

# Изменение локальной регуляции кроветворения при хроническом воздействии ионизирующего излучения

Поровский Я.В.

## Change in local regulation of hemopoiesis under the chronic exposure to ionizing radiation

Porovsky Ya.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Поровский Я.В.

Приведены результаты исследований периферической крови, проводимых ежегодно, костного мозга, исследованного однократно в конце 11, 14, 15, 22 лет хронического воздействия ионизирующего излучения в суммарных дозах 24,25; 103,96; 111,84; 74,09 мЗв соответственно, и морфологии сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах собственно кожи у двух мужчин и двух женщин – работников ядерного реактора. Отмечены изменения в содержании гемоглобина, общего количества лейкоцитов, численности эритроцитов, нейтрофилов, ретикулоцитов, в составе созревающих и зрелых клеток миелоидного, эритроидного ряда, сопровождающиеся увеличением численности клеток лимфоидного и моноцитарного пула, по мере нарастания выраженности воспалительных изменений в сосудах микроциркуляторного русла от продуктивного панваскулита до панваскулита со склерозом сосудистой стенки. Представленный фактический материал свидетельствует, что нарушения в системе крови могут быть связаны с выраженностью патологических изменений сосудов микроциркуляции – одного из локальных компонентов гемопозиндуцирующего микроокружения, ответственного за регуляцию кроветворения.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, периферическая кровь, костный мозг, сосуды микроциркуляции, регуляция кроветворения.

Results of annual examinations of peripheral blood and single examinations of bone marrow after 11, 14, 15, and 22 years of the chronic exposure to ionizing radiation in total doses of 24.25, 103.96, 111.84, and 74.09 mSv, respectively, are presented along with the results on the morphology of microvasculature vessels in skin tissue samples of two men and two women working at a nuclear reactor. Changes in the content of hemoglobin, total number of leucocytes, population of erythrocytes, neutrophils, reticulocytes, and in the composition of СОСТАВЕ maturing and mature myeloid and erythroid cells accompanied by an increase in the number of cells of the lymphoid and monocytic pool as the intensity of inflammatory changes in microvasculature vessels increases from productive panvasculitis to panvasculitis with sclerosis of vessel wall were noticed. The presented actual material indicates that damages in the blood system can be connected with the intensity of pathological changes in microvasculature vessels, which represent one of the local components of hemopoiesis-inducing microenvironment responsible for hemopoiesis regulation.

**Key words:** ionizing radiation, peripheral blood, bone marrow, microvasculature vessels, regulation of hemopoiesis

УДК 616.411-003.971-008.1-001.28

### Введение

При супрессирующих гемопоз воздействии, включая радиационное облучение, существуют хорошо сбалансированные дальноранговые и локальные механизмы обеспечения физиологической и репаративной регуляции крове-

творной ткани, которые следует рассматривать лишь в совокупности [5].

Согласно современным представлениям, механизмы локальной регуляции кроветворной ткани осуществляются посредством трех морфологических компонентов: 1) микроциркуляторного, представленного артериолами, капиллярами, венами (вся система отвечает за регуля-

цию поступления и выхода клеток, равно как за рН и оксигенацию); 2) тканевого, состоящего из волокон основного вещества и клеток (система связана с переносом клеточных метаболитов, которые вовлекаются в измененные клеточные реакции и ответы); 3) нервных элементов, связанных с кровеносными сосудами и со стромой [12, 15]. Локальная регуляция гемопоза осуществляется через взаимодействие этих трех компонентов [4, 12].

Сегодня считается доказанной важная роль локальных механизмов в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки гемопозитических клеток, однако вопрос о роли микроокружения в формировании лучевой патологии остается малоизученным [3]. Данные в радиационной гематологии о регулирующем влиянии микроокружения на кроветворную ткань основаны на результатах, полученных в эксперименте [6]. Создаваемая при этом ситуация весьма отдаленно имитирует процессы, происходящие в гемопозе в условиях целостного организма. В связи с этим представляет интерес изучить в совокупности локальный компонент микроокружения — гемомикроциркуляторное русло и периферическую кровь, костномозговое кроветворение в зависимости от длительности работы, суммарной дозы ионизирующего излучения у лиц, подвергшихся его хроническому воздействию.

## **Материал и методы**

Обследованы двое мужчин (52 и 56 лет) и две женщины (44 и 48 лет), работники Томского исследовательского ядерного реактора (исследовательский реактор типовой (ИРТ)). Все подвергались внешнему  $\gamma$ -ионизирующему излучению (ИИ) в диапазоне предельно допустимых доз, которые до 2000 г. регламентировались 50 мЗв в год. Длительность работы на предприятии и суммарные дозы ИИ на момент исследования у мужчин составили: у первого — 15 лет и 111,84 мЗв, у второго — 22 года и 74,09 мЗв; у женщин соответственно 11 лет и 24,25 мЗв и 14 лет и 103,96 мЗв.

Биопсия внешне не измененной кожи производилась в области задней поверхности голени в условиях хирургической клиники. Материал фиксировался в 12%-м растворе нейтрального формалина, обезжизивался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, а для выявления гликозаминогликанов — толуидиновым синим. В дерме определяли количество кровеносных сосудов в расчете на 1 мм<sup>2</sup> ткани. Среди выявляемых структурных сдвигов в системе гемомикроциркуляции выделялись собственно сосудистые и внесосудистые патологические морфологические изменения. Обращалось внимание на тип воспалительной реакции, глубину поражения сосудистой стенки, клеточный состав инфильтратов, анатомическую принадлежность и калибр измененных сосудов. Под васкулитом понималось повреждение сосудистой стенки с ее инфильтрацией клеточными элементами. Проплиферация эндотелия при отсутствии клеточной воспалительной реакции расценивалась как признак пролиферативной васкулопатии. При описании морфологической картины поражения артерий воспалительного характера применялся более часто употребляемый термин «васкулит», эквивалентный термину «ангиит».

В качестве контроля использовали сосуды микроциркуляторного русла дермы 37 человек близкого возраста: 28 мужчин (средний возраст  $49,8 \pm 3,3$  года) и 9 женщин (средний возраст  $45,3 \pm 3,9$  года), не подвергавшихся облучению.

У всех четверых работников ИРТ ежегодно исследовалась периферическая кровь при прохождении медицинского профилактического осмотра. Определялось количество эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, а также производился подсчет лейкоцитарной формулы.

Перед забором крови обследуемые осматривались специалистами — терапевтом, невропатологом, хирургом, окулистом, отоларингологом. При обследовании у одного человека была

выявлена начальная стадия гипертонической болезни, у двух — остеохондроз позвоночника и хронический холецистит вне обострения, у одного — остеохондроз позвоночника и очаговый гастрит вне обострения.

Исследование костного мозга проведено (так же как и биопсия кожи) через 15 лет и 22 года после начала профессиональной деятельности у мужчин и через 11 и 14 лет у женщин. Пункция грудины осуществлялась на уровне III межреберья по методу Аринкина. В связи с тем что имеются различия в составе красной крови у мужчин и женщин, миелограммы анализировались и сравнивались отдельно. За нормальный клеточный состав костного мозга у мужчин и женщин были взяты результаты его исследования, выполненные Р.М. Тарловой [10]. Костно-мозговой индекс созревания нейтрофилов определялся как отношение промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов к числу палочко-ядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а индекс созревания эритробластов — как количество гемоглобинсодержащих нормобластов к числу всех клеток эритробластического ряда.

Для сравнения при анализе гемограмм и миелограмм работников ИРТ использовали рекомендованную норму, ограниченную пределами  $\pm 1,5\sigma$  от средней величины  $X$ . Статистический анализ показателей осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования периферической крови у первого и второго мужчины количество эритроцитов за рассмотренный период (15 лет и 22 года профессиональной деятельности соответственно) имело тенденцию к снижению и у второго мужчины в период с 10-го по 17-й год находилось ниже нормы ( $3,5 \cdot 10^{12}/л$ ). Величина содержания гемоглобина до 10-го года наблюдения у первого мужчины находилась в пределах нормы, в последние 5 лет она превышала верхнюю границу нормы

(до 154 г/л). У второго мужчины с 10-го по 17-й год содержание гемоглобина было меньше нормы (до 119 г/л), в последние годы наблюдения отмечалось ее превышение (до 170 г/л).

Количество эритроцитов у женщин за период исследования (11 и 14 лет) в большинстве проведенных анализов находилось в диапазоне величин нормы. Содержание гемоглобина было также в пределах нормы, и только у более длительно работающей женщины с увеличением суммарной дозы ИИ наблюдалось его повышение до 163 г/л. Количество ретикулоцитов у обеих женщин и одного мужчины колебалось в пределах 8–12%. У наблюдавшегося 22 года мужчины в последние годы определялся ретикулоцитоз (до 24%). Общее количество лейкоцитов в период до 10-го года наблюдения имело разнонаправленные колебания и в некоторые годы составило  $9,4$  и  $3,0 \cdot 10^9/л$ , находясь в пределах нормы в последующий период наблюдения. Относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов у мужчины с меньшей экспозицией ИИ и у обеих женщин не выходило за границы нормы за весь период наблюдения, в то время как у мужчины с максимальной экспозицией ИИ с 14-го года находилось на нижней границе нормы и менее этой величины (36–46%). Количество эозинофилов за исследованный период не выходило за пределы нормы. Изменение количества тромбоцитов характеризовалось значительным колебанием величин, но не выходило за границы нормы.

Наиболее существенные изменения отмечались в относительном содержании лимфоцитов и моноцитов. Количество лимфоцитов уже в первые годы наблюдения при небольших суммарных дозах ИИ приближалось к верхней границе нормы и превышало ее, достигая 57% ( $3,42$  г/л), т.е. сопровождалось относительным и абсолютным лимфоцитозом, и в последующем (в отдельные годы) также превышало норму. Численность моноцитов меньше зависела от величины рассматриваемых суммарных доз ИИ, но возрастало с увеличением стажа работы, незначительно выходя за границу нормы.

При анализе соотношения в костном мозге численности клеток гранулоцитарного ряда с

**Поровский Я.В. Изменение локальной регуляции кроветворения при хроническом воздействии ионизирующего излучения**

различной степенью зрелости при увеличении суммарной дозы и экспозиции ИИ наблюдались изменения в количестве клеток пролиферирующего и непролиферирующего пулов, выходящие за пределы нормы (таблица).

У женщины с минимальной суммарной дозой и экспозицией ИИ (24,25 мЗв за 11 лет) наблюдалось снижение количества промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов палочкоядерных эозинофилов и повышение количества недифференцированных бластов. По мере увеличения суммарной дозы и экспозиции ИИ (103,96 мЗв за 14 лет) у второй женщины отмечалось снижение количества миелобластов, промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов, повышение количества сегментоядерных нейтрофилов, палочкоядерных эозинофилов и недифференцированных бластов. У мужчины с суммарной дозой 111,84 мЗв

за 15 лет обнаружено снижение количества промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, повышение эозинофильных метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных эозинофилов.

При максимальной экспозиции ИИ в 22 года у второго мужчины наблюдались изменения в численности зрелых клеток гранулоцитарного ряда, характеризующиеся снижением количества сегментоядерных нейтрофилов и повышением количества палочкоядерных нейтрофилов, палочкоядерных и сегментоядерных эозинофилов. При этом к концу периода наблюдения общее количество лейкоцитов периферической крови находилось на нижней границе нормы, а содержание сегментоядерных нейтрофилов составляло 36–46%.

Содержание клеток костного мозга у работников ИРТ и здоровых доноров, %

Показатель	Работники ИРТ				Нормальные показатели (по данным Р.М. Тарловой)	
	Мужчины		Женщины		Мужчины (26 человек)	Женщины (24 человека)
	74,09 мЗв	111,84 мЗв	24,25 мЗв	103,96 мЗв	$X \pm 1,5\sigma$	$X \pm 1,5\sigma$
Недифференцированные бласты	0,5	0,5	1,0	1,0	0,04–1,06	0,14–0,92
Миелобласты	1,5	0,5	1,0	0,5	0,47–1,88	0,64–2,41
Промиелоциты	3,5	1,0	1,5	1,0	0,1,26–4,74	2,21–5,15
Миелоциты нейтрофильные	6,5	3,5	5,0	5,0	6,46–11,74	6,89–11,56
Метамиелоциты нейтрофильные	11,5	3,5	13,5	8,0	10,72–16,54	9,76–16,24
Палочкоядерные нейтрофилы	23,0	12,0	14,0	18,0	12,89–22,04	12,08–22,22
Сегментоядерные нейтрофилы	11,5	14,0	20,0	31,0	12,66–28,04	17,27–26,17
Миелоциты эозинофильные	0,5	0	0	0,25	0–1,73	0,24–1,34
Метамиелоциты эозинофильные	0,5	2,0	0	0,25	0,19–1,09	0,06–1,16
Палочкоядерные эозинофилы	1,0	1,0	0	1,5	0,02–0,98	0,04–1,12
Сегментоядерные эозинофилы	4,5	5,0	2,5	1,5	0,13–1,89	0–2,95
Эритробласты	1,5	1,5	0,5	0	0,03–1,17	0,10–0,91
Пронормоциты	1,5	0,5	0	0,25	0,17–1,39	0,27–1,11
Нормоциты базофильные	2,5	2,5	0,5	0,75	1,37–4,88	1,83–4,65
Нормоциты полихроматофильные	9,0	12,0	7,5	7,0	9,64–15,97	9,11–15,20
Нормоциты оксифильные	5,5	8,0	5,0	2,75	0,81–5,00	0,39–4,14
Лимфоциты	11,0	22,0	20,5	16,0	3,70–11,46	4,01–11,85
Моноциты	3,0	8,0	7,5	3,5	0,55–2,89	0,88–2,89
Плазматические клетки	1,0	0,5	0,5	1,5	0,16–1,24	0–2,05

Состав костного мозга у женщин характеризовался некоторым сужением эритроидного ростка. Доля всех эритроидных элементов составила 11–13%. У женщины с минимальной дозой и

экспозицией ИИ наблюдалось отсутствие численности пронормоцитов, уменьшение базофильных и полихроматофильных нормоцитов, увеличение оксифильных нормоцитов. У женщины с большей

суммарной дозой установлено отсутствие эритробластов, уменьшение численности пронормоцитов, базофильных и полихроматофильных нормоцитов. Нормальное количество эритроцитов в периферической крови у обеих женщин, вероятно, поддерживалось ускоренным созреванием клеток эритробластического ряда (костно-мозговой индекс созревания составил 0,9 и 0,91 соответственно).

Пунктат костного мозга у мужчин характеризовался раздражением эритроидного ростка. У мужчины с большей суммарной дозой ИИ отмечалось увеличение численности эритробластов и оксифильных нормоцитов, что не приводило к существенному изменению индекса созревания клеток (костно-мозговой индекс 0,84). Эритроидный росток у мужчины с большим стажем работы характеризовался увеличением численности эритробластов, пронормоцитов, оксифильных нормоцитов, снижением полихроматофильных нормоцитов, что сопровождалось задержкой созревания клеток (костно-мозговой индекс 0,72) и выходом ретикулоцитов в периферическую кровь.

Анализ миеелограмм показал, что наибольшие изменения наблюдаются в пуле лимфоидных и моноцитарных клеток. Их количество в большинстве случаев выходило за верхнюю границу нормы.

Исследование *in vivo* микроциркуляторного русла (МЦР) в органах до сих пор является наиболее сложной задачей. Сосуды костного мозга изучались при лучевой болезни с помощью микроангиографии в эксперименте на трупном материале [1, 6]. Капилляры микроциркуляторного русла костного мозга мало чем отличаются по своим морфологическим признакам от капилляров других органов [9].

Диагностическая биопсия кожи широко используется в клинической практике в связи с тем, что сосуды дермы являются «окном» в область системного микроциркуляторного русла. Безусловно, каждый орган имеет свои морфофункциональные особенности, придающие ему определенную специфику, но общие принципы системного реагирования микроциркуляторного русла можно изучать через «окна» — серозные

оболочки, микрососуды бульбарной конъюнктивы, слизистую оболочку полости рта, дистальный отдел толстой кишки, капилляры ногтевого ложа и, в том числе, микрососудистое русло дермы как наиболее достоверный способ оценки системной гемомикроциркуляции.

Морфологическое исследование кожи у всех обследованных выявило собственно сосудистые и внесосудистые патологические изменения. При минимальной дозе и экспозиции ИИ (24,25 мЗв за 11 лет) в артериях мелкого калибра, артериолах, капиллярах сетчатого и сосочкового слоях дермы эндотелиальные клетки были набухшими, суживали просвет сосуда, реже имели пикнотичный вид и диффузно прокрашивались ядерными красителями. Стенки сосудов были утолщенными за счет набухания эндотелия, лимфоидной инфильтрации стенки, формируя картину панваскулита (рис. 1).

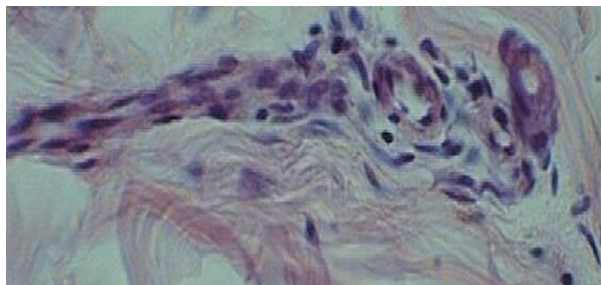


Рис. 1. Сосочковый слой дермы работника ИРТ. Женщина, 44 года. Суммарная доза ионизирующего излучения 24,25 мЗв. Интенсивная лимфоцитарная инфильтрация, панваскулит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

У двух работников ИРТ при экспозиции в 14 и 15 лет и суммарных дозах 103,96 и 111,84 мЗв соответственно в сетчатом слое дермы артерии малого калибра и артериолы были с признаками продуктивного панваскулита, утолщенными стенками за счет склероза и резко выраженной пролиферацией эндотелия вплоть до значительного уменьшения просвета сосудов. Перивазально отмечались явления неравномерно выраженного фиброза, мукоидное набухание.

У работника ИРТ, подвергавшегося облучению в течение 22 лет с суммарной дозой ИИ 74,09 мЗв, в сетчатом слое дермы артерии малого калибра артериолы были с признаками продуктивного панваскулита, утолщенной за

**Поровский Я.В. Изменение локальной регуляции кроветворения при хроническом воздействии ионизирующего излучения**

счет склероза стенкой и периваскулярного склероза (рис. 2).

При подсчете количества сосудов на  $1 \text{ мм}^2$  у исследованных работников ИРТ их плотность в среднем составила  $17,4 \pm 0,3$ .

По данным морфологических исследований, сосуды микроциркуляторного русла достаточно часто вовлекаются в патологический процесс, их изменения описаны при большом количестве терапевтических заболеваний. Поэтому в группу сравнения были включены результаты морфологического исследования сосудов микроциркуляторного русла дермы лиц с различными терапевтическими заболеваниями, у которых биопсия была проведена при подозрении на системное заболевание, не подтвердившееся в процессе обследования. Для сведения к минимуму влияния соматической патологии на сосуды исследован аутопсийный материал контрольной группы – микроциркуляторное русло дермы практически здоровых лиц, погибших вследствие острых травм, несовместимых с жизнью. Исключались лица, у которых после полного судебно-экспертного и гистологического исследования выявлялись заболевания, выраженная сопутствующая патология.

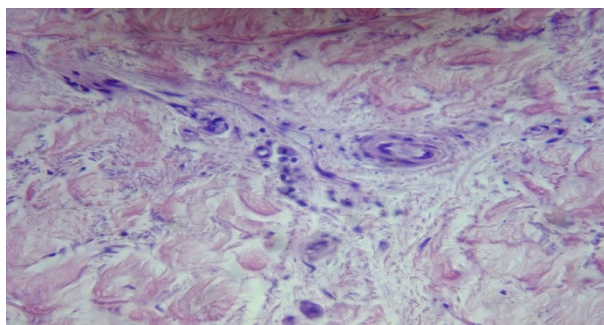


Рис. 2. Сетчатый слой дермы работника ИРТ. Мужчина, 56 лет. Суммарная доза ионизирующего излучения 74,09 мЗв. Продуктивный панваскулит, склероз сосудистой стенки, периваскулярный

склероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

В биоптатах лиц группы сравнения и контрольной группы количество сосудов в расчете на  $1 \text{ мм}^2$  в среднем составило  $16,92 \pm 1,20$  и  $17,10 \pm 0,90$  соответственно, что не отличалось от их количества в группе ИРТ ( $p > 0,05$ ). В сетчатом и сосочковом слое дермы в 18 случаях из 37 отмечались единичные лимфоциты в

толще и вокруг адвентициальной оболочки артерий малого калибра. В 5 случаях из 37 в артериях малого калибра, артериолах, капиллярах обнаружено набухание эндотелия, в 9 случаях отмечалась густая лимфоцитарная инфильтрация периваскулярно. Глубокие воспалительные изменения сосуда в виде продуктивного панваскулита и продуктивного панваскулита со склерозом сосудистой стенки установлены в 3 и 2 случаях соответственно в биоптатах лиц группы сравнения, имеющих соматическую патологию, и не выявлялись в группе контроля.

Система крови включает в себя костный мозг и органы лимфопоэза, совокупность красных и белых клеток, циркулирующих в кровотоке, а также популяции зрелых клеточных форм (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки), оседающих во внутренних органах и выполняющих там свои специализированные функции. Характерные признаки кровяной клетки любого типа исходно заложены в геноме единого родоначального предшественника – стволовой клетке. Полипотентные стволовые кроветворные клетки (ПСКК) способны к дифференцировке и специализации в направлении любого из кровяных ростков. По мере деления и под действием внешних стимулов дифференцировки ПСКК становятся коммитированными к созреванию в том или ином направлении. Полипотентные клетки-предшественники высокочувствительны к действию ионизирующего излучения [6]. Этот факт имеет важнейшее значение для клинической радиобиологии.

В настоящее время не вызывает сомнений утверждение о том, что развивающиеся изменения в стволовой системе облученных являются определяющими для исхода лучевого поражения. Лучевое воздействие вызывает гибель некоторой доли стволовых кроветворных клеток, причем величина ее зависит от дозы излучения. Кривые доза – эффект имеют общеизвестный вид кривых с плечом в области малых доз. Наличие плеча на кривой выживаемости означает, что до потери репродуктивной способности клетки должны накопить определенный объем сублетальных повреждений. Характеризующая радиочувствительность величина

на  $D_{63\%}$  (доза, вызывающая гибель 63% клеток) существенно не различается у млекопитающих разных видов в костном мозге, полученном из разных костей, и составляет от 0,5 до 1 Гр [7]. Для кроветворных колониобразующих клеток селезенки (КОЕ-С)  $D_{63\%}$  находится в пределах 0,75–1,5 Гр [8]. В силу высокой пролиферативной активности имеется определенный лимит устойчивости системы родоначальных клеток, позволяющий справляться с последствиями однократного, повторного или хронического лучевого воздействия [3].

Данные литературы, посвященные гематологическим эффектам ИИ у лиц, профессионально связанных с радиацией, в основном свидетельствуют об отсутствии сдвигов в морфологическом составе крови при воздействии излучения в пределах допустимых доз [6]. В целом наблюдаемые на разных этапах нормирования профессионального облучения радиационные повреждения паренхимы костного мозга обратимы, а изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, считаются во многом неспецифическими и рассматриваются с позиций адаптационной сущности протекающих в кроветворной ткани процессов [6].

Таким образом, если принять, что радиационные повреждения паренхимы костного мозга обратимы, то и количественные показатели периферической крови должны возвращаться к нормальному уровню, в связи с чем по данному критерию совсем не обязательно будут регистрироваться поздние эффекты. Обоснована гипотеза, что наряду с тканевыми компенсаторными реакциями, типичными для высокопоражаемой ткани с возможностью истинной репарации, при облучении имеют место и другие механизмы повреждения кроветворения.

В последние годы интенсивно разрабатывается концепция микроокружения стволовых клеток, берущая свое начало с работ J.L. Curry, J.J. Trentin [13]. Внутрикостные полости покрыты стромальными клетками и пронизаны сетью мелких сосудов, кровеносных капилляров и синусов. Сосудистые образования выстланы изнутри слоем эндотелия, который контактирует с циркули-

рующей кровью, а снаружи они покрыты ретикулярными клетками. Таким образом, лишь два клеточных слоя отделяют кровоток от гемопозитической ткани. Предшественники гемопозеза находятся в близком контакте с фибробластами и эндотелием сосудистой сети. Относительная проницаемость костно-мозгового барьера обеспечивает возможность миграции зрелых элементов в кровоток. Гемопозитическое микроокружение включает в себя те сопутствующие клеточные популяции в кроветворных органах, которые необходимы для нормальной пролиферации и созревания миелокариоцитов. Фибробласты, эндотелий сосудов и макрофаги создают благоприятные условия — «кондиционируют» микросреду для пребывания кроветворных клеток и поддерживают их нормальный рост и деление [4].

Величина  $D_{63\%}$  стволовых клеток эндотелия капилляров подкожной клетчатки при воздействии излучений с низкой линейной потерей энергии (рентгеновское и  $\gamma$ -излучение) несколько больше, чем стволовых кроветворных клеток и составляет 1,68 Гр [7]. Этот факт, а также исследование радиочувствительности фибробластов (КОЕ-Ф) позволило считать, что кроветворное микроокружение более радиорезистентно, чем паренхиматозные клетки [3].

Кроме радиочувствительности клеток большое значение в реакции на облучение имеет скорость обновления клеточной популяции. Темп обновления клеток эндотелия (пропорциональный скорости кровотока) очень низок. Например, индекс метки (характеризующий митотический индекс) по  $^3\text{H}$ -тимидину эндотелия капилляров кожи мыши составляет всего 0,4%, в то время как для вегетативных интермитических клеток (клетки костного мозга, эпидермис, сперматогонии типа А) индекс равен 11–22% [8]. Если принять, что длительность периода синтеза ДНК в этих клетках примерно одинакова, то среднее время жизненного цикла этих клеток должно различаться более чем в 30 раз. По общепринятому мнению, время обновления клеток эндотелия велико — от 2 до 24 мес. Это может быть причиной того, что лучевые повреждения сосудов требуют более значительного времени для проявления.

Низкий темп обновления может быть связан с тем, что любая популяция вступает в митоз 1 раз в несколько месяцев или фракция роста (стволовых клеток) очень мала. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании фракции роста в эндотелии, при этом она составляет примерно 1% клеток с продолжительность клеточного цикла около 1 сут. В указанном случае эта быстро обновляющаяся субпопуляция наиболее чувствительна к облучению. Остальная популяция клеток будет в течение некоторого периода уменьшаться со скоростью, соответствующей недопоставке из-за практического отсутствия фракции роста. Функциональное состояние системы благодаря пластичности клеток эндотелия может в течение нескольких месяцев не меняться, но при уменьшении численности клеток до некоторого критического уровня в деление должны вступать клетки, ранее пребывавшие в длительной стадии G<sub>0</sub>. При этом будут проявляться ранее скрытые повреждения клеточных структур [8].

Роль триггера для вступления клеток в пролиферацию (соответственно, и большую чувствительность) могут играть и другие клетки, а также регенерирующий эпидермис или очаги воспаления, в том числе, вероятно, и эндогенное воспаление, обусловленное изменением перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, выявленное при воздействии γ-облучения в диапазоне «малых» доз [11].

Показана в эксперименте на медленно обновляющихся тканях и возможность развития в эндотелии негеномных ультраструктурных элементов цитопатологии (изолированные повреждения митохондрий, внутриклеточный лизис, отечная дегенерация) в дозах облучения, составляющих доли грея [2].

Анализ отдаленных эффектов ИИ позволил некоторым авторам считать, что сделанные заявления о незначительной роли кроветворного микроокружения в патогенезе поздних нарушений гемопоэза при воздействии ИИ преждевременны и, видимо, неправильны [3], и лучше всего эту роль обозначить как неясную [14].

Результаты собственных исследований показателей периферической крови, клеточного состава костного мозга, морфологии МЦР свидетельствуют о прогрессирующих изменениях гемопоэза по мере нарастания структурных изменений в сосудах. Исследования МЦР работников ИРТ выявили патологические изменения в сосудах: собственно сосудистые в виде дистрофических изменений эндотелиоцитов, васкулита, микроангиосклероза и внесосудистые (стромальные) – отек периваскулярной ткани, мукоидное набухание, периваскулярный фиброз и склероз с клеточно-стромальной реакцией лимфоцитарного характера. Морфологические изменения сосудов были минимальными при наименьшей дозе и экспозиции ИИ и нарастали при увеличении доз и времени облучения, сопровождаясь прогрессирующими изменениями в костном мозге и периферической крови. Увеличение количества лимфоидных и моноцитарных клеток свидетельствует об усилении обеспечения регенераторной информации, как это следует из предыдущих данных [5].

Сопоставление выявленной патологии МЦР у работников ИРТ с изменениями в группе контроля при различной терапевтической патологии и аутопсийном материале, где ее влияние сведено к минимуму, свидетельствует, что изменения в МЦР при облучении не специфичны и могут возникать в том или ином сочетании и в той или иной последовательности при воздействии повреждающих факторов как экзогенной, так и эндогенной природы, приводящих к метаболическим нарушениям в организме. Но после облучения динамика их развития, степень выраженности и патогенетические последствия для структурного состояния МЦР имеют ряд характерных особенностей, ответственных за проницаемость гематопаренхиматозного барьера. На первый план выступают клеточно-опосредованное воспаление сосудов, проявляющееся продуктивным панваскулитом, поверхностной дезорганизацией соединительной ткани, и склеротические изменения сосудистой стенки, периваскулярный склероз.

Отсутствие различий в плотности сосудистой сети (в расчете на 1 мм<sup>2</sup>) у работников



ИРТ и в группе контроля свидетельствует о том, что количество сосудов не является фактором, лимитирующим функциональную активность МЦР. В условиях длительного воздействия ИИ, при осторожном, взвешенном подходе к полученным результатам с учетом органических особенностей функционирования гемокрициркуляторного русла структурные преобразования в стенке сосудов, вероятно, являются значимыми в наблюдаемых изменениях клеточного состава костного мозга и показателях периферической крови.

## Выводы

При воздействии хронического внешнего  $\gamma$ -излучения в суммарных дозах 24,25; 103,96; 111,84 и 74,09 мЗв за 11, 14, 15 и 22 года соответственно наблюдаются прогрессирующие изменения в клеточном составе костного мозга, показателях периферической крови и морфологии сосудов микроциркуляторного русла.

В костном мозге определялись изменения в количественном составе пролиферирующих и непролиферирующих клеток миелоидного ряда и клеток эритроидного ряда с выходом показателей в ряде случаев за диапазон вариаций нормы. В периферической крови наблюдались неустойчивые изменения в общем количестве лейкоцитов, численности эритроцитов, содержании гемоглобина, при максимальной экспозиции ИИ развивались нейтропения и ретикулоцитоз, сопровождавшиеся увеличением численности клеток лимфоидного и моноцитарного ряда.

При воздействии ИИ обнаружены патологические изменения сосудов: собственно сосудистые в виде дистрофии эндотелия, микроваскулита, микроангиосклероза и стромальные — отек, дистрофические изменения соединительной ткани в виде ее поверхностной дезорганизации (мукоидное набухание) с клеточной лимфоцитарной реакцией.

Воспалительные изменения сосудов микроциркуляторного русла в виде продуктивного панваскулита и продуктивного панваскулита со склерозом стенки имели место соответственно у одного и трех работников ИРТ. Аналогичные изменения выявлялись соответственно в 3 и 2

случаях из 21 морфологического исследования кожи лиц, имеющих соматическую патологию, и отсутствовали у 16 практически здоровых лиц, погибших в результате острой травмы.

Вышеизложенное позволяет считать, что изменения в механизме локальной регуляции кроветворной ткани — структурные преобразования в стенке сосудов микроциркуляторного русла имеют значение в нарушении гемопоэза при хроническом облучении в дозах, не вызывающих костно-мозговую форму лучевой болезни.

## Литература

1. Амосов И.С., Сазонова Н.А. Изменение внутрикостных кровеносных сосудов при острой лучевой болезни // Мед. радиология. 1978. № 2. С. 64—74.
2. Бычкова И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2003. Т. 48. № 6. С. 5—17.
3. Волчков В.А. Механизмы неопухоловой отдаленной лучевой патологии гемопоэза // Мед. радиология. 1993. Т. 38. № 9. С. 41—44.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: SSN, 2000. 148 с.
5. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Том ун-та, 1989. 224 с.
6. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. М.: Медицина, 1989. 176 с.
7. Конопляников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. М.: Энергоатомиздат, 1984. 120 с.
8. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с.
9. Новиков И.И. Кровеносные сосуды костного мозга (экспериментально-морфологическое исследование). М.: Медицина, 1983. 174 с.
10. Тарлова Р.М. Материалы к характеристике гематологических показателей здорового человека. Дис. канд. мед. наук. Томск, 1968. 214 с.
11. Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Удут В.В. и др. Роль ионизирующего излучения в развитии гомеостатического дисбаланса // Бюл. сиб. медицины. 2005. Т. 4, № 2. С. 82—87.
12. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большакова В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. Свердловск: УрО АН СССР, 1988. 152 с.
13. Curry J.L., Trentin J.J. Hemopoietic spleen colony studies. I. Growth and differentiation // Developmental Biol. 1967. V. 15, № 5. P. 395—413.
14. Hendry J.H. The cellular basis of long-term marrow injury after irradiation // Radiother. Oncol. 1985. V. 3. P. 331—338.
15. Tavassoli M. Studies on hemopoietic microenvironments // Exp.

**Поровский Я.В. Изменение локальной регуляции кроветворения при хроническом воздействии ионизирующего излучения**

Hematol. 1975. № 3. P. 213—226.

Поступила в редакцию 07.05.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

**Сведения об авторах**

**Я.В. Поровский** — канд мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

**Поровский Ярослав Витальевич**, тел. 8-913-827-0020.