

Е.А. Кодинцева^{1,2}, А.А. Аклеев³

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск

² Челябинский государственный университет, Челябинск

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Кодинцева, e-mail: kodintseva@urcrm.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Основные факторы риска радиационно-индукционного канцерогенеза
2. Этапы индивидуализированного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска
3. Комплексное медицинское обследование пациента
4. Определение степени риска радиационно-индукционного канцерогенеза
5. Мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике радиационно-индукционных злокачественных новообразований
6. Мониторинг показателей иммунитета у лиц с повышенным риском радиационно-индукционного канцерогенеза

Заключение

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, река Теча, показатели иммунитета, группы повышенного онкологического риска

Для цитирования: Кодинцева Е.А., Аклеев А.А. Индивидуализированный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании оценки иммунологических показателей у хронически облученных людей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 60–64. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

E.A. Kodintseva^{1,2}, A.A. Akleyev³

Individualized Approach to the Formation of High Cancer Risk Groups Based on the Assessment of Immunological Indicators in Chronically Exposed People

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

³ Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

CONTENTS

Introduction

1. Main risk factors of radiation-induced carcinogenesis
2. Stages of an individualized approach to the formation of high-risk groups for cancer
3. Comprehensive medical examination of a patient
4. Determination of risk of radiation-induced carcinogenesis
5. Measures for prevention and (or) early diagnosis of radiation-induced malignant neoplasms
6. Monitoring of immunity indicators in persons at high risk of radiation-induced carcinogenesis

Conclusion

Keywords: chronic radiation exposure, the Techa river, parameters of immunity, high-risk groups for cancer

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. Individualized Approach to the Formation of High Cancer Risk Groups Based on the Assessment of Immunological Indicators in Chronically Exposed People. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):60–64. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

Введение

Вопрос о формировании групп повышенного онкологического риска (ГПОР) среди аварийно облученного населения крайне сложен, многие годы широко обсуждается в научном сообществе [1–3] и является чрезвычайно актуальным в настоящее время. В частности, у жителей Уральского региона, пострадавших в результате производственной деятельности ПО «Маяк» и хронически облученных преимущественно в диапазоне малых и средних доз, по результатам многолетних эпидемиологических исследований установлен избыточный риск развития лейкозов и солидных новообразований [4]. Эпидемиологический подход к оценке рисков развития заболеваний чрезвычайно важен, но не позволяет оценить риск развития радиационно-индуцированной онкопатологии у конкретного пациента.

Охватить углубленным медицинским наблюдением значительные по численности контингенты облученных людей (например, все аварийно пострадавшее население) на сегодняшний день практически невозможно, поэтому реальной альтернативы выделения меньших групп облученных людей с высокой вероятностью развития онкопатологии не существует [5]. Длительный период времени от начала облучения до реализации канцерогенных эффектов, этиологическая многофакторность онкологических заболеваний, объективная сложность оценки индивидуальной радиочувствительности облученных людей, сложности при оценке индивидуальной дозы облучения человека – это лишь часть принципиальных проблем, возникающих при выборе критериев отнесения конкретного пациента, подвергшегося действию ионизирующего излучения, в ГПОР.

Известно, что в основе канцерогенных эффектов у человека, включая радиационно-индуцированные, лежат нарушения в генетическом аппарате клеток, при этом корректное функционирование иммунной системы принципиально для предотвращения злокачественной трансформации клеток и развития онкопатологии. У части облученного населения радиационный фактор может инициировать нарушения в работе защитных систем организма, включая функцию иммунного надзора, и привести к реализации канцерогенеза в отдаленном периоде [6, 7]. Настораживает тот факт, что у практически здоровых хронически облученных преимущественно за счет стронция-90 жителей прибрежных сел реки Течи десятилетиями фиксируются изменения в системе иммунитета, затрагивающие в первую очередь Т-клеточное звено иммунной системы. У людей из данной когорты имеют место: повышение частоты нестабильных хромосомных aberrаций [8] и мутаций в генах Т-клеточного рецептора [9, 10], нарушения клеточного цикла [11], практически не связанные с апоптозом лимфоцитов периферической крови [12], изменения транскрипционной активности отдельных генов, обеспечивающих ответы клеток на облучение [6], провоспалительный профиль цитокинов в сыворотке крови [13, 14]. У людей, проживающих на побережье реки Течи и перенесших хронический лучевой синдром через 65 лет после начала облучения регистрировалось снижение абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов в периферической крови и повышение концентрации ИЛ-4 и ФНО α в сыворотке крови по сравнению с людьми аналогичного возраста и пола, облучёнными в сопоставимых дозах [15], но не имевших ХЛС в анамнезе. Сейчас пожилой возраст обследуемых людей должен рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска в отношении канцерогенных эффектов облучения [6], в том числе за

счет персистентных вялотекущих хронических воспалительных процессов, наблюдаемых при старении организма [16].

Патогенетические аспекты вышеупомянутых изменений в иммунной системе при радиационно-индуцированном канцерогенезе требуют детального изучения, однако отдельные показатели системного иммунитета, изменения которых у хронически облученных людей наблюдаются в течение длительного периода времени, могут быть использованы при формировании ГПОР среди целевых пациентов, что определяет актуальность предлагаемого подхода.

Целью данной работы является описание индивидуализированного подхода к формированию групп повышенного радиационно-опосредованного онкологического риска с использованием методики качественного анализа риска на основании результатов комплексного медицинского обследования, включающего оценку отдельных иммунологических показателей у хронически облученных людей.

1. Основные факторы риска радиационно-индуцированного канцерогенеза

Онкологические заболевания, ассоциированные с воздействием ионизирующего излучения, не имеют характерных признаков, присущих строго этой группе нозологических форм. В связи с этим в перечень факторов риска развития радиационно-индуцированных злокачественных новообразований целесообразно включать общеклинические факторы риска, как специфические (вирусы папилломы человека и гепатита В), так и неспецифические (курение, отсутствие физической активности, ожирение, злоупотребление алкоголем, загрязнение воздуха внутри помещений и загрязнение атмосферного воздуха, воздействия канцерогенных веществ на рабочем месте и канцерогенов внешней среды) [17]. Следует учитывать также такие факторы риска, как наличие хронических воспалительных заболеваний, факультативных и облигатных предраковых заболеваний, иммунодефицитных состояний в анамнезе, возраст на момент обследования старше 45 лет [17]. При этом о риске радиационно-индуцированного онкологического заболевания у пациента может идти речь строго при наличии в анамнезе документально установленного факта радиационного воздействия.

2. Этапы индивидуализированного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска

Индивидуализированный подход к формированию групп повышенного радиационно-опосредованного онкологического риска предназначен для оптимального планирования мероприятий по профилактике и ранней диагностике онкологических заболеваний у хронически облученных в диапазонах малых и средних доз людей [2] и включает следующие этапы [5]:

1. Комплексное медицинское обследование пациента.
2. Определение степени риска развития злокачественных новообразований (ЗНО), опосредованных радиационным воздействием.
3. Мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике радиационно-индуцированных злокачественных новообразований.

3. Комплексное медицинское обследование пациента

Комплексное медицинское обследование пациента может быть выполнено медицинским персоналом УНПЦ

РМ ФМБА России или аналогичным учреждением согласно действующих нормативных документов Минздрава России с целью раннего выявления онкологической патологии с использованием одного из двух общепринятых подходов: а) ранняя диагностика направлена на выявление ЗНО на начальных стадиях; б) скрининг ориентирован на выявление бессимптомно протекающего рака или предраковых состояний у практически здоровых пациентов [17].

На основании результатов комплексного медицинского обследования пациентов классифицируют в отношении риска развития ЗНО по общепринятым медицинским критериям [17]. При этом должна быть установлена конкретная клиническая группа на основании утвержденных федеральных клинических рекомендаций, а при их отсутствии – на основании других утвержденных методических руководств и (или) общепринятой клинической практики. Для пациента без диагностированного на момент обследования ЗНО должно быть сделано заключение о наличии или отсутствии общеклинических факторов риска в отношении онкопатологии.

О риске ЗНО, опосредованного воздействием ионизирующего излучения (ИИ), делают заключение после идентификации статуса облучения пациента (включая, когда это возможно, информацию об индивидуальной поглощенной дозе, накопленной в течение жизни, и период времени (более пяти лет), прошедший от начала воздействия ИИ). Фактором риска радиационно-индуцированной онкопатологии является поглощенная доза облучения 70 мГр и более (НРБ-99/2009).

В случаях, когда факт облучения пациента не подтвержден документально (статус облучения не установлен) или поглощенная доза облучения, накопленная в течение жизни, составляет менее 70 мГр (НРБ-99/2009), следует говорить об отсутствии риска развития ЗНО, опосредованного воздействием ИИ. При этом нельзя однозначно утверждать, что повышенный риск развития онкопатологии у данного пациента отсутствует. Такие пациенты подлежат обследованию согласно правилам диспансерного наблюдения по третьей или иной клинической группе. Решение об отнесении пациента к конкретной клинической группе принимает лечащий врач.

4. Определение степени риска радиационно-индуцированного канцерогенеза

Для пациента с поглощенной дозой облучения 70 мГр и более, отнесенного на предыдущем этапе в ГПОР, следует определить категорию риска развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия.

Показатели иммунитета, которые могут быть использованы в качестве наиболее информативных для формирования групп повышенного онкориска у человека в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия с преимущественным поражением красного костного мозга, выбраны на основании результатов многолетних иммунологических исследований, выполненных в ФБУН УНПЦ РМ ФМБА России в ходе медицинского наблюдения за хронически облученными жителями прибрежных сел реки Течи [13–15]. С целью выявления среди обследуемых людей пациентов с повышенным риском развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия важно учитывать результаты лабораторных исследований методами проточной цитометрии (определение количества Т-хелперов) [18] и твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест», РФ (анализ концентраций цитокинов) следующих показателей системного иммунитета:

- абсолютное количество CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови (диапазон референсных значений [19]: $0,576\text{--}1,336 \times 10^9$ клеток/л),
- относительное количество CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови (диапазон референсных значений [19]: 35–55 %),
- сывороточная концентрация ИЛ-2 (диапазон референсных значений: 0–10 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИЛ-4 (диапазон референсных значений: 0–13 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИЛ-6 (диапазон референсных значений: 0–40 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИЛ-8 (диапазон референсных значений: 0–30 пг/мл),
- сывороточная концентрация ФНО α (диапазон референсных значений: 0–5,9 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИФН γ (диапазон референсных значений: 0–25 пг/мл).

Диапазоны референсных значений концентраций цитокинов в сыворотке крови человека указаны согласно инструкций производителя (АО «Вектор-Бест», РФ) тест-систем для выполнения ИФА.

Отклонение одного и более из перечисленных выше показателей от референсных значений, а именно:

- снижение абсолютного или относительного содержания CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови,
- повышение сывороточной концентрации любого из цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ , является фактором риска, подлежащим учету при определении степени риска развития опосредованного ионизирующим излучением ЗНО у хронически облученных пациентов.

На основании критического анализа данных, полученных при медицинском осмотре, и медицинской интерпретации результатов лабораторного анализа показателей иммунитета врач может определить степень риска развития опосредованного действием ИИ злокачественного новообразования у конкретного пациента, используя матрицу качественного анализа риска, представленную в табл. 1.

5. Мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике радиационно-индуцированных злокачественных новообразований

В процессе формирования групп риска развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия врач имеет возможность спланировать мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике онкологических заболеваний индивидуально для каждого пациента, включенного в ГПОР.

Масштаб мероприятий, направленных на профилактику и (или) раннюю диагностику радиационно-индуцированного ЗНО, будет определяться клиническим состоянием пациента и степенью риска развития онкопатологии.

При составлении медицинских рекомендаций врач сопоставляет результаты комплексного медицинского обследования пациента и степень риска развития радиационно-индуцированного ЗНО, определенную для конкретного пациента, с перечнем мероприятий, рекомендованных для профилактики и (или) ранней диагностики ЗНО и изложенных ниже.

Мероприятия, рекомендованные для профилактики и (или) ранней диагностики радиационно-индуцированных ЗНО у пациентов без установленного риска развития онкопатологии включают неспецифическую общую профилактику.

Таблица 1

Матрица определения степени риска развития радиационно-индуцированных ЗНО у пациента
Matrix for determining the risk of radiation-mediated malignant neoplasms in patients

Фактор риска	Степень риска развития ЗНО, опосредованного радиацией			
	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
Поглощенная доза: 70 мГр и выше	+	+	+	+
Диагностированный иммунодефицит	+ / -	+ / -	+	+
Отклонение от референсных значений одного или более рекомендованных показателей клеточного компонента адаптивного иммунитета	+ / -	+ / -	+	+
Плохой статус и другие факторы риска за исключением радиации	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
Профессиональные вредности за исключением радиации	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
Возраст на момент облучения: 45 лет или старше	-	+	+	+
Хронические воспалительные поражения	-	+ / -	+	+
Диагностированные возможные предраковые состояния	-	-	+ / -	+ / -
Диагностированные облигатные предраковые состояния	-	-	-	+

Примечания:

1. «+» – фактор риска есть
2. «-» – фактора риска нет
3. «+ / -» – фактор риска есть или нет

Для пациентов с низкой степенью риска может быть рекомендовано проведение обязательных медицинских осмотров, а также неспецифические и специфические (вакцинопрофилактика отдельных нозологических форм ЗНО) профилактические процедуры.

Рекомендуемые для пациентов со средней степенью риска мероприятия должны включать: проведение обязательных медицинских осмотров, неспецифические и специфические (вакцинопрофилактика в отношении вируса папилломы человека и вируса гепатита В) профилактические процедуры, решение вопроса о необходимости диспансеризации, мониторинг показателей иммунитета.

Рекомендации для пациентов из ГПОР с высокой и очень высокой степенью риска принципиально не различаются. К ним относятся: внеочередные периодические медицинские осмотры, обязательные медицинские осмотры, неспецифические и специфические профилактические мероприятия, диспансеризация, мониторинг показателей иммунитета, лабораторные и инструментальные исследования по медицинским показаниям, иммунокоррекция при наличии медицинских показаний, терапия фоновых и предраковых заболеваний или контроль состояния здоровья пациента в динамике.

6. Мониторинг показателей иммунитета у лиц с повышенным риском радиационно-индуцированного канцерогенеза

Исследование сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ , абсолютного и относительного количества CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови целесообразно проводить у хронически облученных пациентов с периодичностью не реже одного раза в год. Для людей из ГПОР с накопленной в течение жизни поглощенной дозой облучения 70 мГр и более ежегодные исследования перечисленных показателей иммунитета должны быть обязательными.

Для пациентов с повышенным риском развития радиационно-индуцированных ЗНО и диагностированными иммунодефицитными состояниями и (или) предраковыми заболеваниями рекомендован медицинский осмотр, включающий исследование расширенного перечня иммунологических показателей и консультацию врача-иммунолога, с периодичностью, предусмотренной действующей медицинской нормативной документацией по конкретным нозологическим формам с учетом клинической группы пациента, но не реже одного раза в год.

Результаты медицинского обследования хронически облученных пациентов в динамике, включая информацию об исходах заболеваний, целесообразно документировать и сохранять в форматах, пригодных для дальнейшего использования в медицинских и научных целях.

Заключение

Целесообразность мероприятий, направленных на профилактику и раннюю терапию ЗНО, не вызывает сомнений и является принципиально важной для медицинской, экономической, социальной сфер социума. Онкологические заболевания, диагностированные на ранней стадии, чаще поддаются эффективному лечению, что повышает показатели выживаемости пациентов, позволяет увеличить период трудоспособности человека, сокращает затраты на лечение и меры социальной поддержки пациента [17].

В настоящей работе, основанной на результатах многолетних иммунологических обследований пострадавшего в результате аварийных ситуаций на ПО «Маяк» сельского населения побережья реки Течи, обозначены основные факторы риска развития радиационно-индуцированной онкологии, сформулирован комплексный подход к оценке опосредованного ИИ риска развития ЗНО у конкретного пациента с учетом изменений ключевых показателей иммунитета и его основные этапы, изложены принципы организации мониторинга показателей иммунитета у лиц с повышенным риском ЗНО, опосредованных действием ионизирующего излучения.

На основе индивидуализированного подхода к оценке риска радиационно-индуцированной онкологии планируется разработка методических рекомендаций, предназначенных для врачей научно-практических учреждений ФМБА России, осуществляющих медицинское обеспечение населения, подвергшегося низкоинтенсивному радиационному воздействию в диапазоне низких и средних доз. Настоящий подход может применяться при медицинских обследованиях населения, подвергшегося радиационному воздействию, в отдаленные сроки (более пяти лет) после начала облучения с целью формирования групп лиц с повышенным риском развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия; для наблюдения в динамике за состоянием здоровья пациентов из ГПР развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия; для дополнительного обследования с целью диагностики и (или) контроля эффективности лечения иммунодефицитных состояний и (или) предраковых заболеваний у пациентов с повышенным риском развития онкологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Аклеев А.В. Группы повышенного риска в отношении отдаленных последствий облучения населения // Радиация и риск. 1997. № 10. С. 128–135.
- Принципы формирования групп повышенного онкологического риска среди населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию: Методические рекомендации / Под ред: Аклеева А.В., Силкиной Л.А., Пашкова Л.А., Киселева М.Ф. Челябинск: УНПЦ РМ, 2006. 10 с.
- Блинова Е.А., Веремеева Г.А. Применение генетических и цитогенетических маркеров для формирования групп повышенного онкологического риска при радиационном облучении // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7. С. 88–90.
- Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д. и др. Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 1. С. 100–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
- Бушманов А.Ю., Кретов А.С., Касымова О.А. и др. Формирование групп риска развития профессиональных заболеваний в ходе предварительных и периодических медицинских осмотров для проведения восстановительных мероприятий // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т.10, № 4. С. 754–758.
- Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза у жителей прибрежных сел реки Течи // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аклеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. С. 166–194. DOI: 10.7868/S0869803117020060.
- Sources, effects and risks of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. VII. Scientific Annex C. New York: United Nations, 2021. 244 p.
- Аклеев А.А., Возилова А.В. Функциональное состояние иммунной системы у облученных лиц, имеющих повышенный уровень хромосомных aberrаций // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11, № 3. С. 359–360.
- Akleyev A.A., Blinova E.A., Dolgushin I.I. Immunological Status Of Chronically Exposed Persons with Increased Level of TCR Mutations // Radiation and Environmental Biophysics. 2019. V.58, No. 1. P. 81–88. DOI: 10.1007/s00411-018-0766-1.
- Kotikova A.I., Blinova E.A., Akleyev A.A. Association between Immune System's Genes Polymorphisms and Immunity Parameters in Persons Exposed to Chronic Radiation Exposure // Health Physics. 2018. V.115, No. S1. P. S47.
- Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 1. С. 52–61. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61.
- Блинова Е.А., Аклеев А.А. Анализ показателей апоптотической гибели лимфоцитов у хронически облученных лиц // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11, № 2. С. 107–109.
- Кодинцева Е.А., Аклеев А.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. 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., Аклеев А.А., Блинова Е.А. Цитокиновый профиль лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения // Радиационная биология. Радиэкология. 2021. Т.61, № 5. С. 506–514. DOI: 10.31857/S0869803121050076.
- Аклеев А.А., Долгушкин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки // Радиация и риск. 2018. Т.27, № 2. С. 7666–7685. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85.
- Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span // Annals of the New York Academy of Sciences. 2013. V.1290, No. 1. P. 67–73.
- Руководство по ранней диагностике рака. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зуровчак А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточного цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8, № 4. С. 974–992.
- Хайдуков С.В., Зуровчак А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Медицинская иммунология. 2007. Т.9, № 4-5. С. 373–378.

REFERENCES

- Akleyev AV. Population groups with high-risk of late radiation effects. Radiation and Risk. 1997;10:128–135 (In Russ.).
- Principles of Formation of Groups of Increased Cancer Risk among the Population Exposed to Chronic Radiation Exposure: Methodological Recommendations. Ed. Akleyev A.V., Silkin S.S., Akleyev A.V., Dolgushin I.I., Kisselyov M.F. Chelyabinsk Publ., 2006. 10 p. (In Russ.).
- Blinova E.A., Veremeyeva G.A. The Use of Genetic and Cytogenetic Markers for the Formation of Groups of Increased Oncological Risk in Radiation Exposure. Bulletin of Chelyabinsk State University. Biology. 2013;7:2:88–90 (In Russ.).
- Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Epifanova S.B., Akleyev A.V. Risk of Death from Solid Cancer among Residents of the Techa River-side and the East Urals Radioactive Trace Areas Exposed to Radiation: Comparative Analysis. Radiation and Risk. 2017;26:1:100–114 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
- Bushmanov A.Yu., Kretov A.S., Kasymova O.A., et al. The Formation of Risk Groups for Development of Occupational Diseases During the Pre-Employment and Periodic Medical Examinations to Conduct Recreational Activities. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014;10;4:754–758 (In Russ.).
- Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A. Status of Hematopoiesis in Residents of the Techa River-side Villages. Consequences of Radioactive Contamination of the Techa river. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk Publ., 2016. P. 166–194 (In Russ.). DOI: 10.7868/S0869803117020060.
- Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. VII. Scientific Annex C. New York, United Nations. 2021. 244 p.
- Akleyev A.A., Vozilova A.V. The Functional State of the Immune System In Irradiated Persons with Increased Levels of Chromosomal Aberrations. Russian Journal of Immunology. 2017;11;3:359–360. (In Russ.).
- Akleyev A.A., Blinova E.A., Dolgushin I.I. Immunological Status of Chronically Exposed Persons with Increased Level of TCR Mutations. Radiation and Environmental Biophysics. 2019;58;1:81–88. DOI: 10.1007/s00411-018-0766-1.
- Kotikova A.I., Blinova E.A., Akleyev A.A. Association between Immune System's Genes Polymorphisms and Immunity Parameters in Persons Exposed to Chronic Radiation Exposure. Health Physics. 2018;115:S1:S47.
- Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Degteva M.O., Akleyev A.V. Risk Analysis of the Mortality from the Diseases of the Circulatory System in the Ural Cohort of Emergency-Irradiated Population for the Years 1950–2015. Radiation Hygiene. 2019;12;1:52–61 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61.
- Blinova E.A., Akleyev A.A. Analysis of the Apoptotic Death Indicators of Lymphocytes among the Persons Exposed to Chronic Irradiation. Russian Journal of Immunology. 2017;11;2:107–109. (In Russ.).
- Kodintseva E.A., Akleyev A.A., Blinova E.A., Akleyev A.V. Cytokine Profile in the Subjects after Long-Term *in Utero* and Postnatal Exposure to Chronic Irradiation. Russian Journal of Immunology. 2021;24;2:275–282 (In Russ.). DOI: 10.46235/1028-7221-1005-CPI.
- Kodintseva E.A., Akleyev A.A., Blinova E.A. The Cytokine Profile of Chronically Irradiated People in Long Terms after the Beginning of Irradiation. Radiacionnaja Biologija. Radioekologija. 2021;61;5:506–514 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869803121050076.
- Akleyev A.A., Dolgushin I.I. Immune Status of Persons with CRS at Later Time Points. Radiation and Risk. 2018;27;2:7666–7685 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85.
- Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span. Annals of the New York Academy of Sciences. 2013;1290, No. 1. P. 67–73.
- Guide to Cancer Early Diagnosis. Geneva, World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Khaydukov S.V., Baydun L.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A. The Standardised Technique: «Study Subpopulations of Peripheral Blood Lymphocytes by Using Flow Cytometry». Russian Journal of Immunology. 2014;8;4:974–992 (In Russ.).
- Khaydukov S.V., Zurochka A.V. Flow Cytometry as a Modern Analytical Tool in Biology and Medicine. Medical Immunology. 2007;9;4-5:373–378 (In Russ.).

Благодарности. Авторы благодарят заведующего отделом Базы данных «Человек» Н. В. Старцева.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Состояние клеточного иммунитета человека в период реализации отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Acknowledgments. The authors would like to thank N. V. Startsev, Head of the Department of the Database “Man”.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This study was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia: “The state of human cellular immunity in the period of the development of late effects of chronic radiation exposure”.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.