

Вплив зовнішнього і внутрішнього опромінювання на периферичну кров і кістковий мозок кроликів

І. М. Шур'ян

В результаті впливу на організм різного роду іонізуючої радіації виникає променева хвороба.

Одним з ранніх проявів променевого захворювання є зміни у кровотворних органах і в картині периферичної крові. Ці зміни описані багатьма вітчизняними та іноземними авторами, проте тільки невелика частина цієї літератури присвячена вивченню кровотворних органів і периферичної крові в динаміці, на різних етапах перебігу променевої хвороби.

А. П. Єгоров і В. В. Бочкарьов у монографії «Кровотворення та іонізуюча радіація» детально висвітлюють основні закономірності реакції кровотворних органів на вплив іонізуючої радіації (переважно рентгенівських променів) та інші питання механізму цієї реакції.

Крім того, автори цієї роботи приділяють велику увагу описові тривалої дії малих доз іонізуючої радіації на процеси кровотворення.

О. І. Смирнова-Замкова і Г. В. Мельниченко ґрунтовно вивчили морфологічні зміни в органах щурів, опромінених рентгенівськими променями в дозі 900 *p*. Дослідження проведені в динаміці через 30 хв., 1, 2, 4, 6, 9, 24 год. і через 2, 3, 4, 5, 6, 7 днів після опромінення.

Автори відзначили певну етапність процесів, що відбуваються в кровотворних органах щурів після опромінення. Через 30 хв.—1 год. після опромінення спостерігається виражена гіперплазія лімфоїдних елементів, а через 2 год. у лімфатичних вузлах уже були помітні вогнища розпаду. В селезінці через 4 год. після опромінення був відзначений масовий каріореक्सис ядер лімфоцитів. Одночасно з розпадом відбувається бурхлива регенерація лімфоїдних елементів. У кістковому мозку через три дні кровотворних елементів уже нема.

Є. А. Диковенко і Л. Ф. Семенов вивчали в динаміці кров і кістковий мозок мишей і щурів після рентгенівського опромінення голови дозами від 100 до 4 500 *p*. Автори показали, що під впливом рентгенівських променів на головний мозок у периферичній крові виникають стійкі зміни, що сполучаються з апластичними процесами в кістковому мозку.

Відман і Людвіг, опромінюючи мишей масивними дозами рентгенівських променів (1000 *p*), спостерігали зміни кісткового мозку кожну годину протягом першої доби, на другу і третю добу після опромінення. Уже через 20 год. після опромінення автори відзначали розвиток апазії, в мозку можна було бачити тільки окремі острівці мієлоїдних клітин. Через 45 год. з кровотворних елементів виявлялись тільки окремі гранулоцити і значна кількість макрофагів. Через 75 год. після опромінення в кістковому мозку були одні лише ретикулярні клітини.

Роберт, Гольдшмідт, Розенталь, Пічерінг відзначили зменшення вмісту кровотворних клітин у кістковому мозку щурів уже через добу після

їх опромінення рентгенівськими променями дозою 700 *p*. На п'яту—дев'яту добу кровотворних клітин у мозку залишалось тільки 4—7% від вихідної кількості. Регенерація починалася на 12—15-у добу після опромінення.

Наведені вище роботи висвітлювали питання про реакцію кровотворних органів на опромінення рентгенівськими променями. Щодо впливу внутрішнього опромінення радіоактивним фосфором P^{32} на органи кровотворення, то з цього питання ми знайшли в доступній нам літературі тільки одиничні роботи.

В монографії Вільяма Блюма наведені гістоморфологічні дослідження кісткового мозку лабораторних тварин під впливом різного роду радіацій. Автор цих досліджень Маргарет Блум вказує на зникнення кровотворних елементів з кісткового мозку щурів уже через тиждень після введення радіоактивного фосфору в кількості 2,5 μCi на 1 г ваги тіла тварини.

Уоррен і Макміллан спостерігали руйнування кісткового мозку мишей на 50—70% уже через 2—5 днів після введення радіоактивного фосфору в дозі 250 μCi . А через 5—10 днів після внутрішнього опромінення мишей 90% кісткового мозку було вже зруйновано.

Л. Б. Столярова і Р. Д. Нікітенко встановили, що навіть індикаторні дози радіоактивного фосфору справляють помітний вплив на картину периферичної крові.

Наша робота присвячена вивченню периферичної крові і кісткового мозку кроликів під впливом двох різних радіацій — зовнішнього опромінення рентгенівськими променями і внутрішнього опромінення радіоактивним фосфором P^{32} .

Мета роботи — порівняльна оцінка дії цих двох видів радіації на перебіг променевої хвороби, кістковий мозок і картину периферичної крові кроликів.

В досліді було 22 кролики — самці вагою в середньому по 2 кг. Десять з них були піддані внутрішньому опроміненню радіоактивним фосфором, який вводили внутріочеревинно у вигляді водного розчину двозаміщеного фосфату натрію Na_2HPO_4 в кількості 5 mCi на 1 кг живої ваги тварини. Дев'ять кроликів були опромінені рентгенівськими променями. Умови опромінення такі: напруження—150 кВ, сила струму—4 мА, шкірно-фокусна відстань—35 см, фільтр $Cu-0,85\text{ мм}+Al\ 2\text{ мм}$, потужність дози—16,2 *p* в 1 хв. Час опромінення—5 год. 50 хв. Одноразова доза—300 *p*.

Три кролики були контрольними. У них дослідили кістковий мозок і картину периферичної крові в ті самі строки, що й в обох піддослідних групах.

Променева хвороба у кроликів, опромінених рентгенівськими променями, і тих, яким вводили радіоактивний фосфор P^{32} , розвивалася і проходила не зовсім однаково. З групи кроликів, які були піддані рентген-опромінюванню, тільки шість тварин з дев'яти пережили опромінення в 3000 *p*. Два кролики загинули під час самого опромінювання (під трубою) з явищами шоку від дози 1000 *p*, і один кролик загинув після дози 2500 *p*.

Тварини, що лишилися живими, були млявими, відмовлялися від їжі, їх вага поступово зменшувалась (рис. 1). У них спостерігалися кон'юнктивіти, геморагії, гематурія. На восьмий день після опромінення в живих залишились тільки три кролики. До 12-го дня всі тварини цієї групи загинули при явищах виснаження. На розтині: численні крововиливи в слизовій шлунка і кишок, в серцевому м'язі, легеневій тканині, мозкових оболонках.

В групі кроликів, яким вводили радіоактивний фосфор P^{32} , променева хвороба розвивалася повільніше і не так гостро, як у кроликів першої групи. На восьмий день після введення P^{32} були ще живі всі кролики цієї групи. На 12-й день в живих лишилося тільки три тварини, причому

дві з них дожили — одна до 23 і друга до 34 діб з моменту введення радіоактивного фосфору. Цікаво відзначити, що ці два кролики відрізнялись від усіх інших своєю поведінкою, вони були дуже активні, навіть агресивні. Симптоми променевої хвороби у тварин цієї групи були такими самими, як і в кроликів першої групи. Тварини гинули при явищах геморагії, гематурії, загального виснаження.

У решти 19 кроликів були проведені дослідження картини периферичної крові і кісткового мозку в динаміці: до застосування іонізуючої радіації і на 4-, 8-, 12-й день після опромінення.

Ми вивчали такі показники периферичної крові: процентний вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів в 1 мм^3 крові, вміст ретикулоцитів і тромбоцитів, кількість лейкоцитів в 1 мм^3 крові і лейкоцитарну формулу.

Вихідні показники зазначених вище тестів у всіх тварин були в межах середньої фізіологічної норми.

Для аналізу виявлених змін перелічених вище показників крові ми користувались середніми числами, оскільки спостережувані зрушення були строго однотипними і закономірними для всіх тварин кожної групи.

Ми вважаємо найбільш доцільним спитися окремо на змінах червоної і білої крові, паралельно провадячи порівняльну оцінку дії опромінення рентгенівськими променями і радіоактивним фосфором.

Ми встановили, що вже на четверту добу після рентгенівського опромінювання дозою 3000 p у кроликів починає знижуватись процент гемоглобіну і зменшується кількість еритроцитів в 1 мм^3 крові. Особливо різко, майже до 0, знижується в цей період вміст ретикулоцитів. Зменшення вмісту ретикулоцитів у перші дні після опромінення відзначає ряд авторів: Берман, Дітріх, Хое та ін. Навіть збільшення кількості ретикулоцитів шляхом кровопускання (Міщенко) призводило їх до загибелі через 40—41 год. після опромінення.

На восьму добу кількість еритроцитів була на тому самому рівні, вміст гемоглобіну ще знизився, а кількість ретикулоцитів почала поступово наростати.

Кількість тромбоцитів, що почала зменшуватись ще на четверту добу після опромінення, різко падає на восьму добу — з 350 тис. до 75 тис.

При внутрішньому опромінюванні радіоактивним фосфором на четверту добу після введення P^{32} процент гемоглобіну навіть трохи збільшується, а кількість еритроцитів в 1 мм^3 крові і вміст ретикулоцитів зменшується. Ретикулоцити зовсім зникають на восьму добу. В цей же період уже починає падати процент гемоглобіну, стає ще нижчим число еритроцитів (3 800 000 замість 5 900 000 до опромінення).

Як і при опроміненні рентгенівськими променями, різко (до 40 тис.) зменшується кількість тромбоцитів. На 12-у добу з моменту введення P^{32} вміст гемоглобіну становив 42% замість 55%, кількість еритроцитів — 3 200 000 замість 5 900 000 в 1 мм^3 крові, а кількість ретикулоцитів починає зростати, що, можливо, пояснюється розвитком анемії (рис. 2).

Розглянемо також у динаміці зміни, що їх зазнає біла кров.

Після опромінення кроликів рентгенівськими променями на четвер-

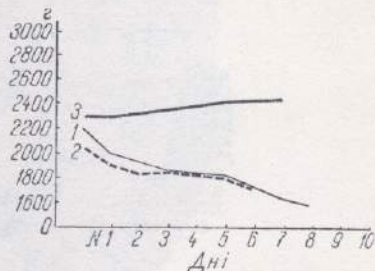


Рис. 1. Вага кроликів при опромінюванні рентгенівськими променями і радіоактивним фосфором. 1 — рентгенівське опромінення, 2 — радіоактивний фосфор, 3 — контроль.

ту добу різко падає загальна кількість лейкоцитів: з 9000 до 650 клітин в 1 мм^3 крові. Відповідно до цього кількість паличкоядерних нейтрофілів зменшується з 280 до 32, сегментоядерних нейтрофілів — з 3500 до 350, лімфоцитів — з 4500 до 200 клітин в 1 мм^3 крові. Зовсім зникають у цей період еозинофіли і різко зменшується кількість базофілів і моноцитів.

На восьму добу загальна кількість лейкоцитів становить тільки

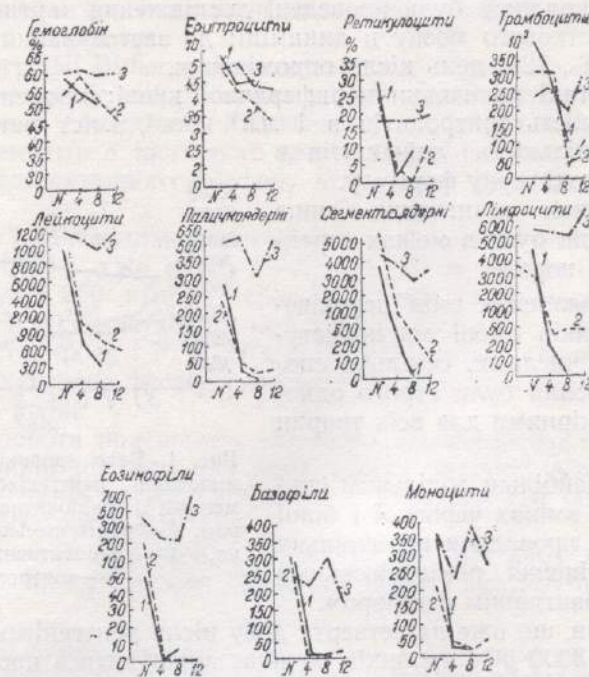


Рис. 2. Вплив рентгенівського опромінення і радіоактивного фосфору на склад крові 1 — рентгенівське опромінення, 2 — радіоактивний фосфор, 3 — контроль.

330 клітин в 1 мм^3 крові і відповідно до цього ще зменшуються показники всіх елементів лейкоцитарної формули.

При введенні радіоактивного фосфору P^{32} загальна кількість лейкоцитів крові також різко падає, проте їх все ж вдвоє більше на четверту добу, ніж при рентгенівському опроміненні (1390 замість 650 клітин в 1 мм^3 крові). У відповідності з цим трохи більшими є кількості паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів. Еозинофіли і базофіли зовсім відсутні. На восьму—дванадцяту добу загальна кількість лейкоцитів, кількість паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів продовжує знижуватись. Еозинофілів і базофілів немає зовсім, і тільки незначно збільшується кількість лімфоцитів (рис. 2).

Слід відзначити, що мазки крові кроликів після зовнішнього і внутрішнього опромінення зафарбовуються погано, в 2—2,5 рази довше, ніж кров нормальних кроликів. Крім цього слід звернути увагу на якісні зміни крові при променевій хворобі. Серед нейтрофілів переважають багато-сегментні форми, спостерігається анізоцитоз нейтрофілів, трапляються гігантські клітини. Ядра лімфоцитів у стані пікнозу, іноді з явищами фрагментації. Протоплазма клітин часто вакуолізована, чимало лейкоцитів у стані розпаду, багато атипових мононуклеарів, клітин подразнення, ендотеліальних клітин.

Детальний опис картини крові при променевої хворобі можна знайти у багатьох авторів. Особливо значну увагу приділяють характеристиці якісних змін формених елементів крові А. П. Єгоров і В. В. Бочкарьов у своїй монографії «Кровотворення та іонізуюча радіація».

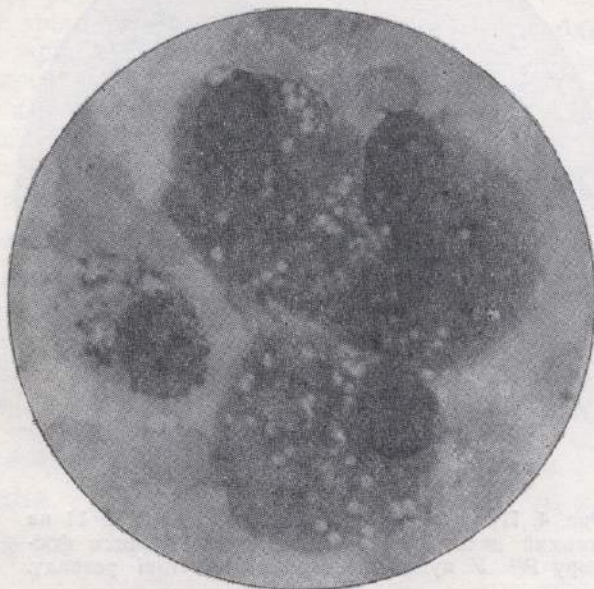


Рис. 3. Пунктат кісткового мозку кролика № 13 на восьмий день після введення радіоактивного фосфору P^{32} . У пунктаті ретикулярні клітини з різкою вакуолізацією цитоплазми. Мікрофото.

Показники периферичної крові трьох нормальних кроликів змінювались у межах фізіологічних коливань (рис. 2).

Крім периферичної крові, ми дослідили у цих кроликів у динаміці також і кістковий мозок. Ми його одержували, провадячи пункцію груднини кролика люерівським шприцом з голкою. Кістковий мозок розподіляли на предметних скельцях як мазки крові і фарбували комбіновано (Май-Грюнвальд — Гімза) за Папенгеймером.

Мієлограму кісткового мозку до опромінення ми підраховували на 400 клітин. Після зовнішнього або внутрішнього опромінення на четвертий день кістковий мозок уже бідний на кровотворні клітини. Мієлограму іноді вдавалось підрахувати на 200 клітин, частіше на 100 клітин, а в деяких випадках зовсім не вдавалось. В цей період з пунктату зовсім зникають мітози, трапляється багато клітин у стані розпаду, що не піддаються диференціюванню, уламки ядер. В мієлоїдних клітинах, що збереглися, ядра погано зафарбовуються, іноді вони лізовані. Наростає кількість ретикулярних клітин. Клітини еритробластичного ряду не змінені (рис. 3, 4, 5).

На восьму добу в пунктатах кісткового мозку кроликів, підданих рентгенівському опроміненню, кровотворних елементів ще менше, ніж на четверту добу. Спостерігається велика кількість клітин у стані дегенерації і розпаду, ще більше ретикулярних елементів і макрофагів.

У пунктатах кісткового мозку кроликів, опромінених радіоактивним фосфором P^{32} , на восьму добу виявляються тільки макрофаги і ретикулярні клітини.

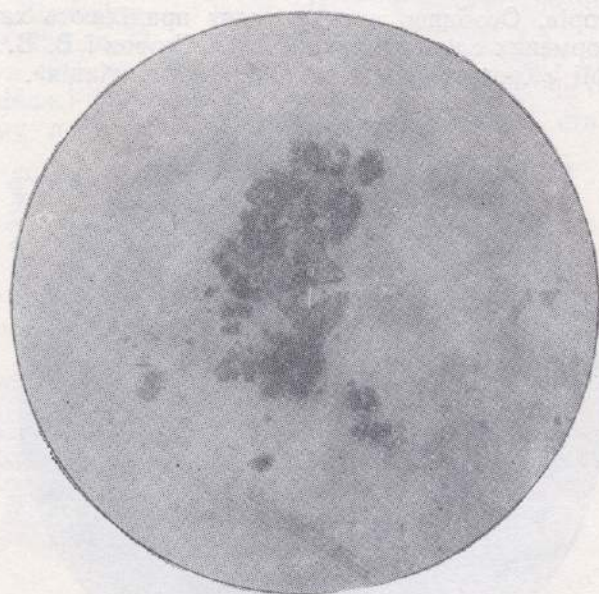


Рис. 4. Пунктат кісткового мозку кролика № 11 на восьмий день після введення радіоактивного фосфору P^{32} . У пунктаті макрофаги в стані розпаду. Мікрофото.

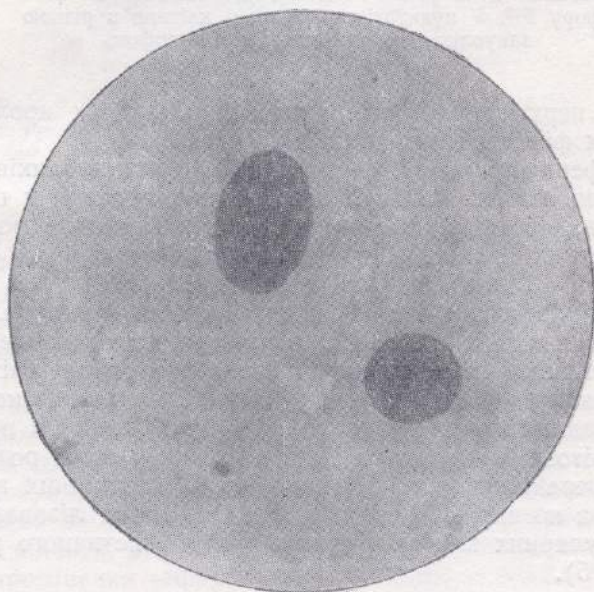


Рис. 5. Пунктат кісткового мозку кролика № 13 на восьмий день після введення радіоактивного фосфору. У пунктаті голі ядра ретикулярних клітин. Мікрофото.

Для аналізу змін, що відбуваються в кістковому мозку кроликів після зовнішнього і внутрішнього опромінення, ми користувались підрахуванням мієлограми і обчисленням таких парціальних формул:

1. Відношення елементів лейкобластичного ряду до елементів еритробластичного ряду.

2. Індекс зрілості (або визрівання) клітин еритробластичного ряду.

3. Індекс зрілості (або визрівання) клітин лейкобластичного ряду.

Індекси зрілості ми визначали шляхом ділення усієї кількості зрілих елементів на кількість незрілих.

На четвертий день після опромінення рентгенівськими променями в кістковому мозку кроликів зменшується кількість еритроїдних елементів у порівнянні з вихідним їх вмістом.

Вихідний	На четверту добу	На восьму добу
1,0 : 0,32	1,0 : 0,16	0,48 : 1,0

Індекс зрілості еритробластичного ряду різко зростає на восьму добу, що, певно, пояснюється збідненням мозку на мієлоїдні клітини і прискоренням визрівання, старінням еритроїдних клітин, а можливо, прискореною загибеллю еритробластів, що відзначає ряд іноземних авторів — Маргарет Блюм, Гольдшмідт, Розенталь та ін.

Вихідний	На четверту добу	На восьму добу
1,45	2,0	28

Цілком протилежна картина змін індексу визрівання лейкобластичного ряду. Цей індекс різко знижується на четверту добу після опромінення, тобто відбувається немов затримка визрівання на стадії промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів і різке зменшення кількості зрілих елементів.

Аналогічні результати були одержані Л. Ф. Семеновим і Є. А. Диковенком на 4—7-й день після опромінення голови щурів і мишей рентгенівськими променями в дозах від 100 до 4500 р.

При внутрішньому опромінюванні радіоактивним фосфором відношення лейкобластичного ряду до еритробластичного, так само як і при рентгенівському опромінюванні, на четверту добу знижується. Щождо індексів визрівання або зрілості, то їх зміни під впливом радіоактивного фосфору мають інший характер, ніж при опромінюванні рентгенівськими променями. Індекс визрівання еритробластичного ряду різко падає на четверту добу після введення P^{32} , в той же час при рентгенопроміюванні він дуже різко збільшується. Це явище, звичайно, аж ніяк не можна пояснити абсолютним приростом молодих, незрілих елементів, бо мітози в цей період зовсім зникають. Можливо, це пояснюється загальним збідненням кісткового мозку на клітини при відносному збільшенні кількості молодих елементів.

Індекс зрілості або визрівання лейкобластичного ряду на четверту добу, навпаки, зростає, на відміну від того, що ми спостерігали при рентгенівському опромінюванні. Цей процес, очевидно, пояснюється прискореним визріванням, гіперсегментацією, старінням клітинних елементів, тобто процесами дегенерації.

В результаті як зовнішнє, так і внутрішнє опромінення летальними дозами призвело до повної аплазії кісткового мозку кроликів. При опромінюванні радіоактивним фосфором P^{32} аплазія наставала раніше, ніж при рентгенівському опромінюванні (уже на восьмий день).

Висновки

На підставі спостережень за клінічним перебігом променевої хвороби і вивчення змін периферичної крові кісткового мозку кроликів під впливом зовнішнього і внутрішнього опромінення ми вважаємо можливим зробити ряд попередніх висновків.

1. Загальне одноразове рентгенівське опромінення і внутрішнє опромінення радіоактивним фосфором P^{32} летальними дозами в усіх тварин спричиняє тяжку променеву хворобу, яка виражається у пасивній поведінці, відмовленні від їжі, зменшенні ваги, кон'юнктивіті, геморагіях, гематурії. Загибель тварин настає при загальному виснаженні.

2. Опромінення рентгенівськими променями в дозі 3000 *p* зумовлює більш гострий перебіг променевої хвороби, ніж внутрішнє опромінення радіоактивним фосфором. Окремі тварини (дві) загинули під час опромінювання (під трубкою) від шоку. Більшість кроликів гине на шосту — восьму добу.

Під впливом радіоактивного фосфору в дозі 5 *mCi* на 1 кг живої ваги тварини променева хвороба розвивається повільніше, поступово, більшість тварин гине в період між восьмим і 12-м днем.

3. Зміни, що настають у картині периферичної крові кроликів (анемія, ретикулоцитопенія, тромбоцитопенія, різко виражена лейкопенія в основному за рахунок зменшення кількості лімфоцитів, анеозинофілія і ряд дегенеративних змін клітин крові), однотипні за своїм характером при зовнішньому і внутрішньому опромінюванні. При опроміненні радіоактивним фосфором період найбільш тяжких порушень складу периферичної крові настає трохи пізніше, ніж при рентгенівському опроміненні.

4. В кістковому мозку кроликів на четверту добу після опромінення рентгенівськими променями різко загальмовується визрівання елементів лейкобластичного ряду на стадії промієлоцитів, мієлоцитів і метамієлоцитів і прискорюється визрівання елементів еритробластичного ряду. Після опромінення радіоактивним фосфором зміни в кістковому мозку кроликів мають у ті самі строки інший характер. Визрівання елементів лейкобластичного ряду прискорене (посилена гіперсегментація, старіння мієлоїдних елементів), визрівання еритробластичного ряду дещо загальмовується. Аплазія кісткового мозку кроликів відбувається як при зовнішньому, так і при внутрішньому опромінюванні. При опроміненні радіоактивним фосфором аплазія настає раніше.

ЛІТЕРАТУРА

Диковенко Е. А. и Семенов Л. Ф., Изменение кроветворной системы при действии рентгеновских лучей на головной мозг, Врачебное дело, 1954.

Егоров А. П. и Бочкарев В. В., Кроветворение и ионизирующая радиация, Медгиз, 1950.

Мищенко И. П., Влияние рентгеновских лучей на эритропоз. Вестн. рентген. и радиол., 1927.

Смирнова-Замкова О. І. і Мельниченко Г. В., Деякі дані про морфологію при дії іонізуючої радіації на організм тварин, Мед. журн. АН УРСР, т. XXIV, в. 5, 1954.

Столярова Л. Б. і Нікітенко Р. Д., Зміна складу периферичної крові при внутрішньому введенні індикаторних доз штучно радіоактивних заліза і фосфору, Мед. журн. АН УРСР, т. XXIV, в. 5, 1954.

Bloom W., Histopathology of irradiation from external and internal sources, M. Graw—Hice Book Co., New-York, 1948.

Robert L., Rosenthal M. D., Byant S., Pickering and Leontine Goldschmidt, Blood, v. I, Nr. 7, 1954, p. 600.

Warren S., Macmillan J. C., Dixon T. J., Radiology, 55, 3, 1950, p. 375.

Widmann H. and. Ludwig R., Strahlentherapie, 89, 2, 1952, p. 243.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, лабораторія біофізики.

Влияние внешнего и внутреннего облучения на периферическую кровь и костный мозг кроликов

И. М. Шурьян

Резюме

Известно, что действие ионизирующей радиации вызывает тяжелые изменения во всем организме. Весь сложный комплекс этих нарушений носит название лучевой болезни.

Изменения в картине периферической крови и в кроветворных органах являются одним из ранних проявлений общего лучевого синдрома. Детальное изучение этих изменений имеет большое значение для диагностики, предупреждения и лечения лучевой болезни.

Цель нашей работы — сравнительное изучение действия летальных доз рентгеновского облучения и внутреннего облучения радиоактивным фосфором P^{32} на периферическую кровь и костный мозг кроликов.

В результате наблюдений за клиническим течением лучевой болезни, картиной периферической крови и костного мозга кроликов при внешнем и внутреннем облучении мы считаем возможным сделать ряд предварительных выводов:

1. Общее однократное рентгеновское облучение и внутреннее облучение радиоактивным фосфором летальными дозами вызывают у всех животных тяжелую лучевую болезнь, которая выражается в пассивном поведении, отказе от пищи, потере веса, конъюнктивите, геморрагии, гематурии. Гибель животных наступает при общем истощении.

2. Изменения, наступающие в картине периферической крови кроликов (анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, резко выраженная лейкопения в основном за счет снижения числа лимфоцитов, анэозинофилия и целый ряд дегенеративных изменений клеток крови), однотипны по своему характеру при внешнем и внутреннем облучении. При облучении P^{32} период наиболее тяжелых изменений состава периферической крови наступает несколько позже, чем при рентгеновском облучении.

3. В костном мозгу кроликов после облучения рентгеновскими лучами резко тормозится созревание элементов лейкобластического ряда на стадии промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов и ускоряется созревание элементов эритробластического ряда.

После облучения P^{32} в те же сроки созревание элементов лейкобластического ряда ускорено (усиленная гиперсегментация, старение миелоидных элементов); созревание эритробластического ряда несколько тормозится. Анаплазия костного мозга кроликов наступает несколько раньше, чем при облучении рентгеновскими лучами.