

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(22)

2019 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 27.09.19  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 200 экз.  
Усл. печ. л. 16,75. Уч.-изд. л. 9,54.  
Зак. 331.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),  
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),  
А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.),  
В.В. Евсеенко (к.п.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),  
А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),  
И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),  
А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент),  
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н.),  
Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор),  
Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.),  
А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),  
И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент),  
А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент),  
А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.),  
Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

## Редакционный совет

В.И. Жарко (Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск),  
О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск),  
С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),  
Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва),  
Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),  
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва),  
М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),  
Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва),  
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург),  
Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),  
Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),  
Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск),  
В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск),  
В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2019

№ 2(22)

2019

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

**Н.В. Холупко, Т.В. Мохорт, Я.Л. Навменова,  
М.Г. Русаленко, А.Б. Малков**

Особенности проявлений диабетической кардиальной нейропатии и синдромом обструктивного апноэ сна

6

**Медико-биологические проблемы**

**В.С. Аверин, А.Л. Чеховский**

Структура дозы облучения населения Брагинского, Хойникского и Наровлянского районов Гомельской области от основных источников радиационного воздействия

13

**Г.Я. Брук, А.Б. Базюкин, А.А. Братилова,  
В.А. Яковлев**

Закономерности формирования и прогноз доз внутреннего облучения населения Брянской области в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС

17

**К.Н. Буздалькин, Н.Г. Власова**

Уточнённые карты загрязнения трансураниевыми элементами Белорусского сектора зоны отчуждения Чернобыльской АЭС

24

**Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надиров,  
Н.Е. Фомченко, А.В. Величко**

Блеббинг плазмолеммы лимфоцитов периферической крови как маркер окислительного стресса

30

**М.В. Кадука, Л.Н. Басалаева, Т.А. Бекяшева,  
С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина**

Содержание изотопов радия в основных дозообразующих продуктах на территориях, загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС. Оптимизация метода определения

36

**Е.Р. Ляпунова, Л.Н. Комарова**

Воздействие доxorубина и фракционированного облучения на мезенхимальные стволовые клетки человека

44

**Reviews and problem articles**

**N.V. Holupko, T.V. Mohort, Ya.L. Navmenova,  
M.G. Rusalenko, A.B. Malkov**

Peculiarities of manifestations of diabetic cardiac neuropathy and obstructive sleep apnea syndrome

**Medical-biological problems**

**V.S. Averin, A.L. Chekhovskiy**

Structure of dose of radiation appearance of Braginsky, Khoyniksky and Narovlain-sky districts of Gomel region from basic sources of radiation exposure

**G.Ya. Bruk, A.B. Bazjukin, A.A. Bratilova,  
V.A. Yakovlev**

Peculiarities of internal exposure doses forming and their prognosis for the population of Bryansk region in the remote period after the Chernobyl accident

**K.N. Bouzdalkin, N.G. Vlasova**

Updated maps of transuranium elements contamination of the Belarusian sector of the exclusion zone of the Chernobyl NPP

**D. Evseenko, Z. Dundarov, E. Nadyrov, N. Fomchenko, A. Velichko**

Blebbing of plasmolemma of peripheral blood lymphocytes as a marker of oxidative stress

**M.V. Kaduka, L.N. Basalajeva, T.A. Bekjasheva,  
S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina**

Potential population exposure doses due to natural radionuclides content in the foodstuffs

**E.R. Lyapunova, L.N. Komarova**

Effect of doxorubicin and fractionated irradiation on human mesenchymal stem cells

<b>Е.С. Пашинская, В.В. Поляржин</b> Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 <i>in situ</i>	50	<b>V.V. Pabiarzhyn, E.S. Pashinskaya</b> Method of reproduction of experimental rat glioma C6 <i>in situ</i>	
<b>В.В. Поляржин</b> Изменение экспрессии иммуногистохимических маркёров GFAP, S 100, Ki 67 в тканях крысиной глиомы C6 <i>in situ</i> при экспериментальном аскаридозе	55	<b>V.V. Pabiarzhyn</b> Changes in the expression of immunohistochemical markers GFAP, S 100, Ki 67 in tissues of rat C6 glioma <i>in situ</i> during experimental ascariasis	
<b>Клиническая медицина</b>		<b>Clinical medicine</b>	
<b>Т.В. Бобр</b> Анализ результатов различных видов лечения посттромботической ретинопатии	61	<b>T.V. Bobr</b> Analysis of the results of different treatments for post-thrombotic retinopathy	
<b>А.В. Величко, М.Ю. Жандаров, С.Л. Зыблев, А.Д. Борсук</b> Конфокальная лазерная микроскопия в диагностике патологии паращитовидных желез	66	<b>A.V. Velichko, M.Y. Zhandarov, S.L. Zyblev, A.D. Borsuk</b> Confocal laser microscopy in the diagnosis of parathyroid gland pathology	
<b>С.В. Зыблева</b> Субпопуляции моноцитов CD14 <sup>+mid/high</sup> и CD14 <sup>+low</sup> , экспрессирующие рецептор CD86 у пациентов после трансплантации почки	74	<b>S.V. Zybleva</b> CD14 <sup>+mid/high</sup> and CD14 <sup>+low</sup> monocyte subpopulations, expressing cd86 receptor in patients after kidney transplantation	
<b>А.Г. Карапетян, Н.М. Оганесян, В.С. Григорян</b> Влияние гипоксии и стрессовых факторов на физиологические изменения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	82	<b>A.G. Karapetyan, N.M. Hovhannisyan, V.S. Grigoryan</b> Influence of hypoxia and stress factors on physiological changes in liquidators of the emergency of the Chernobyl NPP	
<b>Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Д.А. Зиновкин, А.Е. Силин, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, Л.Е. Коротаева, Л.А. Смирнова</b> Лабораторные и клинические признаки прогрессии моноклональной гаммапатии неуточненного генеза и множественной миеломы	90	<b>Zh. Kozich, V. Martinkov, D. Zinovkin, A. Silin, M. Zhandarov, Zh. Pugacheva, L. Korotaeva, L. Smirnova</b> Laboratory and clinical signs of progression monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in patients	
<b>Е.В. Кушнерова</b> Опыт применения дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы в режиме гипофракционирования дозы излучения	99	<b>E.V. Kushnerova</b> The experience of using remote radiation therapy of prostate cancer in the hypofractionation dose mode	

- А.Е. Филюстин, Г.Д. Панасюк, С.Н. Никонович**  
Пороговые значения минеральной плотности кости при компьютерно-томографической диагностике постменопаузального остеопороза 105
- С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская, А.Н. Демиденко, Е.Ф. Мицура**  
Оценка гепатотоксичности этапа индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей 112

### *Обмен опытом*

- А.В. Макаρχик, А.А. Чешик**  
Восстановление здоровья населения, пострадавшего от последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС 117
- Д.К. Новик, А.В. Денисов, Е.М. Репченко, Д.В. Кравченко, С.Г. Кузнецов, С.А. Хаданович**  
Клинический случай приобретенной формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры: диагностический поиск и лечение 124
- А.П. Саливончик, О.А. Романива, М.Ф. Квика**  
Клинический случай синдрома Джоба 129

### *Experience exchange*

- A.V. Makarchik, A.A. Cheshik**  
Recovery of population health, affected by the consequences of the Chernobyl accident 117
- D.K. Novik, A.V. Denisov, E.M. Repchenko, D.V. Kravchenko, S.G. Kuzniatsou, S.A. Khadanovich**  
A clinical case of acquired form of thrombotic thrombocytopenic purpura. Description and treatment 124
- A.P. Salivonchik, O.A. Romaniva, Kvika**  
Clinical case report of Job syndrome 129

## ВОЗДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА

*ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Россия*

В настоящее время актуальной задачей ядерной медицины является разработка терапевтических подходов, позволяющих улучшить результаты комбинированного действия лучевой и химиотерапии, сократив при этом риск отдаленных последствий лечения, прежде всего, путем обеспечения эффективной альтернативы радикальным дозам облучения и дозам препарата. В статье представлены данные о воздействии химиопрепарата доксорубицина с разными схемами облучения гамма-квантами мезенхимальных стволовых клеток человека. Показано, что выживаемость мезенхимальных стволовых клеток при действии облучения с разовой дозой 3 Гр на фракцию – гиперфракционировании, значительно ниже, чем при действии гамма-излучения в виде традиционного фракционирования, с разовой дозой 2 Гр на фракцию. Обнаружено, что использование последовательного действия доксорубицина и гиперфракционирования оказывает большее повреждающее действие, чем применение последовательного действия препарата и традиционного фракционирования.

**Ключевые слова:** доксорубицин, фракционированное облучение, мезенхимальные стволовые клетки человека

### **Введение**

Основным фактором, ограничивающим в настоящее время применение химиотерапии для лечения опухолевых заболеваний, является недостаточная избирательность противоопухолевого действия современных лекарственных средств, оказывающих повреждающее действие не только на опухолевые, но и на нормальные ткани и системы организма.

На фоне противоопухолевой химиотерапии в организме больного образуются свободные радикалы и инактивируются ферменты антиоксидантной защиты, что усиливает интоксикацию, вызывая токсическое повреждение клеток внутренних органов, что зачастую оказывается лимитирующим фактором для продолжения лечения [5, 6].

Предметом дискуссий остается оптимальная последовательность использования лекарственного и лучевого компонентов в лечении опухолей. Высокий риск рецидива при массивных опухолевых образованиях и/или появление очагов возвратного

роста до завершения этапа первичной либо противорецидивной химиотерапии всегда делали привлекательным использование облучения на более ранних этапах лечения.

Одной из актуальных задач современной медицины и биологии является изучение действия хронического или фракционированного ионизирующего воздействия на организм как в раннем, так и в поздних периодах облучения [2].

Руководствуясь тем, что при облучении в культуре ткани степень лучевого повреждения и восстановления опухоли и нормальных тканей равнозначны [1], в исследовании использовались здоровые мезенхимальные стволовые клетки человека.

В России в случаях радикального лечения традиционным считается фракционирование по 1,8-2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до суммарных доз, которые определяются морфологической структурой опухоли и толерантностью нормальных тканей, расположенных в зоне облучения (обычно в пределах 60-70 Гр).

В данном исследовании изучалось влияние последовательного действия противоопухолевого препарата доксорубинина и фракционированного облучения с разовой дозой 3 Гр (режим гиперфракционирования) за фракцию на выживаемость мезенхимальных стволовых клеток человека в сравнении с традиционным фракционированием с разовой дозой за фракцию 2 Гр.

Из-за низкого содержания мезенхимальных стволовых клеток в тканях (так, в костном мозге человека и лабораторных животных их доля составляет около 0,01%, [3]) их основные свойства были изучены в основном в клеточных культурах [6].

Для изучения стволовых элементов в системах клеточного обновления используются в основном методики развития, поэтому ионизирующие излучения, способные лишать клетки способности к бесконечному размножению, оказались одним из наиболее эффективных инструментов при исследовании различных свойств и характеристик клеток стволового типа. В исследованиях радиочувствительности мезенхимальных стволовых клеток, подвергаемых облучению в условиях *in vitro*, было показано [4, 10], что величина средней клеточной летальной дозы  $D_0$  составляет 1,8-2 Гр для редкоионизирующей радиации (гамма- и рентгеновские лучи).

Доксорубинин является одним из наиболее эффективных противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда и широко используется в лечении онкологических заболеваний.

### **Материал и методы исследования**

При получении культур мезенхимальных стволовых клеток источником костного мозга служили стерильные пунктаты из грудины или гребня подвздошной кости взрослых гематологически здоровых пациентов, которым проводилось плановое диагностическое исследование в клинике МРНЦ им. А. Ф. Цыба (г. Обнинск).

Клеточный материал (0,5-1,0 мл костного мозга) брали в строго стерильных ус-

ловиях и помещали в пробирки с раствором гепарина в ростовой среде (100 ЕД/мл пунктата). При клеточности полученного материала порядка  $10^7$  клеток содержание исходных мезенхимальных стволовых клеток составляет примерно  $10^3$  клеток стволового типа, что вполне достаточно для начала культивирования. После получения исходного пунктата костного мозга и отстаивания эритроцитов в течение 1-2 часов при комнатной температуре супернатант отсасывали пастеровской пипеткой, выделенные клетки отмывали в среде RPMI 1640, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин и ресуспендировали осадок в ростовой среде. В качестве начальной ростовой среды служила среда RPMI-1640 («Sigma», USA), содержащая пенициллин (100 ЕД/мл), стрептомицин (100 мкг/мл), амфотерицин (100 нг/мл), L-глутамин 2 мМ («Sigma», USA), 15% эмбриональной телячьей сыворотки («Sigma», USA).

Культивирование проводилось в пластиковых флаконах Карреля («Sigma») с площадью дна 25 см<sup>2</sup>, в которые вносили  $5 \times 10^2$  мезенхимальных стволовых клеток в 12 мл ростовой среды. Флаконы продували газовой смесью, содержащей 5% углекислого газа и 95% воздуха, и помещали в термостат при температуре 37°C. Во флаконах продолжали культивирование со сменой среды, которую проводили каждые 4-5 суток. При достижении сливного (конфлюэнтного) монослоя (более 80% площади матраса) клетки пересеивали с использованием 0,25% раствора трипсина («Sigma», USA) во флаконы с той же площадью дна (25 см<sup>2</sup>) – пассаж 1 (P1). Клетки культивировали до получения нужного количества для эксперимента.

За состоянием культур следили с помощью инвертированного микроскопа Axiovert 40 C (Carl Zeiss).

Для изучения радиочувствительности использовали клетки 6 пассажа от начала культивирования. По 1 мл клеточной суспензии (исходная концентрация –  $5 \times 10^2$  клеток на 1 мл, что не приводило к созда-

нию клеточной гипоксии в процессе облучения), находившейся при комнатной температуре в стерильных пенициллиновых флаконах, проводили фракционированное облучение на аппарате «Рокус АМ» (гамма-кванты  $^{60}\text{Co}$ , мощность дозы 1,419 Гр/мин). Разовая очаговая доза составляла 2 Гр. Через час после первого облучения клетки снова облучали в дозе 2 Гр, суммарно накопленная доза составила – 4 Гр, через два часа после первого облучения – 6 Гр, через 4 часа – 8 Гр и 10 Гр через 6 часов после первого облучения. Вторую группу клеток облучали через такие же временные интервалы разовой очаговой дозой в 3 Гр. Суммарно накопленная доза через шесть часов после первоначального облучения составила 15 Гр. Третья группа клеток не подвергалась облучению – чистый контроль. Через 15-20 мин после облучения все группы клеток высевали во флаконы Карреля и инкубировали в течение 10 суток при температуре 37°C. Образовавшиеся колонии клеток фиксировали этанолом, красили по Романовскому-Гимза и проводили визуальный подсчет количества выросших колоний. При этом колонии, содержащие менее 50 фибробластов, рассматривали как клеточные кластеры [8, 9]. Для обеспечения репрезентативности материалов при проведении опытов для каждой экспериментальной точки каждого типа клеток использовали 3 повторности посева клеток в отдельные культуральные флаконы.

Для исследования количественных характеристик радиочувствительности мезенхимальных стволовых клеток после воздействия доксорубицина к растущей культуре на стадии 60-80% конfluence с первоначальной концентрацией  $5 \times 10^2$  клеток прибавляли раствор доксорубицина в концентрации 0,001 мг/мл (что соответствует 45 мг/м<sup>2</sup>, средней концентрации препарата, используемой в хи-

миотерапии). После внесения препарата продолжали культивировать клетки в течение 1 суток, обеспечивая накопление максимальной концентрации препарата. После этого готовили суспензии клеток и подвергали облучению согласно схеме, описанной выше: 1-ая группа клеток – традиционному фракционированию, 2-ая группа клеток – гипофракционированию, 3-я группа клеток – клетки, подвергнутые воздействию только препарата на протяжении 24 ч. Сразу после облученные и контрольные клетки высевали в новую культуральную посуду со стандартной питательной средой для оценки выживаемости. Культивировали в течение 10 дней. Выживаемость определяли по числу колоний, формируемых к 10 суткам после посева как число выживших клеток в экспериментальной группе к числу клеток в контрольной.

Степень разброса данных относительно среднего оценивали с помощью стандартного отклонения  $M \pm \delta$ . Достоверность различий сравниваемых выборок оценивали с помощью Критерия Крамера-Уэлча.

### Результаты исследования

В таблице 1 представлены данные по выживаемости мезенхимальных стволовых клеток после фракционированного облучения разовой дозой 2 Гр на фракцию (ТФ) и последовательного действия доксорубицина в течение 24 часов в концентрации и фракционированного облучения разовой дозой 2 Гр на фракцию.

Видно, что комбинированное действие излучения и химиопрепарата оказывает

**Таблица 1** – Данные по выживаемости мезенхимальных стволовых клеток при действии ТФ и последовательного действия доксорубицина (0,001 мг/мл) и ТФ

Время от начала облучения, t	Доза облучения, Гр	S, % от контроля	
		ТФ	Доксорубицин +ТФ
			18 ± 0,86
0	2	53 ± 4,02	9 ± 0,51
1	4	46 ± 0,51	11 ± 0,29
2	6	40 ± 2,74	10 ± 0,49
4	8	38 ± 2,52	9 ± 0,30
6	10	28 ± 4,19	5 ± 0,25

**Таблица 2** – Данные по выживаемости МСК при действии ГФ и последовательного действия доксорубицина и ГФ

Время от начала облучения, t	Доза облучения, Гр	S, % от контроля	
		ГФ	Доксорубицин + ГФ
			18 ± 0,86
0	3	28 ± 2,19	8 ± 1,12
1	6	23 ± 3,87	9 ± 1,32
2	9	14 ± 1,89	7 ± 0,71
4	12	20 ± 0,69	6 ± 0,74
6	15	19 ± 1,63	2 ± 0,57

большее повреждающее действие, чем только облучение, что может быть обусловлено действием только препарата, а не совместным повреждающим действием.

В таблице 2 представлены данные по выживаемости мезенхимальных стволовых клеток после гиперфракционированного (ГФ) облучения с разовой дозой 3 Гр и последовательного действия доксорубицина в течение 24 часов в концентрации и фракционированного облучения с разовой дозой 3 Гр.

Также как и в предыдущем случае, видно, что последовательное действие оказывает более губительное воздействие на клетки, чем только облучение, но это действие тоже обусловлено действием доксорубицина, а не совместным действием гамма-излучения и химиопрепарата.

При сравнении уровня выживаемости мезенхимальных стволовых клеток при разных режимах облучения показано, что использование комбинированного действия гиперфракционирования совместно с доксорубицином оказывает большее повреждающее действие, чем последовательное действие препарата и применение традиционного фракционирования.

Для количественной обработки зависимости логарифма клеточной выживаемости ( $\log S$ ) от дозы облучения ( $D$ ) использовали «многомишенную, одноударную модель», позволяющую вычислить два параметра, характеризующих экспериментально полученную кривую «доза-эффект» – величину средней клеточной летальной дозы  $D_0$  и величину экстраполяционного числа –  $n$  [4].

В результате в группе Доксорубицин + ТФ величины  $D_0$  и  $n$  составили, соответственно, 3,4 Гр и 2,9 Гр, что свидетельствует о повышении радиочувствительности МСК; в группе Доксорубицин + ГФ величины  $D_0$  и  $n$  составили соответственно, 3,9 Гр и 3,8 Гр, что свидетельствует о повышенной радиочувствительности МСК по сравнению с ГФ.

### Заключение

В работе оценивалась эффективность последовательного действия двух факторов – химиопрепарата и облучения. Анализ кривых выживаемости мезенхимальных стволовых клеток человека после действия гамма-излучения и химиопрепарата позволил оценить эффективность последовательного действия доксорубицина и гиперфракционирования, эффективность последовательного действия доксорубицина и распространённого традиционного фракционирования. Обсуждая полученные результаты можно предположить, что повышение выживаемости клеток в группе традиционного фракционирования в сравнении с гиперфракционированием отражает общую закономерность повышения интенсивности репаративных процессов в процессе дифференцировки стволовых клеток взрослого организма, подобно тому, что уже ранее было показано для других типов стволовых клеток [4].

Можно предположить, что повышение радиорезистентности связано не только с повреждениями гена  $p53$ , который блокирует проявления апоптоза в этом типе стволовых клеток, но и проявление так называемого «байстендер-эффект», связанного с поставкой соседними клетками продуктов и сигналов, которые повышают выживаемость клеток, подвергшихся действию ионизирующей радиации [7].

### Выводы

Показано, что выживаемость мезенхимальных стволовых клеток при действии облучения с разовой дозой 3 Гр на фракцию – гиперфракционировании, значительно ниже, чем при действии гамма-излучения в виде традиционного фракционирования, с разовой дозой 2 Гр на фракцию.

Продемонстрировано, что выживаемость клеток при последовательном действии доксорубина и традиционного режима фракционирования значительно ниже, чем при действии одного облучения, при этом снижение выживаемости обусловлено в основном действием препарата.

Выявлено, что выживаемость клеток при последовательном действии доксорубина и гиперфракционирования значительно ниже, чем при действии одного гиперфракционированного облучения, при этом снижение выживаемости обусловлено в основном действием препарата. При суммарной дозе в 15 Гр наблюдается незначительный синергический эффект.

Обнаружено, что использование последовательного действия доксорубина и гиперфракционирования оказывает большее повреждающее действие, чем применение последовательного действия препарата и традиционного фракционирования.

### Библиографический список

1. Нетрадиционное фракционирование дозы. Материалы конгрессов и конференций. V российская онкологическая конференция. 27-29 ноября 2001 г. / А.В. Бойко [и др.]. – МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва.
2. Жетписбаев, Б.А. Адаптация Т-системы иммунитета при действии фракционированной дозы гамма-излучения и эмоционального стресса в отдаленном периоде / Б.А. Жетписбаев, А.М. Утегенова, М.Р. Мадиева // Наука и здравоохранение. 2013. – №5. – С.34-35
3. Содержание стромальных и гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников в костном мозге человека и животных до и после спленэктомии / С.К. Хоптынская [и др.] // Гематология. Трансфузиология. – 1985. – Т. 30, № 10, – С. 31-33.
4. Коноплянников, А.Г. Радиобиология стволовых клеток / А.Г. Коноплянников. – М.: Энергоатомиздат, 1984. – 120с.
5. Изучение влияния препаратов антиоксидантного действия на физиологические реакции животных, получающих противоопухолевую химиотерапию / П.И. Скопин [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 70-75.
6. Фриденштейн, А.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения / А.Я. Фриденштейн, Е.А. Лурия. – М.: Медицина: – 1980. – С. 216.
7. Bonner, W.M. Low-dose radiation: threshold, bystander effects, and adaptive responses / W.M. Bonner // Proc. Natl. Acad. Sci., USA. – 2003. – V. 100. – № 9. – P. 4973-4975.
8. Kolesnikova, A.I. Differential sensitivity of two predominant stromal progenitor cell subpopulations in bone marrow to single and fractionated radiation doses / A.I. Kolesnikova, A.G. Konoplyannikov, J.H. Hendry // Radiat. Res. – 1995. – V. 144. – №. 3. – P. 342-345.
9. Senescence-unrelated impediment of osteogenesis from Flk1+ bone marrow mesenchymal stem cells induced by total body irradiation and its contribution to long-term bone and hematopoietic injury / M. Shi [et al.] // Haematologica. The hematology journal. – 2007. – V. 92, № 7. – P. 889-896.
10. Comparison of gene expression of umbilical cord vein and bone marrow-derived MSC / R.A. Panepucci [et al.] // Stem Cells. – 2004. – V. 22. – P. 1263-1278.

**E.R. Lyapunova, L.N. Komarova**

**EFFECT OF DOXORUBICIN AND FRACTIONATED IRRADIATION  
ON HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS**

Currently, an urgent task is to develop therapeutic approaches that improve the results of the combined effects of radiation therapy and chemotherapy, while reducing the risk of long-term effects of treatment, primarily by providing an effective alternative to radical doses of the drug and doses of the drug. Expanding radiobiological knowledge of radiation damage will help develop more adequate tests to predict the severity of radiation damage to healthy tissues. The article presents data on the effects of doxorubicin chemotherapy with different schemes of irradiation with gamma quanta of human mesenchymal stem cells.

**Key words:** *doxorubicin, fractionated irradiation, human mesenchymal stem cells*

*Поступила 14.03.2019*