

ПУЛ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

А. И. Котикова^{1,2} ✉, Е. А. Блинова^{1,2}, А. В. Аклев^{1,2}

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

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергавшихся хроническому радиационному воздействию, отмечают изменения клеточного состава периферической крови в отдаленном периоде, что может быть следствием структурных и функциональных нарушений в пуле гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и клеток-предшественников. Целью работы было оценить количественные характеристики пула CD34⁺-клеток периферической крови у хронически облученных лиц в отдаленном периоде. Через 60 лет после начала облучения обследовано 153 человека, которых разделили на четыре группы: лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития (средняя поглощенная постнатальная доза составила 570 мГр); лиц, облученных только постнатально (средняя поглощенная постнатальная доза составила 790 мГр), а также две группы сравнения, в которых поглощенные постнатальные дозы облучения красного костного мозга (ККМ) не превышали 70 мГр. Оценку абсолютного и относительного количества CD34⁺-клеток в периферической крови у хронически облученных лиц проводили методом проточной цитометрии. В группе лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития, не выявлено изменение количества CD34⁺-клеток относительно группы сравнения, возрастная зависимость также не зарегистрирована. При этом отмечено значимое снижение абсолютного количества ГСК и клеток-предшественников с увеличением дозы облучения ККМ. В группе лиц, облученных только постнатально, обнаружено значимое увеличение показателей CD34⁺-клеток периферической крови относительно группы сравнения (для абсолютного количества $p = 0,004$; для относительного — $p = 0,009$), отмечено дозозависимое увеличение ГСК и клеток-предшественников в периферической крови (для абсолютного количества $p = 0,02$; для относительного — $p = 0,03$), при этом зарегистрировано снижение данного типа клеток с возрастом (для абсолютного количества $p = 0,02$, для относительного — $p = 0,04$).

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, хроническое облучение, отдаленные эффекты, периферическая кровь, проточная цитометрия

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания «Состояние клеточного иммунитета человека в период реализации отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия» (код 27.002.20.800).

Вклад авторов: А. И. Котикова — постановка методики, лабораторные исследования, статистическая обработка, написание текста статьи; Е. А. Блинова — постановка методики, написание текста статьи; А. В. Аклев — концепция исследования, научное руководство.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России (протокол № 3 от 20 июля 2021 г.). Добровольное информированное согласие было получено от всех участников исследований, проводимых на базе лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России.

✉ **Для корреспонденции:** Алиса Игоревна Котикова
ул. Воровского, д. 68, корп. А, г. Челябинск, Россия, 454141; kotikovaalisa@gmail.com

Статья получена: 21.07.2021 **Статья принята к печати:** 10.08.2021 **Опубликована онлайн:** 03.09.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.023

PERIPHERAL BLOOD HEMATOPOIETIC STEM CELL POOL IN INDIVIDUALS CHRONICALLY EXPOSED TO RADIATION OVER A LONG-TERM PERIOD

Kotikova AI^{1,2} ✉, Blinova EA^{1,2}, Akleyev AV^{1,2}

¹ Ural Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Changes in the peripheral blood cellular composition were observed in the long term period in the residents of the Techa riverside villages chronically exposed to radiation, which may be the consequence of structural and functional disorders in the pool of hematopoietic stem cells (HSC) and progenitor cells. Therefore, the study was aimed to quantify peripheral blood CD34⁺ cell pool in individuals chronically exposed to radiation over a long-term period. Sixty years after the onset of exposure, a total of 153 individuals were examined, who were divided into four groups: individuals exposed *in utero* and postnatally (the average postnatal absorbed dose was 570 mGy); individuals exposed only postnatally (the average postnatal absorbed dose was 790 mGy), and two comparison groups, in which the average postnatal absorbed dose to red bone marrow did not exceed 70 mGy. Absolute and relative peripheral blood CD34⁺ cell counts in chronically exposed individuals were assessed by flow cytometry. No changes in CD34⁺ cell counts compared to comparison group were revealed in the group of individuals exposed *in utero* and postnatally; no age-related changes were registered as well. However, a significant decline in absolute HSC and progenitor cell counts with increased absorbed dose to red bone marrow was observed. In the group of individuals exposed only postnatally, there was a significant increase in peripheral blood CD34⁺ cell counts compared to comparison group ($p = 0.004$ for absolute cell count; $p = 0.009$ for relative cell count), dose-dependent increase in peripheral blood HSC and precursor cell counts ($p = 0.02$ for absolute cell count; $p = 0.03$ for relative cell count), along with age-related decline in these cells' counts ($p = 0.02$ for absolute cell count; $p = 0.04$ for relative cell count).

Keywords: hematopoietic stem cells, chronic exposure, late effects, peripheral blood, flow cytometry

Funding: the study was carried out within the framework of the State assignment "Human Cell-Mediated Immunity During Realization of Chronic Radiation Exposure Late Effects" (code 27.002.20.800).

Author contribution: Kotikova AI — method design, laboratory tests, statistical analysis, manuscript writing; Blinova EA — method design, manuscript writing; Akleyev AV — study concept, scientific management.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Urals Research Center for Radiation Medicine (protocol № 3 dated July 20, 2021). All the subjects enrolled in the studies conducted by Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology of Urals Research Center for Radiation Medicine submitted the informed consent.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alisa I. Kotikova
Vorovskogo, 68, corp. A, Chelyabinsk, Russia, 454141; kotikovaalisa@gmail.com

Received: 21.07.2021 **Accepted:** 10.08.2021 **Published online:** 03.09.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.023

Более 60 лет назад жители сел, расположенных по берегам р. Течи, подвергались хроническому радиационному воздействию вследствие сброса жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк». Особенностью указанного воздействия было неравномерное распределение дозы облучения по организму. Наибольшие дозы облучения пришлось на красный костный мозг (ККМ) за счет накопления остеотропного ^{90}Sr в костной ткани [1]. В результате наблюдалось стабильное снижение показателей тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови облученных лиц в ранние сроки при мощности дозы более 0,3–0,5 Гр/год [2].

В настоящее время отмечают восстановление большинства пулов иммунокомпетентных клеток [3], но при этом регистрируют провоспалительный сдвиг в системе цитокинов и устойчивое снижение количества нейтрофилов на фоне нормальных значений КСФ-Г (гранулоцитарные колониестимулирующие факторы) и КСФ-ГМ (гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы) [3, 4]. Причиной наблюдаемых спустя длительное время иммунологических эффектов могут быть структурные и функциональные нарушения пула гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и клеток-предшественников вследствие длительного радиационного воздействия как на ГСК, так и клетки микроокружения.

Целью работы было оценить количественные характеристики пула CD34⁺-клеток периферической крови у хронически облученных лиц в отдаленном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 153 пациента клинического отделения Уральского научно-практического центра радиационной медицины. Критерии включения в исследование: проживание в одном из сел, расположенных

по берегам р. Течи, в 1950–1960 гг.; наличие рассчитанных индивидуальных накопленных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов [5]; отсутствие диагностического или терапевтического облучения в течение 6 месяцев до начала исследования; отсутствие в анамнезе онкологических, аутоиммунных, острых или хронических (период обострения) воспалительных заболеваний в течение 6 месяцев до начала исследования; отсутствие приема гормональных, антибиотических, цитостатических препаратов в течение 6 месяцев до начала исследования. Критерии исключения: несоответствие какому-либо из перечисленных выше критериев.

Все исследуемые лица были разделены на несколько групп: лица, рожденные в период с 1950 по 1960 г., лица, подвергшиеся облучению в период внутриутробного и постнатального развития, группа сравнения 1; лица, рожденные до 1949 г. включительно, подвергшиеся облучению только в период постнатального развития, группа сравнения 2. Группы сравнения составили пациенты, проживающие в схожих с облученными лицами экономических и социальных условиях, у которых поглощенная постнатальная доза облучения ККМ не превышала 70 мГр [6]. Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Лица, облученные в период внутриутробного и постнатального развития, были значительно старше лиц из группы сравнения 1 ($p < 0,001$). При этом стоит отметить, что обе группы находились в одном возрастном диапазоне (табл. 1). Значимых различий по этнической принадлежности и полу обнаружено не было (табл. 1).

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и клетки-предшественники, несущие на своей поверхности рецептор CD34, преимущественно сосредоточены в костном мозге, однако небольшую часть таких клеток (около 10% от всех ГСК организма человека) также обнаруживают

Таблица 1. Характеристика исследуемых лиц

Признак		Лица, рожденные с 1950 по 1960 г.		Лица, рожденные до 1949 г. включительно	
		Группа сравнения 1 $n = 60$	Лица, облученные в период внутриутробного и постнатального развития $n = 27$	Группа сравнения 2 $n = 19$	Лица, облученные только в период постнатального развития $n = 47$
Этническая принадлежность, % (n)	Славяне	62 (37)	52 (14)	32 (6)	45 (21)
	Тюрки	38 (23)	48 (13) $p^{***} = 0,5$	68 (13)	55 (26) $p^{***} = 0,5$
Пол, % (n)	Мужчины	40 (24)	30 (8)	37 (7)	21 (10)
	Женщины	60 (36)	70 (19) $p^{****} = 0,5$	63 (12)	79 (37) $p^{****} = 0,5$
Средний возраст, лет, $M \pm SE^{**}$ (min–max)		63,71 \pm 0,35 (60–69)	68,07 \pm 0,25 (66–71) $p^{*****} < 0,001$	77,05 \pm 1,06 (70–87)	74,72 \pm 0,58 (70–84) $p^{*****} = 0,06$
Поглощенная постнатальная доза облучения ККМ, мГр, $M \pm SE$ (min–max)		20 \pm 2 (0–68)	570 \pm 90 (80–1720)	10 \pm 4 (0,4–50)	790 \pm 90 (80–2930)
Поглощенная постнатальная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр, $M \pm SE$ (min–max)		0,9 \pm 0,2 (0–8)	80 \pm 20 (2–430)	8 \pm 2 (0,08–30)	110 \pm 10 (8–370)
Поглощенная внутриутробная доза облучения ККМ, мГр, $M \pm SE$ (min–max)		8 \pm 2 (0,2–3)	70 \pm 20 (0–360)	–	–
Поглощенная внутриутробная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр, $M \pm SE$ (min–max)		0,9 \pm 0,2 (0–8)	10 \pm 7 (0–170)	–	–

Примечание: * n — количество обследованных лиц; ** $M \pm SE$ — среднее \pm ошибка среднего; *** — уровень значимости межгрупповых различий по этнической принадлежности; **** — уровень значимости межгрупповых различий по половому признаку; ***** — уровень значимости межгрупповых различий по возрастному признаку.

Таблица 2. Содержание CD34⁺-клеток в периферической крови исследуемых лиц

Показатель		Абсолютное количество CD34 ⁺ -клеток, кл/мкл	Относительное количество CD34 ⁺ -клеток, %
Me (25%–75%)	Группа сравнения 1, <i>n</i> = 60	37,00 (24–64)	0,04 (0,03–0,07)
	Лица, облученные в период внутриутробного и постнатального развития, <i>n</i> = 27	31,00 (22–61) <i>p</i> ₁ = 0,32	0,04 (0,03–0,06) <i>p</i> ₂ = 0,67
	Группа сравнения 2, <i>n</i> = 19	20,00 (15–28)	0,03 (0,02–0,04)
	Лица, облученные только в период постнатального развития, <i>n</i> = 47	36,00 (20–50) <i>p</i> ₃ = 0,004	0,04 (0,03–0,07) <i>p</i> ₄ = 0,009

Примечание: Me — медиана; *p*₁ — уровень значимости различий абсолютных показателей CD34⁺-клеток в группах лиц, рожденных с 1950 по 1960 г.; *p*₂ — уровень значимости различий относительных показателей CD34⁺-клеток в группах лиц, рожденных с 1950 по 1960 г.; *p*₃ — уровень значимости различий абсолютных показателей CD34⁺-клеток в группах лиц, рожденных до 1949 г. включительно; *p*₄ — уровень значимости различий относительных показателей CD34⁺-клеток в группах лиц, рожденных до 1949 г. включительно.

в периферической крови здоровых взрослых людей [7, 8]. Для исследования количественных показателей CD34⁺-клеток и иммунокомпетентных клеток у пациентов проводили взятие венозной крови из локтевой вены в объеме 9 мл натоцак в вакуумную пробирку с K3-EDTA (Greiner Bio-One; Австрия). Определение количественных показателей CD34⁺-клеток в периферической крови исследуемых лиц проводили методом проточной цитометрии с использованием коммерческого набора StemKit Reagents (Beckman Coulter; Франция) на проточном цитометре Epics (Beckman Coulter; США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку данных проводили в программе SigmaPlot (Systat Software Inc; США). Для сравнения показателей CD34⁺-клеток в периферической крови пациентов исследуемых групп использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при *p* < 0,05. Определение зависимости содержания CD34⁺-клеток в периферической крови от поглощенных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов и возраста проводили с применением непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена, корреляционные связи считали значимыми при *p* < 0,05. Качественную характеристику корреляционной связи давали на основании коэффициента корреляции, оцененного по шкале Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в период внутриутробного и постнатального развития, не были выявлены значимые изменения абсолютного и относительного количества CD34⁺-клеток периферической крови относительно группы сравнения 1 (*p* = 0,32 и *p* = 0,67 соответственно). При этом в группе лиц, облученных только постнатально, было отмечено значимое увеличение количественных показателей CD34⁺-клеток в периферической крови относительно лиц из группы сравнения 2 (табл. 2) (уровень значимости для различий абсолютного количества CD34⁺-клеток *p* = 0,004, а для различий относительного количества CD34⁺-клеток — *p* = 0,009).

Для группы лиц, рожденных с 1950 по 1960 г., было показано слабое значимое снижение абсолютного количества CD34⁺-клеток в зависимости от поглощенной постнатальной дозы облучения ККМ (*r* = –0,24; *p* = 0,03).

Кроме того в этой группе было обнаружено слабое значимое снижение как абсолютного (*r* = –0,26; *p* = 0,02), так и относительного (*r* = –0,23; *p* = 0,03) количества CD34⁺-клеток в периферической крови в зависимости от поглощенной постнатальной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов. Не обнаружены значимые зависимости исследуемых показателей от доз облучения, полученных в период внутриутробного развития (уровень значимости для поглощенной внутриутробной дозы облучения ККМ и абсолютного количества CD34⁺-клеток уровень значимости *p* = 0,94, для относительного количества — *p* = 0,98; для поглощенной внутриутробной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов и абсолютного количества CD34⁺-клеток *p* = 0,48, для относительного количества — *p* = 0,74). При проведении регрессионного анализа не было выявлено статистически значимых дозовых зависимостей для показателей CD34⁺-клеток в периферической крови лиц, рожденных с 1950 по 1960 г.

В группе лиц, рожденных до 1949 г. включительно, корреляционный анализ дозовой зависимости показателей количества CD34⁺-клеток в периферической крови показал слабое статистически значимое увеличение как абсолютного (*r* = 0,29; *p* = 0,02), так и относительного (*r* = 0,26; *p* = 0,03) количества CD34⁺-клеток в зависимости от поглощенной постнатальной дозы облучения ККМ. Статистически значимых корреляций показателей CD34⁺-клеток и поглощенной постнатальной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов обнаружено не было (уровень значимости для абсолютного количества ГСК и клеток-предшественников *p* = 0,14, для относительного количества — *p* = 0,19). Регрессионный анализ не выявил статистически значимых зависимостей количества CD34⁺-клеток от поглощенных постнатальных доз облучения ККМ, а также тимуса и периферических лимфоидных органов.

Чтобы отследить зависимость содержания CD34⁺-клеток от возраста, было принято решение объединить группу сравнения 1 (рожденные с 1950 по 1960 г.) с группой сравнения 2 (рожденные до 1949 г. включительно) для проведения корреляционного анализа. Для объединенной группы сравнения было показано умеренное значимое снижение абсолютного (*r* = –0,58; *p* < 0,001) и относительного (*r* = –0,44; *p* < 0,001) количества CD34⁺-клеток в периферической крови с возрастом. Зависимость количества ГСК и клеток-предшественников

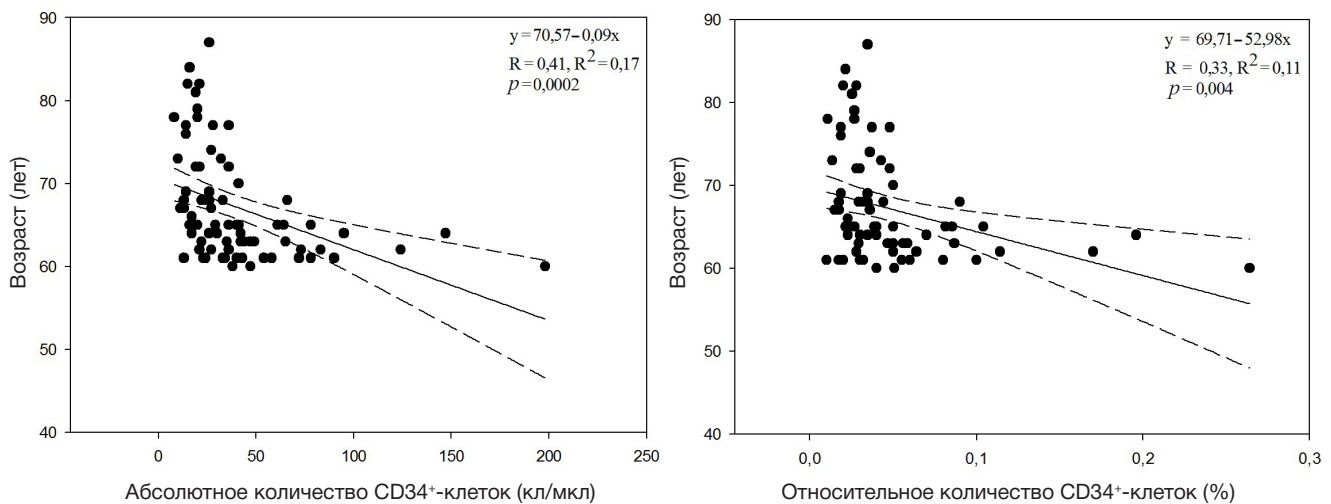


Рис. Зависимость показателей CD34⁺-клеток в периферической крови лиц из объединенной группы сравнения от возраста

в крови лиц из объединенной группы сравнения от возраста исследовали с применением регрессионного анализа. Результаты регрессионного анализа зависимости абсолютного и относительного количества CD34⁺-клеток периферической крови от возраста лиц из объединенной группы сравнения представлены на рис.

В группе лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития, на момент исследования не было отмечено статистически значимой корреляционной зависимости показателей абсолютного ($p = 0,14$) и относительного ($p = 0,36$) количества CD34⁺-клеток в периферической крови от возраста.

В группе лиц, облученных только в постнатальном периоде, было выявлено статистически значимое снижение количества CD34⁺-клеток в периферической крови с возрастом на момент исследования (уровень значимости для абсолютного количества $p = 0,02$ ($r = -0,33$), для относительного количества — $p = 0,04$ ($r = -0,29$)). Проведенный регрессионный анализ не выявил значимой зависимости количества ГСК и клеток-предшественников в периферической крови лиц, облученных только в постнатальном периоде, от возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время надежные данные о состоянии пула ГСК в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия отсутствуют. Однако имеются данные, полученные в результате экспериментов на мышах, которые показывают следующие отдаленные эффекты радиационного воздействия: стойкие фенотипические изменения в популяции ГСК красного костного мозга [10], повышение уровня апоптоза ГСК, а также накопление повреждений ДНК гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников [10–12]. Наблюдаемые эффекты предположительно являются результатом асимметричного деления ГСК в костном мозге, при котором одна из двух дочерних клеток остается стволовой и сохраняет в себе возникающие вследствие радиационного воздействия на материнскую клетку нарушения генома, и эффекта свидетеля, зарегистрированного в эксперименте по трансплантации облученных и необлученных ГСК мыши [12]. Результатом всех перечисленных выше долгосрочных проявлений радиационного воздействия может стать функциональная несостоятельность ГСК и клеток-предшественников в отдаленном периоде.

В работе представлены предварительные результаты исследования пула ГСК и клеток-предшественников периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения. Исследование количества CD34⁺-клеток в периферической крови хронически облученных лиц проводили на фоне инволюционных изменений спустя 60 лет после начала облучения. Ранее при исследовании в отдаленные сроки у жителей прибрежных сел реки Течи был отмечен высокий уровень нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови, который нельзя объяснить текущими дозами облучения [13].

Выявленное в ходе проведенного исследования дозозависимое снижение количества CD34⁺-клеток в периферической крови лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития, может быть вызвано радиационно-индуцированным повреждением пула ГСК именно в период эмбрионального развития, наиболее чувствительный к воздействию ионизирующего облучения [14]. При этом отсутствие возрастных изменений содержания ГСК и клеток-предшественников в периферической крови указанной группы исследования можно объяснить тем, что возрастной диапазон группы лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития, был недостаточным (всего пять лет) для обнаружения зависимости. Следует отметить, что в группе лиц, облученных только в постнатальном периоде, обнаружена отрицательная зависимость количества CD34⁺-клеток от возраста обследованных лиц. Обнаруженное в группе лиц, облученных только постнатально, снижение количества CD34⁺-клеток с возрастом не противоречит данным литературы, в которой описано уменьшение количества CD34⁺-клеток с возрастом у жителей прибрежных сел реки Течи, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы [7, 9, 15].

Пожилый возраст облученных лиц создает определенную нагрузку для организма. Так, например, показано изменение метаболизма ГСК и клеток-предшественников с возрастом [16], ведущее к ухудшению адаптационных способностей клеток. Подобные инволюционные процессы на фоне хронического облучения позволяют регистрировать эффекты дефицита пула ГСК и клеток-предшественников в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия.

Кроме того, в группе лиц, облученных только в постнатальном периоде, наблюдаются положительная

корреляция количества ГСК и клеток-предшественников с поглощенной постнатальной дозой облучения ККМ и увеличение этих показателей относительно группы сравнения 2. При этом у лиц, облученных только в постнатальном периоде онтогенеза, даже спустя 60 и более лет после начала хронического радиационного воздействия регистрируют изменения клеточного состава периферической крови, а именно пониженное содержание нейтрофилов и лимфоцитов [3]. Таким образом, полученные нами данные могут отражать активацию компенсаторных механизмов, обеспечивающих постоянную пролиферацию ГСК и клеток-предшественников в ответ на описанные выше изменения.

Полученные данные о дозовых зависимостях содержания CD34⁺-клеток в периферической крови хронически облученных лиц отличаются от ранее опубликованных данных [16], не выявивших связанных с дозой облучения изменений количества ГСК и клеток-предшественников в периферической крови стареющей когорты выживших после атомной бомбардировки Хиросимы. Данный факт может быть обусловлен характером радиационного воздействия — жители сел, расположенных по берегам р. Течи, подвергались хроническому облучению в основном от остеотропного ⁹⁰Sr, воздействовавшего именно на цветочные участки ККМ.

Выводы

Результаты исследования демонстрируют увеличение пула гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и клеток-предшественников в периферической крови лиц, облученных в постнатальном периоде. По количеству CD34⁺-клеток в периферической крови группа лиц, облученных в периоде внутриутробного и постнатального развития, сопоставима с группой сравнения 1. Установлены слабые значимые дозовые зависимости показателей CD34⁺-клеток для лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития, и лиц, облученных только в период постнатального развития. При этом зависимости не носят разнонаправленный характер: количество ГСК и клеток-предшественников в периферической крови лиц, облученных в период внутриутробного и постнатального развития, дозозависимо снижается, а в крови лиц, облученных только в период постнатального развития — увеличивается. Полученные результаты являются предварительными. Дальнейшие исследования позволят получить более надежные данные о влиянии низкоинтенсивного облучения ККМ на количественный состав ГСК и клеток-предшественников в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия.

Литература

1. Аклеев А. В. и др., редакторы. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Федеральное медико-биологическое агентство, Уральский научно-практический центр радиационной медицины. Челябинск, 2016; 390 с.
2. ICRP Statement on tissue reactions. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. Ann ICRP. 2012; 41 (1/2); 322 p.
3. Аклеев А. А. Иммунный статус человека в отдаленном периоде хронического радиационного воздействия. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020; 65 (4): 29–35. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35.
4. Варфоломеева Т. А., Аклеев А. А., Мандрыкина А. С. Показатели гомеостаза в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на Южном Урале. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016; 61 (2): 39–45.
5. 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; 64 (3): 46–53. DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
6. СанПин 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ - 99/2009)». М., 2009; 225 с.
7. Kato K, Omori A, Kashiwakura I. Radiosensitivity of human haematopoietic stem/progenitor cells. J Radiol Prot. 2013; 33 (1): 71–80. DOI:10.1088/0952-4746/33/1/71.
8. Mauch P, Constine L, Greenberger J, et al. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31 (5): 1319–39. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00430-S.
9. Kato K, Kuwabara M, Kashiwakura I. The influence of gender- and age-related differences in the radiosensitivity of hematopoietic progenitor cells detected in steady-state human peripheral blood. J Radiat Res. 2011; 52 (3): 293–9. DOI: 10.1269/jrr.10142.
10. Simonnet AJ, Nehmé J, Vaigot P, Barroca V, Leboulch P, Tronik-Le Roux D. Phenotypic and functional changes induced in hematopoietic stem/progenitor cells after gamma-ray radiation exposure. Stem Cells. 2009; 27 (6): 1400–9. DOI: 10.1002/stem.66.
11. Lorimore SA, Wright EG. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? A review. Int J Radiat Biol. 2003; 79 (1): 15–25.
12. Harfouche G, Martin MT. Response of normal stem cells to ionizing radiation: a balance between homeostasis and genomic stability. Mutat Res. 2010; 704 (1–3): 167–74. DOI: 10.1016/j.mrev.2010.01.007.
13. Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, Akleyev AV. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: Cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2013; 756 (1–2): 115–18. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.016.
14. Barber RC, Hardwick RJ, Shanks ME, et al. The effects of in utero irradiation on mutation induction and transgenerational instability in mice. Mutat Res. 2009; 664: 6–12. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.01.011.
15. Воротеяк Е. А., Васильев А. В., Терских В. В. Проблема дефиниции стволовой клетки. Цитология. 2019; 61 (1): 3–15. DOI: 10.1134/S0041377119010073.
16. Kyoizumi S, Kubo Y, Misumi M, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells in aging atomic bomb survivors. Radiat Res. 2016; 185 (1): 69–76. DOI:10.1667/RR14209.1.

References

1. Akleyev AV, et al., editors. Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Federal Medical and Biological Agency, Ural Research Center for Radiation Medicine. Chelyabinsk, 2016; 390 p. Russian.

2. ICRP Statement on tissue reactions. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. *Ann ICRP*. 2012; 41 (1/2): 322 p.
3. Akleyev AA. Immune status of a man long after chronic radiation exposure. *medical radiology and radiation safety*. 2020; 65 (4): 29–35. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35. Russian.
4. Varfolomeyeva TA, Akleyev AA, Mandrykina AS. The characteristics of homeostasis in individuals chronically exposed to radiation in the South Urals at late time after exposure. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2016; 61 (2): 39–45. Russian.
5. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bougrov NG, Krestinina LYu, Akleyev AV. Individual dose distribution in cohort of people exposed as a result of radioactive contamination of the Techa river. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019; 64 (3): 46–53. DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475. Russian.
6. SanPin 2.6.1.2523-09 "Standards of radiation safety (NRB - 99/2009)". M., 2009; 225p.
7. Kato K, Omori A, Kashiwakura I. Radiosensitivity of human haematopoietic stem/progenitor cells. *J Radiol Prot*. 2013; 33 (1): 71–80. DOI:10.1088/0952-4746/33/1/71.
8. Mauch P, Constine L, Greenberger J, et al. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31 (5): 1319–39. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00430-S.
9. Kato K, Kuwabara M, Kashiwakura I. The influence of gender- and age-related differences in the radiosensitivity of hematopoietic progenitor cells detected in steady-state human peripheral blood. *J Radiat Res*. 2011; 52 (3): 293–9. DOI: 10.1269/jrr.10142.
10. Simonnet AJ, Nehmé J, Vaigot P, Barroca V, Leboulch P, Tronik-Le Roux D. Phenotypic and functional changes induced in hematopoietic stem/progenitor cells after gamma-ray radiation exposure. *Stem Cells*. 2009; 27 (6): 1400–9. DOI: 10.1002/stem.66.
11. Lorimore SA, Wright EG. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? A review. *Int J Radiat Biol*. 2003; 79 (1): 15–25.
12. Harfouche G, Martin MT. Response of normal stem cells to ionizing radiation: a balance between homeostasis and genomic stability. *Mutat Res*. 2010; 704 (1–3): 167–74. DOI: 10.1016/j.mrrev.2010.01.007.
13. Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, Akleyev AV. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: Cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013; 756 (1–2): 115–18. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.016.
14. Barber RC, Hardwick RJ, Shanks ME, et al. The effects of in utero irradiation on mutation induction and transgenerational instability in mice. *Mutat Res*. 2009; 664: 6–12. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.01.011.
15. Vorotelyak EA, Vasiliev AV, Terskikh VV. The problem of stem cell definition. *Cytology*. 2019; 61 (1): 3–15. DOI: 10.1134/S0041377119010073.
16. Kyoizumi S, Kubo Y, Misumi M, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells in aging atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2016; 185 (1): 69–76. DOI:10.1667/RR14209.1.