

УДК 616-0.53.2/616.1-41:612.04

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Т. І. Пушкарьова, Н. М. Цветкова, Л. О. Ляшенко,
О. Є. Кузнєцова, В. Ф. Кузьменко, Л. О. Гончар, С. М. Яцемирський

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

СТАН ЕРИТРОЇДНОЇ, ГРАНУЛОЦИТАРНОЇ І ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНОК ГЕМОПОЕЗУ НА ЕТАПАХ ХІМІОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛІМФОБЛАСТНИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета. Вивчити процеси проліферації та диференціювання клітин-попередників кісткового мозку за складом елементів еритроїдної, гранулоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу на етапах лікування дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ), які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріали і методи. Обстежено 46 дітей, хворих на ГЛЛ, які проживали на територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей. Дослідження проведені перед початком хіміотерапії (ХТ), на 33-й день ХТ (I етап) та після закінчення курсу ХТ (II етап). Оцінювали дози опромінення хворих, показники гемограм і мієлограм та індекси дозрівання клітин-попередників. Аналізували ознаки дисплазії елементів ланок гемопоезу

Результати. Обстежено 46 хворих на В-ГЛЛ (5 – про-В-ГЛЛ, 36 – «загальний тип», 3 – пре-В-ГЛЛ) та 2 дитини з Т-ГЛЛ. В дебюті ГЛЛ кістковий мозок у хворих був представлений лімфобластами. При проведенні ХТ кістковомозкове кровотворення відновлювалось за такими типами: еритроїдним, гранулоцитарним, гранулоцитарним з моноцитами та рівномірним, коли число клітин всіх паростків було в межах нормативних величин. На II етапі ХТ зменшувалось число хворих, у яких відновлення кровотворення відбувалося за еритроїдним типом та збільшувалось число дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоезу. За наявності у дітей про-В-ГЛЛ на обох етапах ХТ еритроїдні елементи були вищими за нормативні. Прямий кореляційний зв'язок встановлений між числом мієлокаріоцитів та мегакаріоцитів на I та II етапах лікування ($R_s = +0,72$; $R_s = +0,56$, відповідно). Кореляційного зв'язку між дозами опромінення хворих ($3,73 \pm 0,12$ мЗв) і визначеними параметрами встановлено не було.

Висновки. Встановлені типи відновлення кісткового мозку у хворих на ГЛЛ після ХТ свідчать про різні механізми кінетики клітин-попередників гемопоезу. Вивчення причин превалювання окремих ланок кровотворення у хворих надасть змогу розкрити їх роль в лейкемогенезі та коригувати програми терапії.

Ключові слова: діти, гострі лімфобластні лейкемії, типи відновлення кісткового мозку, еритроїдна, гранулоцитарна, тромбоцитарна ланки кровотворення, іонізуюче випромінювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 178–190.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: dr.bruslova@mail.ru

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, T. I. Pushkareva, N. M. Tsvytkova, L. O. Lyashenko, O. Ye. Kuznyetsova, V. F. Kuzmenko, L. O. Gonchar, S. M. Yaatsemyrskyy

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

State of erythroid, granulocyte and platelet branches of hematopoiesis on stages of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia, who were exposed to ionizing radiation after the Chernobyl NPP accident

Objective. Evaluation of proliferation and differentiation processes of progenitor cells in bone marrow by the composition of elements of erythroid, granulocyte and platelet branches of hematopoiesis on the treatment stages in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), who were exposed to radiation from the Chernobyl NPP accident.

Materials and methods. The 46 children with ALL were studied, who lived in Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions. Studies were conducted before the start of chemotherapy (ChT), on the 33-day of ChT (phase I), and after the completion of ChT (phase II). Exposure doses of patients, hemogram and myelogram parameters both with indices of maturation of progenitor cells were evaluated. Signs of dysplasia of hematopoietic branch elements were reviewed.

Results. The 46 patients were studied. They have had the B-ALL, namely pro-B-ALL (n=5), «common type» (n=36), pre-B-ALL (n=3), and T-ALL in 2 other cases. In a debut of ALL the bone marrow was represented by lymphoblasts. Along with ChT conduction the bone marrow hematopoiesis recovered by such types, as erythroid, granulocyte, granulocyte with monocytes, and uniform, when the cells number of all branches was within a normal quantity. At the phase II of ChT the number of patients with hematopoiesis recovery by erythroid type decreased and number of children with activation of granulocyte branch of hematopoiesis increased. In children with pro-B-ALL the number of erythroid elements was higher than normative at both ChT phases. A direct correlation was established between the number of myelokaryocytes (Mkc) and megakaryocytes (Mgkc) in both phase I and phase II of treatment ($R_s = +0.72$; $R_s = +0.56$, respectively). There was no correlation between the radiation dose in patients (3.73 ± 0.12 mSv) and studied parameters.

Conclusions. Types of bone marrow recovery were established in ALL patients after the ChT indicating to the different kinetic pathways of hematopoietic progenitor cells. Evaluation of reasons of prevalence of some hematopoietic branches will allow to reveal their role in leukemogenesis and to correct the treatment programs.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, types of recovery of bone marrow, erythroid, granulocyte, platelet branches of hematopoiesis, ionizing radiation.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:178–190.

ВСТУП

Стовбурові гемопоетичні клітини мають здатність до проліферації і диференціювання всіх ланок гемопоєзу. Процеси регуляції клітин-попередників кровотворення залежать від багатьох факторів, до яких відносяться ростові фактори, стромальне мікрооточення, цитокіни [1]. Велику роль при цьому відіграють механізми взаємодії стромальних та гемопоетичних елементів [2, 3]. Функція стромального мікрооточення реалізується через стовбурові клітини, ростові фактори і міжклітинну взаємодію. Як доведено в останні роки, пухлинне мікрооточення має свої функціональні особливості [4, 5]. У дослідженнях з цієї тематики існують дані про те, що відновлення гемопоетичних стовбурових клітин у разі потреби відбувається завдяки мезенхімальному мікрооточенню [6]. Доведено, що стромальне мікрооточення, яке скла-

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cells have the ability to proliferate and differentiate within all hematopoietic branches. Processes regulating the hematopoiesis of progenitor cells depends on many factors, which include growth factors, stromal microenvironment, and cytokines [1]. Mechanisms of interaction between stromals and hematopoietic elements are of important role here [2, 3]. Function of stromal microenvironment is realized through the stem cells, growth factors, and intercellular interaction. As proven in recent years, the tumor microenvironment has functional features [4, 5]. There is an evidence, that the recovery of hematopoietic stem cells in case of need is due to the mesenchymal microenvironment [6]. It is proved, that the stromal microenvironment, which is consisting of closely

дається з тісно пов'язаних фібробластів, макрофагів і ендотеліальних клітин, є фізіологічною нішею для оптимального функціонування елементів еритроїдної ланки гемопоєзу, починаючи з ранніх їх етапів [7, 8].

В останні роки велике значення приділяється питанню функціонування кістковомозкових елементів та їх взаємодії з мікрооточенням у дітей з гострими лейкеміями [9]. Є низка наукових праць, присвячених вивченню кінетики різних ланок кровотворення, зокрема еритроїдної. Відомо, що еритробластні островці є важливою живильною нішею для ефективного диференціювання еритропоєзу. Функціонування їх залежить від взаємодії між еритроїдними клітинами-попередниками і макрофагами [10, 11]. Описані процеси відновлення гранулоцитарної ланки гемопоєзу у хворих на онкогематологічні захворювання після медикаментозної мієлосупресії, механізми порушень гемостазу при редукції тромбоцитарної ланки. Однак переконлива інформація щодо характеру відновлення всіх паростків кровотворення та їх взаємодії у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ) при проведенні хіміотерапії (ХТ) відсутня.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити процеси проліферації та диференціювання клітин-попередників кісткового мозку за складом елементів еритроїдної, гранулоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоєзу на етапах лікування дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ), які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До групи увійшли 46 дітей, хворих на ГЛЛ (хлопчиків – 26, дівчат – 20). Діти проживали на територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей. Згідно з протоколом ХТ (ALLIC-BFM 2009) пацієнтів обстежували в наступні терміни: безпосередньо перед початком лікування, на 33-й день терапії (після закінчення I фази індукції ремісії; I етап ХТ) та після закінчення інтенсивної фази лікування перед початком підтримуючої хіміотерапії (II етап ХТ). В динаміці лікування хворих проведено 138 досліджень мієлограм

Дози опромінення хворих розраховували згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії».

У дітей оцінювали клініко-гематологічні характеристики та показники гемограм. Кількісні показни-

associated fibroblasts, macrophages and endothelial cells, is a physiological niche for optimal physiological functioning elements of erythroid branch of hematopoiesis beginning with its early stages [7, 8].

In recent years a great importance is given to the functioning of bone marrow cells and their interactions with microenvironment in children with acute leukemia [9]. There are some scientific publication devoted to the study of kinetics of various links of hematopoiesis, and of erythroid in particular. We know that erythroid islands are an important nutrient niche for the efficient differentiation of erythrooiesis. Their functioning depends of interaction between erythroid progenitor cells and macrophages [10, 11]. Processes of recovery of granulocyte branch of hematopoiesis in patients with oncohematological diseases after the drug myelosuppression and pathways of hemostasis disorders in reduction of platelet branch are described. However, there is no conclusive information about the nature of recovery of hematopoietic branches and their interaction in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) under the conducted chemotherapy (ChT).

OBJECTIVE

To study the processes of proliferation and differentiation of progenitor cells of the bone marrow by composition of elements of erythroid, granulocyte and platelet branches of hematopoiesis on stages of treatment of children with ALL, who were exposed to ionizing radiation from the accident at the Chernobyl NPP.

MATERIALS AND METHODS

The group included 46 children with ALL (26 boys and 20 girls). Children were living in the territory of Kyiv, Zhytomyr and Chernigov areas. According to the protocol of ChT (ALLIC-BFM 2009) the patients were examined on the following dates: immediately before the treatment, at the 33th day of therapy (after phase I of remission induction) (ChT phase I) and after the intensive phase of treatment before the maintenance chemotherapy (ChT phase II). The 138 investigations of myelogram were conducted within treatment course.

Exposure doses in patients were calculated according to the «Total dosimetric certification of settlements of Ukraine, which suffered from radioactive contamination after the Chernobyl accident»

Clinical and hematologic characteristics and indices of hemograms were evaluated in children. Several

ки елементів периферичної крові досліджували на гемоаналізаторі HE-7000 (Sysmex, Японія). Показники гемограм та мієлограм вивчали в мазках периферичної крові та кісткового мозку, забарвлених за Романовським-Гімзою, і оцінювали у світловому мікроскопі (збільшення $n \times 900$). Параметри мієлограм підраховували згідно з прийнятими методами та представили у відсотках та індексах дозрівання клітин-попередників [12].

Діагноз лейкемії встановлювали на основі морфологічних особливостей та імунофенотипу бластних клітин кісткового мозку пацієнтів у відділі клінічної імунології ННЦРМ (керівник – чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор Д. А. Бази́ка).

Ознаки дисплазії елементів кісткового мозку базувались на критеріях, визначених ВООЗ [13]. Зміни були представлені в градаціях, котрі означали ступінь порушень: 0 (ознаки відсутні), 1, 2, 3. Прояви дизеритропоезу, відповідно, в градаціях: 1-й ступінь – до 20 % клітин мали помірні ознаки мегалобластичного та макронормобластичного еритропоезу, двоядерні форми, зернисту структуру хроматину, між'ядерні та міжплазматичні клітинні містки; 2-й ступінь – 20-60 % клітин були з ознаками мегалобластичної чи макронормобластичної еритропоезу, мали двоядерні або багатоядерні форми з дисоціацією між дозріванням ядра і цитоплазми, зернисту структуру хроматину, фрагментацію ядер та метахромазію цитоплазми; 3-й ступінь – понад 60 % клітин мали мегалобластичний еритропоез, двоядерні або багатоядерні клітини, фрагментацію ядер, гранулярну структуру хроматину, наявність метахромазії.

Прояви дисгранулоцитопоезу кісткового мозку були представлені в градаціях: 1-й ступінь – до 20 % клітин були з гіпо- та гіперсегментацією ядер, мали підвищену конденсацію хроматину в ядрах недозрілих клітин, гіпо- та гіпергрануляцію цитоплазми, 2-й ступінь – 20-60 % гранулоцитів були з гіпо- та гіперсегментацією ядер, псевдо-пельгерівською аномалією, підвищеною конденсацією хроматину в ядрах недозрілих гранулоцитарних клітин, базофільною цитоплазмою в зрілих нейтрофілах, атиповою грануляцією, вакуолізацією цитоплазми; 3-й ступінь – більше 60 % гранулоцитів мали перераховані вище ознаки дисплазії.

Прояви дисмегакаріоцитопоезу кісткового мозку в градаціях: 1-й ступінь – реєструвався помірний анізоцитоз мегакаріоцитів, гіпо- та гіперсегментовані ядра мегакаріоцитів; 2-й ступінь – виражений анізоцитоз мегакаріоцитів, гіпосегментовані (мононуклеарні/бінуклеарні) чи гіперсегментовані ме-

indicators of peripheral blood elements were studied at the hematology analyzer HE-7000 (Sysmex, Japan). Indices of hemograms and myelograms were studied in peripheral blood smears and bone marrow stained by Romanovsky-Himza method and assessed using the light microscope ($\times 900$). Parameters of myelograms were calculated in accordance with accepted methods and presented in percentages and maturation indices of progenitor cells [12].

Leukemia was diagnosed according to morphological features and immunophenotype of bone marrow blast cells in the Department of Clinical Immunology of NRCRM (Head – D.A. Bazyka, Corresponding Member of NAMS of Ukraine).

Signs of dysplasia of bone marrow elements were based on the WHO criteria [13]. Signs of change were presented in gradations, that means the degree of impairment, i.e. 0 (no signs), 1, 2, 3. Signs of dyserythropoiesis were listed in gradations: 1st degree – up to 20 % of cells had moderate signs of megaloblastic and macronormoblastic erythropoiesis, dual forms, granular structure of chromatin, between nuclear and plasma cell the bridges; 2nd degree – 20–60 % of cells had signs of megaloblastic or macronormoblastic erythropoiesis, dual or multinucleus forms with dissociation between nucleus and cytoplasm maturation, granular structure of chromatin, fragmentation of nucleus and cytoplasm of metachromasia; 3rd degree – > 60 % of cells had megaloblastic erythropoiesis, dual nucleus or multinucleus, fragmentation of nucleus granular structure of chromatin, the presence metachromasia.

Signs of dysgranulocytopoiesis of bone marrow were assigned in the gradations: 1st degree – up to 20 % of cells were with hypo- and hypersegmentation nucleus, had an increased condensation of chromatin in nuclei of immature cells, hypo- and hypergranulation of cytoplasm; 2nd – 20–60 % of granulocytes had hypo- and hypersegmentation nuclei, pseudo Pelger anomaly, increased condensation of chromatin in nuclei of immature granulocytic cells, basophilic cytoplasm in mature neutrophilic granulocytes, atypical granulation, vacuolation of cytoplasm; 3rd – more than 60 % of granulocytes had the listed above signs of dysplasia.

Signs of dysmegakaryocytopoiesis of bone marrow were assigned in gradations of the 1st degree featuring a moderate megakaryocyte anisocytosis, hypo- and hypersegmentated nuclei of megakaryocytes; 2nd degree had a pronounced anisocytosis of megakaryocytes, hyposegmentation (mononuclear/bi-nuclear)

гакаріоцити, підвищена кількість недозрілих мегакаріоцитів; 3-й ступінь – відмічалась поява мікро- чи гіпердольчастість ядер, гіпогрануляція або аномально великі гранули у цитоплазмі мегакаріоцитів.

Зміни в моноцитах кісткового мозку в градаціях: 1-й ступінь характеризувався базофілією цитоплазми моноцитів, тонкогранулярною структурою ядерного хроматину в поодиноких моноцитах; 2-й ступінь – тонкогранулярна структура ядерного хроматину реєструвалась у більшості моноцитів, в ядрах моноцитів інколи реєструвались нуклеоли, з'являлись промоноцити; 3-й ступінь – визначався анізоцитоз елементів моноцитарного паростка, поліморфізм ядер, тонкогранулярна структура ядерного хроматину, нуклеоли в ядрах моноцитів, промоноцити.

Обробка отриманих матеріалів проводилась за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Ст'юдента, Спірмена, U-критерій).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами імунофенотипового дослідження лімфобластів у 46 хворих були встановлені наступні варіанти В-ГЛЛ: про-В – у 5, «загальний тип» – у 36, пре-В – у 3 та Т- ГЛЛ – у 2 дітей. Показники гемограм у хворих в дебюті захворювання були представлені лімфобластами і залишками зрілих елементів гранулоцитарного ряду гемопоезу у відповідності до строків їх циркуляції в судинному руслі, реєструвались прояви анемії, гранулоцитопенії та тромбоцитопенії. До початку проведення ХТ відмічались зміни процесів проліферації та диференціювання елементів клітин-попередників кісткового мозку і це знайшло відображення у результатах мієлограм хворих, у яких кістковий мозок був представлений переважно бластними елементами та поодинокими зрілими гранулоцитарними клітинами. Тобто, нормальне кровотворення було витіснено пухлинним клоном (табл. 1). При проведенні ХТ на I та II етапах обстеження хворих процеси диференціювання елементів різних ланок гемопоезу відновлювались.

Підраховували наступні індекси мієлограми: індекс дозрівання нейтрофілів (сума промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, яка ділилась на суму паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів); індекс дозрівання еритробластів (сума поліхроматофільних, оксифільних нормоцитів, яка ділилась на суму еритробластів, базофільних, поліхроматофільних та оксифільних нормоцитів); співвідношення суми клітин білого паростка до суми клітин червоного паростка (табл. 2).

or hypersegmentation of megakaryocytes, increased number of immature megakaryocytes; 3rd degree corresponded to appearance of micro- or megaforms megakaryocytes, pronounced hypo- or hyperlobed nuclei, otherwise a hypogranulation or abnormally large granules in the cytoplasm of megakaryocytes.

Changes in bone marrow monocytes were in gradations of the 1st degree characterized by basophilia of cytoplasm of monocytes, finely granular structure of nuclear chromatin in isolated monocytes; 2nd degree featured a finely granular structure of nuclear chromatin in most of monocytes, sometimes registered nucleoles in nuclei of monocytes, and appeared promonocytes. 3rd degree corresponded to anisocytosis of monocytic root elements, polymorphism of nuclei, finely granular structure of nuclear chromatin, nucleoles in nuclei of monocytes, promonocytes.

Methods of mathematical statistics (coefficient of correlation of Student's, Spearman, U-criterion) were applied for the data analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

The following variants of B-ALL were identified through the immunophenotyping of lymphoblasts in 46 patients: pro-B-ALL (n=5), «common» (n=36), pre-B (n=3) and T-ALL (n=2.) Indices of hemograms in debut of disease were represented by lymphoblasts and remnants of mature granulocytic of hematopoietic elements in accordance with terms of their circulation in blood. Evidence of anemia, granulocytopenia and thrombocytopenia were registered. Before the start of ChT there were recorded some changes of proliferation and differentiation of progenitor cells of bone marrow been reflected in the results of myelogram in patients, whose bone marrow was represented mainly by the blast elements and single mature of granulocytic cell. That is, normal hematopoiesis was replaced by the tumor clone (Table 1). Along with ChT conduction on phases I and II a recovery of differentiation of hematopoietic elements of various branches occurred.

The following indices of myelogram were counted: the maturation of neutrophils (sum of promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes, which was divided on the sum of stab and segmented neutrophils); maturation index of erythroblasts (sum of polychromatic, oxyphilous normocytes, which was divided on the sum of erythroblasts, basophilic, and polychromatic and oxyphilous normocytes); ratio of the white cells to total sum of red branch cells (Table 2).

Таблиця 1

Показники мієлограм у дітей з ГЛЛ в динаміці ХТ

Table 1

Indices of myelograms in children with ALL in dynamic of ChT

Показники мієлограми (%) Indices (%)	Етапи ХТ / Phases ChT (n=46)			Нормативні дані, n = 53
	до ХТ before ChT	I етап ХТ ChT phase I	II етап ХТ ChT phase II	Normative data, n = 53
Мієлокаріоцити, Г/л / Мкс, G/l	147,2 ± 3,1**	117,8 ± 4,14	150,2 ± 8,9	118,4 ± 38,5
Мегакаріоцити (в 1мкл) / Mгкс (in 1 mcl)	12,0 ± 3,6 **	68,5 ± 9,7*	68,8 ± 6,9*	100,0 ± 25,0
Лімфобласти / lymphoblasts	76,2 ± 3,3**	2,2 ± 0,27*, **	2,3 ± 0,2*, **	0,5 ± 0,1
Промієлоцити / promyelocytes	0,12 ± 0,02**	1,58 ± 0,15 *	1,93 ± 0,26 *	2,5 ± 0,8
Мієлоцити / myelocytes	1,0 ± 0,3**	7,0 ± 0,65*	11,19 ± 0,58*	9,6 ± 1,3
Метамієлоцити / metamyelocytes	0,02 ± 0,01**	3,22 ± 0,24*, **	5,1 ± 0,31*, **	11,5 ± 1,8
Паличкоядерні / stab neutrophil granulocytes	0,04 ± 0,01**	8,6 ± 0,6*, **	15,0 ± 0,76*	18,2 ± 2,8
Сегментоядерні / segmented neutrophil granulocytes	3,41 ± 0,01**	20,55 ± 1,95*	19,1 ± 1,23*	18,6 ± 2,8
Еозинофіли / eosinophil granulocytes	0,01 ± 0,0**	0,34 ± 0,10*, **	2,26 ± 0,13*	3,2 ± 1,3
Моноцити / monocytes	0,1 ± 0,01**	7,73 ± 0,48*, **	8,91 ± 0,55*, **	1,9 ± 0,6
Лімфоцити / lymphocytes	16,24 ± 1,13**	16,8 ± 1,3*, **	9,77 ± 0,65*	9,0 ± 2,4
Еритроїдні всі / erythroid all	2,40 ± 0,02**	30,58 ± 2,46*, **	25,6 ± 1,4*, **	20,4 ± 1,9
Еритробласти / erythroblasts	-	1,62 ± 0,20**	1,11 ± 0,13**	0,60 ± 0,25
Базофільні еритрокаріоцити / basophilic erk	-	4,3 ± 0,46	3,23 ± 0,26	3,0 ± 0,8
Поліхроматофільні еритрокаріоцити / polychromatic erk	1,20 ± 0,02**	11,4 ± 1,75*	7,8 ± 0,63*	12,8 ± 2,9
Оксифільні еритрокаріоцити / oxyphilous erk	1,11 ± 0,03, **	13,44 ± 1,37*, **	13,13 ± 1,03*, **	3,2 ± 1,2

Примітка. * – різниця між показниками до ХТ та після ХТ; ** – різниця між показниками порівняно з нормативними даними (p < 0,05).

Note. * – difference between the indices before of ChT and after ChT; ** – difference between the indicators compared to the normative data (p < 0,05).

Таблиця 2

Індекси мієлограми у хворих на ГЛЛ залежно від етапу ХТ

Table 2

Indices of myelogram in patients with ALL depending on the phase of ChT

Етапи ХТ	Індекс дозрівання нейтрофілів	Індекс дозрівання еритробластів	Співвідношення суми клітин білого паростка до червоного
Phases of ChT	Indices of maturation neutrophil granulocytes	Indices of maturation erythroblasts	Ratio of sum of cells white to red link
I етап ХТ / ChT phase I	0,77 ± 0,06	0,74 ± 0,07	2,4
II етап ХТ / ChT phase II	0,81 ± 0,09	0,82 ± 0,08	2,9
Нормативні дані / normative of data	06–08	08–09	2,1–4,1

Нами були проаналізовані показники мієлограм у хворих на ГЛЛ в період відновлення кістковомозкового кровотворення, та проведена порівняльна оцінка (зв'язок) з числом мієлокаріоцитів. Отримані результати показали, що клітинність кісткового мозку у хворих не корелювала з відсотком клітин-попередників у мієлограмі. В той час були визначені деякі кореляційні зв'язки між елементами мієлограми. Так, у хворих на ГЛЛ був встановлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю моноцитів, промієлоцитів і мієлоцитів ($R_s = +0,38$), що логічно витікає з фізіологічних процесів функціонування кістковомозкового кровотворення та впливу росто-

We analyzed the myelogram indices in patients with ALL during the bone marrow recovery and conducted a comparative evaluation (connection) with the number of myelokaryocytes. It had appeared that cellularity of bone marrow not correlated with percentage of progenitor cells in myelogram. At that some correlation was found between the myelogram elements. So in patients with ALL a direct correlation was established between the number of monocytes, promyelocytes and myelocytes ($R_s = +0.38$), that logically follows from the physiological processes of functioning of bone marrow hematopoiesis and influence of growth

вих факторів, зокрема ГМ-КСФ [1]. Прямий кореляційний зв'язок також був визначений між загальною кількістю еритроїдних елементів у кістковому мозку та еритробластів, що має фізіологічну підставу щодо функції еритрону ($R_s = +0,64$) [1]. Прямий кореляційний зв'язок встановлений між числом еритробластів та моноцитів ($R_s = +0,59$). Це пояснюється взаємодією клітин-попередників червоного ряду, починаючи з еритроїдних острівців, які є початковим етапом розвитку еритрону, в центрі яких розташовуються моноцити, що містять запас заліза, необхідний для подальшого процесу проліферації і диференціювання елементів еритроцитарної ланки [14].

Відомо, що лікування гострих лейкемій у дітей та повна клініко-гематологічна ремісія, не можуть бути досягнені без ерадикації пухлинного клону та мієлосупресії кісткового мозку. Кількість мієлокаріоцитів в мієлограмі в період мієлосупресії (I та II етапи) у хворих становила ($14,5 \pm 2,8$) Г/л, лейкоцитів – ($0,6 \pm 0,1$) Г/л, гранулоцитів – ($0,3 \pm 0,1$) Г/л.

Характер відновлення гемопоезу у хворих залежить від багатьох факторів. Оцінка складу та чисельності клітин-попередників еритроїдної, гранулоцитарної та мегакаріоцитарної ланок кісткового мозку в період відновлення кістковомозкового кровотворення після хіміотерапії можуть надати інформацію щодо прогнозування перебігу захворювання у хворих на ГЛЛ і встановлення додаткових критеріїв для стратифікації груп ризику. Нами були проаналізовані показники ланок гемопоезу на I етапі ХТ та після остаточного закінчення лікування (II етапі ХТ) і проведена порівняльна оцінка отриманих даних. Враховували відсоток елементів в кожному паростку, який був вищим за нормативний, і представили їх у вигляді градацій. Нижче наводимо визначені градації:

- 1 – еритроїдні клітини $\uparrow 30\%$;
- 2 – гранулоцитарні клітини $\uparrow 50\%$;
- 3 – гранулоцитарні клітини $\uparrow 50\%$ та моноцити $\uparrow 5\%$;
- 4 – моноцити $\uparrow 5\%$;
- 5 – рівномірним пропонується вважати таке відновлення кісткового мозку, при якому в жодному з паростків кровотворення не спостерігається перевищення відсотка клітин понад нормативний.

Слід підкреслити, що врахування сумарної кількості елементів еритроїдного та гранулоцитарного паростків кровотворення у хворих на ГЛЛ для оцінки механізмів відновлення кісткового мозку було правомірним у зв'язку з відсутністю статистичної різниці в індексах дозрівання клітин цих ланок. В табл. 3 наведено розподіл дітей з ГЛЛ залежно від характеру відновлення кістковомозкового

factors, including the GM-CSF [1]. A direct correlation was also determined between the total number of erythroid elements in bone marrow and erythroblasts, that has a physiological basis on the function of erythron ($R_s = +0.64$) [1]. A direct correlation was established between the number of erythroblasts and monocytes ($R_s = +0.59$). This is due to interaction of red branch precursor cells beginning with erythroid islands, which are the initial stage of erythron, in the center of which there are monocytes that containing the iron stores required for the further proliferation and differentiation of erythrocyte branch elements [14].

Is known, that treatment of acute leukemia in children and full clinical hematological remission can not be achieved without eradication of the tumor clone and myelosuppression. Number of myelokaryocytes in myelogram during the myelosuppression (phases I and II) was (14.5 ± 2.8) G/l, leukocytes – (0.6 ± 0.1) G/l, granulocytes – (0.3 ± 0.1) G/l.

The nature of hematopoietic recovery in patients depend on many factors. Evaluation of composition and number of progenitor cells of erythroid, granulocytic and megakaryocytic roots of bone marrow during the recovere of bone marrow hematopoiesis after chemotherapy may provide an information about prognosis of the disease in patients with ALL and establish the criteria for stratification of risk groups. We have analyzed the indices of hematopoietic branches in ChT phase I and after the final treatment (ChT phase II). Finally these data were compared. Percentage of each element in the branch exceeding the normative was calculated and presented as the gradations. There were the following gradations :

- 1 – erythroid cells $\uparrow 30\%$;
- 2 – granulocytic cells $\uparrow 50\%$;
- 3 – granulocytic cells $\uparrow 50\%$ and \uparrow monocytes 5% ;
- 4 – monocytes $\uparrow 5\%$;
- 5 – uniform; such a recovery of bone marrow is suggested to be considered if there is no excess of cell percentage of any hematopoietic branch vs. normative.

It should be emphasized, that taking into account the total number of elements of erythroid and granulocytic branches of hematopoiesis in patients with ALL for evaluation of recovery mechanisms of bone marrow was appropriate in the absence of statistical difference in the indices of cell maturation of the branches. Table 3 shows the distribution of children with ALL depending on the nature of recovery of

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЛЛ залежно від типу відновлення кісткового мозку на етапах ХТ

Table 3

Distribution of patients with ALL depending on bone marrow recovery type at phases of ChT

Елементи мієлограми Elements myelogram	I етап ХТ, n = 46 I phase XT n = 46	II етап ХТ, n = 46 II phase XT n = 46
1 - число еритроїдних клітин ↑ 30 % 1 - number of erythroid cells ↑ 30 %	17 *	7
2 - число гранулоцитарних клітин ↑ 50 % 2 - number of granulocytes cells ↑ 50 %	0 *	14
3 - число гранулоцитарних клітин ↑ 50%, моноцитів ^ 5% 3 - number of granulocytes cells ↑ 50%, monocytes ^ 5%	14	16
4 - число моноцитів ↑ 5 % 4 - number of monocytes ↑ 5 %	7	7
5 - число клітин всіх паростків в межах нормативних величин 5 - number of cells of links within the normative values	8 *	2

Примітка. * – різниця між показниками (p < 0,05).
Note. * – difference between the indices (p < 0.05).

кровотворення на I і II етапах ХТ. Тобто, на II етапі обстеження зменшувалась кількість хворих, у яких відновлення кровотворення було з переважанням еритроїдних елементів вищих за нормативні, і збільшувалось число дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоєзу порівняно з I етапом спостереження.

Нами були проаналізовані показники відновлення кісткового мозку у хворих залежно від варіанту ГЛЛ (про-В, «загальний тип», пре-В та Т-ГЛЛ). Оцінка розподілу хворих на II етапі ХТ залежно від визначених варіантів захворювання і типів відновлення кісткового мозку (в градаціях) показала, що за наявності про-В-ГЛЛ у 4 пацієнтів з 5 превалювали еритроїдні елементи. У більшості хворих в мієлограмах відмічалися гранулоцитарні клітини-попередники та моноцити (30 з 46) (табл. 4). Слід зазначити, що нами не застосовувались колонієстимулюючі фактори у жодного хворого в періоді цитостатичної мієлосупресії.

bone marrow hematopoiesis on the ChT phases I and II. That is, on the phase II there was a decrease of number of patients, in whom recovery of hematopoiesis occurred with prevalence of erythroid elements exceeding normal values, and there was an increase of number of children with activated granulocyte hematopoietic branch vs. observation at phase I.

We have analyzed the indices of bone marrow recovery depending on the ALL variant (pro-B, «common», pre-B and T-ALL). Evaluation of the distribution of patients at the ChT phase II of depending on disease variant and types of bone marrow recovery (in gradation) showed, that the presence of a pro-B-ALL variant in 4 out of 5 patients the erythroid elements prevailed. Granulocytic progenitor cells and monocytes were registers in myelogram of majority of patients (30 of 46) (Table 4). It should be noted, that we have not used a single colony stimulating factor in patients in the period of cytostatic myelosuppression.

Таблиця 4

Розподіл хворих залежно від варіантів ГЛЛ і типів відновлення кісткового мозку на II етапі ХТ

Table 4

Distribution of patients depending on the variants ALL and types recovery of bone marrow on II phases of ChT

Варіанти ГЛЛ ALL variants	Градації відновлення кісткового мозку на II етапі ХТ Graduations of bone marrow recovery in phase II of ChT					Всього / total
	1	2	3	4	5	
Про-В-ГЛЛ / pro-B-ALL	4	-	1	-	-	5
«Загальний тип» ГЛЛ / «common»	2	14	14	4	2	36
Пре-В-ГЛЛ / pre-B-ALL	1	-	1	1	-	3
Т-ГЛЛ / T-ALL	-	-	-	2	-	2
Всього / total	7	14	16	7	2	46

Окремо зупинимось на відновленні показників мегакаріоцитарної ланки у хворих на ГЛЛ. Число мегакаріоцитів на I етапі ХТ у дітей коливалось від 5 до 200 в 1 мкл і становило в середньому $68,7 \pm 4,5$ в 1 мкл. Для детального аналізу матеріалу показники були розподілені на 4 градації (нормативні – 50–150 в 1 мкл; нижчі за нормативні – 50–25 в 1 мкл; дуже низькі – за 25 в 1 мкл; вищі за нормативні – більші за 150 в 1 мкл). Так, у 6 пацієнтів число мегакаріоцитів було вищим за нормативне, у 18- нормативне, у 14 – в межах від 50 до 25, у 8 – нижче за 25 в 1 мкл. Після ХТ (II етап ХТ) у дітей кількість мегакаріоцитів коливалась від 5 до 230 в 1 мкл і становила в середньому $76,7 \pm 3,1$ в 1 мкл. У 8 пацієнтів число мегакаріоцитів було вищим за нормативне, у 27 – нормативне, у 5 – в межах від 50 до 25, у 6 – нижчим за 25 в мкл. Тобто отримані дані, хоча й мали певні коливання, однак не розрізнялись між собою, що свідчить про відсутність різниці в процесах відновлення тромбоцитарної ланки у дітей з ГЛЛ в обидва періоди спостереження (1 : 0,23–0,14–0,08; 2 : 0,25–0,17–0,11) ($p > 0,05$).

Оцінюючи отримані дані за обидва періоди лікування, були встановлені наступні кореляційні зв'язки: прямий кореляційний зв'язок визначений між числом міелокаріоцитів (Г/л) та мегакаріоцитів (в 1 мкл) на I та II етапах обстеження ($R_s = +0,72$ та $R_s = +0,56$, відповідно).

Важливими, на нашу думку, є результати оцінки мієлодиспластичних проявів у елементах гемопоезу кісткового мозку на етапах лікування хворих на ГЛЛ (табл. 5). Так, після курсу ХТ зменшувалась кількість хворих з більш вираженими проявами в еритроїдних елементах (3-я градація: з 16 до 8 осіб). Аналогічна ситуація спостерігалась і у дітей з ознаками дисплазії гранулоцитарних елементів, у яких збільшувалась кількість функціонально нормальних клітин у кістковому мозку.

Порівняльна оцінка показників в обидва терміни лікування показала, що у хворих на ГЛЛ після курсу ХТ збільшується число осіб без ознак дисплазії в елементах еритроїдної та гранулоцитарної ланок гемопоезу ($p < 0,05$). Частота та характер цих змін в елементах мегакаріоцитарного ряду та моноцитах кісткового мозку у хворих практично не розрізнялись у зазначені строки лікування.

Нами були проаналізовані дози опромінення хворих з урахуванням їх віку на момент захворювання, статі, варіанту ГЛЛ, ініціальних показників гемограми, числа міелокаріоцитів, мегакаріоцитів та градацій відновлення кісткового мозку (оцінено

Recovery of indicators of megakaryocytic branch in ALL is of especial concern. The number of megakaryocytes in ChT phase I ranged from 5 to 200 in 1 mcl and averaged 68.7 ± 4.5 to 1 mcl. For a detailed analysis of material the indicators were divided into the 4 gradations (normative – 50–150 in 1 mcl; lower, than the normative – 50–25 in 1 mcl; very low – less than 25 in 1 mcl; higher, than the normative – more than 150 in 1 mcl). Thus, in 6 patients the number of megakaryocytes was higher, than normative, in 18 it was normative, in 14 ranged from 50 to 25, in 8 was below 25 in 1 mcl. After the ChT (phase II) the count megakaryocytes ranged from 5 to 230 in 1 mcl and averaged 76.7 ± 3.1 to 1 mcl. In 8 patients the number of megakaryocytes was higher, than normative, in 27 it was normative, in 5 ranged from 50 to 25, in 6 it was lower, than 25 mcl. That is, the received data, although been of some fluctuations, were not different however among ourselves, that indicates to no difference in recovery of platelet branch in children with ALL in both periods of observation (1: 0.23–0.14–0.08; 2: 0.25–0.17–0.11) ($p > 0.05$).

Evaluating the data for both periods of treatment the following correlations were established. The direct correlation between number of myelokaryocytes (G/l) and megakaryocytes (1 mcl) in the phases I and II of the survey ($R_s = +0.72$ and $R_s = +0.56$ respectively).

Results of evaluation of myelodysplastic manifestations in hematopoietic cells in the bone marrow at the phases of treatment in patients with ALL are important in our opinion (Table 5). So, after a course of ChT a number of patients with more severe sings in erythroid cells reduced (3 gradation: from 16 to 8). A similar situation was observed in children with signs of granulocytic dysplasia, in whom the amount of a functionally normal cells increased in bone marrow.

Comparative evaluation of indices in both phases of treatment showed that after a course of ChT there is an increased number of patients without signs of myelodysplasia in erythroid and granulocyte branches of hematopoiesis ($p < 0.05$). Frequency and nature of dysplastic changes in elements of megakaryocytic branch and monocytes of bone marrow was almost did not different in stated terms of treatment.

We have analyzed the radiation doses in patients considering their age at the time of disease, gender, ALL variants, initial hemogram indices, number myelokaryocytes, megakaryocytes and bone marrow recovery gradations (estimated relationship).

Таблиця 5

Розподіл хворих на ГЛЛ за етапами ХТ та ознаками мієлодисплазії в елементах кісткового мозку (критерії градацій – 0, 1, 2, 3 див. «Матеріали та методи»)

Table 5

Distribution of patients with ALL for stages of ChT and signs of myelodysplasia in elements of bone marrow (Criteria gradations – 0, 1, 2, 3 see «Materials and methods»)

Елементи кісткового мозку	Градації	I етап ХТ, n = 46	II етап ХТ, n = 46
Elements of bone marrow	Gradations	I phase ChT, n = 46	II phase ChT, n = 46
Еритроїдні / erythroid	0	0 *	5
	1	6	9
	2	24	24
	3	16 *	8
Гранулоцитарні / granulocytes	0	1 *	15
	1	8	7
	2	19	15
	3	18 *	9
Мегакаріоцитарні / megakaryocytes	0	35	38
	1	2	2
	2	9	5
	3	0	1
Моноцити / monocytes	0	27	36
	1	6	5
	2	9 *	1
	3	4	4

Примітка. * – різниця між показниками ($p < 0,05$).

Note. * – difference between the indices ($p < 0,05$).

взаємозв'язок). Так, дози опромінення хворих знаходились в межах від 0,5 мЗв до 28,0 мЗв (середня – $(3,73 \pm 0,12)$ мЗв). Дози аналізували у двох градаціях: до 20 мЗв та вище. Розрахунок проводився за U-критерієм (Mann-Whitney). Кореляційного зв'язку між дозами опромінення хворих та жодним із визначених параметрів встановлено не було.

Таким чином, в дебюті гострих лейкемій відмічались порушення процесів проліферації та диференціювання елементів кісткового мозку. Нормальне кровотворення витіснялось пухлинним клоном. Після ерадикації бластних елементів та періоду мієлосупресії спостерігалось відновлення паростків кровотворення та нормалізація процесів проліферації і диференціювання кісткомозкових елементів за показниками еритроїдної, гранулоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу. Оцінка результатів мієлограми за відсотком елементів у кожному паростку кровотворення у хворих на ГЛЛ на I етапі терапії і після закінчення повного курсу ХТ (II етапі ХТ) встановила 5 типів відновлення гемопоезу після ерадикації пухлинного клону. Так, відновлення паростків кровотворення відбувалось за рахунок клітин-попередників еритроїдної ланки гемопоезу та/або гранулоцитарної, а також рівномірного відсотка елементів у кожному з паростків.

Thus, the exposure doses in patients were in the range from 0.5 to 28.0 mSv (3.73 ± 0.12 mSv average). Doses were analyzed in two gradations: up to 20 mSv or higher. The calculation was performed using the U-criterion (Mann-Whitney). No correlation was found between the exposure dose any registered parameter.

So, at the debut of acute leukemia the abnormalities of proliferation and differentiation of bone marrow elements were recorded. Normal hematopoiesis was displaced by neoplastic a clone. After eradication of blast elements and the period of myelosuppression a recovery of hematopoiesis and normalization of proliferation and differentiation of bone marrow elements was observed according to the indices of erythroid, granulocytic and platelet branches of hematopoiesis. Evaluation of the results myelogram by percentage of elements in each branch of hematopoiesis in patients with ALL in phase I of therapy and after the full course of ChT (phase II) to resultd in establishing of 5 types of hematopoietic recovery after eradication of the tumor clone. Thus, the recovery of hematopoietic branches was due to erythroid and/or granulocytic progenitor cells of hematopoietic branches, as well as due to uniform

Показано, що у більшості пацієнтів відновлення клітин-попередників в зазначені терміни спостереження відбувалось за рахунок гранулоцитів та моноцитів.

Оцінка показників відновлювання кісткового мозку у хворих залежно від варіантів В- ГЛЛ (про-В, «загальний тип», пре-В) та Т-ГЛЛ показала, що за наявності прогностично несприятливого варіанту захворювання про-В-ГЛЛ у мієлограмі була підвищена кількість еритроїдних елементів, тоді як у інших хворих превалювали гранулоцитарні клітини-попередники і моноцити.

Аналіз мієлодиспластичних ознак в елементах гемопоезу кісткового мозку у хворих на ГЛЛ на етапах лікування показав, що число осіб зі змінами в клітинах-попередниках після повного курсу ХТ зменшувалось порівняно з I етапом лікування. Отримані дані є науковим підґрунтям для подальшого визначення прогнозу перебігу ГЛЛ у дітей на підставі визначення механізмів відновлення гемопоезу після цитостатичної мієлосупресії.

Зв'язку між показниками еритро-, грануло- і тромбоцитогенезу кісткового мозку та дозами опромінення у хворих на ГЛЛ ($3,73 \pm 0,12$ мЗв) не встановлено. Крім того, ці дози не впливали на показники гемопоезу на етапах лікування дітей.

ВИСНОВКИ

1. До початку проведення ХТ у хворих на ГЛЛ відмічались зміни процесів проліферації та диференціювання елементів клітин-попередників кісткового мозку за рахунок клітин пухлинного клону. При проведенні ХТ на I і II етапах лікування, процеси диференціювання елементів всіх ланок гемопоезу відновлювались.
2. В період відновлення кісткомозкового кровотворення у хворих на ГЛЛ був встановлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю моноцитів та промієлоцитів і мієлоцитів ($R_s = +0,38$), кількістю еритроїдних елементів та еритробластів ($R_s = +0,64$); числом еритробластів та числом моноцитів ($R_s = +0,59$); числом мієлокаріоцитів (Г/л) та мегакаріоцитів (в1мкл), як на I, так і II етапі обстеження ($R_s = +0,72$ та $R_s = +0,56$, відповідно).
3. Після закінчення повного курсу ХТ (II етап) зменшувалась кількість хворих, у яких відновлення кровотворення відбувалось по еритроїдному типу та збільшувалось число дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоезу порівняно з I етапом спостереження. За наявності про-В-ГЛЛ у хворих віднов-

percentage of elements in each of the branches. It is shown that in most of patients the recovery of progenitor cells in the set time of observation was due to granulocytes and monocytes.

Evaluation of the indices of the bone marrow in patients depending on the variants of B-ALL (pro-B, «common», pre-B) and T-ALL has shown, that in the presence prognostically unfavorable disease variant i.e. the pro-B-ALL there was an increased number of erythroid elements in myelogram, while in other patients the granulocytic progenitor cells and monocytes prevailed.

Analysis of myelodysplastic sings in elements of hematopoietic bone marrow cells in patients with ALL on the phases of treatment showed that the number of children with changes in progenitor cells after a full course of chemotherapy decreases vs. treatment phase I. The received data are a scientific basis to determine the further prognosis of ALL in children based on definition of pathwys of hematopoietic recovery after a cytostatic myelosuppression.

No link was established between indices of bone marrow erythropoiesis, granulocytopoiesis and thrombocytopoiesis and radiation doses of patients with ALL (3.73 ± 0.12 mSv). In addition, these doses did not affect the performance of hematopoiesis on the phases of treatment of children.

CONCLUSIONS

1. Before the beginning of ChT in patients with ALL the changes of proliferation and differentiation elements progenitor cells were recorded in bone marrow due to the cells of tumor clone. When conducting the ChT on the phases I and II of treatment the differentiation of hematopoietic elements of all branches recovered.
2. During the recovery period of bone marrow hematopoiesis in ALL patients there was a direct correlation between the number of monocytes and promyelocytes and myelocytes ($R_s = +0.38$), number of erythroid cells and erythroblasts ($R_s = +0.64$), number of erythroblasts and monocytes ($R_s = +0.59$), number of myelokaryocytes (G / l) and megakaryocytes (in 1 mcl) in the phases I and II of examination ($R_s = +0.72$ and $R_s = +0.56$, respectively).
3. After the full course of ChT (phase II) a number of patients in whom a recovery of hematopoiesis occurred on erythroid of type decreased and number of children with activation of granulocyte link hematopoiesis increased vs. the phase I of observation. In the presence of pro-B-ALL in patients the

лення кровотворення здійснювалось за рахунок еритроїдних елементів, в той час як у решти пацієнтів превалювали гранулоцитарні клітини-попедники та моноцити.

4. Оцінка мієлодиспластичних змін в клітинах-попедниках кісткового мозку на етапах лікування хворих на ГЛЛ показала, що після нормалізації процесів диференціювання зменшувалась кількість хворих з якісними проявами в еритроїдних, гранулоцитарних та тромбоцитарних паростках кровотворення.

5. Дози опромінення хворих на ГЛЛ знаходились в межах від 0,5 мЗв до 28,0 мЗв, середні значення становили $3,73 \pm 0,12$ мЗв, і вони не корелювали з віком дитини на момент захворювання, її статтю, варіантом хвороби, ініціальними показниками гемограми, числом мієлокаріоцитів, мегакаріоцитів та градаціями відновлення всіх клітинних елементів кісткового мозку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимирская Е. Б. Нормальное кроветворение и его регуляция / Е. Б. Владимирская // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т. 8. № 2. - С. 109-119.
2. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance / A. Greenbaum, Y. M. Hsu, R. B. Day, L. G. Schuettpelz, M. J. Christopher, J. N. Borgerding [et al.] // Nature. - 2013. - Vol. 495, no. 7440. - P. 227-230.
3. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells / N. Asada, Y. Katayama, M. Sato, K. Minagawa, K. Wakahashi, H. Kawano [et al.] // Cell. Stem Cell. - 2013. - Vol. 12, no. 6. - P. 737-747.
4. Raffaghello L. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies / L. Raffaghello, D. Ribatti, V. Pistoia // Oncotarget. - 2015. - Vol. 6, Iss. 5. - P. 2589-2603.
5. Паюшина О. В. Кроветворное микроокружение и роль мезенхимальных стромальных клеток в его организации / О. В. Паюшина // Успехи современной биологии. - 2015. - № 1. - С. 52-63.
6. Self-renewing human bone marrow mesospheres promote hematopoietic stem cell expansion / J. Isern, B. Martin-Antonio, R. Ghazanfari, A. M. Martin, J. A. Lopez, R. Del Toro [et al.] // Cell Rep. - 2013. - Vol. 3, no. 5. - P. 1714-1724.
7. Kaushansky K. Hematopoietic stem cells, progenitors and cytokines / K. Kaushansky // Williams Hematology. Eighth Edition / K. Kaushansky, M. A. Lichtman, editors. - Mc Graw Hill Education, 2010. - P. 231-250. - ISBN-13: 978-0071621519.
8. Intra-subject variability in human bone marrow stromal cell (BMSC) replicative senescence: Molecular changes associated with BMSC senescence / J. Ren, D. F. Stroncek, Y. Zhao, P. Jin, L. Castiello, S. Civini [et al.] // Stem Cell Res. - 2013. - Vol. 11, no. 3. - P. 1060-1073.
1. Metabolomics of the tumor microenvironment in pediatric acute lymphoblastic leukemia / S. Tiziani, Y. Kang, R. Harjanto, J. Axelrod, C. Piermarocchi // PLoSOne. - 2013. - Vol. 8, Iss. 12. - P. 82859.

recovery of hematopoiesis occurred through erythroid elements, while the granulocytic progenitor cells and monocytes prevailed in remaining patients.

4. Evaluation of myelodysplastic changes in bone marrow progenitor cells at the phase of treatment for ALL showed that upon normalization of differentiation processes the number of patients with qualitative signs of manifestations in erythroid, granulocytic and platelet links of hematopoiesis reduced.

5. Radiation doses in patients with ALL were in the range from 0.5 mSv to 28.0 mSv, average values were (3.73 ± 0.12) mSv, and there was no correlation with age of a child at the time of illness, his or her gender, disease variant, initial hemogram indices, number myelokaryocytes, megakaryocytes and gradations of recovery of all cellular elements of the bone marrow.

REFERENCES

1. Vladimirskaia EV. [Normal hematopoiesis and its regulation]. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2015;8(2):109-19. Russian.
2. Greenbaum A, Hsu YM, Day RB, Schuettpelz LG, Christopher MJ, Borgerding JN, et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. Nature. 2013;495(7440):227-30.
3. Asada N, Katayama Y, Sato M, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano H, et al. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells. Cell Stem Cell. 2013;12(6):737-47.
4. Raffaghello L, Ribatti D, Pistoia V. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies. Oncotarget. 2015;6(5):2589-603.
5. Paiushina OV. [Hematopoietic microenvironment and the role of mesenchymal stromal cells in his organization]. Uspekhi sovremennoi biologii. 2015;(1):52-63. Russian.
6. Isern J, Martin-Antonio B, Ghazanfari R, Martin AM, Lopez JA, Del Toro R, et al. Self-renewing human bone marrow mesospheres promote hematopoietic stem cell expansion. Cell Rep. 2013;3(5):1714-24.
7. Kaushansky K. Hematopoietic stem cells, progenitors and cytokines. In: Kaushansky K, Lichtman MA, editors. Williams Hematology. Eighth edition. Mc Graw Hill Education; 2010. p. 231-50. ISBN: 978-0071621519.
8. Ren J, Stroncek DF, Zhao Y, Jin P, Castiello L, Civini S, et al. Intra-subject variability in human bone marrow stromal cell (BMSC) replicative senescence: Molecular changes associated with BMSC senescence. Stem Cell Res. 2013;11(3):1060-73.
9. Tiziani S, Kang Y, Harjanto R, Axelrod J, Piermarocchi C. Metabolomics of the tumor microenvironment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. PLoSOne. 2013;8(12):82859.

10. CD169 macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress / M. Huggins, J. Ahmed, D. Hashimoto [et al.] // Nat. Med. - 2013. - Vol. 19, no. 4. - P. 429-436.
11. Extrinsic and intrinsic control by EKLF (KLF1) within a specialized erythroid niche / L. Xue, M. Galdass, M. Gnanapragasam, D. Manwani, J. Bieker // Development. - 2014. - Vol. 141, no. 11. - P. 2245-2254.
1. Воробьев А. И. Руководство по гематологии / А. И. Воробьев- М. : Медицина, 1985. - Т. 1. - 280 с.
13. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues / G. Gupta, R. Singh, D. S. Kotasthane, V. D. Kotasthane // J. Blood Med. - 2010. - No. 1. - P. 171-182.
14. Back D. Of macrophages and red blood cells; a complex love story/ D. Back, E. Kostova, M. Kraaij // Front. Physiol. - 2014. - Vol. 5, no. 30. - P. 5-9.
10. Huggins M., Ahmed J., Hashimoto D, Hashimoto D, Lucas D, Kunisaki Y, et al. CD169 macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress. Nature Medicine. 2013;(19):429-36.
11. Xue L, Galdass M, Gnanapragasam M, Manwani D, Bieker J. Extrinsic and intrinsic control by EKLF (KLF1) within a specialized erythroid niche. Development. 2014;141(11):2245-54.
12. Vorobyov AI. [Guide to Hematology]. Vol. 1. Moscow: Medicine; 1985. 280 p. Russian.
13. Gupta G, Singh R, Kotasthane DS, Kotasthane VD. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues. J Blood Med. 2010;(1):171-82.
14. Back D, Kostova E, Kraaij M. Of macrophages and red blood cells; a complex love story. Front Physiol. 2014;5(30):5-9.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2016

Received: 12.07.2016