. Kiang JG. Mesenchymal stem cells and exosomes in tissue regeneration and remodeling: characterization and therapy. In: Gorbunov NV, editor. *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration*. Amsterdam: Elsevier; 2021. P:159–185. doi: [10.1016/B978-0-12-818561-2.00005-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818561-2.00005-9) EDN: [UPEUKU](#)
19. Dong LH, Jiang YY, Liu YJ et al. The anti-fibrotic effects of mesenchymal stem cells on irradiated lungs via stimulating endogenous secretion of HGF and PGE2. *Sci Rep*. 2015;5:8713. doi: 10.1038/srep08713
20. Xu S, Liu C, Ji HL. Concise review: Therapeutic potential of the mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for radiation-induced lung injury: progress and hypotheses. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(4):344–354. doi: 10.1002/sctm.18-0038
21. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):104–116. doi: 10.1164/rccm.201705-0925OC
22. Yang X, Balakrishnan I, Torok-Storb B, Pillai MM. Marrow stromal cell infusion rescues hematopoiesis in lethally irradiated mice despite rapid clearance after infusion. *Adv Hematol*. 2012;2012:142530. doi: 10.1155/2012/142530 EDN: [GTJPMI](#)
23. Chapel A, Bertho JM, 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*. 2003;5(12):1028–1038. doi: 10.1002/jgm.452 EDN: [LNDVJH](#)
24. Mourcin F, Grenier N, Mayol JF 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;164(1):1–9. doi: 10.1667/rr3384 EDN: [LNDVKB](#)
25. Fouillard L, Francois S, Bouchet S, et al. Innovative cell therapy in the treatment of serious adverse events related to both chemo-radiotherapy protocol and acute myeloid leukemia syndrome: the infusion of mesenchymal stem cells post-treatment reduces hematopoietic toxicity and promotes hematopoietic reconstitution. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(9):842–848. doi: 10.2174/1389201014666131227120222
26. Carrancio S, Romo C, Ramos T, et al. Effects of MSC coadministration and route of delivery on cord blood hematopoietic stem cell engraftment. *Cell Transplant*. 2013;22(7):1171–1183. doi: 10.3727/096368912X657431
27. Lange C, Brunswig-Spickenheier B, Cappallo-Obermann H, et al. Radiation rescue: mesenchymal stromal cells protect from lethal irradiation. *PLoS One*. 2011;6(1):e14486. doi: 10.1371/journal.pone.0014486
28. Hu KX, Sun QY, Guo M, Ai HS. The radiation protection and therapy effects of mesenchymal stem cells in mice with acute radiation injury. *Br J Radiol*. 2010;83(985):52–58. doi: 10.1259/bjr/61042310
29. Saha P, Bhanja R, Kabarriti L, et al. Bone marrow stromal cell transplantation mitigates radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice. *PLoS One*. 2011;6(9):e24072. doi: 10.1371/journal.pone.0024072
30. Zheng K, Wu W, Yang S, et al. Treatment of radiation-induced acute intestinal injury with bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2425–2431. doi: 10.3892/etm.2016.3248
31. Sémont A, Mouiseddine M, Francois A, et al. Mesenchymal stem cells improve small intestinal integrity through regulation

- of endogenous epithelial cell homeostasis. *Cell Death Differ.* 2010;17(6):952–961. doi: 10.1038/cdd.2009.187
32. Gong W, Guo M, Han Z, et al. Mesenchymal stem cells stimulate intestinal stem cells to repair radiation-induced intestinal injury. *Cell Death Dis.* 2016;7(9):e2387. doi: 10.1038/cddis.2016.276
  33. Francois S, Mouiseddine M, Allenet-Lepage B, et al. Human mesenchymal stem cells provide protection against radiation-induced liver injury by antioxidative process, vasculature protection, hepatocyte differentiation, and trophic effects. *Biomed Res Int.* 2013;2013:151679. doi: 10.1155/2013/151679
  34. Moussa L, Usunier B, Demarquay C, et al. Bowel radiation injury: complexity of the pathophysiology and promises of cell and tissue engineering. *Cell Transplant.* 2016;25(10):1723–1746. doi: 10.3727/096368916X691664 EDN: [XTVYCF](#)
  35. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome. *PLoS One.* 2012;7(2):e31694. doi: 10.1371/journal.pone.0031694
  36. François S, Mouiseddine M., Mathieu N., et al. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann Hematol.* 2007;86(1):1–8. doi: 10.1007/s00277-006-0166-5 EDN: [ALJTPX](#)
  37. Horton JA, Hudak KE, Chung EJ, et al. Mesenchymal stem cells inhibit cutaneous radiation-induced fibrosis by suppressing chronic inflammation. *Stem Cells.* 2013;31(10):2231–2241. doi: 10.1002/stem.1483 EDN: [SOKVMJ](#)
  38. Ramdasi S, Sarang S, Viswanathan C. Potential of mesenchymal stem cell based application in cancer. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2015;9(2):95–103.
  39. Lebedev VG, Deshevoy YB, Temnov AA, et al. Study of the effects of stromal vascular fraction, cultured adipose-derived stem cells, and paracrine factors of a conditioned medium in the treatment of severe radiation injuries of rat skin. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2019;63(1):24–32. doi: 10.25557/0031-2991.2019.01.24-32 EDN: [TMAFOY](#)
  40. Soria B, Martin-Montalvo A, Aguilera Y, et al. Human mesenchymal stem cells prevent neurological complications of radiotherapy. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:204. doi: 10.3389/fncel.2019.00204
  41. Liao H, Wang H, Rong X, et al. Mesenchymal stem cells attenuate radiation-induced brain injury by inhibiting microglia pyroptosis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1948985 doi: 10.1155/2017/1948985
  42. Kiang JG, Jiao W, Cary LH, et al. Wound trauma increases radiation-induced mortality by activation of iNOS pathway and elevation of cytokine concentrations and bacterial infection. *Radiat Res.* 2010;173(3):319–332. doi: 10.1667/RR1892.1 EDN: [NAFBBT](#)
  43. Dennis JE, Carbillet JP, Caplan AI, Charbord P. The STRO-1+ marrow cell population is multipotential. *Cells Tissues Organs.* 2002;170(2-3):73–82. doi: 10.1159/000046182 EDN: [YINEEK](#)
  44. Klein D, Steens J, Wiesemann A, et al. Mesenchymal stem cell therapy protects lungs from radiation-induced endothelial cell loss by restoring Superoxide Dismutase 1 expression. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(11):563–582. doi: 10.1089/ars.2016.6748
  45. Klein D, Schmetter A, Imsak R, et al. Therapy with multipotent mesenchymal stromal cells protects lungs from radiation-induced injury and reduces the risk of lung metastasis. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(2):53–69. doi: 10.1089/ars.2014.6183
  46. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Postnatal neurogenesis in the human brain. *Morphology.* 2021;159(2):37–46. doi: [10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46](https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46) EDN: [UKMMXQ](#)
  47. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002;8(9):955–962. doi: 10.1038/nm749
  48. Yazlovitskaya EM, Edwards E, Thotala D, et al. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation. *Cancer Res.* 2006;66(23):11179–11186. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2740
  49. Chu C, Gao Y, Lan X, et al. Stem-cell therapy as a potential strategy for radiation-induced brain injury. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(4):639–649. doi: 10.1007/s12015-020-09984-7 EDN: [XVFAEJ](#)
  50. Acharya MM, Christie LA, Lan ML, Limoli CL. Comparing the functional consequences of human stem cell transplantation in the irradiated rat brain. *Cell Transplant.* 2013;22(1):55–64. doi: 10.3727/096368912X640565
  51. Acharya MM, Martirosian V, Christie LA, Limoli CL. Long-term cognitive effects of human stem cell transplantation in the irradiated brain. *Int J Radiat Biol.* 2014;90(9):816–820. doi: 10.3109/09553002.2014.927934
  52. Belkind-Gerson J, Hotta R, Whalen M, et al. Engraftment of enteric neural progenitor cells into the injured adult brain. *BMC Neurosci.* 2016;17:5. doi: 10.1186/s12868-016-0238-y EDN: [LIALFW](#)
  53. Joo KM, Jin J, Kang BG, et al. Trans-differentiation of neural stem cells: a therapeutic mechanism against the radiation induced brain damage. *PLoS One.* 2012;7(2): e25936. doi: 10.1371/journal.pone.0025936 EDN: [LGKVKE](#)
  54. Smith SM, Giedzinski E, Angulo MC, et al. Functional equivalence of stem cell and stem cell-derived extracellular vesicle transplantation to repair the irradiated brain. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(1):93–105. doi: 10.1002/sctm.18-0227 EDN: [AYAARO](#)
  55. Nanduri LSY, Duddempudi PK, Yang WL, et al. Extracellular vesicles for the treatment of radiation injuries. *Front Pharmacol.* 2021;12:662437. doi: 10.3389/fphar.2021.662437 EDN: [DQONRO](#)
  56. Rios C, Jourdain JR, 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 EDN: [YFLLYY](#)

57. Chute JP, Muramoto GG, Salter AB, et al. Transplantation of vascular endothelial cells mediates the hematopoietic recovery and survival of irradiated mice. *Blood*. 2007;109(6):2365–2372. doi: 10.1182/blood-2006-05-022640
58. Ratajczak J, Wysoczynski M, Zuba-Surma E, et al. Adult murine bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells differentiate into the hematopoietic lineage after coculture over OP9 stromal cells. *Exp Hematol*. 2011;39(2):225–237. doi: 10.1016/j.exphem.2010.10.007 EDN: [OMVSTF](#)
59. Rodgerson DO, Reidenberg BE, Harris AG, Pecora AL. Potential for a pluripotent adult stem cell treatment for acute radiation sickness. *World J Exp Med*. 2012;2(3):37–44. doi: 10.5493/wjem.v2.i3.37
60. Okita K, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1575):2198–2207. doi: 10.1098/rstb.2011.0016
61. Zheng H, Chen Y, Luo Q, et al. Generating hematopoietic cells from human pluripotent stem cells: approaches, progress and challenge. *Cell Regen*. 2023;12(1):31. doi: 10.1186/s13619-023-00175-6 EDN: RZKJBG
62. Cichocki F, Goodridge JP, Bjordahl R, et al. Dual antigen-targeted off-the-shelf NK cells show durable response and prevent antigen escape in lymphoma and leukemia. *Blood*. 2022;140(23):2451–2462. doi: 10.1182/blood.2021015184 EDN: OHIPJU
63. Montel-Hagen A, Seet CS, Li S, et al. Organoid-Induced differentiation of conventional T cells from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2019;24(3):376–389e8. doi: 10.1016/j.stem.2018.12.011
64. Nakamura S, Takayama N, Hirata S, et al. Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2014;14(4):535–548. doi: 10.1016/j.stem.2014.01.011
65. Bandekar M, Maurya DK, Sharma D, Sandur SK. preclinical studies and clinical prospects of Wharton’s jelly-derived MSC for treatment of acute radiation syndrome. *Curr Stem Cell Rep*. 2021;7(2):85–94. doi: 10.1007/s40778-021-00188-4 EDN: [SQEDSN](#)
66. Welsh JA, Goberdhan DCI, O’Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(2):e12404. doi: 10.1002/jev2.12404 EDN: [WQKOII](#)
67. Murzina EV, Pak NV, Aksenova NV, et al. Effectiveness of cell therapy of acute radiation syndrome in mice with intravenous and intraperitoneal administration of a cellular product. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(2):169–184. doi: [10.17816/brmma609492](#) EDN: [ZROLAN](#)
68. Suzuki F, Loucas BD, Ito I, et al. Survival of mice with gastrointestinal acute radiation syndrome through control of bacterial translocation. *J Immunol*. 2018;201(1):77–86. doi: 10.4049/jimmunol.1701515
69. Moskvina AA. Biology of extracellular vesicles, their role in the pathogenesis of thrombosis (review). *Bulletin of Luhansk State Pedagogical University. Series 4: Biology. Medicine. Chemistry*. 2021;3(67):58–67. EDN: ZKWUZY
70. Di Bella MA. Overview and update on extracellular vesicles: considerations on exosomes and their application in modern medicine. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):804. doi: 10.3390/biology11060804 EDN: [PTVNUO](#)
71. EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):347–357. doi: 10.1038/nrd3978 EDN: [RHFOLF](#)
72. Bazzan E, Tinè M, Casara A, et al. Critical Review of the evolution of extracellular vesicles’ knowledge: From 1946 to today. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6417. doi: 10.3390/ijms22126417 EDN: [GXCWQL](#)
73. Suprunenko EA, Sazonova EA, Vasiliev AV. Extracellular vesicles of pluripotent stem cells. *Ontogenez*. 2021;52 (3):157–169. doi: 10.31857/S0475145021030071 EDN: [RXBPAN](#)
74. Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, Coffey RJ. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends Cell Biol*. 2023;33(8):667–681. doi: 10.1016/j.tcb.2023.01.002 EDN: [GXQGJL](#)
75. Chernov VM, Muzkantov AA, Baranova NB, Chernova OA. Bacterial extracellular vesicles for new technologies in biomedicine: problems and prospects. *Bulletin of Biotechnology and Physico-Chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov*. 2022;18(4):48–61. EDN: KAMNOR
76. He Y, Ren Y, Guo B, et al. Development of a specific nanobody and its application in rapid and selective determination of Salmonella enteritidis in milk. *Food Chem*. 2020;310:125942. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125942 EDN: [TVPVJD](#)
77. Kudryavtsev IV, Golovkin AS, Totolyan AA. Diagnostic potential of determining individual extracellular vesicles subsets in clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3):202–214. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-202-214 EDN: JWNRYX
78. Jeske R, Bejoy J, Marzano M, Li Y. Human pluripotent stem cell-derived extracellular vesicles: Characteristics and applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020;26(2):129–144. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0252 EDN: [BDAAZY](#)
79. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014;3. doi: 10.3402/jev.v3.24641 EDN: [YERXCY](#)
80. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013; 200(4): 373–383. doi: 10.1083/jcb.201211138
81. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(8):569–579. doi: 10.1038/nri855
82. Wiklander OP, Nordin JZ, O’Loughlin A, et al. Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:26316. doi: 10.3402/jev.v4.26316 EDN: [TCJZKF](#)
83. Misawa T, Tanaka Y, Okada R, Takahashi A. Biology of extracellular vesicles secreted from senescent cells as

- senescence-associated secretory phenotype factors. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(6):539–546. doi: 10.1111/ggi.13928 EDN: [SSLXDD](#)
84. Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: a systems view. *Sci Rep.* 2018;8(1):1419. doi: 10.1038/s41598-018-19581-x
  85. Phinney DG, Pittenger MF. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy. *Stem Cells.* 2017;35(4):851–858. doi: 10.1002/stem.2575 EDN: [YGDAZA](#)
  86. Zhang G, Zou, X, Huang Y, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect against acute kidney injury through anti-oxidation by enhancing Nrf2/ARE activation in rats. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(2):119–128. doi: 10.1159/000443413
  87. Wang L, Wei J, Da Fonseca Ferreira A, et al. Rejuvenation of senescent endothelial progenitor cells by extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells. *JACC: Basic Transl Sci.* 2020;5(11):1127–1141. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.08.005 EDN: [YWIMGO](#)
  88. Tan CY, Lai RC, Wong W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(3):76. doi: 10.1186/scrt465 EDN: [TLHBKA](#)
  89. Accarie A, l'Homme B, Benadjaoud MA, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells mitigate intestinal toxicity in a mouse model of acute radiation syndrome. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):371. doi: 10.1186/s13287-020-01887-1 EDN: [JKYBRC](#)
  90. Wong KL, Zhang S, Wang M, et al. Intra-articular injections of mesenchymal stem cell exosomes and hyaluronic acid improve structural and mechanical properties of repaired cartilage in a rabbit model. *Arthroscopy.* 2020;36(8):2215–2228.e2 doi: 10.1016/j.arthro.2020.03.031 EDN: [EUDRRA](#)
  91. Komaki M, Numata Y, Morioka C, et al. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):219. doi: 10.1186/s13287-017-0660-9 EDN: [DZXYNS](#)
  92. Grange C, Tritta S, Tapparo M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):4468. doi: 10.1038/s41598-019-41100-9 EDN: [YVWKBK](#)
  93. Xu R, Zhang F, Chai R, et al. Exosomes derived from pro-inflammatory bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and myocardial injury via mediating macrophage polarization. *J Cell Mol Med.* 2019;23(11):7617–7631. doi: 10.1111/jcmm.14635 EDN: [EXPGRQ](#)
  94. Schoefinius JS, Brunswig-Spickenheier B, Speiseder T, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles provide long-term survival after total body irradiation without additional hematopoietic stem cell support. *Stem Cells.* 2017;35(12):2379–2389. doi: 10.1002/stem.2716
  95. 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
  96. Xu T, Zhang Y, Chang P, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):18. doi: 10.1186/s13287-018-0776-6 EDN: [YFLPRJ](#)
  97. Piryani SO, Jiao Y, Kam AYP, et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles mitigate radiation-induced hematopoietic injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(2):291–301. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.008
  98. Saha S, Aranda E, Hayakawa Y, et al. Macrophage-derived extracellular vesicle-packaged WNTs rescue intestinal stem cells and enhance survival after radiation injury. *Nat Commun.* 2016;7:13096. doi: 10.1038/ncomms13096
  99. Pull SL, Doherty JM, Mills JC, et al. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;10(1):99–104. doi: 10.1073/pnas.0405979102
  100. Yan KS, Chia LA, Li X, et al. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(2):466–471. doi: 10.1073/pnas.1118857109
  101. Bouchareychas L, Duong P, Covarrubias S, et al. Macrophage exosomes resolve atherosclerosis by regulating hematopoiesis and inflammation via microRNA cargo. *Cell Rep.* 2020;32(2):107881. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107881 EDN: [APFGPY](#)
  102. Alchinova IB, Polyakova MV, Yakovenko EN et al. Effect of extracellular vesicles formed by multipotent mesenchymal stromal cells on irradiated animals. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(4):574–579. doi: 10.1007/s10517-019-04394-3 EDN: [COTRPW](#)
  103. He N, Dong M, Sun Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles targeting irradiated intestine exert therapeutic effects. *Theranostics.* 2024;14(14):5492–5511. doi: 10.7150/thno.97623 EDN: [ITPWPK](#)
  104. Ratushniak MG, Shaposhnikova DA, Vysotskaia OV. Regulation of the anti-inflammatory activity of microglia and macrophages and the proliferation activity of neural stem cells under the influence of stem cell exosome signals. In: *Receptors and Intracellular Signaling.* Serpukhov: Tipografiya Pyaty Format; 2023. P:283–289. (In Russ.)
  105. Zuo R, Liu M, Wang Y, et al. BM-MSC-derived exosomes alleviate radiation-induced bone loss by restoring the function of recipient BM-MSCs and activating Wnt/β-catenin signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):30 doi: 10.1186/s13287-018-1121-9 EDN: [YZPKXS](#)
  106. Kalmykova NV, Aleksandrova SA. Therapeutic effect of multipotent mesenchymal stromal cells after radiation exposure. *Radiation Biology. Radioecology.* 2016;56(2):117. (In Russ.) doi: 10.7868/S0869803116020077 EDN: [VVHLHR](#)

107. Legeza VI, Aksenova NV, Murzina EV, et al. Prospects of cell therapy for hematopoietic syndrome of acute radiation sickness. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):335–344. doi: 10.17816/rmmar89691 EDN: [HLPUOP](#)
108. Preciado S, Muntión S, Sánchez-Guijo F. Improving hematopoietic engraftment: Potential role of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cells*. 2021;39(1):26–32. doi: 10.1002/stem.3278 EDN: [NBRNKL](#)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### AUTHOR'S INFO

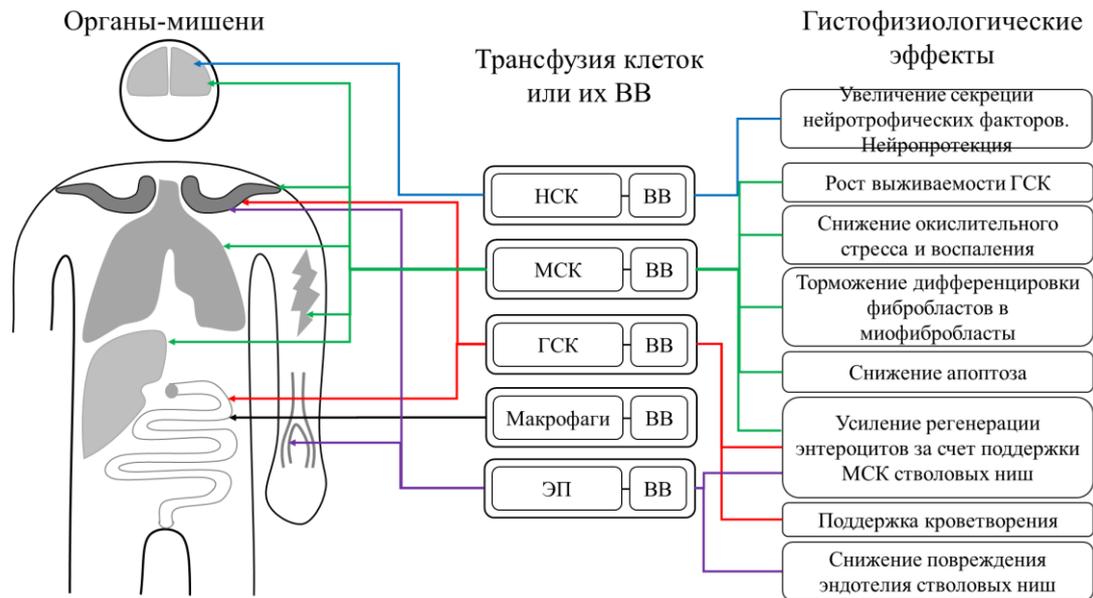
*Автор, ответственный за переписку	
* <b>Спирина Татьяна Сергеевна</b> , канд. биол. наук; адрес: Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского Острова, д. 8а; ORCID: 0000-0002-1188-7204; eLibrary SPIN: 1048-9599; e-mail: ScoX1@rambler.ru	<b>Tatyana S. Spirina</b> , Cand. Sci. (Biology); address: 8a 21st line of Vasilyevsky Ostrov, Saint Petersburg, Russia, 199106; ORCID: 0000-0002-1188-7204; eLibrary SPIN: 1048-9599; e-mail: ScoX1@rambler.ru
Соавторы:	
<b>Криштоп Владимир Владимирович</b> , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru	<b>Vladimir V. Chrishtop</b> , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru
<b>Пашенко Павел Степанович</b> , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0009-0007-4987-9262; eLibrary SPIN: 1035-3261; e-mail: pashchenkops@mail.ru	<b>Pavel S. Pashchenko</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0009-0007-4987-9262; eLibrary SPIN: 1035-3261; e-mail: pashchenkops@mail.ru
<b>Анисин Алексей Владимирович</b> , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-4555-953X; eLibrary SPIN: 1213-3797; e-mail: av.anisin@mail.ru	<b>Alexey V. Anisin</b> , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-4555-953X; eLibrary SPIN: 1213-3797; e-mail: av.anisin@mail.ru
<b>Гайворонская Мария Георгиевна</b> , д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-4992-9702; eLibrary SPIN: 2357-5440; e-mail: solnushko12@mail.ru	<b>Maria G. Gaivoronskaya</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-4992-9702; eLibrary SPIN: 2357-5440; e-mail: solnushko12@mail.ru

РИСУНКИ



Рис. 1. Стволовые клетки при лечении радиационного поражения.

Fig. 1. Stem cells in the treatment of radiation damage.



**Рис. 2.** Основные гистофизиологические эффекты стволовых клеток и внеклеточных везикул при экспериментальном радиационном поражении: НСК — нейральные стволовые клетки; МСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ЭП — эндотелиальные прогениторы; ВВ — внеклеточные везикулы.

**Fig. 2.** The main histophysiological effects of stem cells and extracellular vesicles in experimental radiation damage: NSCs — neural stem cells; MSCs — multipotent mesenchymal stromal cells; HSCs — hematopoietic stem cells; EP — endothelial progenitors; BV — extracellular vesicles.

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Экспериментальная клеточная терапия, направленная на коррекцию костномозговой формы острой лучевой болезни

**Table 1.** Experimental cell therapy aimed at correcting the bone marrow form of acute radiation sickness

Клетки	Доза излучения	Вид животного	Количество клеток и способ введения	Биологический эффект	Источник
Клетки-предшественники миелопоэза	9–15 Гр OBT	Мыши	$20 \times 10^6$ кл./мл, 100–150 мкл, в/в	Значительный рост выживаемости даже при отсрочке лечения до 7 суток после воздействия	[11]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	7 Гр OBT	Мыши линии C57/Bl6	$1 \times 10^6$ кл./особь в/в	Улучшается восстановление кроветворения; повышается выживаемость с 20–25% до 53–60%	[22]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	7,8 Гр OBT	Белые беспородные мыши	30, 60 или $120 \times 10^3$ кл./особь, в/в или и/п	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При в/в введении отмечается зависимость - снижение выживаемости животных по мере увеличения концентрации клеток. При введении 30, 60, <math>120 \times 10^3</math> клеток выживаемость повышается лась на 53,5%, 40,0 % и 23,5%, соответственно; быстрее восстанавливается содержание эритроцитов;</li> <li>• При и/п введении снижения выживаемости по мере роста количества клеток не наблюдалось; восстановление содержания эритроцитов происходит быстрее, чем при в/в введении</li> </ul>	[66]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	7–8 Гр OBT	самки мышей линии C57Bl/6J-CD45.1	$1 \times 10^6$ кл./особь, в/в	Восстановление содержания лейкоцитов и тромбоцитов сравнимо с таковым при трансплантации гемопоэтические стволовые клетки, при которой нормализация лейкоцитов достигается к 4-й неделе	[7]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, лимфоидные, мегакариоцитарные, гранулоцитарно-макрофагальные и эритроидные КОЕ	8 Гр OBT	Приматы	-	Сокращается период и снижается тяжесть радиационной панцитопении; ускоряется восстановление содержания лейкоцитов в периферической крови	[4]
Эндотелиальные клетки-предшественники	10,5 Гр OBT	Мыши линии C57Bl6	$1 \times 10^6$ кл./особь, в/в	Увеличивается максимальное времени жизни после облучения с 20 до 31 суток	[56, ] Chute J.P. et al [57]
Эндотелиальные клетки-предшественники	7 Гр OBT	Мыши линии C57Bl6	$1 \times 10^6$ кл./особь в/в или и/п	Значительно увеличивается выживаемость и уровень кроветворения	Chute J.P. et al [57]

**Примечание.** КОЕ — колониеобразующая единица; OBT — облучение всего тела; в/в — внутривенный путь введения; и/п — интраперитонеальный путь введения.

**Таблица 2.** Экспериментальная клеточная терапия, направленная на коррекцию кишечной формы острой лучевой болезни

**Table 2.** Experimental cell therapy aimed at correcting the intestinal form of acute radiation sickness

Клетки	Доза излучения	Вид животного	Количество клеток и способ введения	Биологический эффект	Источник
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	10 Гр OBT	Мыши линии BALB/c	$2 \times 10^6$ кл./особь, в/в	Возрастает среднее время выживания и снижается выраженность морфологических изменений в подвздошной кишке через 7 дней	Suzuki F. et al. [68]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	10 Гр OBT или 16–20 Гр ОБП	Мыши линии C57BL/6	$2 \times 10^6$ кл./особь, в/в	Число стволовых клеток эпителия в основании крипт увеличивается в 10 раз; все мыши с трансплантацией выживали более 25 дней после облучения	[29]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	12 Гр OBT	Крысы линии Sprague-Dawley	$2 \times 10^6$ кл./мл, в/в	Гистологические показатели лучевого поражения кишечника в экспериментальной группе отсутствуют	[30]
Макрофаги	18 Гр OBT	Мыши	500 мкл на мышь, 60 мг фракции внеклеточных везикул макрофагов на 50 мл кондиционированной среды с макрофагами костного мозга, в/в	Выживаемость мышей после трансплантации — 60% в течение 20 дней после облучения при 100% летальном исходе в группе сравнения на 7–12-й день; морфология системы ворсинка-крипта сохраняется	S. Saha et al. [98]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	10,5 Г OBT	Мыши	$5 \times 10^6$ кл./особь, в/в	Увеличивается пролиферация и уменьшается гибель клеток в эпителии крипт; увеличивается времени жизнь после облучения с 5 до 10 суток	[31]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	14 Гр OBT	Мыши линии C57BL/6	$1 \times 10^6$ кл./особь, в/в	Увеличивается количество стволовых клеток кишечного эпителия, Ki67+ энтероцитов и клеток Панета, а также снижается уровень апоптоза через 6 суток после облучения; выживаемость мышей после трансплантацией составляет 20% в течение 30 дней после облучения при 100% летальном исходе в контрольной группе на 15-е сутки	[32]

**Примечание.** OBT — облучение всего тела; ОБП — локальное облучение брюшной полости; в/в — внутривенный путь введения.

**Таблица 3.** Экспериментальная клеточная терапия, направленная на коррекцию церебральной формы острой лучевой болезни

**Table 3.** Experimental cell therapy aimed at correcting the cerebral form of acute radiation sickness

Клетки	Доза излучения	Вид животного	Количество клеток и способ введения	Биологический эффект	Источник
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	10 Гр (2 фракции по 5 Гр), ОГ	Мыши	$5 \times 10^5$ кл./о особь, 1 раз в неделю в течение 4 недель, интраназально	Улучшаются неврологические функции; увеличивается максимальная продолжительность жизни при неизменной медианной; трансплантация способствует сохранению NeuN+ клеток, не затрагивая Ki67+ и DCX+ клетки гипоталамуса и уровень BDNF	[40]
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	15 Гр, ОГ	Мыши линии BALB/c	$1,0 \times 10^5$ кл./особь, инъекция в кору полушария головного мозга	Снижается каспаза-1-зависимый пироптоз микроглии	[41]
Нейральные стволовые клетки	10 Гр, ОГ	Иммунно-дефицитные безтимусные «голые» крысы	$4 \times 10^5$ кл./о особь, инъекция в гиппокамп	Улучшаются когнитивных функций в течение 8 месяцев	[51]
Нейральные стволовые клетки	10 Гр, ОГ или 5 Гр, ОБТ	Мыши линии C57BL/6	5000 кл./особь, инъекция в SVZ гипоталамуса и $4 \times 10^6$ кл./о особь, в/в	Усиливается эндогенный нейрогенез; происходит миграция, пролиферация и дифференцировка трансплантированных клеток в нейроны и клетки глии	[52]
Нейральные стволовые клетки	2 Гр (4 фракции по 5 Гр), ОГ	Мыши линии C57BL/6	$1 \times 10^6$ кл./о особь, в/в	Миграция и дифференцировка трансплантированных клеток в нейроны, астроциты, олигодендроциты или эндотелиоциты; увеличение секреции NGF	[53]

**Примечание.** ОБТ — облучение всего тела; ОГ — локальное облучение головы; в/в — внутривенный путь введения; SVZ — латеральная субвентрикулярная зона зубчатой извилины гипоталамуса.

**Таблица 4.** Внеклеточные везикулы и их эффекты *in vivo* при моделировании радиационного поражения

**Table 4.** Extracellular vesicles and their *in vivo* effects in radiation damage modeling

Клетки	Донор	Доза излучения	Реципиент	Количество везикул и способ введения	Биологический эффект	Источник
Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки	ККМ человека	7 Гр, ОВТ	Мыши линии C57Bl/6J	100 мкл суспензии спустя 1 неделю после облучения, в/в	Статистически значимо уменьшаются потеря веса и снижение количества В-лимфоцитов в периферической крови через 3 и 6 недель после облучения; увеличивается доля животных, полностью восстановивших гистологическую структуру печени и селезёнки спустя 6 месяцев после облучения	[102]
	ККМ человека	10 Гр, ОВТ	«Голые» мыши	В/в введение спустя 6, 24, и 48 часов после облучения	Снижается риск мгновенной гибели на 85%; стимуляция пролиферации и снижение уровня апоптоза энтероцитов крипт тонкого кишечника; восстановление возросшей проницаемости слизистой оболочки	Accarie A. et al. [89]
	ККМ мыши линии C57Bl/6J	9,5 Гр, ОВТ	Мыши линии C57Bl/6J	150 мкл суспензии после облучения, в/в	Увеличение долгосрочного выживания, за счёт восстановления кроветворения в ККМ спустя 30 суток после облучения, но не краткосрочного восстановления	Schoefinius J.S. et al. [94]
	ККМ мыши	9,5 Гр, ОВТ	Мыши линии C57Bl/6J	В/в введение везикул, полученных из 10 <sup>6</sup> МСК в 150 мкл среды; группе сравнения вводил и 10 <sup>6</sup> МСК	Внеклеточные везикулы МСК в большей степени, чем сами МСК, ускоряют восстановление тромбоцитов крови	Schoefinius J.S. et al. [94]

	Плაცента чело века	15 Гр , ОБТ	Мыши линии C57BL/6J	100 мкл суспензии сразу после облучения, а также спустя 2 и 3 дня, в/в	Внеклеточные везикулы накапливаются в повреждённом кишечнике животных, уменьшая уровень апоптоза, воспаление и усиливая ангиогенез	[103]
	Головной мозг мыши и линии C57BL/6	8 Гр, ОГ	Мыши линии C57BL/6	5 мкг по белку на мышь, в течение 4 недель, первое введение через 48 ч после облучения, интраназально	Снижается уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, кроме TNF $\alpha$ , до уровня контроля, что соизмеримо с противовоспалительной активностью дексаметазона	[104]
	Крысы линии Sprague-Dawley	15 Гр , ОБТ	Крысы линии Sprague-Dawley	400 мкл суспензии сразу после облучения, в/в	Снижается вызванная радиацией потеря костной массы коленного сустава	[105]
Эндотелиальные прогениторы	Костный мозг мыши и линии C57BL/6 и B6.SJL	5 Гр и 8 Гр, ОБТ	Мыши линии C57BL/6	200 мкл суспензии спустя 24 ч после облучения, в/в	При введении везикул как сингенных так и аллогенных животных снижается смертность и степень повреждения ККМ, его сосудов, а также увеличивается числа КОЕ и уровень гибели клеток ККМ путём апоптоза	[97]
	ККМ мыши и линии C57BL/6	5 Гр и 8 Гр, ОБТ	Мыши линии C57BL/6	Ежедневное введение в/в введение 1,9 $\times$ 10 <sup>9</sup> частиц в течение 4 дней	Улучшение клеточного состава ККМ; увеличение содержания ГСК и клеток-предшественников; сохранение архитектуры эндотелиальных клеток; увеличение выживаемости животных на 50%	Piryani B.S. et al. [97]
Нейроны	Культуры индуцированных плюрипотентных стволовых клеток	8,67 Гр на 1, 3 и 5 сутки, ОГ	Крысы линии Fischer 344	В/в введение суспензии на 8, 15 и 22 день	Введение везикул ГАМК-эргических нейронов улучшает решение поведенческих задач, зависящих от гиппокампа и коры; сохраняется	[54]

	ипоте нтны х ствол овых клето к челов ека			после облуче ния	<a href="#">пространственная плотность дендритных шипиков гранулярных нейронов, характерная для интактных животных</a>	
<a href="#">Макрофаги</a>	ККМ из бедре нных и боль шебе рцов ых косте й мыше й	18 Гр , локал ьно, на участ ке нижн ей части груди разме ром 2 см <sup>2</sup>	Мыши	В/в введен ие суспенз ии спустя 1 и 24 ч после облуче ния	<a href="#">Введение везикул предотвращает снижение высоты ворсинок и количества крипт через 3,5 дня после облучения; способствует 40% выживаемости в течение 2 месяцев при 100% летальности в группе сравнения на 10– 20-е сутки</a>	Saha S. et al. [98]

**Примечание.** ККМ — красный костный мозг; ОБТ — облучение всего тела; ОГ — локальное облучение головы; в/в — внутривенный путь введения; КОЕ — колониеобразующая единица; МСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.