

ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ

УДК 611.018.53:616-006.446:614.876

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ И ЗАБОЛЕВШИХ ВПОСЛЕДСТВИИ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

© 2018 г. А. А. Аклеев^{1,2,*}, И. И. Долгушин¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия

* E-mail: andrey.akleev@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.12.2017 г.

Проведен ретроспективный анализ клеточного состава периферической крови у 22 жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию с преимущественным облучением красного костного мозга, у которых впоследствии развились острые лейкозы (кумулятивная доза облучения красного костного мозга – 0.95 ± 0.16 Гр, диапазон индивидуальных значений – от 0.01 до 2.54 Гр). Наиболее выраженные изменения в системе крови у облученных лиц, заболевших острыми лейкозами, отмечались со стороны нейтрофильных гранулоцитов: сдвиг лейкоцитарной формулы влево во время максимального радиационного воздействия (1950–1956 гг.) и в латентном периоде лейкозов; более высокие, чем у облученных лиц без лейкозов, средние значения числа зрелых (сегментоядерных) нейтрофилов в период восстановления гемопоэза (1957–1970 гг.). В отдаленные сроки у этих лиц сохранялись более высокие значения общего количества нейтрофилов в крови.

Ключевые слова: река Теча, хроническое облучение, острые лейкозы, клеточный состав периферической крови

DOI: 10.1134/S0869803118040033

Как известно, лейкозы среди стохастических эффектов радиационного воздействия являются одним из наиболее вероятных последствий. Избыточный относительный риск (ИОР) на единицу дозы для лейкозов значительно выше, чем для солидных опухолей [1]. При этом особенно высокий радиационный риск наблюдается в отношении острых лейкозов (ОЛ) после облучения в детстве [2, 3]. У облученных жителей прибрежных сел р. Теча, среди которых доля лиц моложе 20 лет на начало облучения составляла 43%, ИОР для ОЛ за период с 1953 по 2007 г. также был существенно повышен и составил 1.8 (95%-ный ДИ 0.4–5.9) на 1 Гр [4]. Принимая во внимание, что летальность среди больных с ОЛ остается высокой, поиск биологических маркеров предрасположенности к ОЛ среди людей, подвергшихся радиационному воздействию, остается чрезвычайно актуальной проблемой.

Целью настоящей работы был анализ особенностей клеточного состава периферической крови (КСПК) в динамике наблюдения (1951–2017 гг.) у жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию с

преимущественным облучением красного костного мозга (ККМ), которые впоследствии заболели ОЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Хорошо известно, что облучение жителей прибрежных сел р. Теча характеризовалось выраженной неоднородностью распределения дозы по организму, что определялось значительным вкладом в формирование дозы ^{90}Sr , который накапливался в костной ткани и в наибольших дозах воздействовал на ККМ [5]. Важно отметить, что имела место и значительная динамика мощности дозы облучения ККМ. Так, максимальные мощности доз облучения ККМ отмечались в период аварийных сбросов в реку (1950–1956 гг. и, особенно, в 1951 г.) [6], когда, в основном, и была сформирована поглощенная доза в ККМ, а в последующие годы имело место многолетнее облучение в малых дозах [7].

В анализ включены 22 случая первичных ОЛ (коды по МКБ-9: 204.0–208.0), которые были зарегистрированы у населения прибрежных сел

Таблица 1. Структура острых лейкозов в исследуемой группе

Тип лейкоза	Код по МКБ-9	Число случаев	Доля, %	Гистологическое подтверждение, %
Миелобластный	205.0	8	36.35	100
Монобластный	206.0	1	4.55	100
Лимфобластный	204.0	1	4.55	100
Эритромиелоз	207.0	1	4.55	100
Неуточненного клеточного типа	208.0	11	50.00	72

Таблица 2. Основные характеристики сравниваемых групп

Группа	Пол, %		Этническая принадлежность, %		Достигнутый возраст, лет ($M \pm m$)	Доза на ККМ, Гр ($M \pm m$)	
	муж.	жен.	тюрки	славяне		1951 г.	кумулятивная
Облученные с ОЛ	54.5	45.5	40.9	59.1	54.5 ± 3.8	0.40 ± 0.09	0.95 ± 0.16
	(12)*	(10)	(9)	(13)	(13–81)**	(0.01–1.60)	(0.01–2.54)
Облученные без ОЛ	54.5	45.5	40.9	59.1	52.3 ± 3.8	0.41 ± 0.08	0.95 ± 0.14
	(12)	(10)	(9)	(13)	(12–75)	(0.01–1.26)	(0.01–2.51)

Примечание. * Обозначено число случаев, ** обозначен диапазон индивидуальных значений.

р. Теча на территории Челябинской и Курганской областей в период с 01.01.1953 по 31.12.2016 г. С учетом ранее установленной динамики показателей крови у жителей прибрежных сел р. Теча [8] анализ проводили в период максимального радиационного воздействия (1950–1956 гг.), когда преобладали процессы аalterации (максимальное значение мощности дозы облучения ККМ у облученных лиц с ОЛ достигало 1.6 Гр/год); во время восстановления гемопоэза (1957–1970 гг.), когда мощности доз облучения ККМ у них снизились до 0.1 Гр/год и ниже, а в системе кроветворения регенерационные процессы начали преобладать над радиационными повреждениями кроветворных и иммунокомпетентных клеток и их клеток-предшественников, а также в период отдаленных последствий (после 1970 г.), когда дозы облучения не превышали допустимых уровней, и было зарегистрировано большинство случаев ОЛ.

Для анализа были доступны случаи ОЛ, диагностированные у облученных лиц после 01.01.1953 г. Большинство случаев ОЛ (15 случаев, 68.2%) были диагностированы после 1970 г., шесть случаев (27.3%) – в период восстановления гемопоэза у жителей прибрежных сел р. Теча и один случай был диагностирован в период максимального радиационного воздействия (1953 г.).

Как видно из табл. 1, случаи ОЛ были, в основном, представлены острыми миелобластными

лейкозами и острыми лейкозами неуточненного клеточного типа. Основное число случаев ОЛ, включенных в анализ, было гистологически верифицировано (табл. 1).

Группа сравнения была также представлена жителями прибрежных сел р. Теча, которые проживали в сходных социально-экономических условиях и имели аналогичный характер медицинского обслуживания. Группа сравнения формировалась методом “копия–пара” по этнической принадлежности, полу, возрасту (± 3 года), дозе облучения ККМ (± 0.05 Гр) и включала 22 облученных человека, у которых до 2017 г. не были диагностированы лейкозы, злокачественные новообразования, аутоиммунные и другие заболевания, которые оказывают влияние на КСПК. Они так же, как и представители исследуемой группы, регулярно наблюдались в клинике Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства (УНПЦ РМ ФМБА) России. Поскольку большинство случаев ОЛ было зарегистрировано в отдаленные сроки, для сравнения КСПК в латентном периоде ОЛ использовали показатели крови, оцененные после 1970 г. среди облученных лиц, которые не имели лейкозов.

Основные параметры сравниваемых групп представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, частота развития ОЛ не зависела от пола. В исследу-

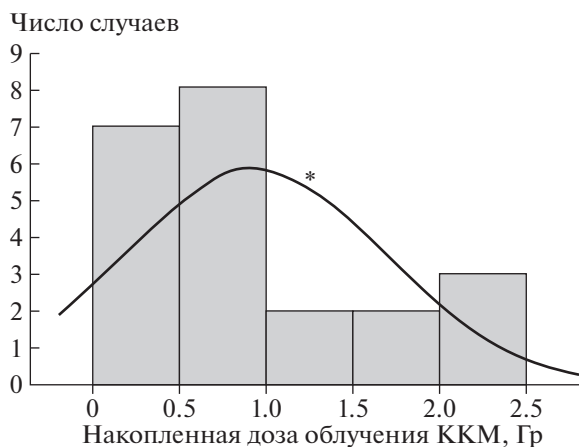


Рис. 1. Распределение облученных лиц, впоследствии заболевших острыми лейкозами, по величине поглощенной дозы облучения красного костного мозга. Примечание. Здесь и далее на рис. 2 * — колокол нормального распределения.

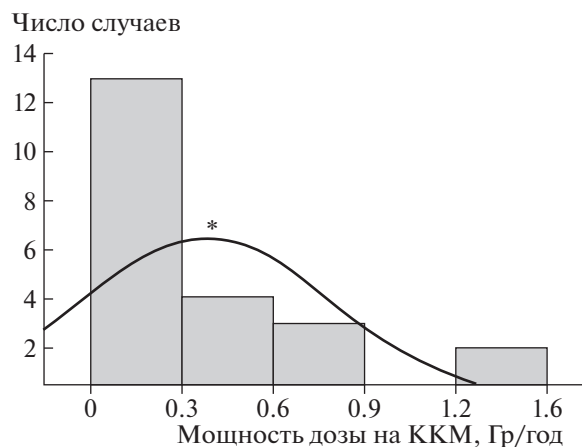


Рис. 2. Распределение облученных лиц, впоследствии заболевших острыми лейкозами, по мощности доз облучения красного костного мозга (1951 г.).

емой группе 13 облученных лиц были славянами (в основном, русскими), а девять принадлежали к тюркской этнической группе (татары и башкиры). Средний достигнутый возраст на время диагностики лейкозов в основной группе составил 54.5 ± 3.8 лет (возрастной диапазон: 13–81 лет), а в группе сравнения — 52.3 ± 3.8 лет (возрастной диапазон: 12–75 лет). Среднее значение поглощенной в ККМ дозы, рассчитанной с использованием дозиметрической системы р. Теча TRDS-2009 [7] на время диагностики лейкозов, составило 0.95 ± 0.16 Гр, а мощности дозы в 1951 г. — 0.40 ± 0.09 Гр/год. Диапазон индивидуальных значений доз был достаточно широк и включал людей как с малыми, так и с промежуточными и высокими дозами (рис. 1). В сравниваемых группах преобладали (59.1% — 13 случаев) лица, имеющие промежуточные дозы облучения ККМ (0.1–1.0 Гр). Доля лиц, которые имели дозы более 1.0 Гр, составила 31.8% (семь случаев), а менее 0.1 Гр — 9.1% (два случая). Распределение облученных лиц в сравниваемых группах по мощности доз облучения ККМ в 1951 г. представлено на рис. 2. Обращало на себя внимание, что семь человек (31.8%) в период максимального радиационного воздействия имели мощности доз на ККМ, которые превышали пороговые значения (0.4 Гр/год) для угнетения гемопоэза [9].

Облученные лица с ОЛ, которые составили исследуемую группу, регулярно наблюдались в клинике УНПЦ РМ ФМБА России и проходили гематологическое обследование на протяжении всего периода наблюдения. В анализ включали показатели крови, оцененные за период с 1951 г., когда начались исследования крови, и до диагностики лейкозов. Кроме того, проводили анализ

показателей крови в латентном периоде ОЛ, который принимали равным 2 годам.

Забор крови проводили натощак в утренние часы по стандартной методике. КСПК оценивали с использованием стандартных методов лабораторной диагностики. До 1969 г. количество эритроцитов и лейкоцитов подсчитывалось в камере Горяева, а тромбоцитов — в мазках, окрашенных по Фонию [10]. Позже количество клеток в периферической крови оценивали с использованием автоматических и полуавтоматических гематологических анализаторов [11]. Подсчет лейкоцитарной формулы крови в течение всего периода наблюдения проводили микроскопически в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимза [11].

Из исследования исключали анализы крови, сделанные в период острых инфекционных заболеваний и обострений хронических воспалительных заболеваний, а также во время беременности.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ “Statistica 10.0” и табличного редактора “Microsoft Excel 2010”. О достоверности различий среднegrупповых величин судили по критерию Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранее было показано [7, 9], что наиболее выраженные изменения КСПК у жителей прибрежных сел р. Теча отмечались в период максимального радиационного воздействия (1950–1956 гг.) и преимущественно касались гранулоцитопоза (снижение числа нейтрофильных гранулоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Как видно из табл. 3, в 1950–1956 гг. у людей, которые впослед-

Таблица 3. Средние значения ($M \pm m$) показателей периферической крови у облученных лиц сравниваемых групп

Показатель	1950–1956 гг.		1957–1970 гг.		После 1970 г.	
	облученные с ОЛ	группа сравнения	облученные с ОЛ	группа сравнения	облученные с ОЛ	группа сравнения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4.03 ± 0.12 (3.20–5.05)	4.26 ± 0.05 (3.10–5.20)	4.48 ± 0.06 (3.80–5.20) $p_1 = 0.001$	4.48 ± 0.05 (3.00–5.30) $p_1^{**} = 0.001$	4.57 ± 0.18 (3.90–5.50)	4.66 ± 0.05 (3.00–5.50) $p_2^* = 0.007$
Ретикулоциты, %	1.11 ± 0.39 (0–3)	1.71 ± 0.36 (0–9)	3.41 ± 0.80 (0–9)	2.72 ± 0.56 (0–12)	2.00 ± 0.69 (0–5)	3.51 ± 0.39 (0–12)
Тромбоциты, $10^9/л$	216.75 ± 28.45 (115–449)	223.57 ± 8.31 (115–404)	271.50 ± 12.90 (168–373) $p_1 = 0.026$	275.60 ± 9.09 (109–426) $p_1^{**} = 0.001$	240.50 ± 24.87 (141–330)	274.20 ± 6.07 (168–388)
Лейкоциты, $10^9/л$	6.27 ± 0.40 (3.50–9.20)	5.92 ± 0.22 (2.80–10.50)	6.36 ± 0.24 (4.10–9.10)	5.94 ± 0.21 (3.00–11.00)	6.30 ± 0.54 (4.10–8.60)	6.06 ± 0.18 (2.30–10.60)
Нейтрофилы палочкоядерные, %	11.24 ± 1.06 (4–20) $p = 0.001$	6.80 ± 0.51 (0–19)	4.98 ± 0.38 (2–9) $p_1 = 0.001$	4.88 ± 0.44 (1–16) $p_1 = 0.001$	4.71 ± 1.29 (1–9)	3.04 ± 0.29 (1–12) $p_2^* = 0.001$
Нейтрофилы палочкоядерные, $10^9/л$	0.71 ± 0.08 (0.14–1.17) $p = 0.001$	0.41 ± 0.04 (0–1.89)	0.32 ± 0.03 (0.08–0.72) $p_1 = 0.003$	0.28 ± 0.03 (0.05–0.84) $p_1^{**} = 0.001$	0.33 ± 0.11 (0.06–0.77)	0.18 ± 0.02 (0.03–0.77) $p_2^* = 0.002$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	39.59 ± 2.35 (20–62) $p = 0.006$	46.88 ± 1.30 (22–70)	50.68 ± 1.79 (32–76) $p = 0.016$ $p_1 = 0.001$	46.24 ± 1.17 (22–73)	61.00 ± 1.35 (55–65) $p_2 = 0.004$	56.56 ± 0.91 (34–74) $p_2^* = 0.001$
Нейтрофилы сегментоядерные, $10^9/л$	2.56 ± 0.27 (0.80–4.97)	2.76 ± 0.12 (1.09–5.20)	3.26 ± 0.20 (1.73–6.08) $p = 0.019$	2.77 ± 0.14 (1.00–7.15)	3.83 ± 0.32 (2.62–5.16)	3.45 ± 0.13 (1.09–6.44) $p_2^* = 0.001$
Нейтрофилы, %	50.77 ± 1.98 (37–66)	53.67 ± 1.22 (28–71)	55.65 ± 1.88 (33.5–80) $p = 0.011$	51.11 ± 1.16 (31–76)	65.71 ± 2.22 (56–74) $p = 0.031$ $p_2 = 0.01$	59.61 ± 0.90 (37–77) $p_2^* = 0.001$
Нейтрофилы, $10^9/л$	3.24 ± 0.30 (1.30–5.89)	3.15 ± 0.14 (1.40–6.50)	3.59 ± 0.21 (1.80–6.40) $p = 0.021$	3.05 ± 0.14 (1.20–7.10)	4.14 ± 0.41 (2.70–5.90)	3.64 ± 0.13 (1.10–6.50) $p_2^* = 0.001$
Эозинофилы, %	3.74 ± 0.73 (0–11)	4.22 ± 0.40 (0–13)	2.20 ± 0.48 (0–8) $p = 0.006$	3.91 ± 0.41 (0–14)	1.79 ± 0.46 (0–4)	2.44 ± 0.24 (0–9) $p_2^* = 0.004$
Эозинофилы, $10^9/л$	0.24 ± 0.05 (0–0.72)	0.27 ± 0.03 (0–1.28)	0.13 ± 0.03 (0–0.54) $p = 0.009$	0.24 ± 0.03 (0–1.51)	0.12 ± 0.03 (0–0.28)	0.14 ± 0.01 (0–0.50) $p_2^* = 0.01$
Базофилы, %	0.44 ± 0.21 (0–3)	0.32 ± 0.10 (0–4)	0.30 ± 0.10 (0–2)	0.29 ± 0.06 (0–2)	0.36 ± 0.17 (0–1)	0.21 ± 0.05 (0–1)
Базофилы, $10^9/л$	0.03 ± 0.02 (0–0.27)	0.02 ± 0.01 (0–0.20)	0.02 ± 0.01 (0–0.10)	0.02 ± 0.01 (0–0.10)	0.02 ± 0.01 (0–0.07)	0.01 ± 0.01 (0–0.10)
Лимфоциты, %	36.12 ± 1.61 (28–50)	34.39 ± 1.04 (21–58)	33.23 ± 1.60 (15–51) $p = 0.031$	37.27 ± 1.11 (16–59) $p_1^{**} = 0.028$	27.86 ± 2.09 (19–36)	32.46 ± 0.90 (16–54) $p_2^* = 0.001$
Лимфоциты, $10^9/л$	2.20 ± 0.11 (1.40–2.82)	2.01 ± 0.10 (0.90–4.60)	2.08 ± 0.10 (1.00–3.10)	2.19 ± 0.08 (0.70–4.20)	1.73 ± 0.19 (1.00–2.50)	1.95 ± 0.07 (0.50–4.00) $p_2^* = 0.026$

Показатель	1950–1956 гг.		1957–1970 гг.		После 1970 г.	
	облученные с ОЛ	группа сравнения	облученные с ОЛ	группа сравнения	облученные с ОЛ	группа сравнения
Моноциты, %	8.18 ± 0.71 (4–14)	6.70 ± 0.38 (1–13)	6.25 ± 0.43 (2–13)	7.17 ± 0.33 (2–14)	4.14 ± 0.83 (2–8) $p_2 = 0.023$	5.13 ± 0.33 (1–13) $p_2^* = 0.001$
Моноциты, 10 ⁹ /л	0.49 ± 0.04 (0.24–0.77)	0.40 ± 0.03 (0.05–1.16)	0.40 ± 0.04 (0.12–0.96)	0.43 ± 0.03 (0.11–1.08)	0.24 ± 0.03 (0.13–0.33) $p_2 = 0.014$	0.32 ± 0.02 (0.05–0.83) $p_2^* = 0.002$
Плазматические клетки, %	0.059 ± 0.040 (0–0.5)	0.088 ± 0.048 (0–2)	0.083 ± 0.059 (0–1.5)	0.139 ± 0.047 (0–1)	0	0.008 ± 0.008 (0–0.5)
Плазматические клетки, 10 ⁹ /л	0.003 ± 0.002 (0–0.030)	0.005 ± 0.003 (0–0.170)	0.006 ± 0.004 (0–0.090)	0.007 ± 0.002 (0–0.070)	0	0.001 ± 0.001 (0–0.035)

Примечание. p – статистическая значимость различий средних значений показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими острыми лейкозами, и группой сравнения; p_1 и p_1^* – статистическая значимость различий показателей крови во время максимального радиационного воздействия и в период восстановления гемопоэза у облученных лиц, заболевших острыми лейкозами, и в группе сравнения соответственно; p_2 и p_2^* – статистическая значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц, которые впоследствии заболели острыми лейкозами, и в группе сравнения соответственно. В скобках приведена индивидуальная вариабельность показателей крови.

ствии заболели ОЛ, большинство показателей крови (включая содержание нейтрофилов) не отличалось от таковых в группе облученных лиц, не имевших лейкозов. Однако левый сдвиг формулы крови (увеличение относительного ($p = 0.001$) и абсолютного ($p = 0.001$) содержания палочкоядерных нейтрофилов) у них был более выражен, тогда как доля зрелых сегментоядерных нейтрофилов была более низкой ($p = 0.006$), чем в группе сравнения.

Последующая динамика количества гранулоцитов в крови у облученных лиц с ОЛ несколько отличалась от таковой у облученных людей без лейкозов. Так, в 1957–1970 гг. у облученных лиц с ОЛ отмечалось более высокое среднее значение общего числа нейтрофилов ($p = 0.021$), которое было обусловлено более значительным увеличением количества сегментоядерных нейтрофилов в крови ($p = 0.001$), тогда как у облученных лиц без лейкозов их количество существенно не изменилось. При этом содержание палочкоядерных нейтрофилов у большинства обследованных лиц в обеих сравниваемых группах снизилось до нормального уровня [12] и статистически значимо между собой не различалось.

Как видно из табл. 3, другими отличительными признаками КСПК у облученных лиц с ОЛ в период восстановления гемопоэза были более низкие показатели относительного ($p = 0.006$) и абсолютного ($p = 0.009$) количества эозинофилов, а также относительного количества лимфоцитов

($p = 0.031$) в крови по сравнению с облученными лицами без ОЛ.

Повышение числа эритроцитов и тромбоцитов в сравниваемых группах в период восстановления кроветворения было однотипным. У большинства людей обеих групп, вследствие снижения мощности дозы облучения (менее 100 мГр/год), отмечалась нормализация числа эритроцитов и тромбоцитов в крови.

После 1970 г., когда мощности доз облучения ККМ не превышали 1 мГр в год, в обеих группах облученных лиц продолжал повышаться уровень сегментоядерных нейтрофилов и общее число нейтрофилов. При этом среднее значение относительного содержания нейтрофилов у облученных лиц с ОЛ было статистически значимо выше ($p = 0.031$), чем в группе сравнения. Число палочкоядерных и зрелых сегментоядерных нейтрофилов в этот период в сравниваемых группах не различалось.

В латентном периоде ОЛ у облученных людей отмечалось снижение средних значений тромбоцитов ($p = 0.001$), относительного количества эозинофилов ($p = 0.045$) и повышение относительного содержания базофилов ($p = 0.048$) в крови по сравнению с людьми, облученными в сопоставимых дозах, но не имевших лейкозов. Как и в период максимального радиационного воздействия, в латентном периоде ОЛ регистрировали признаки омоложения популяции нейтрофильных гранулоцитов (табл. 4). Кроме того, в латентном периоде ОЛ отмечали более низкие средние

Таблица 4. Средние значения ($M \pm m$) показателей периферической крови у облученных лиц сравниваемых групп в латентном периоде

Показатель	Облученные с ОЛ	Группа сравнения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4.28 ± 0.21 (3.50–5.50) $p = 0.036$	4.66 ± 0.05 (3.80–5.50)
Ретикулоциты, %	1.00 ± 0.63 (0–3) $p = 0.04$	3.51 ± 0.39 (0–12)
Тромбоциты, $10^9/л$	191.17 ± 28.26 (115–310) $p = 0.001$	274.20 ± 6.07 (168–388)
Лейкоциты, $10^9/л$	6.21 ± 0.45 (4.00–8.40)	6.06 ± 0.18 (2.30–10.60)
Нейтрофилы палочкоядерные, %	6.60 ± 1.46 (1–16) $p = 0.002$	3.04 ± 0.29 (1–12)
Нейтрофилы палочкоядерные, $10^9/л$	0.40 ± 0.09 (0.06–1.12)	0.18 ± 0.02 (0.03–0.77)
Нейтрофилы сегментоядерные, %	49.80 ± 3.15 (37–63) $p = 0.025$	56.56 ± 0.91 (34–74)
Нейтрофилы сегментоядерные, $10^9/л$	3.12 ± 0.32 (1.48–5.10)	3.45 ± 0.13 (1.09–6.44)
Нейтрофилы, %	56.40 ± 2.52 (41–67)	59.61 ± 0.90 (37–77)
Нейтрофилы, $10^9/л$	3.50 ± 0.31 (1.90–5.43)	3.64 ± 0.13 (1.10–6.50)
Эозинофилы, %	1.35 ± 0.61 (0–6) $p = 0.045$	2.44 ± 0.24 (0–9)
Эозинофилы, $10^9/л$	0.07 ± 0.03 (0–0.31)	0.14 ± 0.01 (0–0.5)
Базофилы, %	0.65 ± 0.21 (0–2) $p = 0.048$	0.21 ± 0.05 (0–1)
Базофилы, $10^9/л$	0.02 ± 0.01 (0–0.10)	0.01 ± 0.01 (0–0.10)
Лимфоциты, %	31.45 ± 1.92 (21–41)	32.46 ± 0.90 (16–54)
Лимфоциты, $10^9/л$	1.92 ± 0.19 (1.33–3.03)	1.95 ± 0.07 (0.50–4.00)
Моноциты, %	7.30 ± 1.12 (3–14)	5.13 ± 0.33 (1–13)
Моноциты, $10^9/л$	0.45 ± 0.07 (0.17–0.96)	0.32 ± 0.02 (0.05–0.83)
Плазматические клетки, %	0.250 ± 0.171 (0–1)	0.008 ± 0.008 (0–0.5)
Плазматические клетки, $10^9/л$	0.018 ± 0.014 (0–0.084)	0.001 ± 0.001 (0–0.035)

Примечание. p – статистическая значимость различий средних значений показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими острыми лейкозами, и группой сравнения, в латентном периоде. В скобках приведена вариабельность индивидуальных показателей крови.

значения числа эритроцитов ($p = 0.036$) и ретикулоцитов ($p = 0.04$) относительно облученных лиц без ОЛ.

Анализ вариабельности показателей периферической крови (табл. 3 и 4) во все исследованные периоды показал близость диапазонов индивидуальных значений показателей крови в сравниваемых группах. Данный факт свидетельствовал об отсутствии выраженных изменений КСПК у отдельных облученных лиц, впоследствии заболевших ОЛ, и характеризовал общую, присущую этой группе лиц типичность выявленных у них изменений КСПК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствовали о повышении количества палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов в крови у жителей прибрежных сел р. Теча в 1950–1956 гг. [5, 7, 8]. В настоящем исследовании было установлено, что у облученных лиц, которые впоследствии заболели ОЛ, в период максимального радиационного воздействия, когда мощность дозы облучения ККМ достигала 1.6 Гр/год, имело место более выраженное омоложение популяции нейтрофильных гранулоцитов в крови, чем в группе сравнения. Значительное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов в крови у облученных лиц, по-видимому, являлось свидетельством активации компенсаторных механизмов в ККМ, таких, как повышение пролиферативной активности костномозговых клеток-предшественников и скорости созревания нейтрофильных гранулоцитов, направленных на поддержание достаточного количества нейтрофилов в периферической крови. Известно, что повышение пролиферативной активности клеток сопряжено с ошибками во время митоза и повышением уровня мутаций, которые являются важными событиями, предшествующими онкогенезу [13].

В период снижения мощности дозы облучения ККМ имела место нормализация числа палочкоядерных нейтрофилов у облученных лиц в сравниваемых группах. Статистически значимых различий между группами не отмечалось. Уровень сегментоядерных нейтрофилов в крови у облученных лиц с ОЛ значительно повысился и существенно превышал средние значения у облученных лиц без лейкозов. Особенностью КСПК в этот период у лиц с ОЛ являлось также повышение относительного и абсолютного содержания в крови общего числа гранулоцитов, которое было обусловлено увеличением числа зрелых сегментоядерных нейтрофилов в крови, что свидетельствовало о повышении у них в этот период резерва нейтрофилов вследствие гиперрегенерации гранулоци-

тарного кроветворного ростка. В 1957–1970 гг. в обеих группах отмечали повышение количества эритроцитов, которое не зависело от мощности дозы облучения ККМ, и также имело место среди необлученного сельского населения изучаемого региона [8], что объяснялось улучшением белкового и витаминного пищевого рациона в этот период [14].

В отдаленные сроки после начала радиационного воздействия у облученных лиц исследуемых групп отмечали увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов и общего количества нейтрофилов в крови. Особенностью КСПК у лиц с ОЛ в этот период являлось более высокое среднее значение относительного общего числа нейтрофилов в крови.

Достаточно разнообразные особенности КСПК у облученных людей, у которых впоследствии развились ОЛ, отмечали в латентном периоде: снижение средних значений содержания тромбоцитов, относительного количества эозинофилов и повышение относительного содержания базофилов в крови. Наибольший интерес представляло омоложение популяции нейтрофильных гранулоцитов. Аналогичные данные были получены в экспериментах при хроническом облучении собак в малых дозах. В фазе предлейкозного состояния у собак значительно возрастала доля незрелых палочкоядерных нейтрофилов в крови, а ККМ характеризовался повышенной клеточностью, умеренным повышением лейко-эритробластического отношения и левым сдвигом гранулоцитов по степени их созревания [15].

Более низкие средние значения эритроцитов и ретикулоцитов в латентном периоде ОЛ могли быть обусловлены включением в анализ случаев лейкозов, диагностированных до 1971 г., когда у жителей исследуемого региона (в том числе не подвергавшихся облучению) отмечали существенно более низкие средние значения этих показателей [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ КСПК в динамике с 1951 г. и до настоящего времени у жителей прибрежных сел р. Теча, которые впоследствии заболели ОЛ, позволил установить некоторые особенности, касающиеся преимущественно количества и состава популяции нейтрофильных гранулоцитов крови. В период сбросов жидких радиоактивных отходов в реку, когда регистрировались наибольшие мощности доз (максимальная мощность дозы облучения ККМ достигала 1.6 Гр/год), у них отмечалось отчетливое омоложение популяции нейтрофильных гранулоцитов крови, что проявлялось в более выраженном повышении содержания палочко-

ядерных нейтрофилов и снижении доли зрелых сегментоядерных клеток по сравнению с облученными людьми без последующего развития лейкозов. Особенностью гемопоэза у облученных людей с ОЛ в период значительного снижения мощности дозы облучения ККМ (до 0.1 Гр/год и ниже, 1957–1970 гг.) являлось повышение гранулоцитарного резерва. У них по сравнению с людьми, облученными в аналогичных дозах, но не имевшими лейкозов, регистрировали отчетливое повышение среднего количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов и суммарного числа всех нейтрофилов в крови на фоне снижения до нормальных значений числа палочкоядерных гранулоцитов. Другими отличительными особенностями со стороны системы крови у облученных лиц с ОЛ в период, когда у большинства облученных лиц имело место восстановление КСПК [8], были более низкие показатели относительного и абсолютного количества эозинофилов и относительного количества лимфоцитов. В период отдаленных последствий (после 1970 г.) у них сохранялись более высокие значения общего количества нейтрофилов в периферической крови. В латентном периоде ОЛ, как и во время ранней реакции гемопоэза на высокие мощности дозы облучения ККМ в 1950–1956 гг., у облученных лиц отмечали признаки омоложения популяции нейтрофильных гранулоцитов крови. Таким образом, наличие сдвига лейкоцитарной формулы влево за счет значительного увеличения доли палочкоядерных нейтрофилов в крови после хронического радиационного воздействия можно рассматривать в качестве биологического маркера предрасположенности облученного человека к острым лейкозам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России с использованием медико-дозиметрической базы Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России.

Автор благодарит зав. отделом “База данных “Человек” УНПЦ РМ Н.В. Старцева и зав. эпидемиологическим отделом УНПЦ РМ, канд. мед. наук Л.Ю. Крестинину за помощь в формировании исследуемых групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V. I: Scientific Annexes A. New York: United Nations, 2008. P. 13–323.
2. Davis S., Day R.W., Kopecky K.J. Childhood leukaemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case – control study // Int. J. Epidemiol. 2006. V. 35. № 2. P. 386–396.
3. Nikkila A., Erme S., Arvela H. et al. Background radiation and childhood leukemia: a nationwide register-based case-control study // Int. J. Cancer. 2016. V. 139. № 9. P. 1975–1982.
4. Akleyev A., Krestinina L., Degteva M. et al. Health effects of the accidental exposure of the population of the Russian Federation // Proc. 4th Int. Seminar “Radiation medicine in Research and Practice”. Wurzburg, 2016. P. 24–28.
5. Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A. Dynamics of blood cell composition in residents of the Techa riverside villages // Acta Med. Nagasaki. 2007. V. 52. P. 19–28.
6. Глаголенко Ю.В., Дрожко Е.Г., Мокров Ю.Г. и др. Восстановление параметров источника сбросов жидких радиоактивных отходов радиохимического производства в р. Теча. Сообщение 1. Разработка методики и основные результаты // Вопр. радиац. безопасности. 2008. Спец. вып. С. 76–91.
7. Аклеев А.В., Аклеев А.А., Андреев С.С. и др. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 390 с.
8. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза в условиях многолетнего облучения костного мозга у жителей прибрежных сел реки Теча // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47. № 3. С. 307–321.
9. Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M. et al. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs: threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context / Ed. C.H. Clement. Oxford: Pergamon Press. ICRP Publication 118, 2012. 322 p.
10. Предтеченский В.Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям / Под ред. Л.Г. Смирновой, Е.А. Кост. М.: Медгиз, 1960. С. 15–18.
11. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
12. Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. М.: Медицина, 1972. 104 с.
13. Алексеенко И.В., Кузьмич А.И., Плешкан В.В. и др. Причина раковых мутаций: поправимая плохая жизнь или неизбежные стохастические ошибки репликации? // Молек. биология. 2016. Т. 50. № 6. С. 906–921.
14. Егоров А.П., Бочкарев В.В. Кроветворение и ионизирующая радиация. М.: Медгиз, 1954. С. 157–158.
15. Seed T.M., Cullen S.M., Kaspar L.V. et al. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization // Blood. 1980. V. 56. № 1. P. 42–51.

Retrospective Analysis of Peripheral Blood Cell Composition in Chronically Exposed Individuals in the Period Prior to Acute Leukemia Development

A. A. Akleyev^{a,b,#} and I. I. Dolgushin^a

^a South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

^b Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

[#] E-mail: andrey.akleev@yandex.ru

A retrospective analysis of the peripheral blood cell composition has been performed among 22 Techa river-side residents, exposed to chronic radiation with a predominant irradiation of red bone marrow and later diagnosed with acute leukemia (the average value of the exposure dose to red bone marrow was 0.95 ± 0.16 Gy, the range of individual doses varied from 0.01 to 2.54 Gy). The most significant changes in the peripheral blood cell composition among the irradiated persons who were later diagnosed with acute leukemia were observed in neutrophilic granulocytes. Peculiarities of the peripheral blood cell composition among the individuals with acute leukemia at a later date were “rejuvenation” of neutrophils in the period of the maximum radiation exposure (1950–1956) and in the leukemia latency period. During haematopoiesis restoration period (1957–1970), high mean values of mature neutrophils were detected in the majority of the exposed individuals with acute leukemia. Higher mean values of neutrophils remained in these individuals in remote periods.

Keywords: Techa River, chronic radiation exposure, acute leukemia, peripheral blood cell composition