

## Лейкомогенный риск и темп накопления дозы радиационного воздействия. Сообщение 2: Сравнительный анализ лейкоцитарных индексов и динамики показателей периферической крови в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

С.Ф. Соснина, А.М. Юркин, П.В. Окатенко, С.А. Рогачева, Е.А. Груздева, М.Э. Сокольников

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

*Представлены результаты ретроспективного анализа лейкоцитарных индексов и динамики показателей периферической крови в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения среди персонала первого в стране предприятия атомной отрасли. Исследование проведено на основе базы данных «Лейкозы в когорте персонала производственного объединения «Маяк» 1948–1958 гг. найма». База данных включает гематологическую, клиническую и дозиметрическую информацию о двух группах работников предприятия: в основную группу вошли лица, причиной смерти которых был лейкоз (n=84); в группу сравнения — персонал без онкогематологической патологии (n=300). Формирование группы сравнения произведено подбором 3–4 внутренних контролей к каждому случаю лейкоза с учетом пола, возраста начала облучения и той же накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения на красный костный мозг. На основе 19 592 анализов периферической крови описаны сдвиги гемопоэза по клеточным линиям, проведен корреляционный анализ взаимосвязи между показателями гемограммы и дозой радиационного воздействия, проанализированы особенности появления в периферическом кровотоке бластных клеток в период, предшествующий лейкозам. Впервые среди персонала «Маяка» проведен сравнительный анализ различных лейкоцитарных индексов. Отмечен разноплановый характер реагирования костномозгового кроветворения, показаны более выраженные гематологические сдвиги при более интенсивном производственном облучении. Выявлен ряд особенностей гемопоэза среди облученных на производстве лиц: 1) цитопения при минимальных накопленных дозах радиационного воздействия в обеих исследуемых группах; 2) более выраженная лабильность гемограмм с увеличением накопленной дозы внешнего гамма-облучения и периода радиационного воздействия среди лиц, заболевших в дальнейшем лейкозами, по сравнению с контролем; 3) корреляционная взаимосвязь между клетками периферической крови и накопленными дозами внешнего гамма-облучения характеризовалась наибольшими значениями коэффициентов среди лиц с последующими лейкозными; 4) среди бластных клеток наиболее часто регистрировались миелобласты; проэритробласты характеризовались самым коротким средним периодом от момента начала облучения до их появления в периферическом кровотоке (в основной группе — 178 дней); полихроматофильные эритроциты в периферической крови были зарегистрированы только среди персонала с лейкозными в дальнейшем; 5) при сравнении лейкоцитарных индексов пропорционально категориям накопленных доз внешнего гамма-облучения отмечена выраженная вариабельность соотношения клеток крови среди облученных лиц, у которых впоследствии диагностирован лейкоз, особенно в диапазоне 2,0–2,5 Гр. Таким образом, комплексный анализ гематологических показателей, включая оценку лейкоцитарных индексов, является более информативным, чем изучение обычной гемограммы. Особенности динамики клеточного состава периферической крови могут служить индикаторами патологического кроветворения у облученных работников до клинической манифестации лейкозми.*

**Ключевые слова:** система кроветворения, лейкоцитарные индексы, радиационное воздействие, внешнее гамма-облучение, риск лейкозов, производственное объединение «Маяк».

### Введение

Кроветворная система является одной из наиболее радиочувствительных систем организма [1]. Специфические особенности реагирования гемопоэза

на воздействие ионизирующей радиации являются предметом научного интереса в течение длительного времени [2–6]. Вместе с тем, изучение гематологических сдвигов под влиянием производственного радиационного воз-

**Соснина Светлана Фаридовна**

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России

**Адрес для переписки:** 456780, Россия, Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su

действия сохраняет свою актуальность. Одним из перспективных научных направлений в этой области, в том числе в радиационной эпидемиологии, является анализ интегральных лейкоцитарных индексов (ИЛИ) [Leukocytic Integral Indices; LII].

Основой изучения ИЛИ являются разработки клинической медицины. Высокая прогностическая значимость ИЛИ при воспалительных заболеваниях, инфекционных осложнениях и неинфекционной патологии доказана во многих клинических исследованиях [7–9]. Признано, что оценка ИЛИ является более информативной, чем стандартный анализ лейкоцитарной формулы [10–12]. Специфичность изменений ИЛИ можно использовать не только в качестве независимого прогностического фактора при различных формах рака [13–16], но и для прогноза радиационно-индуцированных типов лейкозов у облученных людей [17].

Когорта персонала первого в стране предприятия атомной отрасли – производственного объединения (ПО) «Маяк», которая подверглась пролонгированному радиационному воздействию на производстве с различными сценариями облучения, является ценным информационным ресурсом для изучения особенностей гемопоэза. Комплексный анализ показателей периферической крови работников ПО «Маяк», включая оценку лейкоцитарных индексов, представляется более информативным, чем изучение обычных гемограмм. Сдвиги клеточного состава периферической крови могут рассматриваться в качестве индикаторов патологического кроветворения у облученных работников до клинической манифестации гемобластозов.

**Цель исследования** – сравнительный анализ ИЛИ и динамики гематологических показателей в зависимости от накопления дозы внешнего гамма-облучения среди работников ПО «Маяк», умерших от лейкозов.

### Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ проведен на основе базы данных «Лейкозы в когорте персонала производственного объединения «Маяк» 1948–1958 гг. найма», созданной в лаборатории радиационной эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики [18]. В компьютерную базу данных вошли сведения о двух группах работников ПО «Маяк»: основной группе работников, причиной смерти которых был лейкоз (n=84), и группе сравнения – персонал предприятия без онкогематологической патологии (n=300). Для достижения максимальной однородности групп к каждому случаю лейкоза был произведен подбор 3–4 внутренних контролей, подвергшихся радиационному воздействию на производстве в той же суммарной поглощенной дозе внешнего гамма-облучения на красный костный мозг (ККМ) (±5%), с учетом пола и возраста начала облучения (±2 года).

База данных в итоге включает более 19,5 тысяч анализов периферической крови, клиническую информацию о перенесенных заболеваниях, сведения об индивидуальных дозах профессионального радиационного воздействия работников основных заводов ПО «Маяк», нанятых в период становления производства – 1948–1958 гг.

Сравнительный анализ гемограмм проведен в исследуемых группах в целом, а также в подгруппах с учетом различных типов производств (реакторного, радиохимического, плутониевого). Детальная характеристика структуры исследуемых групп по численности персонала разных типов производств ПО «Маяк» представлена в нашей предыдущей статье [18].

Для каждого анализа периферической крови из базы данных был произведен расчет следующих ИЛИ (табл. 1).

Проверка исходных данных на нормальность распределения проведена с использованием W-теста Шапиро –

Таблица 1

[Table 1

Обозначение и формулы расчета ИЛИ*		
LII designation and calculation formulas*		
Полные названия ИЛИ [Full names of LII]	Аббревиатура ИЛИ [Abbreviation of LII]	Формулы расчета ИЛИ [Calculation formulas of LII]
Индекс Кребса [Krebs Index]	ИК [KI]	$ИК = \frac{n}{\text{лимф.}}$ $[KI = \frac{n}{\text{lymph.}}]$
Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации [Modified Leukocyte Intoxication Index]	ЛИИм [MLII]	$ЛИИм = \frac{\text{мц.} + \text{пл. кл.} + \text{ю.} + \text{п.} + \text{с.}}{\text{лимф.} + \text{мон.} + \text{э.} + \text{б.}}$ $[MLII = \frac{\text{mc.} + \text{pl. c.} + \text{juv.} + \text{st.} + \text{seg.}}{\text{lymph.} + \text{mon.} + \text{e.} + \text{b.}}]$
Ядерный индекс [Nuclear Index]	ЯИ [NI]	$ЯИ = \frac{\text{мон.} + \text{ю.} + \text{п.}}{\text{с.}}$ $[NI = \frac{\text{mon.} + \text{juv.} + \text{st.}}{\text{seg.}}]$
Индекс сдвига лейкоцитов крови [White Blood Cells Shift Index]	ИСЛК [WBCSI]	$ИСЛК = \frac{\text{э.} + \text{б.} + \text{н. (с., п., юн., мц.)}}{\text{мон.} + \text{лимф.}}$ $[WBCSI = \frac{\text{e.} + \text{b.} + \text{n. (seg., st., juv., mc.)}}{\text{mon.} + \text{lymph.}}]$

Полные названия ИЛИ [Full names of LII]	Аббревиатура ИЛИ [Abbreviation of LII]	Формулы расчета ИЛИ [Calculation formulas of LII]
Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ [White Blood Cells-to-ESR Ratio]	ИЛСОЭ [WBC/ESR]	$\text{ИЛСОЭ} = \frac{\text{л.} \times \text{СОЭ}}{100}$ $\left[ \frac{\text{WBC}}{\text{ESR}} = \frac{\text{l.} \times \text{ESR}}{100} \right]$
Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс [Lymphocytes-to-Granulocytes Ratio]	ИЛГ [LGR]	$\text{ИЛГ} = \frac{\text{лимф.} \times 10}{\text{мц.} + \text{ю.} + \text{п.} + \text{с.} + \text{э.} + \text{б.}}$ $[\text{LGR} = \frac{\text{lymph.} \times 10}{\text{mc.} + \text{juv.} + \text{st.} + \text{seg.} + \text{e.} + \text{b.}}]$
Общий индекс [Summary Index]	ОИ [SI]	$\text{ОИ} = \text{ИЛСОЭ} + \text{ИЛГ}$ $[\text{SI} = \frac{\text{WBC}}{\text{ESR}} + \text{LGR}]$
Лейкоцитарный индекс [Leukocytic Index]	ЛИ [LI]	$\text{ЛИ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{н.}}$ $[\text{LI} = \frac{\text{lymph.}}{\text{n.}}]$
Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов [Neutrophils-to-Monocytes Ratio]	ИСНМ [NMR]	$\text{ИСНМ} = \frac{\text{п.} + \text{с. н.}}{\text{мон.}}$ $[\text{NMR} = \frac{\text{st.} + \text{seg.}}{\text{mon.}}]$
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов [Lymphocytes-to-Monocytes Ratio]	ИСЛМ [LMR]	$\text{ИСЛМ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{мон.}}$ $[\text{LMR} = \frac{\text{lymph.}}{\text{mon.}}]$

\* сокращения названий форменных элементов в формулах: л. – лейкоциты, н. – нейтрофилы, п. – палочкоядерные, с. – сегментоядерные, ю. – юные (метамиелоциты), мц. – миелоциты, лимф. – лимфоциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы, мон. – моноциты, пл.кл. – плазматические клетки, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

[\* abbreviations of blood cells in formulas: l. – leucocytes, n. – neutrophils, st. – stab neutrophils, seg. – segmented neutrophils, juv. – juvenile cells (metamyelocytes), mc. – myelocytes, lymph. – lymphocytes, e. – eosinophiles, b. – basophiles, mon. – monocytes, pl.c. – plasmocytes, ESR – erythrocyte sedimentation rate].

Уилкса (при числе наблюдений от 3 до 50) и теста Колмогорова – Смирнова (при числе наблюдений более 50). Описательная статистика для нормально распределённых признаков представлена в виде средних значений  $M \pm s$  (среднее квадратическое отклонение); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

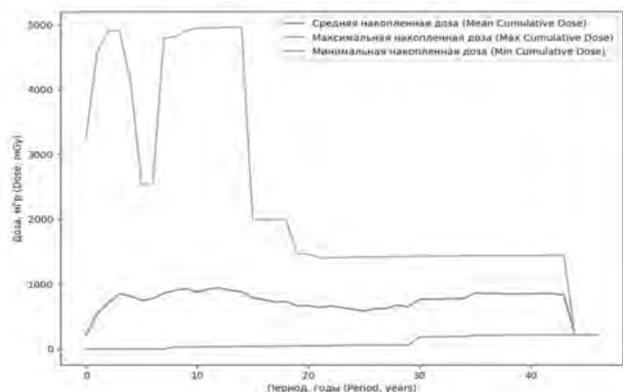
Сравнение динамики клеточного состава периферической крови в исследуемых группах проведено с учетом поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода радиационного воздействия на производстве. Использованы индивидуальные суммарные годовые дозы внешнего гамма-облучения на красный костный мозг [19] и архивные данные ежедневного дозиметрического контроля внешнего гамма-облучения персонала ПО «Маяк» [20]. Сравнительный анализ ИЛИ в группах представлен по дозовым категориям внешнего гамма-облучения с интервалом в 0,5 Гр. Из расчетов исключены анализы, соответствующие неспецифической реакции системы кроветворения (острая инфекционная патология, обострение хронической, болезни органов дыхания). Парное сравнение групп проведено с использованием U-критерия Манна – Уитни.

Взаимосвязь между показателями периферической крови и дозой внешнего гамма-облучения оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену для каждого типа производства ПО «Маяк» с учетом пола работников. Доля объясняемой дисперсии вычислялась по формуле:  $r^2 \times 100$  (%). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

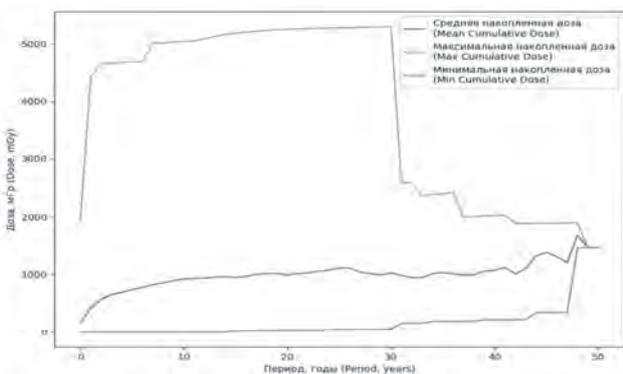
### Результаты и обсуждение

Подробная характеристика доз внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения (инкорпорированным Рn-239) персонала ПО «Маяк», вошедшего в исследуемые группы, представлена в предыдущей работе [18]. Графическое представление средних и максимальных накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения на ККМ с учетом длительности радиационного воздействия в сравниваемых группах показано на рисунках 1 и 2.

Так как одним из критериев отбора в исследуемые группы было наличие одинаковой суммарной дозы в результате профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения, средние дозы внешнего гамма-облучения на ККМ были практически равными, составляя среди мужчин основной группы 1,24 Гр, группы сравнения – 1,13 Гр; среди женщин – 0,61 Гр и 0,57 Гр соответственно.



**Рис. 1.** Накопленные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения на ККМ. Основная группа  
**[Fig. 1.** Cumulative absorbed radiation dose in red bone marrow from external gamma-exposure. Study group]

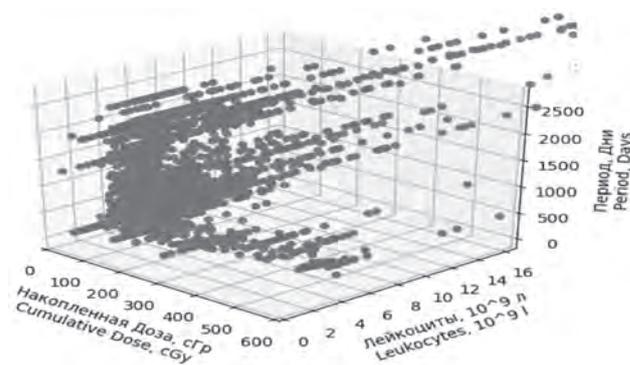


**Рис. 2.** Накопленные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения на ККМ. Группа сравнения  
**[Fig. 2.** Cumulative absorbed radiation dose in red bone marrow from external gamma-exposure. Control group]

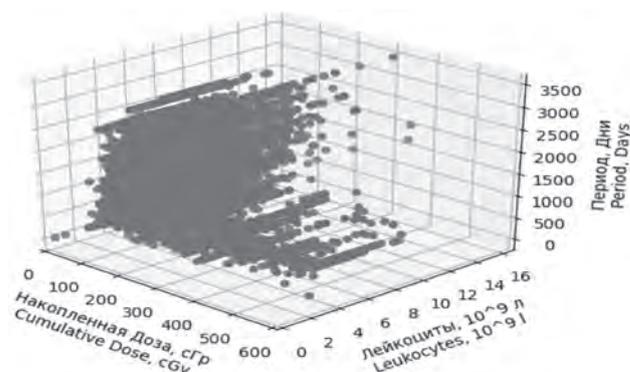
Диапазон доз в сравниваемых группах также отличался схожей амплитудой. В то же время темпы накопления внешних доз радиационного воздействия в группах существенно различались: в группе работников с лейкозами средний период радиационного воздействия на производстве составлял среди мужчин 14,3 года, среди женщин – 12,1 года; в группе сравнения – 20,4 и 13,9 лет соответственно.

Фрагменты графиков зависимости среднего количества клеток периферической крови (лейкоцитов в целом, эритроцитов, тромбоцитов) от поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода производственного облучения в группах представлены на рисунках 3–8.

Динамика количества лейкоцитов (рис. 3 и 4) с увеличением накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода радиационного воздействия на производстве в основной группе характеризовалась большим разбросом значений, чем в группе сравнения. В самом начале производственного облучения в обеих группах работников наблюдалась лейкопения. С нарастанием дозы и периода радиационного воздействия среди персонала с диагностированными впоследствии лейко-



**Рис. 3.** Динамика лейкоцитов с учетом накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода облучения на производстве. Основная группа  
**[Fig. 3.** Dynamics of leukocyte concentration considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Study group]

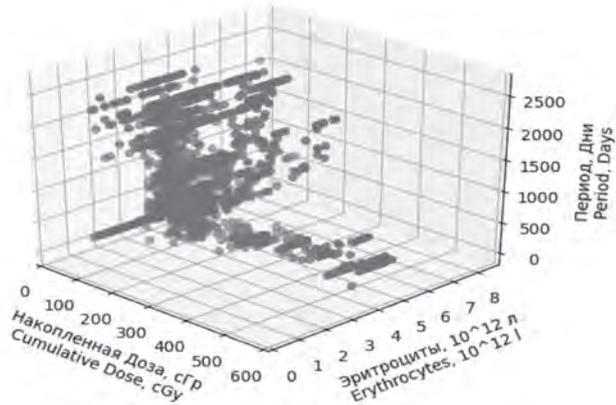


**Рис. 4.** Динамика лейкоцитов с учетом накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода облучения на производстве. Группа сравнения  
**[Fig. 4.** Dynamics of leukocyte concentration considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Control group]

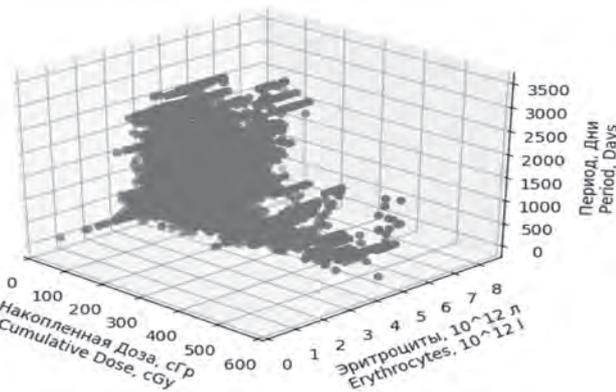
зами отмечались четко выраженные изменения лейкоцитограммы в виде нормореактивного лейкоцитоза. Это можно объяснить компенсаторной реакцией лейкоцитарного ростка при более интенсивном облучении работников, что впоследствии могло привести к возникновению онкогематологической патологии.

В когорте жертв атомной бомбардировки при изучении поздних последствий для здоровья W.L. Hsu et al. [21] в дозовой категории более 2 Гр выявили значительное увеличение количества лейкоцитов у мужчин, подвергшихся радиационному воздействию в возрасте до 20 лет, и у женщин независимо от возраста при облучении. K. Yoshida et al. [22] отметили, что доза острого внешнего гамма-облучения была связана с процентным содержанием и количеством моноцитов, но не с соотношением лимфоидных и миелоидных клеток. В то же время накопленные знания относительно эффектов хронического облучения у человека демонстрируют, что даже через 40 лет после облучения количество лейкоцитов составляло 88–95% от базового уровня. Лейкопения через 40 лет после облучения чаще регистрировалась при кумулятивных дозах на ККМ >2,0 Гр [1, 3].

Эритропоэз в сравниваемых группах (рис. 5 и 6) отличался разнообразием реагирования на пролонгированное облучение.



**Рис. 5.** Динамика эритроцитов с учетом накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода облучения на производстве. Основная группа  
**[Fig. 5.** Dynamics of erythrocyte concentration considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Study group]

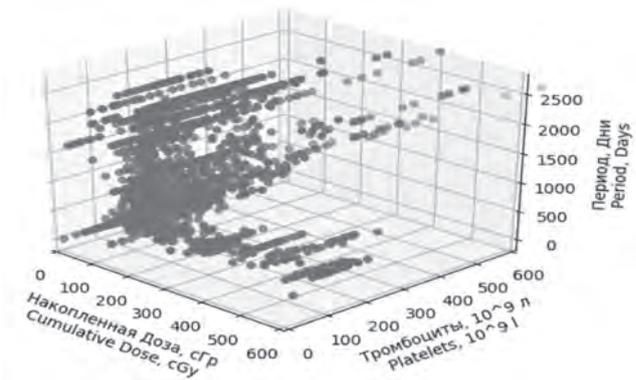


**Рис. 6.** Динамика эритроцитов с учетом накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода облучения на производстве. Группа сравнения  
**[Fig. 6.** Dynamics of erythrocyte concentration considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Control group]

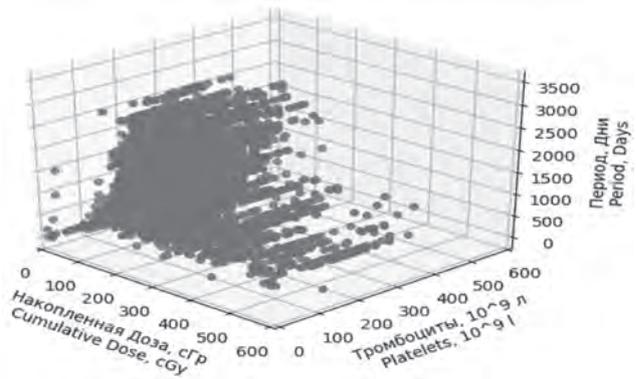
Наиболее интенсивное угнетение эритропоэза в основной группе персонала наблюдалось при накопленных поглощенных дозах внешнего гамма-облучения до 200 сГр. В последующем, как правило, наблюдался компенсаторный эритроцитоз, характерный для обеих групп и более выраженный среди облученных лиц без диагноза лейкоза в дальнейшем.

Динамика тромбоцитарного роста в сравниваемых группах показана на рисунках 7 и 8. Изменения количества тромбоцитов отмечались с самого начала производственного облучения как в основной группе, так и в группе сравнения.

Это выражалось в преимущественной тромбоцитопении при малых накопленных поглощенных дозах радиационного воздействия. Однако выраженная лабильность количества тромбоцитов, схожая с картиной реагирования лейкоцитарного роста в основной группе, наблюдалась



**Рис. 7.** Динамика тромбоцитов с учетом накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода облучения на производстве. Основная группа  
**[Fig. 7.** Dynamics of platelet concentration considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Study group]



**Рис. 8.** Динамика тромбоцитов с учетом накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода облучения на производстве. Группа сравнения  
**[Fig. 8.** Dynamics of platelet concentration considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Control group]

только среди персонала ПО «Маяк», причиной смерти которых стало онкогематологическое заболевание. При нарастании накопленной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода производственного радиационного воздействия в основной группе, как правило, наблюдался гипертромбоцитоз. В то же время динамика числа тромбоцитов в группе сравнения отличалась относительной стабильностью: при нарастании доз внешнего гамма-облучения и его продолжительности показатели тромбоцитарного звена длительно сохранялись в пределах физиологической нормы.

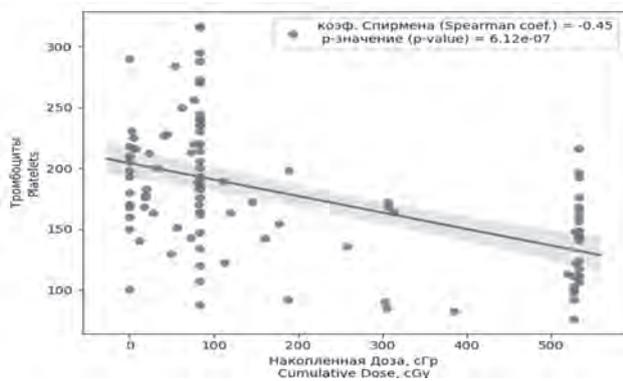
Для количественной оценки взаимосвязи между клетками периферической крови и поглощенной дозой внешнего гамма-облучения был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Согласно полученным данным, статистически значимая взаимосвязь различного направления и силы между показателями гемограммы и облучением была найдена для всех ростков костномозгового кроветворения. Коэффициенты ранговой корреляции варьировали в зависимости от вида гемопоэза и типа производства ПО «Маяк».

Анализ эритропоэза в основной группе показал статистически значимую слабую ( $r < 0,25$ ,  $p < 0,001$ ) отрицательную корреляцию между дозой производственного

облучения и количеством эритроцитов среди мужчин – работников реакторного и радиохимического производств и слабую прямую корреляцию ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,001$ ) среди женщин – работниц плутониевого производства. В группе сравнения статистически значимые положительные значения коэффициентов корреляции были получены только для работников реакторного и работниц плутониевого производств. Однако величина коэффициентов была невысокой ( $r = 0,1$  и  $r = 0,22$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Оценка тромбоцитарного звена гемопоэза в основной группе работников ПО «Маяк» показала умеренную отрицательную корреляцию ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,001$ ) между накопленной поглощенной дозой внешнего гамма-облучения на производстве и количеством тромбоцитов у мужчин – работников радиохимического производства. В то же время аналогичное сравнение среди мужского персонала плутониевого производства показало слабую положительную корреляцию ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ). В группе сравнения достоверных значений коэффициентов ранговой корреляции не выявлено.

Среди женщин основной группы статистически значимая взаимосвязь тромбоцитопоза и накопления дозы радиационного воздействия обнаружена только для работниц радиохимического производства ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,001$ , рис. 9), в то время как в контроле отмечалась слабая положительная корреляция ( $r = 0,16$ ,  $p < 0,001$ ) для работниц плутониевого производства.



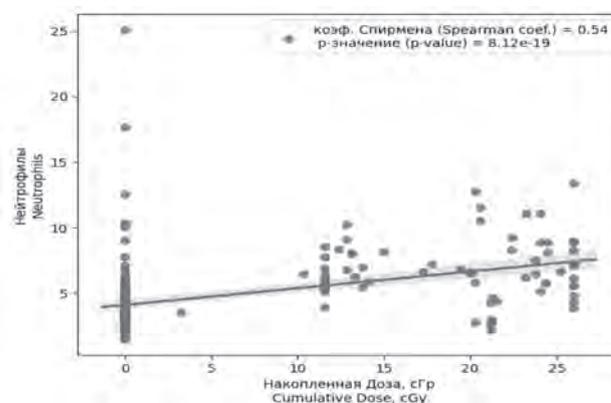
**Рис. 9.** Корреляция между числом тромбоцитов и накопленной поглощенной дозой внешнего гамма-облучения. Основная группа: радиохимическое производство. Женщины  
**[Fig. 9.** The correlation between the platelets and the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure. Study group: radiochemical production. Female workers]

Ретроспективная оценка влияния дозы и мощности дозы хронического облучения ККМ на частоту отклонений в анализах периферической крови у людей, подвергшихся радиационному воздействию на реке Теча, показала, что влияние мощности дозы хронического облучения на количество тромбоцитов имеет приоритет над другими факторами [23].

Многообразные корреляционные связи отмечено при анализе лейкоцитарного роста в целом, а также для гранулоцито- и агранулоцитопоза. Так, увеличение дозы внешнего гамма-облучения сопровождалось лейкоцитозом среди мужчин основной группы, работавших на

плутониевом производстве ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ), и женщин группы сравнения – работниц реакторного производства ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ). В то же время лейкопения при нарастании поглощенной дозы внешнего гамма-облучения была характерна для персонала радиохимического завода в группе с последующими лейкомиями (среди мужчин  $r = -0,23$ , среди женщин  $r = -0,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Среди персонала радиохимического завода отрицательная корреляционная связь разной статистической силы наблюдалась также между числом нейтрофилов и дозой радиационного воздействия в основной группе: у мужчин ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,001$ ), у женщин ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ). Значимая положительная корреляция получена при анализе нейтрофилов у мужчин, работавших на плутониевом производстве, в период, предшествующий лейкозу ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ , рис 10.).



**Рис. 10.** Корреляция между числом нейтрофилов и накопленной поглощенной дозой внешнего гамма-облучения. Основная группа: плутониевое производство. Мужчины  
**[Fig. 10.** The correlation between the neutrophils and the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure. Study group: plutonium factory. Male workers]

Взаимосвязь лимфоцитарного роста с поглощенной дозой внешнего гамма-облучения характеризовалась статистически значимым отрицательным коэффициентом корреляции умеренной силы только для работниц реакторного производства, в дальнейшем заболевших лейкомиями ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ).

Агранулоцитарный гемопоэз, в целом, не отличался значимыми корреляционными связями с дозой производственного облучения. Исключение составили работницы реакторного производства, среди которых в основной группе отмечалась отрицательная умеренная корреляция ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,001$ ), а в группе сравнения – положительная слабая корреляция ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ).

Разнонаправленная корреляция умеренной силы при анализе гранулоцитарного звена была найдена в основной группе для мужчин, работавших на плутониевом заводе ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,001$ ), и женщин – работниц радиохимического производства ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ). В группе сравнения умеренная корреляция была обнаружена для работниц реакторного производства ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ ранговой корреляции по Спирмену подтвердил наличие статистической взаимосвязи между дозой радиационного воздействия на производстве и гематологическими сдвигами среди персонала

различных типов производств ПО «Маяк». Наибольшие значения коэффициентов ранговой корреляции были получены для мужчин – работников плутониевого производства ПО «Маяк» и для женщин – работниц радиохимического производства, у которых впоследствии был диагностирован лейкоз. Среди мужчин – работников плутониевого производства отмечена положительная корреляционная ассоциация с дозой внешнего гамма-облучения для лейкоцитов в целом ( $r = 0,41, p < 0,01$ ), гранулоцитов ( $r = 0,53, p < 0,01$ ) и нейтрофилов ( $r = 0,54, p < 0,01$ ). Среди женщин – персонала радиохимического производства наблюдалась отрицательная корреляционная связь дозы внешнего гамма-облучения и лейкоцитарного ростка (лейкоцитов в целом ( $r = - 0,5, p < 0,01$ ), гранулоцитов ( $r = - 0,51, p < 0,01$ ), нейтрофилов ( $r = - 0,49, p < 0,01$ )), а также тромбоцитов ( $r = - 0,45, p < 0,01$ ). Соответственно, доля объясняемой дисперсии в среднем достигала 25%.

Разнонаправленность полученных коэффициентов при оценке состояния «белой крови» среди мужчин и женщин, возможно, объясняется сочетанным влиянием разных видов облучения на указанных производствах ПО «Маяк», многообразием сценариев профессионального радиационного воздействия, а также гендер-

ными физиологическими особенностями гемопоеза. Согласно А.В. Аклееву и др. [24], некоторые нерадиационные факторы, в том числе пол, в сочетании с радиационным воздействием могут оказывать модифицирующее влияние на кроветворение, что способствует нарушению адаптационных процессов и развитию состояний, характеризующихся тенденцией к цитопении у облученных людей.

Безусловно, наличие корреляции между накопленной дозой радиационного воздействия и показателями периферической крови не может интерпретироваться как доказательство их причинно-следственной связи. Мы можем только констатировать наличие и силу статистической связи между различными видами гемопоеза и производственным облучением. Клиническая интерпретация результатов корреляционного анализа достаточно трудна, и отсутствие линейной корреляции не означает, что анализируемые признаки независимы, так как их зависимость может быть нелинейной [25, 26].

Результаты анализа появления в периферическом кровотоке бластных клеток пропорционально накопленной поглощенной дозе внешнего гамма-облучения и периоду производственного радиационного воздействия представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2  
Характеристика бластных клеток с учетом накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения и периода радиационного воздействия на производстве. Основная группа\*

[Table 2  
Characteristics of blast cells considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Study group\*]

Клетки [Blood cells]	Накопленная поглощенная доза внешнего гамма-облучения, сГр [Cumulative absorbed dose from external gamma-exposure, cGy]				Период от момента начала облучения, дни [The period from the start of exposure, days]	
	M±s	Диапазон доз [Dose range]	Me	[Q25;Q75]	Средний период [Average period]	Диапазон времени [Time range]
Проэритробласты [Proerythroblasts]	52,6±75,6	0,0 – 160,43	25,05	[0,0; 105,26]	178,25	0–521
Эритробласты [Erythroblasts]	69,0±79,0	0,0 – 223,1	48,98	[0,0; 113,44]	1318,9	0–2614
Полихроматофильные эритроциты [Polychromatophil cell]	344,6±383,2	71,65–901,2	202,8	[92,545; 596,7]	1531,5	690–2649
Мегакариобласты [Megakaryoblasts]	–	–	–	–	–	–
Миелобласты [Myeloblasts]	131,5±124,9	0,0 – 365,5	75,23	[28,53; 254,93]	1480,6	0–2649
Лимфобласты [Lymphoblasts]	70,6±115,2	0,0 – 308,9	4,32	[0,0; 146,7]	778,3	0–2614
Монобласты [Monoblasts]	–	–	–	–	–	–

\* M – средняя накопленная поглощенная доза [the average cumulative absorbed dose];  
s – среднее квадратическое отклонение [standard deviation];  
Me – медиана [median];  
[Q25;Q75] – интерквартильный размах [the interquartile range].

Таблица 3

Характеристика бластных клеток с учетом накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения и периода радиационного воздействия на производстве. Группа сравнения\*

[Table 3

Characteristics of blast cells considering the cumulative absorbed dose from external gamma-exposure and professional exposure time. Control group\*]

Клетки [Blood cells]	Накопленная поглощенная доза внешнего гамма-облучения, сГр [Cumulative absorbed dose from external gamma-exposure, cGy]				Период от момента начала облучения, дни [The period from the start of exposure, days]	
	M±s	Диапазон доз [Dose range]	Me	[Q25;Q75]	Средний период [Average period]	Диапазон времени [Time range]
Проэритробласты [Proerythroblasts]	17,3±29,3	0,0–74,75	0,0	[0,0; 38,78]	359,2	0–1493
Эритробласты [Erythroblasts]	15,2	15,2–15,2	15,2	–	1890	1890–1890
Полихроматофильные эритробласты [Polychromatophil cell]	–	–	–	–	–	–
Мегакариобласты [Megakaryoblasts]	210,5±297,77	0,0–421,1	210,5	–	124,5	0–249
Миелобласты [Myeloblasts]	134,5±228,8	0,0–588,4	51,7	[0,0; 115,32]	511,8	0–1725
Лимфобласты [Lymphoblasts]	103,5±243,8	0,0–653,1	0	[0,0; 71,51]	84,7	0–410
Монобласты [Monoblasts]	3,48±4,9	0,0–6,96	3,48	–	15	0–30

\* M – средняя накопленная поглощенная доза [the average cumulative absorbed dose];

s – среднее квадратическое отклонение [standard deviation];

Me – медиана [median];

[Q25;Q75] – интерквартильный размах [the interquartile range].

В анализах периферической крови регистрировались различные типы бластных клеток как в основной, так и в контрольной группе персонала ПО «Маяк». Наиболее часто в сравниваемых группах определялись миелобласты, которым соответствовала медиана доз внешнего гамма-облучения 75,23 сГр в основной группе и 51,7 сГр в группе сравнения. В то же время средний период радиационного воздействия на момент появления миелобластов был одним из самых продолжительных среди бластных клеток и составлял 1480,6 дней в основной группе и 511,8 дней в группе сравнения.

Наиболее коротким средним периодом от момента начала облучения на производстве до появления бластных клеток в периферическом кровотоке в основной группе работников ПО «Маяк» отличались проэритробласты (178,25 дней); в группе сравнения этому критерию соответствовали монобласты (15 дней). Между тем напряженное эритроцитарного роста в самом начале производственного облучения было характерным признаком обеих групп: проэритробласты, эритробласты регистрировались при относительно малых накопленных поглощенных дозах внешнего гамма-облучения.

Мегакариобласты и монобласты отсутствовали в основной группе работников ПО «Маяк». В то же время полихроматофильные эритробласты, относящиеся к конечным стадиям дифференцировки эритроцитарного роста, были зарегистрированы только среди персонала ПО «Маяк» с лейкомиями в дальнейшем. По данным А.Д. Палладиной и др. [27], общим признаком, характеризовавшим костный

мозг онкологических больных, являлось однотипное изменение эритроблостограмм: нарастание оксифильных эритрокариоцитов и снижение уровня их непосредственных предшественников – базофильных и полихроматофильных форм. Наличие полихроматофильных эритробластов в периферической крови в период до развития лейкоза, вероятно, являлось прогностически неблагоприятным сигналом среди работников основной группы, умерших впоследствии от гемобластозов.

Кроветворные стволовые клетки и клетки-предшественники являются основной мишенью при хроническом облучении в низких дозах и низких мощностях доз [1]. Важно отметить, что единичные бластные клетки у облученных лиц обеих групп регистрировались с самого начала производственного облучения, когда накопленная поглощенная доза внешнего гамма-облучения была минимальной, что, возможно, свидетельствует о повышенной радиочувствительности некоторых индивидуумов.

Сравнительный анализ ИЛИ в группах пропорционально категориям накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения, распределенных с интервалом в 0,5 Гр, представлен в таблице 4.

В целом, по всей линейке ИЛИ с увеличением дозы внешнего гамма-облучения отмечалась тенденция к изменению показателей соотношения клеток крови, более выраженная среди облученных лиц, у которых впоследствии диагностирован лейкоз.

Исходные анализы периферической крови, взятые на момент входного медицинского осмотра персона-

Средние значения ИЛИ по категориям накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения

Таблица 4

[Table 4

Average values of LII by categories of cumulative absorbed dose from external gamma-exposure]

ИЛИ [LII]	Группы [Groups]	Категории накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения, Гр [Categories of cumulative absorbed dose from external gamma-exposure, Gy]											
		0	0,01–0,5	0,51–1	1,01–1,5	1,51–2	2,01–2,5	2,51–3	3,01–3,5	3,51–4	4,01–4,5	4,51–5	5,01 и >
ИК [KI]	ОГ [SG]	2,24	2,91*	3,11	4,05*	2,19	1,64*	2,94*	2,25	1,74*	2,19	2,14	1,86*
	КГ [CG]	2,21	2,16	2,25	2,3	2,3	2,23	2,09	2,21	2,28	2,12	1,99	2,38
ЛИИ <sub>м</sub> [MLII]	ОГ [SG]	1,62*	1,83*	1,72	2,32*	1,68	1,26*	1,71	1,63	1,34*	1,77*	1,42	1,4*
	КГ [CG]	1,64	1,59	1,68	1,71	1,67	1,65	1,57	1,58	1,63	1,5	1,46	1,68
ЯИ [NI]	ОГ [SG]	0,24*	0,24	0,26*	0,22	0,31*	0,3*	0,32*	0,23	0,23	0,22	0,16*	0,58*
	КГ [CG]	0,23	0,21	0,19	0,23	0,29	0,21	0,22	0,2	0,21	0,23	0,24	0,23
ИСЛК [WBCSI]	ОГ [SG]	1,84*	2,24*	2,1	3,02*	1,88	1,38*	2,25	1,89	1,62	1,94	1,56	1,52*
	КГ [CG]	1,85	1,78	1,88	1,93	1,89	1,86	1,79	1,84	1,86	1,75	1,64	1,93
ИЛСОЭ [WBC/ESR]	ОГ [SG]	0,62*	0,59*	2,24*	0,56*	0,4*	6,32*	1,43*	0,53	0,3	0,39*	0,46*	0,45
	КГ [CG]	0,45	0,46	0,46	0,41	0,5	0,49	0,41	0,44	0,42	0,31	0,29	0,39
ИЛГ [LGR]	ОГ [SG]	5,28	6,06*	11,99	3,78*	5,73	28,71*	5,7	4,75	6,05*	4,86	5,89	7,43*
	КГ [CG]	5,16	5,33	5,05	4,94	5,05	5,04	5,36	5,25	5,02	5,01	5,91	4,85
ОИ [SI]	ОГ [SG]	5,88*	6,56*	13,36*	4,28*	6,11	35,74*	7,16	5,15	6,27	5,13	6,4	7,7*
	КГ [CG]	5,57	5,77	5,47	5,34	5,48	5,51	5,78	5,65	5,34	5,34	6,13	5,22
ЛИ [LI]	ОГ [SG]	0,56	0,64*	1,26	0,4*	0,61	3,19*	0,6	0,51	0,66*	0,5	0,62	0,78*
	КГ [CG]	0,54	0,56	0,53	0,52	0,53	0,53	0,57	0,56	0,53	0,54	0,62	0,52
ИСНМ [NMR]	ОГ [SG]	11,04*	14,14*	15,64	19,08	12,23	10,27*	10,47*	10,85	10,94	19,62	10,75*	7,19*
	КГ [CG]	12,55	11,61	11,82	12,27	12,35	13,38	12,16	11,53	10,42	10,92	8,77	10,55
ИСЛМ [LMR]	ОГ [SG]	5,72*	6,16	8,4*	5,51*	5,97	16,31*	4,97*	5,62	6,59*	10,23	6,62*	4,37
	КГ [CG]	6,39	6	5,79	5,79	6,03	6,7	6,44	5,75	5,11	5,26	5,01	5,02

ОГ – основная группа [SG – study group]; КГ – группа сравнения [CG – control group];

\* – статистически значимые различия между группами [\* – statistically significant differences between groups].

ла ПО «Маяк» при приеме на работу, как правило, соответствовали нормальным показателям. В свою очередь, ИЛИ при нулевой накопленной дозе внешнего гамма-облучения имели нормальные значения с небольшими, клинически незначимыми отклонениями коэффициентов в группах.

Сразу же после начала облучения в дозовой категории 0,01–0,5 Гр практически среди всех ИЛИ отмечалось статистически значимое превышение коэффициентов в основной группе работников, которым впоследствии был установлен онкогематологический диагноз. Среди большинства ИЛИ эта тенденция сохранилась и в дальнейшем, при накоплении дозы радиационного воздействия.

Наиболее контрастные значения ИЛИ в группах наблюдались в диапазоне накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения 2,01–2,5 Гр, особенно наглядные для четырех индексов: ИЛСОЭ (6,32 в основной группе, 0,49 – в группе сравнения,  $p < 0,001$ ); ИЛГ (28,71 и 5,04 соответственно,  $p < 0,001$ ); ОИ (35,74 и 5,51,  $p < 0,001$ ); ЛИ (3,19 и 0,53,  $p < 0,001$ ). Многократное превышение этих ИЛИ в основной группе персонала ПО «Маяк» над группой сравнения было, в целом, обусловлено лейкоцитозом и особенно лимфоцитозом у облученных лиц в этом до-

зовом диапазоне. Наряду с этим, статистически значимое уменьшение ИЛИ в основной группе работников по сравнению с контролем в этом интервале доз отмечено среди следующих индексов: ИК (1,64 в основной группе, 2,23 в группе сравнения,  $p < 0,001$ ); ЛИИ<sub>м</sub> (1,26 и 1,65,  $p < 0,001$ ); ИСЛК (1,38 и 1,86 соответственно,  $p < 0,001$ ); ИСНМ (10,27 и 13,38,  $p < 0,001$ ). Однако различия в группах между этими индексами были менее выраженными и объяснялись, как правило, нейтропенией среди работников ПО «Маяк», заболевших в дальнейшем лейкозами.

В дозовой категории свыше 5 Гр обращает на себя внимание превышение ИЛИ, коэффициенты которых определяются в большей степени гранулоцитарным ростком, в группе сравнения. Это может свидетельствовать об угнетении и, возможно, начинающемся истощении гранулоцитарного звена кроветворения среди лиц, впоследствии умерших от онкозаболевания. Индивидуальные особенности гранулоцитарной реакции могут рассматриваться в качестве одного из показателей, характеризующих радиочувствительность организма [4].

Анализ динамики каждого ИЛИ пропорционально накопленной поглощенной дозе внешнего гамма-облучения показал, что, в целом, в основной группе работников ПО

«Маяк» отмечались более резкие колебания коэффициентов ИЛИ. Амплитуда большинства ИЛИ среди облученных лиц, впоследствии заболевших лейкозами, в несколько раз превышала исходные значения ИЛИ до начала производственного облучения. Так, наибольшим диапазоном колебаний, согласно распределению суммарных поглощенных доз внешнего гамма-облучения, в основной группе характеризовались указанные выше четыре индекса (ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ, ЛИ), превышая в 7,6–21,1 раза минимальный уровень. Среди остальных ИЛИ максимальные значения были в 1,84–3,73 раза выше минимальных коэффициентов. Между тем, в группе сравнения коэффициенты ИЛИ характеризовались относительно плавными сдвигами в зависимости от нарастания суммарной дозы облучения и, как правило, не превышали 17–72% по сравнению с минимальными значениями.

Клиническая значимость отклонений ИЛИ состоит в оценке многообразных патофизиологических особенностей реагирования крови в различных условиях функционирования организма, в том числе взаимоотношений гуморального и клеточного звеньев иммунной системы (ЛИ), микрофагально-макрофагальной системы (ИСНМ), баланса аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса (ИСЛМ), активности факторов специфического иммунитета и фагоцитарной реакции (ИК).

Кроветворная система характеризуется высокой гибкостью и хорошей адаптируемостью к хроническому радиационному воздействию [1]. Выраженные изменения ИЛИ в основной группе персонала ПО «Маяк», с клинической точки зрения, служат индикатором нарушения баланса между клеточными линиями и свидетельствуют об адаптивных реакциях костномозгового кроветворения в период, предшествующий лейкозам. Транзиторные изменения нормального соотношения клеток в группе сравнения демонстрируют переходящую напряженность костномозгового кроветворения при радиационном воздействии, которая не привела к онкогематологической патологии.

### Заключение

Ретроспективный анализ динамики показателей периферической крови пропорционально индивидуальным накопленным поглощенным дозам внешнего гамма-облучения на производстве проведен на основе базы данных «Лейкозы в когорте персонала производственного объединения «Маяк» 1948–1958 гг. найма».

Проанализированы гематологические сдвиги по клеточным линиям, корреляция между показателями гемограммы и дозой радиационного воздействия, сроки появления в периферическом кровотоке бластных клеток в период, предшествующий лейкозам. Впервые проведен анализ различных лейкоцитарных индексов среди персонала ПО «Маяк». Отмечен разноплановый характер реагирования костномозгового кроветворения, продемонстрированы более выраженные гематологические сдвиги при более интенсивном производственном облучении.

Сравнительный анализ гемопоэза у облученных на производстве лиц выявил следующие особенности:

1. Отклонения нормальных показателей периферической крови в виде лейкопении, эритропении, тромбоцитопении отмечены при минимальных накопленных поглощенных дозах радиационного воздействия в обеих исследуемых группах.

2. Среди персонала с диагностированными впоследствии лейкозами с увеличением суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и периода радиационного воздействия отмечалась более выраженная лабильность гемограмм по сравнению с контролем.

3. Наибольшие значения коэффициентов ранговой корреляции между клетками периферической крови и накопленными дозами внешнего гамма-облучения отмечены среди лиц, у которых впоследствии был диагностирован лейкоз. Статистически значимые коэффициенты получены для мужчин – персонала плутониевого производства ПО «Маяк»: для лейкоцитов в целом ( $r = 0,41$ ), гранулоцитов ( $r = 0,53$ ) и нейтрофилов ( $r = 0,54$ ); для женщин – работниц радиохимического производства: для лейкоцитов в целом ( $r = -0,5$ ), гранулоцитов ( $r = -0,51$ ), нейтрофилов ( $r = -0,49$ ) и тромбоцитов ( $r = -0,45$ ).

4. Единичные бластные клетки зафиксированы в периферическом кровотоке в начальный период производственного облучения персонала ПО «Маяк» в обеих группах. Среди бластных клеток наиболее часто регистрировались миелобласты. Проэритробласты характеризовались самым коротким средним периодом от момента начала облучения до появления в периферическом кровотоке (в основной группе – 178 дней). Полихроматофильные эритроциты в периферической крови были зарегистрированы только среди персонала с лейкозами в дальнейшем, в среднем, через 1531 день от начала производственного облучения.

5. Сравнительный анализ ИЛИ пропорционально категориям накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения показал более выраженные изменения соотношения клеток крови среди облученных лиц, у которых впоследствии диагностирован лейкоз.

6. Наиболее существенные различия ИЛИ в группах отмечены в диапазоне накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения 2,01–2,5 Гр. Статистически значимое превышение индексов в основной группе работников в этом интервале доз найдено для ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ и ЛИ; статистически значимое уменьшение ИЛИ по сравнению с контролем отмечено среди индексов ИК, ЛИИМ, ИСЛК и ИСНМ.

7. Гематологические индексы ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ и ЛИ обладали наибольшей амплитудой значений при накоплении доз радиационного воздействия среди облученных лиц с последующими лейкозами.

Таким образом, комплексная оценка гематологических показателей, в том числе лейкоцитарных индексов, является более информативной, чем изучение обычной гемограммы, и позволяет отследить в динамике состояние различных звеньев гемопоэза и развитие патологического кроветворения как результата декомпенсации репаративных процессов. Описанные изменения состава периферической крови облученных лиц могут рассматриваться как индикаторы патофизиологических реакций системы кроветворения, предшествующих клинической манифестации онкогематологической патологии. В качестве дальнейшего анализа гемопоэза у персонала ПО «Маяк», подвергшегося хроническому производственному облучению, планируется расчет лейкомогенного риска в зависимости от темпов накопления доз радиационного воздействия.

Литература

1. Стюарт Ф.А., Аклев А.В., Хауэр-Дженсен М., и др. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты: труды МКРЗ; публикация 118. Ред. Аклев А.В., Киселев М.Ф.; пер. с англ. Челябинск: Книга, 2012. 384 с.
2. Байсоголов Г.Д., Байсоголов М.Г., Галстян И.А., и др. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической тканей у персонала первого предприятия атомной промышленности // Вопросы онкологии. 1991. Т. 37, № 5. С. 553-559.
3. Пестерникова В.С., Окладникова Н.Д. Оценка показателей морфологического состава периферической крови у больных хронической лучевой болезнью за 40 лет наблюдения // Вопросы радиационной безопасности. 2003. № 3. С. 60–66.
4. Муксинова К.Н., Мурзина Л.Д., Ревина В.С. Значение индивидуальной особенностей миелопоэза в реализации лейкомогенного действия ионизирующего излучения // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т. 4, № 2. С. 109-113.
5. Fliedner T.M., Graessle D., Paulsen C., et al. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure // Cancer Biother Radiopharm. 2002 Aug;17(4):405-26.
6. Hu S., Cucinotta F.A. Characterization of the radiation-damaged precursor cells in bone marrow based on modeling of the peripheral blood granulocytes response // Health Phys. 2011 Jul; 101(1):67-78. DOI: 10.1097/HP.0b013e31820dba65.
7. Рыбдылов Д.Д. Лейкоцитарный индекс воспаления // Acta Biomedica Scientifica. 2010. № 2 (72). С. 84-85.
8. Островский В.К., Макаров С.В., Янголенко Д.В., и др. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких // Ульяновский медико-биологический журнал. 2011. № 1. С. 73-78.
9. Бурмасова П.И. Сравнительный анализ лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у больных язвенной болезнью ДПК в стадии обострения, ремиссии и здоровых людей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5, № 8. С. 1113-1114.
10. Скрыбина В.В. Сравнительная оценка информативности традиционно анализируемых показателей общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 12. С. 23-25.
11. Супильников А.А., Шабалин В.Н. Значение интегральных гематологических индексов для прогнозирования заживления послеоперационной раны в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т. 62, № 3. С. 49-54.
12. Faria S.S., Fernandes P.C. Jr., Silva M.J., et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review // Ecancermedicalscience. 2016 Dec 12; 10:702. DOI: 10.3332/ecancer.2016.702.
13. Templeton A.J., Ace O., McNamara M.G., et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014. Vol. 23, No 7. P. 1204–12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
14. Jia W., Wu J., Jia H., et al. The Peripheral Blood Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Superior to the Lymphocyte-To-Monocyte Ratio for Predicting the Long-Term Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients // PLoS One. 2015 Nov 18;10(11):e0143061. doi: 10.1371/journal.pone.0143061.
15. Nishijima T.F., Muss H.B., Shachar S.S., et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis // Cancer Treat Rev. 2015. Vol. 41, No 10. P. 971-8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.003
16. Ritarwan K., Nasution I.K., Erwin I., et al. Correlation of Leukocyte Subtypes, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Functional Outcome in Brain Metastasis // Open Access Maced. J Med Sci. 2018 Dec 20; 6(12):2333-2336.
17. Аклев А.А. Иммунный статус у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в период реализации отдаленных последствий: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2019. 47 с.
18. Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Юркин А.М., и др. Лейкомогенный риск и темп накопления радиационной дозы. Сообщение 1: Характеристика исследуемой группы работников производственного объединения «Маяк» // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 4. С. 18-28. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-18-28.
19. Zhdanov A., Vostrotn V., Efimov A., et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): Implementation of the dose calculations // Radiation Protection Dosimetry. 2017. Vol. 176, No 1-2. P. 163-5.
20. Vasilenko E.K., Knyazev V., Gorelov M., et al. Mayak film dosimeter response studies, part I: measurements // Health Phys. 2007 Sep; 93(3):220-30.
21. Hsu W.L., Tatsukawa Y., Neriishi K., et al. Longitudinal Trends of Total White Blood Cell and Differential White Blood Cell Counts of Atomic Bomb Survivors // J Radiat Res. 2010. Vol. 51, No 4. P. 431-9.
22. Yoshida K., French B., Yoshida N., et al. Radiation exposure and longitudinal changes in peripheral monocytes over 50 years: the Adult Health Study of atomic-bomb survivors // Br J Haematol. 2019 Apr; 185(1):107-115. DOI: 10.1111/bjh.15750.
23. Akleev A.V., Dimov G.P., Varfolomeeva T.A. Status of hemopoiesis in residents of the Techa riverside villages in the period of maximum radiation exposure. Report 1. Evaluation of the cellular composition of peripheral blood and the role of comorbidities in the oppression of hemopoiesis // Radiats Biol Radioecol. 2012 Mar-Apr;52(2):117-29.
24. Akleev A.V., Dimov G.P., Varfolomeeva T.A. Status of hemopoiesis in residents of the Techa riverside villages in the period of maximum radiation exposure. Report 2. Influence of exposure dose and dose rate of red bone marrow as well as modifying factors on the frequency of cytopenia and cytolysis // Radiats Biol Radioecol. 2012 Mar-Apr;52(2):130-41.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2003. 312 с.
26. Mukaka M.M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research // Malawi Med J. 2012 Sep; 24(3): 69–71.
27. Палладина А.Д., Цзяо Ч., Зейналова П.А., и др. Особенности эритропоэза у онкологических больных // Иммунология гемопоэза. 2018. Т. 16, № 2. С. 66-77.

Поступила: 27.03.2020 г.

**Соснина Светлана Фаридовна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 456780 Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su

**Юркин Александр Михайлович** – инженер-программист лаборатории радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

**Окatenко Павел Викторович** – руководитель группы компьютерного и программного обеспечения, лаборатория радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

**Рогачева Сусанна Александровна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

**Груздева Елена Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

**Сокольников Михаил Эдуардович** – заведующий отделом эпидемиологии, доктор медицинских наук, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

**Для цитирования:** Соснина С.Ф., Юркин А.М., Окatenко П.В., Рогачева С.А., Груздева Е.А., Сокольников М.Э. Лейкомогенный риск и темп накопления дозы радиационного воздействия. Сообщение 2: Сравнительный анализ лейкоцитарных индексов и динамики показателей периферической крови в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 2. С. 75-88. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-2-75-88

## **Leukemia risk and rate of radiation dose accumulation. Part 2: Comparative analysis of leukocytic indices and dynamics of peripheral blood values in relation to external gamma-exposure dose**

**Svetlana F. Sosnina, Aleksandr M. Yurkin, Pavel V. Okatenko, Susanna A. Rogacheva, Elena A. Gruzdeva,  
Mikhail E. Sokolnikov**

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Russia

*The results of a retrospective analysis of leukocytic indices and dynamics of peripheral blood values in relation to external gamma-exposure dose among the personnel of the first atomic production facility in Russia were presented. The study was performed on the basis of the database "Leukemia in the cohort of workers of the Mayak Production Association employed in 1948-1958". The database contains hematological, clinical and dosimetry information on the two groups of workers: the study group includes individuals with leukemia as the cause of death (n=84); control group includes personnel without hematological cancer pathology (n=300). The control group was composed by selecting 3-4 internal control cases for each leukemia case taking into account gender, age of the start of the exposure and the same accumulated absorbed dose of gamma-exposure to red bone marrow. Based on 19592 analysis of peripheral blood we had described hematopoiesis shifts along cell lines, performed correlation analysis of interrelation between hemogram values and radiation dose, analyzed particular characteristics of blast cells' appearance in peripheral blood flow in the period prior to leukemias. Comparative analysis of various leukocytic indices was performed among Mayak PA personnel for the first time. The diverse nature of the response of bone marrow hematopoiesis was noted; more pronounced hematological shifts were indicated regarding more intensive production exposure. A number of hematopoietic features were detected among people exposed to production radiation: 1) cytopenia in relation to minimum accumulated doses of radiation exposure in both studied groups; 2) more pronounced lability of hemograms in relation to increased accumulation dose of external gamma-exposure and period of radiation exposure among individuals who had developed leukemia in future in comparison to controls; 3) correlation between peripheral blood cells and accumulated doses of external gamma-exposure was characterized by the highest values of coefficients among individuals with future leukemias; 4) myeloblasts were most*

**Svetlana F. Sosnina**

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

**Address for correspondence:** Ozerskoe шоссе, 19, Ozersk, 456780, Chelyabinsk oblast, Russia; E-mail: sosnina@subi.su

often registered among all the blast cells; proerythroblasts were characterized by the shortest average period from the start of the exposure and to the moment of their appearance in the peripheral blood flow (178 days in the study group); polychromatophile erythroblasts in peripheral blood were registered only among the workers with future leukemia; 5) when comparing leukocytic indices in proportion to the categories of accumulated doses of external gamma-exposure, a pronounced variability in the ratio of blood cells was observed among exposed individuals who were subsequently diagnosed with leukemia, especially in the range of 2.0–2.5 Gy. Thus, a comprehensive analysis of hematological parameters, including the assessment of leukocytic indices, is more informative than studying a standard hemogram. Particular features of the dynamics of the cellular composition of peripheral blood can be used as indicators of pathological hematopoiesis in exposed workers prior to clinical manifestation of leukemia.

**Key words:** hematopoietic system, leukocytic indices, radiation exposure, external gamma-exposure, leukemia risk, Mayak Production Association.

## References

- Stewart FA, Akleev AV, Khauer-Dzhensen M., et al. 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. Ed. by Akleev AV, Kiselev MF. Cheljabinsk: Kniga; 2012, 384 p. (In Russian).
- Baysogolov GD, Baysogolov MG, Galstyan IA, Guskova AK, Koshurnikova NA. Malignant neoplasms of the hematopoietic and lymphatic tissues in personnel of the first enterprise of the nuclear industry. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 1991;37(5): 553-559 (In Russian).
- Pesternikova BC, Okladnikova ND. Evaluation of the morphological composition of peripheral blood in patients with chronic radiation sickness for 40 years of observation. *Voprosy radiacionnoj bezopasnosti = Radiation safety problems*. 2003;3: 60–66 (In Russian).
- Muksinova KN, Murzina LD, Revina VS. The role of individual peculiarities of myelopoiesis in realization of leukemogenic effect of ionizing radiation. *Meditinskii vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2009;4(2): 109–113 (In Russian).
- Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002 Aug; 17(4): 405–426.
- Hu S, Cucinotta FA. Characterization of the radiation-damaged precursor cells in bone marrow based on modeling of the peripheral blood granulocytes response. *Health Phys*. 2011 Jul; 101(1): 67-78. DOI: 10.1097/HP.0b013e31820dba65.
- Rybdylov D.D. Leukocytic index of inflammation. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;2 (72): 84–85 (In Russian).
- Ostrovsky VK, Makarov SV, Yangolenko DV, Rodionov PN, Kochetkov LN, Asanov BM. The some blood parameters and leucocytic index of intoxication in the evaluation of the severity and in the determination of their prognosis of inflammatory, purulent and pyodestructive diseases of the abdomen and of the lungs. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2011;1: 73-78 (In Russian).
- Burmasova PI. A comparative analysis of leukocyte cell reactivity indices in patients with duodenal ulcer in the acute stage, remission, and healthy people. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015;5(8): 1113-1114 (In Russian).
- Skryabina VV. The comparative evaluation of information value of traditionally analyzed indicators of total blood test and leucocytes index of intoxication in women with physiological and complicated course of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 2013;12: 23-25 (In Russian).
- Supilnikov AA, Shabalina VN. Significance of integral hematological indexes for predicting postoperative wound healing in the experiment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2018;62(3): 49-54 (In Russian).
- Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016 Dec 12;10:702. DOI: 10.3332/ecancer.2016.702.
- Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7): 1204–12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
- Jia W, Wu J, Jia H, Yang Y, Zhang X, Chen K. The Peripheral Blood Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Superior to the Lymphocyte-To-Monocyte Ratio for Predicting the Long-Term Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients. *PLoS One*. 2015. Nov 18;10(11):e0143061. doi: 10.1371/journal.pone.0143061.
- Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10): 971-8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.003
- Ritarwan K, Nasution IK, Erwin I, Nerdy N. Correlation of Leukocyte Subtypes, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Functional Outcome in Brain Metastasis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Dec 20;6(12):2333-2336.
- Akleev AA. The immune status in persons exposed to chronic radiation exposure during the implementation of long-term effects. Dissertation abstract. Chelyabinsk (Russia): South Ural State Medical University; 2019. 47 p. (In Russian).
- Sosnina SF, Okatenko PV, Yurkin AM, Rogacheva SA, Gruzdeva EA, Sokolnikov ME. Leukemia risk and the pattern of dose accumulation. Part 1: Characteristics of the study group of the Mayak Production Association personnel. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2019;12(4):18-28. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-18-28 (In Russian).
- Zhdanov A, Vostrotin V, Efimov A, Birchall A, Puncher M. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): Implementation of the dose calculations. *Radiation Protection Dosimetry*. 2017;176(1-2):163-5.
- Vasilenko EK, Knyazev V, Gorelov M, Smetanin M, Scherpelz RI, Fix JJ. Mayak film dosimeter response studies, part I: measurements. *Health Phys*. 2007 Sep;93(3):220-30.
- Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne J, Fujiwara S. Longitudinal Trends of Total White Blood Cell and Differential White Blood Cell Counts of Atomic Bomb Survivors. *J Radiat Res*. 2010;51(4):431-9.
- Yoshida K, French B, Yoshida N, Hida A, Ohishi W, Kusunoki Y. Radiation exposure and longitudinal changes in peripheral monocytes over 50 years: the Adult Health Study of atomic-bomb survivors. *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):107-115. DOI: 10.1111/bjh.15750.
- Akleev AV, Dimov GP, Varfolomeeva TA. Status of hemopoiesis in residents of the Techa riverside villages in the period of maximum radiation exposure. Report 1. Evaluation of the cellular composition of peripheral blood and the role of comorbidities in the oppression of hemopoiesis. *Radiats Biol Radioecol*. 2012 Mar-Apr;52(2):117-29.

24. Akleev AV, Dimov GP, Varfolomeeva TA. Status of hemapoiesis in residents of the Techa riverside villages in the period of maximum radiation exposure. Report 2. Influence of exposure dose and dose rate of red bone marrow as well as modifying factors on the frequency of cytopenia and cytosis. *Radiats Biol Radioecol.* 2012 Mar-Apr;52(2):130-41.
25. Rebrova OJu. Statistical analysis of medical data. Application of the software package Statistica. Moscow: Media Sfera; 2003. 312 p. (In Russian).
26. Mukaka MM. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012 Sep; 24(3): 69–71.
27. Palladina AD, Czjao Ch, Zejnalova PA, Timonina EV, Podvjaznikov SO, Falaleeva NA, et al. Erythropoiesis in cancer patients. *Immunologiya gemopoeza = Immunology of hematopoiesis.* 2018;16 (2): 66-77.

Received: March 27, 2020

**For correspondence: Svetlana F. Sosnina** – Candidate of medical sciences, researcher in the Laboratory of Radiation Epidemiology, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Ozerskoe shosse, 19, Ozersk, 456780, Chelyabinsk oblast, Russia; E-mail: sosnina@subi.su)

**Aleksandr M. Yurkin** – Programmer engineer of the Laboratory of Radiation Epidemiology, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

**Pavel V. Okatenko** – Head of computer and software support group, Laboratory of Radiation Epidemiology, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

**Susanna A. Rogacheva** – Candidate of medical sciences, senior researcher in the Laboratory of Radiation Epidemiology, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

**Elena A. Gruzdeva** – Junior researcher of the Laboratory of Radiation Epidemiology, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

**Mikhail E. Sokolnikov** – Head of the Epidemiology Department, Doctor of medical sciences, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

**For citation: Sosnina S.F., Yurkin A.M., Okatenko P.V., Rogacheva S.A., Gruzdeva E.A., Sokolnikov M.E. Leukemia risk and rate of radiation dose accumulation. Part 2: Comparative analysis of leukocytic indices and dynamics of peripheral blood values in relation to external gamma-exposure dose. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene.* 2020. Vol. 13, No 2. P. 75-88. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-2-75-88**