

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ЛЮДЕЙ, ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ *IN UTERO* И ПОСТНАТАЛЬНО, В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

Кодинцева Е.А.^{1,2}, Аклеев А.А.^{1,3}, Блинова Е.А.^{1,2}, Аклеев А.В.^{1,2}

¹ ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России, г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Лица, облученные внутриутробно и в раннем детском возрасте, составляют группу риска в отношении развития отдаленных стохастических последствий облучения. Дисбаланс цитокинов в отдаленные сроки после облучения может рассматриваться как один из триггеров, запускающих онкогенез у людей, облученных *in utero* и в раннем детском возрасте, что определяет актуальность исследования. Цель исследования заключалась в анализе уровней сывороточных цитокинов у жителей прибрежных сел реки Течи, хроническое облучение которых началось антенатально, и изучении зависимости выявленных изменений от факторов радиационной и нерадиационной природы в отдаленные сроки после начала облучения. В основную группу был включен 61 человек из когорты реки Течи 1950–1960 годов рождения, облучение которых началось *in utero* и продолжилось в раннем постнатальном периоде. Средняя доза антенатального облучения, рассчитанная на красный костный мозг, составила в основной группе 74,7 мГр, средняя доза постнатального облучения, рассчитанная на красный костный мозг, – 537,5 мГр, медиана возраста пациентов – 64,0 года. Группа сравнения (90 необлученных лиц) была сопоставима с основной группой по возрастному, половому и этническому составу и социально-экономическим условиям проживания. Медианные уровни для IL-2 в основной группе составили 1,37 пг/мл, в группе сравнения – 2,70 пг/мл, $p = 0,020$; для IL-10 – 4,53 пг/мл и 7,58 пг/мл, $p = 0,030$ соответственно; для GM-CSF – 0,39 пг/мл у облученных *in utero* и в раннем постнатальном периоде и 0,86 пг/мл у необлученных людей, $p = 0,040$. Медианные сывороточные концентрации IL-1 β , IL-1 α , IL-1(ra), IL-4, IL-6, IL-8, G-CSF, TNF α , IFN α , IFN γ в основной группе облученных людей не отличались от значений в группе необлученных лиц. Уровни IL-2, IL-10 и GM-CSF в сыворотке крови у лиц основной группы не зависели от дозы антенатального и постнатального облучения красного костного мозга. В основной группе установлена умеренная обратная зависимость уровня сывороточного IL-10 от возраста на момент обследования (SR = -0,53, $p < 0,001$). Сывороточные концентрации IL-2 и IL-10 у людей из группы сравнения умеренно положительно коррелировали с возрастом на момент обследования (SR = 0,47, $p < 0,001$ и SR = 0,42, $p < 0,001$ соответственно).

Ключевые слова: хроническое облучение, антенатальный период онтогенеза, постнатальный период онтогенеза, цитокины

Адрес для переписки:

Кодинцева Екатерина Александровна
ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России, г. Челябинск, Россия
454076, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 68а.
Тел.: 8 (351) 232-79-22.
E-mail: ovcharova.cat@mail.ru

Address for correspondence:

Kodintseva Ekaterina A.
Ural Research Center for Radiation Medicine
454076, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 68a.
Phone: 7 (351) 232-79-22.
E-mail: ovcharova.cat@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Кодинцева, А.А. Аклеев, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев
«Цитокиновый профиль людей, хронически облученных *in utero* и постнатально, в отдаленные сроки»
// Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 275–282. doi: 10.46235/1028-7221-1005-CPI
© Кодинцева Е.А. и соавт., 2021

For citation:

E.A. Kodintseva, A.A. Akleyev, E.A. Blinova, A.V. Akleyev
“Cytokine profile in the subjects after long-term in utero and postnatal exposure to chronic irradiation”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 275–282.
doi: 10.46235/1028-7221-1005-CPI
DOI: 10.46235/1028-7221-1005-CPI

CYTOKINE PROFILE IN THE SUBJECTS AFTER LONG-TERM *IN UTERO* AND POSTNATAL EXPOSURE TO CHRONIC IRRADIATION

Kodintseva E.A.^{a, b}, Akleyev A.A.^{a, c}, Blinova E.A.^{a, b}, Akleyev A.V.^{a, b}

^a Ural Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^c South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Persons exposed to ionizing radiation *in utero* and in early childhood constitute a risk group for the development of long-term stochastic consequences of irradiation. The imbalance of cytokines at the long terms after irradiation could be considered a carcinogenic triggering factor in subjects previously irradiated *in utero* and in early childhood, thus determining relevance of the study. The aim of the present study was to assess the levels of serum cytokines in native residents of coastal villages at the Techa River, whose chronic irradiation had been begun antenatally and to study probable interrelations between the detected changes, radiation and non-radiation factors at long terms after the exposure was begun. The main group included 61 persons from the Techa River Cohort who were born in 1950-1960, whose irradiation was begun *in utero*, being continued over the early postnatal period. For patients from the main group, the mean dose of antenatal radiation was calculated 74.7 mGy for red bone marrow as of, the mean dose of postnatal irradiation was calculated for red bone marrow as 537.5 mGy, and the median age of patients was 64.0 years. The comparison group (90 non-irradiated persons) was comparable to the main group in terms of age, gender, ethnicity and socio-economic status. The median levels for IL-2 in the main group were 1.37 pg/ml; in the comparison group, 2.70 pg/ml, $p = 0.020$; for IL-10, 4.53 pg/ml versus 7.58 pg/ml, $p = 0.030$ respectively; for GM-CSF, 0.39 pg/ml in the subjects who were irradiated *in utero* and in the early postnatal period versus 0.86 pg/ml in non-irradiated persons, $p = 0.040$. The median serum concentrations of IL-1 β , IL-1 α , IL-1(ra), IL-4, IL-6, IL-8, G-CSF, TNF α , IFN α , IFN γ in the study group did not show differences from the values in a group of non-irradiated persons. The decrease of the serum IL-2, IL-10 and GM-CSF levels in the persons of the main group did not depend on the dose of antenatal irradiation to red bone marrow, and on the radiation dose to red bone marrow received during the postnatal period of ontogenesis. In the main group, there was a moderate inverse relationship between the serum IL-10 level and age at the time of examination (SR = -0.53, $p < 0.001$). Serum concentrations of IL-2 and IL-10 in the people from comparison group showed a moderate positive correlation with their present age (SR = 0.47, $p < 0.001$ and SR = 0.42, $p < 0.001$ respectively).

Keywords: chronic radiation exposure, antenatal period, postnatal period, cytokines

Введение

Результаты исследования отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия на показатели иммунной системы человека в мировой литературе представлены в ограниченном объеме [2, 6]. Единичные публикации содержат информацию об особенностях цитокинового профиля у людей, неравномерное хроническое облучение которых началось в антенатальном периоде развития и продолжалось постнатально в течение многих лет. Сообщается о снижении в сыворотке крови у внутриутробно облученных внешним гамма- и внутренним альфа-излучениями детей сотрудников ПО «Маяк» уровней С3, С5, С5А-компонентов комплемента (для С5 – дозозависимом) и повышении содержания IL-1 α , IL-4, IFN γ и TNF α в сыворотке крови (для TNF α – также дозозависимом) [7].

Важно отметить, что исследования системного иммунитета, проведенные у антенатально облученных жителей прибрежных сел реки Течи спустя 35-44 года после начала облучения, позволили получить данные, свидетельствующие о возможности преждевременного радиационно-индуцированного старения иммунной системы у этих людей [6]. В исследованиях иммунитета у членов когорты реки Течи, облученных антенатально и детском возрасте до 5 лет, проведенных через 60-68 лет после начала хронического облучения, отмечено, что изменения уровней отдельных сывороточных цитокинов у них были более выражены по сравнению с людьми, которые подверглись воздействию ионизирующего излучения в возрасте старше 5 лет [1]. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой радиочувствительности тканей эмбриона, плода и

детского организма, обусловленной активностью пролиферативных процессов [10], и согласуются с литературными данными [15], что позволяет включать лиц, облученных внутриутробно и в раннем детском возрасте, в группу риска в отношении развития отдаленных стохастических последствий облучения. Настоящая работа продолжает ранее исследование иммунного статуса у жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки [3].

Эксперименты на животных и исследования внутриутробно облученных людей, переживших атомную бомбардировку, техногенный радиационный инцидент в Китае [12], перенесших радиологические обследования, показывают, что порог дозы при внутриутробном облучении составляет не менее 100 мГр, при этом к основным эффектам относятся ранняя гибель эмбриона или плода, врожденные пороки развития, задержка роста и интеллектуального развития [15]. Внутриутробное воздействие ионизирующего излучения в любой дозе связано с повышенным риском развития злокачественных новообразований в детском возрасте, особенно лейкозов [15]. Имеются данные о повышенном риске развития солидных опухолей после облучения *in utero* и в раннем детском возрасте (до 5 лет) у лиц, выживших после атомной бомбардировки городов Хиросимы и Нагасаки [13]. Ранее сообщалось о повышенном избыточном относительном риске развития лейкозов (кроме хронического лимфолейкоза) у потомков сотрудников ПО «Маяк», облученных антенатально (средняя доза облучения *in utero* – 80 мГр), однако более поздние исследования у облученных *in utero* потомков работников ПО «Маяк» не позволили выявить увеличения риска онкологической смертности, связанной с дозой внешнего облучения [14]. У антенатально облученных при сбросах радиоактивных отходов в реку Течу людей при постнатальном облучении в дозе, превышающей 10 мГр, накопленной в мягких тканях, показано статистически значимое и независимое от накопленной внутриутробно дозы увеличение коэффициентов заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями [8]. В более поздних исследованиях для данной группы населения установлен статистически значимый избыточный относительный риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями без зависимости его величины от дозы облучения, накопленной *in utero* [11]. В эпидемиологическом исследовании, выполненном на Уральской когорте пренатально облученных лиц, куда вошли *in utero* облученные на Тече люди и антенатально облученные потомки работников ПО «Маяк», не было выявлено зависимости положительного риска заболеваемости солид-

ными злокачественными новообразованиями от дозы, полученной внутриутробно, но величина относительного риска статистически значимо зависела от дозы облучения, накопленной постнатально [9]. Результаты обследования населения, облученного в возрасте до 20 лет в двух радиационных ситуациях на Южном Урале, свидетельствуют о наличии статистически значимого избыточного относительного риска заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями, линейно коррелировавшего с дозой облучения, преимущественно накопленной в возрасте до 1 года [5]. Дисбаланс цитокинов в отдаленные сроки после облучения может рассматриваться как один из триггеров, запускающих онкогенез у лиц, облученных внутриутробно и в раннем детском возрасте, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования заключалась в анализе уровней сывороточных цитокинов у жителей прибрежных сел реки Течи, хроническое облучение которых началось антенатально, и изучении зависимости выявленных изменений от факторов радиационной и нерадиационной природы в отдаленные сроки после начала облучения.

Материалы и методы

Все участники исследования проходили регулярное обследование сотрудниками клинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России). Расчет индивидуальных доз облучения обследованных людей был выполнен сотрудниками биофизической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России с использованием дозиметрической системы TRDS-2016 [4].

В основную группу (лица, облученные *in utero* и постнатально) был включен 61 человек из когорты жителей прибрежных сел реки Течи, облучение которых началось *in utero* и продолжилось в раннем постнатальном периоде. Эти лица были рождены в период с 1950 по 1960 годы и постоянно проживали на территориях, загрязненных в результате сбросов жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» в 1949-1956 годах в реку Течу. Доза облучения, накопленная обследованными людьми, была обусловлена равномерным внешним и внутренним облучением, преимущественно за счет ^{137}Cs и неравномерным внутренним облучением красного костного мозга (ККМ) от инкорпорированных изотопов ^{89}Sr и $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ [6]. Средняя доза антенатального облучения, рассчитанная на ККМ, составила в основной группе 74,7 мГр, средняя доза постнатального облуче-

ния, рассчитанная на ККМ, – 537,5 мГр, медиана возраста пациентов – 64,0 года.

Группу сравнения (необлученные лица) составили 90 человек, рожденных с 1950 по 1960 годы, доза облучения которых не превышала допустимого НРБ-99/2009 предела для населения России (70 мГр), проживавших в аналогичных социально-экономических условиях. Средняя доза антенатального облучения, рассчитанная на ККМ, в группе сравнения составила 5,7 мГр, средняя доза постнатального облучения, рассчитанная на ККМ, за весь период жизни не превышала уровень естественного радиационного фона и составила 17,8 мГр, медиана возраста пациентов этой группы составила 63,0 года.

Группа сравнения статистически не отличалась от основной группы по относительному количеству мужчин и женщин, а также по процентному соотношению представителей основных этнических групп (славяне и тюрки). Женщины и люди славянской этнической группы преобладали в каждой из исследуемых групп. Относительное количество лиц женского пола составило 58,3% в основной группе и 66,7% – в группе сравнения. К славянской этнической группе в основной группе принадлежали 53,3% обследованных, в группе сравнения этот показатель составил 56,8%.

Перед исследованием каждый участник подписывал добровольное информированное согласие и проходил медицинский осмотр.

Из исследования исключались лица, имеющие на момент обследования острые или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, почечную или печеночную недостаточность, находившиеся в остром или промежуточном периоде черепно-мозговой травмы, имевшие острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних трех месяцев, принимавшие антибиотики, глюкокортикоиды, цитостатики, проходившие радиологические обследования в течение предшествующего обследованию полугодия, а также пациенты с гемобластомами, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями в анамнезе или впервые диагностированными при обследовании.

В качестве биологического материала для количественной оценки уровней цитокинов использовали сыворотку периферической крови человека. Уровни цитокинов оценивали на анализаторе Lazurite фирмы DYNEX Technologies (США) с помощью ИФА-наборов. Для IL-1 β , IL-1(ra), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN α , IFN γ использовали аналитические системы фирмы «Вектор-Бест» (Россия), для IL-1 α , GM-CSF и G-CSF – фирмы Thermo Fisher Scientific (eBioScience, США).

При описании данных рассчитывали среднее арифметическое значение и 95%-ный доверительный интервал или медиану, 25 и 75 процентиля. Отличия распределения частот от нормального оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Количественные данные сравнивали при помощи U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни; относительные частоты – методом χ^2 с расчетом доверительных интервалов методом Клоппера–Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Корреляционные зависимости оценивали методом ранговой корреляции Спирмена с 5%-ным уровнем значимости. При статистической обработке данных использовали программы Excel фирмы Microsoft (США) и Statistica фирмы StatSoft (США).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования уровней цитокинов в сыворотке крови у людей из основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1. Видно, что у представителей основной группы регистрировалось более низкое, чем в группе сравнения, содержание сывороточных IL-2, IL-10 и GM-CSF.

Доля обследованных лиц с содержанием IL-2 и GM-CSF в сыворотке крови, выходящим за границы референтного интервала, в группе людей, облученных *in utero* и в раннем постнатальном периоде, и в группе необлученных лиц статистически значимо не различалась, что свидетельствовало об относительно равномерном снижении содержания данных цитокинов в сыворотке крови у большей части представителей основной группы.

Обращало внимание, что более низкая концентрация противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови у лиц основной группы была обусловлена статистически значимым увеличением доли людей с индивидуальными значениями данного показателя, выходящими за нижнюю границу референтного интервала. При этом доля лиц с уровнем сывороточного IL-10, превышающим верхнюю границу доверительного интервала, в основной группе была сопоставима с таковой в группе сравнения.

Не было выявлено статистически значимых зависимостей показателей, различающихся в основной группе и в группе сравнения, от дозы облучения, рассчитанной на ККМ и накопленной в антенатальном периоде. Обнаруженные в отдаленные сроки после начала хронического низкоинтенсивного облучения изменения уровней IL-2, IL-10 и GM-CSF в сыворотке крови не зависели от дозы облучения ККМ, накопленной обследованными людьми в течение постнатального периода онтогенеза.

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. LEVELS OF SERUM CYTOKINES IN THE STUDY GROUPS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

№ п/п Item No.	Наименование цитокина Cytokine name	Концентрация, пг/мл Concentration, pg/ml	
		Лица, облученные <i>in utero</i> и в раннем постнатальном периоде Persons, who were irradiated <i>in utero</i> and in the early postnatal period n = 61	Необлученные лица Unirradiated persons n = 90
1	IL-1 β	2,64 (2,09-3,63)	2,66 (1,38-5,77)
2	IL-1 α	0,90 (0,05-1,10)	0,43 (0,08-1,16)
3	IL-1(ra)	118,18 (61,61-258,96)	121,18 (101,89-387,57)
4	IL-2	1,37 (0,79-2,86) p = 0,020*	2,70 (1,16-5,17)
5	IL-4	0,71 (0,27-1,18)	0,78 (0,37-3,65)
6	IL-6	1,71 (0,76-3,80)	2,05 (1,02-3,54)
7	IL-8	6,40 (2,58-11,66)	6,39 (1,52-12,95)
8	IL-10	4,53 (2,69-9,66) p = 0,030	7,58 (4,98-13,77)
9	GM-CSF	0,39 (0,17-1,10) p = 0,040	0,86 (0,39-4,66)
10	G-CSF	8,81 (4,66-10,99)	4,45 (2,09-11,93)
11	TNF α	2,47 (1,29-4,07)	2,80 (1,20-4,43)
12	IFN α	5,39 (2,32-7,93)	4,15 (1,86-7,40)
13	IFN γ	15,62 (7,79-21,12)	11,22 (4,08-19,48)

Примечание. * p – доверительная вероятность различий в основной группе относительно группы сравнения.

Note. * p, confidence probability of differences in the main group relative to the comparison group.

В основной группе установлена умеренная обратная зависимость уровня сывороточного IL-10 от возраста на момент обследования (SR = -0,53, p < 0,001). Сывороточные концентрации IL-2 и IL-10 у людей из группы сравнения умеренно положительно коррелировали с возрастом на момент обследования (SR = 0,47, p < 0,001 и SR = 0,42, p < 0,001 соответственно).

В отдаленные сроки после начала облучения не обнаружено статистически значимых зависимостей изменений уровней IL-2, IL-10 и GM-CSF в сыворотке крови в группе лиц, облученных *in utero* и в раннем постнатальном периоде, от пола и этнической принадлежности обследованных.

В более раннем исследовании цитокинового профиля у 38 жителей прибрежных сел реки Течи, хронически облученных *in utero* и в раннем постнатальном периоде, сообщалось об увеличении средних уровней IL-1 α , IFN α и IFN γ в сыворотке крови по сравнению с необлученными

людьми [3]. В настоящей работе была расширена выборка обследованных лиц из основной группы. Статистически значимых различий в концентрациях сывороточных IL-1 α , IFN α и IFN γ у 61 человека из основной группы и 90 человек из группы сравнения выявлено не было. Различия между полученными результатами предыдущего и настоящего исследования обусловлены увеличением количества обследованных лиц в основной группе, использованием непараметрических методов при статистической обработке данных, а также крайне высокой индивидуальной вариабельностью сывороточных концентраций цитокинов.

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия некоторого дисбаланса в цитокиновом профиле у хро-

тически облученных людей, низкоинтенсивное облучение которых началось в период внутриутробного развития и продолжалось постнатально. Дисбаланс выражался в снижении уровней IL-2, IL-10, GM-CSF в сыворотке крови и был компенсирован на уровне целого организма. Описанные изменения не коррелировали с дозой облучения ККМ, накопленной *in utero*, и дозой облучения ККМ, накопленной постнатально, но разнонаправлено коррелировали с отдельными факторами нерадиационной природы (полом,

возрастом на момент обследования, этнической принадлежностью).

Благодарности

Авторы благодарят заведующего отделом Базы данных «Человек» ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России Н.В. Старцева за помощь в формировании исследуемых групп и выражают признательность старшему лаборанту лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России Н.П. Литвиненко за техническое содействие при проведении исследования.

Список литературы / References

1. Аклеев А.А., Блинова Е.А., Котикова А.И. Особенности цитокинового профиля и связи полиморфизмов генов иммунной системы с уровнями сывороточных цитокинов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 3. С. 199-204. [Akleyev A.A., Blinova E.A., Kotikova A.I. Features of the cytokine profile and relationships of polymorphisms of the immune system with levels of serum cytokines in individuals exposed to chronic radiation exposure. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 3, pp. 199-204. (In Russ.)]
2. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки // Радиация и риск, 2018. Т. 27, № 2. С. 76-85. [Akleyev A.A., Dolgushin I.I. Immune status of persons with CRS at later time points. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*, 2018, Vol. 27, no. 2, pp. 76-85. (In Russ.)]
3. Аклеев А.А. Особенности функционального состояния иммунной системы в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению *in utero* // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, № 2. С. 93-96. [Akleyev A.A. Features of the functional state of the immune system in persons subjected to chronic radiation exposure *in utero* in the remote period. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, no. 2, pp. 93-96. (In Russ.)]
4. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2019. Т. 64, № 3. С. 46-53. [Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bougrov N.G., Krestinina L.Yu., Akleyev A.V. Individual dose distribution in cohort of people exposed as a result of radioactive contamination of the Techa River. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*, 2019, Vol. 64, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.)]
5. Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Силкин С.С., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Радиогенный риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у лиц, облученных на Южном Урале в детском возрасте // Радиационная гигиена, 2021. Т. 14, № 1. С. 49-59. [Krestinina L.Yu., Shalaginov S.A., Silkin S.S., Epifanova S.B., Akleyev A.V. Radiogenic risk of solid cancer incidence in persons exposed to radiation in childhood in the Southern Urals. *Radiatsionnaya gigiena = Radiation Hygiene*, 2021, Vol. 14, no. 1, pp. 49-59. (In Russ.)]
6. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 400 с. [Consequences of radioactive contamination of the river Techa. Ed. Akleyev A.V.] Chelyabinsk: Kniga, 2016. 400 p.
7. Рыбкина В.Л., Жунтова Г.В., Азизова Т.В. Компоненты системы комплемента, иммуноглобулины и цитокины у внутриутробно облученных лиц // Иммунология, 2016. Т. 37, № 3. С. 162-169. [Rybkina V.L., Zhuntova G.V., Azizova T.V. Components of the complement system, immunoglobulines and cytokines in prenatally irradiated persons. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 3, pp. 162-169. (In Russ.)]
8. Харюзов Ю.Е., Крестинина Л.Ю., Толстых Е.И., Аклеев А.В. Методология наблюдения и описательный анализ смертности и онкологической заболеваемости в когорте лиц, облучившихся на реке Тече в период внутриутробного развития // Радиация и риск, 2015. Т. 24, № 3. С. 92-104. [Kharyuzov Yu.E., Krestinina L.Yu., Tolstykh E.I., Akleyev A.V. Follow-up methodology and analysis of mortality and cancer incidence in the cohort of people *in utero* exposed to radiation as a result of radioactive contamination of environment and the Techa River. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*, 2015, Vol. 24, no. 3, pp. 92-104. (In Russ.)]
9. Akleyev A., Deltour I., Krestinina L., Sokolnikov M., Tsareva Yu., Tolstykh E., Schüz J. Incidence and mortality of solid cancers in people exposed *in utero* to ionizing radiation: pooled analyses of two cohorts from the Southern Urals, Russia. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 8, e0160372. doi: 10.1371/journal.pone.0160372.
10. Barber R.C., Hardwick R.J., Shanks M.E., Glen C.D., Mughal S.K., Voutounou M., Dubrova Yu.E. The effects of *in utero* irradiation on mutation induction and transgenerational instability in mice. *Mutat. Res.*, 2009, no. 664, pp. 6-12.

11. Krestinina L.Yu., Kharyuzov Yu.E., Epiphanova S.B., Tolstykh E.I., Deltour I., Schüz J., Akleyev A.V. Cancer incidence after *in utero* exposure to ionizing radiation in Techa River residents. *Radiat. Res.*, 2017, Vol. 188, pp. 314-324.
12. Liang L., Zhang Z., Chen S., Ma L., Chen Y., Zhang S., Jia T., Liu Y., Liu Q., Su X., Qin B., Wang Z. Clinical observation of a 16-year-old female exposed to radiation *in utero*: follow-up after the Shanxi Xinzhou radiation accident. *J. Radiol. Prot.*, 2011, Vol. 31, no. 4, pp. 495-498.
13. Preston D.L., Cullings H., Suyama A., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K., Kasagi F., Shore R.E. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed *in utero* or as young children. *J. Natl Cancer Inst.*, 2008, Vol. 100, no. 6, pp. 428-436.
14. Schonfeld S.J., Tsareva Y.V., Preston D.L., Okatenko P.V., Gilbert E.S., Ron E., Sokolnikov M.E., Koshurnikova N.A. Cancer mortality following *in utero* exposure among offspring of female Mayak worker cohort members. *Radiat. Res.*, 2012, Vol. 178, no. 3, pp. 160-165.
15. Wakeford R., Little M.P. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2003, Vol. 79, no. 5, pp. 293-309.

Авторы:

Кодинцева Е.А. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России; доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Аклеев А.А. — д.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России, г. Челябинск, Россия

Authors:

Kodintseva E.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology, Ural Research Center for Radiation Medicine; Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Akleyev A.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University; Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology, Ural Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

Блинова Е.А. — к.б.н., заведующий лабораторией молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России; доцент кафедры радиационной биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Аклеев А.В. — д.м.н., профессор, директор ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России; заведующий кафедрой радиационной биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Blinova E.A., PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular and Cell Radiobiology, Ural Research Center for Radiation Medicine; Associate Professor, Department of Radiation Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Akleyev A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Ural Research Center for Radiation Medicine, Head, Department of Radiation Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 17.05.2021
Принята к печати 17.06.2021

Received 17.05.2021
Accepted 17.06.2021