

Д.Ф. Глузман
Л.М. Склярченко
Т.С. Ивановская
С.В. Коваль
Н.К. Родионова
М.П. Завелевич
Л.Ю. Полудненко
Н.И. Украинская

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: хронический
лимфолейкоз, радиогенность,
Чернобыль.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ И ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ

В отличие от других форм лейкоза, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) до последнего времени не относили к числу радиогенных. Однако подобная концепция может быть пересмотрена в свете данных последних исследований. В обзоре проанализированы данные эпидемиологических исследований работников атомной промышленности, а также больных, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, которые свидетельствуют о возможной радиогенной природе возникновения ХЛЛ. При этом учитываются как изменения, внесенные в классификацию, так и новые представления о патогенезе этого заболевания. Рассмотрены также результаты исследований ХЛЛ среди больных из числа ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Эпидемиология хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). ХЛЛ является наиболее частой формой лейкозов (около 30%) в странах Европы и Северной Америки. Заболеваемость ХЛЛ в США, по данным Национального института рака (National Cancer Institute), составляет 3,5 на 100 000 населения (5,0 — у мужчин и 2,5 — у женщин). В США ежегодно ХЛЛ впервые выявляют у 15 000 больных и 5000 пациентов с этой формой лейкоза умирают. В то же время в Азии в общей заболеваемости лейкозами на долю ХЛЛ приходится только 5% [1, 2].

ХЛЛ диагностируют преимущественно у лиц пожилого и зрелого возраста, редко выявляют у людей младше 50 лет и не отмечают в юношеском и детском возрасте. Установлена семейная предрасположенность к развитию заболевания. Частота ХЛЛ и других лимфоидных новообразований у ближайших родственников больного в три раза выше, чем у населения в целом.

Не существует прямых доказательств связи ХЛЛ, как и других лимфопролиферативных заболеваний, с действием неблагоприятных факторов окружающей среды (за исключением применяющихся в сельском хозяйстве пестицидов и гербицидов). Имеются немногочисленные публикации, указывающие на повышенный риск возникновения ХЛЛ у работающих с органическими растворителями, у занятых в производстве нефтепродуктов и резиновых изделий. Ранее отрицалась роль ионизирующей радиации в развитии ХЛЛ, но в последние годы (особенно после аварии на Чернобыльской атомной электростанции — ЧАЭС) изучению этого вопроса уделяется повышенное внимание.

Проведение дескриптивных и аналитических эпидемиологических исследований при ХЛЛ, который в качестве самостоятельной нозологической формы распознают уже более 100 лет, затруднено в связи с рядом обстоятельств. Лишь с середины 70-х годов прошлого столетия за рубежом и с 1989 г.

в Украине, когда была введена в действие Международная статистическая классификация болезней, травм и причин смерти VIII пересмотра (МКБ-8), исследователи получили возможность изучать отдельно хронические и острые формы лимфоидных лейкозов. Свидетельства о смерти не дают возможность получить истинные данные о частоте ХЛЛ, так как в них в качестве непосредственной причины летального исхода нередко указывают сопровождающие ХЛЛ инфекционные осложнения и опухоли. Госпитальная статистика также не дает полного представления о частоте ХЛЛ. Заболевание нередко диагностируют при выполнении общего анализа крови в ходе проведения амбулаторного исследования. Данные о больных ХЛЛ из гематологических отделений поступают в Национальный канцер-регистр с большим опозданием.

Использование существующих классификационных схем также не способствует выявлению истинной причины заболеваемости ХЛЛ. Даже в последних классификациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [3, 4] ХЛЛ объединен с лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ) и рассматривается в качестве одной нозологической формы — ХЛЛ/ЛМЛ. Основанием для этого послужила идентичность цитоморфологических признаков и гистопатологических проявлений, иммунофенотипа и данных молекулярно-генетического анализа. Диагностические критерии ХЛЛ включают инфильтрацию костного мозга моноклоновой популяцией В-клеток и лимфоцитоз с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови $> 5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ). В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении МВЛ — состояния, которое может предшествовать возникновению ХЛЛ. МВЛ, выявляемый у 5% взрослых, при котором лимфоидные клетки имеют сходный с ХЛЛ иммунофе-

нотип и аномалии хромосом, на протяжении многих лет может существовать самостоятельно или прогрессировать в ХЛЛ или другие В-клеточные лимфопротиперативные заболевания.

Получена новая информация, позволившая пересмотреть представления о происхождении и дифференцировке нормальных В-лимфоцитов, биологии лейкоэмических лимфоцитов и связанных с этим особенностей клинического течения ХЛЛ. Усовершенствованы методы лабораторной диагностики ХЛЛ, выдвинуты оригинальные гипотезы о возникновении и эволюции заболевания.

Гипотезы возникновения ХЛЛ. При изучении ХЛЛ внимание уделяется В-клеточному рецептору, балансу между пролиферативной активностью лимфоидных клеток и апоптозом, аномалиям, выявляемым при цитогенетическом и молекулярно-генетическом анализе. Ряд соматических мутаций, предположительно играющих важную роль в развитии заболевания, могут быть обусловлены действием неблагоприятных факторов окружающей среды [5].

Ранее считалось, что ХЛЛ у большинства больных возникает из способных к рециркуляции дееспособных (naive) CD5⁺CD23⁺IgM⁺IgD⁺ В-клеток и некоторых из субпопуляции CD5⁺IgM⁺ В-клеток памяти, в части которых выявляют мутации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV). При развитии ХЛЛ инициирующие генетические повреждения происходят в незрелых В-клетках костного мозга. Последующая повторяющаяся антигенная стимуляция сопровождается дополнительными генетическими аномалиями в результате неопластической трансформации клеток и развитием лейкоза. В то же время начальные повреждения в геноме, приводящие к развитию ХЛЛ, могут происходить в незрелых В-клетках, циркулирующих в периферической крови, или в подобных В-клетках, находящихся в лимфатических узлах или селезенке при ЛМЛ.

В целом, аномалии хромосом в лимфоидных клетках выявляют в большинстве случаев ХЛЛ (более чем у 80% больных) [6].

В результате мутаций происходит инактивация двух генов-супрессоров опухолей — *P53* и *ATM*, которая, как предполагают, лежит в основе злокачественной трансформации.

Гетерогенность клинических проявлений ХЛЛ во многом обусловлена различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов IgHV. Соматические мутации генов IgHV определяют в клетках 50–60% больных ХЛЛ и не выявляют у 40–50% пациентов [7, 8]. Более неблагоприятное течение заболевания отмечают при отсутствии указанных мутаций и экспрессии антигена CD38 и белка ZAP-70. На течение процесса у больных при отсутствии мутаций в генах иммуноглобулинов оказывают влияние мутации в таких генах, как *BCL-6*, *MYC*, *PAX-5* и *RHOH*. При стабильном течении процесса у больных с соматическими мутациями генов IgHV вы-

являют гиперэкспрессию продуктов таких генов, как *WNT3*, *CTLA4*, *ADAM29*, *TCF7* [8]. Клональные хромосомные aberrации, часть из которых может быть обусловлена внешним воздействием, выявляют в 50–80% случаев ХЛЛ с небольшими колебаниями в зависимости от стадии болезни [7, 8]. Из 50% пациентов с клональными хромосомными аномалиями половина имеет одну аномалию, остальные — две и более.

Хромосомные aberrации при ХЛЛ. Внедрение метода флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволило уточнить частоту наиболее распространенных хромосомных aberrаций при ХЛЛ. По имеющимся данным [9, 10], наиболее часто выявляют делецию 13q14, трисомию 12 и делецию 11q22-q23. Реже определяют делецию 6q21 (10%) и делецию 7p13 (5–10%).

Наиболее частой при ХЛЛ, определяющейся у 50% пациентов, является делеция длинного плеча хромосомы 13, охватывающая регионы 13q12 и 13q14. В регионе 13q14.3 располагается тумор-супрессорный ген ретинобластомы (*Rb-1*), кодирующий ядерный фосфопротеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. Регион делеции содержит два гена микро-РНК (miR15 и miR1). Микро-РНК, вырабатываемые многими клетками, в том числе и В-лимфоцитами, регулируют функции многих генов [11, 12]. Их отсутствие в клетках при ХЛЛ может играть важную роль в предотвращении апоптоза.

Трисомию 12 у отдельных больных ХЛЛ выявляют в 25–72% опухолевых клеток [7, 8]. Пока неизвестны гены на хромосоме 12, увеличение количества копий которых способствует лейкоэмической трансформации клеток. Их поиску может способствовать выявление случаев ХЛЛ с частичной трисомией 12, связанной исключительно с длинным плечом. В этом «минимальном регионе удвоения хромосомы 12» (12q13-q22) располагается ряд генов (инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста стволовых клеток, *BCL-7*), роль которых в развитии ХЛЛ еще предстоит выяснить [7, 8]. В области 12q22 располагается также первый признанный специфическим для ХЛЛ ген *CLL41* [13]. Делеция в районе 11q22.3-q23.1 определяется у 16% больных и характеризует особый вариант ХЛЛ [6, 14]. После картирования района 11q22.3-q23.1 с помощью YAC-клонов был выявлен минимальный район делеций 2МВ, содержащий гены *NPAT*, *CUL5*, *PPP2R1B*, *DDX10*, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Там же находятся претендующие на роль тумор-супрессорных гены *ATM* и *P53*.

На длинном плече хромосомы 11 в регионе 11q22–23 находится ген *ATM*, ответственный за возникновение наследственного аутосомального рецессивного заболевания — атаксии-телеангиэктазии (А-Т). Больные А-Т характеризуются повышенной чувствительностью к действию ионизирующей радиации и выраженной предрасположенностью к возникновению онкологических заболеваний,

в первую очередь В- и Т-клеточных опухолей лимфоидной ткани [15]. Риск возникновения лейкозов у больных А-Т в десятки раз выше, чем у населения в целом [16]. Ген *ATM* кодирует ядерный фосфопротеин с мол. м. 370 кДа, гомологичный фосфатидилинозитол-3-киназе (PI-3-K). Известно, что PI-3-K участвует в распознавании поврежденных в ДНК и контроле клеточного цикла. Киназная активность белка ATM многократно увеличивается при действии ионизирующей радиации. Механизм подобной активации обусловлен фосфорилированием [17] или конформационными изменениями, связанными с изменениями структуры хроматина после облучения.

Как известно, наличие гена *ATM* и продукта его экспрессии со свойствами киназы сопровождается утратой функций гена *P53*, кодирующего фактор транскрипции, который активируется при двунитевых разрывах ДНК хромосом, происходящих при воздействии ионизирующей радиации. Контролируя репарацию повреждений ДНК, *P53* поддерживает сохранность генома и препятствует клональной экспансии. Инактивация гена *P53*, являющаяся ранним событием, увеличивает возможность появления последующих мутаций, индуцированных радиацией, и в результате приводит к ускорению процесса трансформации, лежащего в основе развития ХЛЛ [18]. Первые данные о возможном участии *ATM* в возникновении ХЛЛ были опубликованы в 1999 г. [19]. В ряде последующих работ получены аналогичные результаты, свидетельствующие о роли мутаций гена *ATM* и кодируемого им белка в патогенезе ХЛЛ [20, 21]. Почти 50% мутаций происходят в высококонсервативном домене PI-3-K, определяющем протеинкиназную активность белка ATM [16].

У части больных ХЛЛ в лейкоэмических клетках определяется делеция 17p13. В районе 17p13.1 располагается уже упоминавшийся ген *P53*, непосредственно участвующий в индукции апоптоза при повреждении генома клетки. С помощью современных методов анализа аномалии гена *P53*, ассоциирующиеся с резистентностью к терапии и плохим прогнозом, выявляют в 10–20% случаев ХЛЛ [6, 14].

При делеции 6q при ХЛЛ структурные нарушения хромосомы могут располагаться в разных областях (6q25–27, 6q21, 6q23). Чаще del 6 является вторичной и сочетается с другими абберациями хромосом.

В последние годы наметились подходы к изучению роли в возникновении ХЛЛ эпигенетических изменений, связанных с метилированием ДНК без изменения нуклеотидной последовательности. Идентифицированы случаи ХЛЛ, при которых полиморфизм отдельных нуклеотидов приводит к нарушению регуляции экспрессии гена транскрипции *DAPK1* [22].

Когортные эпидемиологические исследования связи ХЛЛ с действием радиации. Современное понима-

ние радиационного канцерогенеза и молекулярно-генетических аномалий, лежащих в основе лейкозогенеза, позволяет полагать, что ХЛЛ, наряду с острым миелоидным лейкозом, острым лимфобластным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом и множественной миеломой, не может быть исключен из числа радиогенных [23]. Вместе с тем авторы многих ранее опубликованных материалов, посвященных влиянию ионизирующей радиации на заболеваемость и смертность от лейкозов, предпочитали исключать ХЛЛ из группы учитываемых гемобластозов.

Подобный подход основывается на следующих положениях. Прежде всего, при обследовании переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, на протяжении 1945–1980 гг. было выявлено всего 10 больных ХЛЛ [24–26]. При проведении более тщательного анализа в более поздний период оказалось, что у 7 из них в действительности был не ХЛЛ, а острый Т-клеточный лейкоз/лимфома — заболевание, эндемичное для жителей Нагасаки и окружающих регионов, вызываемое лимфотропным вирусом типа 1 человека (HTLV-1). Наряду с этим специалистами, проводившими эпидемиологические исследования, в течение длительного периода не учитывался факт низкой заболеваемости ХЛЛ населения Японии в целом. С годами менялись представления о природе самого ХЛЛ, основанные на новых данных о Т- и В-лимфоцитах, их линейно-специфических и дифференцировочных антигенах, молекулярно-генетических механизмах развития заболевания. Выделен ряд самостоятельных лимфопролиферативных заболеваний, ранее диагностируемых как отдельные формы ХЛЛ (волосатоклеточный лейкоз, В-пролимфоцитарный лейкоз, неходжкинские ЛМЛ в фазе лейкемизации и т.д.). Если ранее для диагностики ХЛЛ было необходимо выявление в периферической крови не менее $15 \cdot 10^9/\text{л}$ лимфоцитов [27], то в настоящее время, в соответствии с классификацией ВОЗ (2008), этот порог снижен до $5 \cdot 10^9/\text{л}$ [4].

ХЛЛ характеризуется длительным латентным периодом и относительно медленным, нередко без выраженных клинических признаков, прогрессированием опухолевого процесса. Указанные факторы, связанные с заболеваемостью ХЛЛ, трудно учитывать при проведении эпидемиологических исследований. В отличие от острых лейкозов и хронического миелоидного лейкоза, ХЛЛ не может быть отнесен к рано регистрируемым эффектам ионизирующей радиации. В этой связи период наблюдения при проведении эпидемиологических исследований должен составлять не менее нескольких десятилетий. Проблематичным является также использование в эпидемиологических исследованиях стандартизованных показателей смертности. В свидетельствах о смерти чаще всего указывается не основной диагноз, а непосредственная причина смерти больных — инфекционные осложнения (пневмония и др.), опухоли, сердечно-сосудистые заболевания и др.

Учет заболеваемости ХЛЛ в региональных регистрах во многом зависит от уровня диагностики заболевания в отдельных клиниках. Заметим, что до недавнего времени он был недостаточно высоким не только в Украине, но и в отдельных клиниках за рубежом. Так, в Англии была отмечена более высокая заболеваемость ХЛЛ, чем в США (6,15 на 100 000 населения). При этом показатели в различных регионах, в зависимости от специализации клиник и проявления гематологами интереса к лечению больных ХЛЛ, колебались от 1,3 до 13,7 на 100 000 населения [28].

В большинстве проведенных в разное время эпидемиологических исследований (в особенности в наиболее рано выполненных работах) не было установлено связи ХЛЛ с действием ионизирующей радиации. Так, в Японии среди переживших атомную бомбардировку, как уже отмечалось, наблюдали увеличение количества больных с различными формами радиационно-ассоциированных лейкозов. Однако при этом не выявлены избыточные случаи ХЛЛ [29].

Ранее W. Court-Brown и R. Doll [30] провели анализ смертности от лейкозов и апластической анемии взрослых мужчин, подвергшихся лучевой терапии по поводу анкилозирующего спондилита. В течение первых 5 лет наблюдения в этой когорте отмечено повышение показателей смертности от острых лейкозов и хронического миелоидного лейкоза, но не от ХЛЛ [30, 31]. Результаты указанных исследований послужили основанием для формирования распространенного мнения о существовании различий между отдельными формами лейкозов, касающихся возможностей их индукции при действии ионизирующей радиации. Одновременно утвердился постулат, что ХЛЛ не может быть отнесен к категории радиационно-ассоциированных. Позднее гипотеза практически стала аксиомой, и большинство исследователей, изучавших связь между действием разных видов радиации и возникновением различных типов лейкозов, практически исключали из числа последних ХЛЛ.

Действительно, D.L. Preston и соавторы [32], представившие в 1994 г. данные о частоте злокачественных опухолей у 86 293 лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (средняя доза облучения костного мозга около 300 мЗв) и наблюдавшихся в период 1950–1987 гг., выявили у них только 4 случая ХЛЛ.

Риск ХЛЛ после лучевой терапии (показатели заболеваемости и смертности). Более информативными оказались результаты исследований, проведенных у пациентов, подвергавшихся терапии при неопластических заболеваниях и при наличии доброкачественных и злокачественных опухолей, в ходе которых было выявлено большее количество случаев ХЛЛ.

Среди них особое значение, с учетом численности когорты, длительных сроков наблюдения, доз

облучения, имела работа, выполненная Н.А. Weiss и соавторов [33]. Среди 14 000 больных с анкилозирующим спондилитом, подвергавшихся лучевой терапии (средняя доза облучения костного мозга 4,4 мЗв) в течение 1935–1954 гг., 7 человек умерли от ХЛЛ (95% доверительный интервал (ДИ) 0,6–2,8). Превышение ожидаемой смертности от ХЛЛ почти в 2 раза отмечено исключительно в период, превышавший 25 лет после облучения, что соответствует длительности латентного периода при возникновении данной формы лейкоза.

L. Damber и соавторы [34] изучали частоту ХЛЛ в когорте из 20 204 пациентов в Швеции, подвергавшихся лучевой терапии в 1950–1964 гг. в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (анкилозирующий спондилит, артроз, спондилез). Средняя доза облучения костного мозга составила 400 мЗв. Всего было выявлено 17 случаев ХЛЛ. Небольшое превышение количества случаев ХЛЛ над ожидаемым было в группе с дозой облучения 0,20–0,50 Гр (стандартизованное отношение заболеваемости — standardized incidence ratio — SIR — 1,17; 95% ДИ 0,7–1,9) и более 0,50 Гр (SIR 1,18; 95% ДИ 0,7–1,9).

Среди 12 955 женщин после радиотерапии доброкачественных гинекологических заболеваний (при средней дозе радиации на костный мозг 1,2 мЗв) уровень смертности от ХЛЛ и лимфолейкоза, неспецифицированного иным образом (всего было 17 умерших), был повышен по сравнению с показателями смертности населения в целом [35]. Превышение показателей смертности от ХЛЛ не было отмечено на протяжении первых 10 лет наблюдения. Спустя 20 и 30 лет после облучения от ХЛЛ умерли 10 и 7 пациенток соответственно. Соотношение действительного числа умерших от ХЛЛ и расчетного ожидаемого составляло соответственно 1,64 (95% ДИ 0,8–3,0) и 2,2 (95% ДИ 0,9–4,5).

При лучевой терапии больных со злокачественными опухолями, как правило, используют высокие дозы радиации. Влияние действия ионизирующей радиации на возникновение вторичных новообразований, в том числе и лейкозов, безусловно, отличается от подобного влияния на здоровых представителей населения в целом. Нередко лучевая терапия таких больных сочетается с проведением химиотерапии. В этих случаях установление связи ХЛЛ (заболевания с длительным латентным периодом) с предшествующим облучением представляется чрезвычайно сложным.

J.D. Voice Jr и соавторами [36] проведено когортное исследование, связанное с возникновением вторичных опухолей, индуцированных облучением и химиопрепаратами. Под наблюдением находились 182 040 женщин с инвазивной формой рака шейки матки (средняя доза облучения костного мозга составляла 7,1 мЗв). В первое десятилетие после облучения частота ХЛЛ была ниже ожидаемой. Спустя 20 лет отмечали небольшое превыше-

ние смертности от ХЛЛ по сравнению с ожидаемым (95% ДИ 0,3–3,7).

R.E. Curtis и соавторы выполнили эпидемиологическое исследование по типу случай — контроль, в процессе которого в период между 1935 и 1985 г. выявили 10 случаев ХЛЛ у больных раком молочной железы [37] и 54 случая ХЛЛ у пациенток с инвазивным раком тела матки [38]. В первом случае относительный риск (relative risk — RR) возникновения ХЛЛ составлял 1,84 (95% ДИ 0,5–6,7), во втором показатель RR был равен 0,90 (95% ДИ 0,4–1,9).

О наличии связи между смертностью от ХЛЛ и действием внешнего облучения также можно судить на основании анализа результатов эпидемиологических исследований, проведенных с участием работников ядерной промышленности. E. Cardis и соавторы [39] представили данные о 27 случаях смерти от ХЛЛ среди 95 673 работников ядерных предприятий США, Великобритании и Канады (средняя кумулятивная доза составила около 40 мЗв) и установили негативный характер ассоциации между воздействием ионизирующей радиации и возникновением заболевания (избыточный RR на 1 Зв составлял $-0,95$; 90% ДИ $-4,0 \dots 9,4$).

Обследование пациентов, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации в процессе диагностических рентгенологических исследований, в частности больных туберкулезом при проведении флюорографии в штате Массачусетс (США), также не позволило получить убедительную информацию о связи облучения с частотой ХЛЛ [40].

В соответствии с анализом, проведенным D.V. Richardson и соавторами [18], имеющиеся в настоящее время эпидемиологические доказательства связи между внешним воздействием ионизирующей радиации и ХЛЛ являются слабыми. Тем не менее они согласуются с гипотезой о повышении риска смерти от ХЛЛ после длительного латентного периода и продолжительного течения заболевания, составляющего несколько десятилетий. Приведенные в обзоре D.V. Richardson и соавторов [18] данные не дают оснований отнести ХЛЛ к нерадиоогенным формам опухолей.

M.K. Schubauer-Berigan и соавторы [41] провели исследование по типу случай — контроль в когорте 94 517 рабочих 5 ядерных предприятий США. В период с 1990 по 1996 г. в этой группе были зафиксированы 43 смерти от ХЛЛ и 172 летальных случая в идентичной по возрасту контрольной группе. У каждого из работающих на протяжении 10 лет проводили мониторинг внешнего радиационного воздействия и действия плутония. У лиц, получивших дозы ≥ 10 мЗв, отмечен несколько более высокий (статистически незначимый) уровень смертности от ХЛЛ по сравнению с рабочими, у которых дозы были ниже уровня RR 1,36 (95% ДИ 0,69–2,70). У работников с более высоким уровнем отложения плутония регистрировали несколько более высокую смертность от ХЛЛ. Уровень смертно-

сти от ХЛЛ был несущественно выше среди рабочих, получавших дозы радиации в пределах 10–100 мЗв, по сравнению с теми, у кого уровень облучения составлял < 1 мЗв.

В одной из последних публикаций в США при анализе населения штата Юта, подвергнутого облучению в результате выпадения радиоактивных осадков при испытании ядерного оружия на полигоне в Неваде, на основании свидетельств о смерти и данных регистров было идентифицировано 238 смертей от ХЛЛ [42]. Только в 6 случаях доза радиационного излучения превышала 6 МГр. По сравнению с другими формами лейкозов установлена лишь небольшая тенденция к повышению показателей смертности.

Подобный тренд для ХЛЛ еще более снижался после исключения из этой группы умерших от волosatоклеточного лейкоза.

ХЛЛ, связанный с испытаниями ядерного оружия и воздействием радиации в производственных условиях. В исследованиях, выполненных S. Thaul и соавторами [43] и C.R. Muirhead и соавторами [44], были представлены данные об участниках испытаний ядерного оружия в США (68 168 человек) и Великобритании (221 353 человека), проводившихся в 1950–1960 гг. Смертность и частота онкологических заболеваний сравнивали с соответствующими показателями в группах ветеранов, не участвовавших в проведении испытаний. Авторами обеих публикаций был установлен незначительно более высокий риск ХЛЛ, составлявший в первом случае 1,22 (95% ДИ 0,71–2,11), а во втором — 1,16 (90% ДИ 0,63–2,13). В когорте, изучаемой C.R. Muirhead и соавторами [44], все 18 больных ХЛЛ умерли в течение первых 10 лет после участия в испытаниях. Не был установлен значительный риск возникновения ХЛЛ у рабочих ядерного комплекса «Маяк» [45] и у жителей в регионе р. Теча в бывшем СССР, которые подвергались внешнему воздействию высоких доз облучения (excess relative risk — ERR — 0,05 на 10 мЗв; $p > 0,5$) [46].

Наиболее крупное исследование, касавшееся влияния малых доз ионизирующей радиации, действующих в производственных условиях, и смертности от ХЛЛ, было проведено M. Vrijheid и соавторами [47]. Оно охватывало 295 963 работников 95 объектов ядерной индустрии в Австралии, Канаде, Финляндии, Франции, Швеции, Великобритании и США с общим периодом наблюдения 4 530 299 человеко-лет. Средняя кумулятивная доза на костный мозг у членов этой когорты составила 14,7 мЗв. Всего было зарегистрировано 65 смертей от ХЛЛ. RR смерти от ХЛЛ при дозе 100 мЗв, полученной в условиях производственной деятельности в течение не менее 10 лет, по сравнению с 0 мЗв составил 0,84 (95% ДИ 0,39–1,48). Анализ, проведенный на протяжении более длительного периода, не выявил существенных колебаний показателей RR, но он включал совсем небольшое количество случаев с относительно большими дозами облуче-

ния. По мнению авторов, полученные ими при проведении международного эпидемиологического исследования данные позволили выявить лишь слабую степень связи между действием малых доз внешнего воздействия ионизирующей радиации и смертностью от ХЛЛ. К числу недостатков исследования можно отнести сравнительно короткий период наблюдения и некоторую неопределенность диагноза ХЛЛ при изучении свидетельств о смерти.

ХЛЛ и применение ионизирующей радиации в медицине. Вопросы возможной радиогенности ХЛЛ обсуждались в системном обзоре Sh. R. Silver и соавторов [48] на основе анализа опубликованных к тому времени данных эпидемиологических исследований в когортах лиц, подвергшихся облучению в медицинских целях или действию радиации в производственных условиях. Авторы сочли возможным отметить, что в первом случае почти во всех работах удалось выявить повышенный, хотя и в незначительной степени, риск возникновения ХЛЛ при сроках наблюдения, превышающих 15 лет. Результаты, полученные при изучении облучавшихся в условиях производства, были менее убедительными.

К подобным выводам пришли авторы обзора, рассматривающие вопросы этиологии ХЛЛ в свете последних достижений в классификации и изучении патогенеза заболевания [9].

Внимание исследователей привлекало также изучение смертности от ХЛЛ радиологов и технического персонала, работающего с радиоактивными изотопами. Летальность от лейкозов радиологов на основании данных учета до 1936 г. несколько превышала отмечаемую у представителей населения, относившихся к тому же социальному классу [49]. В другом исследовании, в котором изучали причины смерти среднего персонала, работающего в радиологических лабораториях США на протяжении 1926–1990 гг., были выявлены 103 летальных случая вследствие лейкозов, в том числе 13, вызванных ХЛЛ [50].

ХЛЛ и действие радона. Связь ХЛЛ с действием ионизирующей радиации была подтверждена при анализе данных 11 международных когорт шахтеров, подвергающихся в производственных условиях действию радона [51]. При изучении смертности от опухолей (помимо рака легкого) авторы верифицировали 69 случаев смерти от лейкозов, 33 из числа которых были вызваны ХЛЛ, у рабочих с производственным стажем 10 и более лет. Повышенный риск заболевания ХЛЛ отмечали V. Rejchla и соавторы [52], выявившие 53 больных с этой формой лейкоза среди работавших на урановых шахтах в Чехии.

Как известно, облучение большинства людей связано с наличием радона в их жилищах. Радон-222 — природный радиоактивный газ, являющийся продуктом распада таких радиоактивных элементов, как радий, торий, уран, широко распространенных в горных породах и почве. Радон является одной из важнейших причин смерти от рака легкого в США (10–15%) [53].

G. G. Schwartz и M. G. Klug [53] провели масштабное исследование по сопоставлению уровня заболеваемости ХЛЛ населения в ряде штатов США в 2007–2011 гг., сравнив его показатели с результатами определения радона, проведенного сотрудниками Агентства по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency). При этом была установлена значительная степень корреляции частоты ХЛЛ (с учетом пола и возраста заболевших) с содержанием радона ($p < 0,005$). Авторы пришли к выводу о том, что радон повышает риск ХЛЛ. Они высказали предположение, что механизмы возникновения ХЛЛ в таком случае могут быть сходными с теми, что лежат в основе развития рака легкого, индуцированного радоном.

Следует отметить, что подобные данные, полученные на основе экологических исследований в 22 регионах Англии и Уэльса, были представлены в 1990 г. F. E. Alexander и соавторами [54]. Ими установлена положительная корреляция между концентрацией радона и рядом форм лейкозов, включая ХЛЛ. В исследовании A. Naghe и A. Kirk [55], охватившем 37-летний период, опубликованы такого же рода материалы о связи между действием радона и смертностью от ХЛЛ. Однако эти работы были выполнены до применения иммунофенотипирования в числе современных методов диагностики ХЛЛ, и не исключено, что среди больных ХЛЛ могли быть пациенты с другими формами лимфолипролиферативных заболеваний.

Опыт проводимых в настоящее время эпидемиологических исследований популяционных групп, подвергавшихся действию ионизирующей радиации, позволил установить некоторые закономерности радиационного лейкемогенеза, в том числе и одной из наиболее распространенных форм онкогематологических заболеваний — ХЛЛ. Однако один из наиболее важных параметров — зависимость риска заболевания в области действия малых доз радиации — остается пока невыясненным.

ХЛЛ в период после аварии на ЧАЭС. На возможную связь ХЛЛ с действием радиации в условиях после аварии на ЧАЭС мы указывали еще в 2000 г. [56]. Но почти за 10 лет до этого И. В. Осечинский и соавторы [57], сопоставляя базовый (до аварии на ЧАЭС) и последующий период (1986–1988 гг.), установили в Гомельской области Республики Беларусь статистически значимое повышение частоты ХЛЛ (заболеваемость составляла 2,57 и 3,53 на 100 000 населения соответственно) и частоты неходжкинских лимфом (2,50 и 3,67 на 100 000 населения соответственно). Однако повышение заболеваемости ХЛЛ в то время было расценено как результат улучшения гематологического обслуживания лиц пожилого возраста.

В сообщениях V. Klyumenko и соавторов [58] и I. Kryachok и соавторов [59] представлены данные о диагностике ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Подчеркивалось, что заболевание у них выявлялось в более молодом возрасте, и по сравнению с лицами, не подвергавшимися облучению, болезнь характери-

зовалась более выраженными симптомами, агрессивным течением и большей резистентностью к терапии.

И.В. Абраменко и Н.И. Белоус, ранее работавшие в отделе иммуноцитохимии и онкогематологии нашего института, совместно с клиницистами-гематологами опубликовали данные о 47 больных ХЛЛ (ликвидаторах аварии на ЧАЭС и проживающих в загрязненных радионуклидами регионах Украины) и 141 пациенте с таким же диагнозом, которые не подвергались действию ионизирующего излучения [60]. Обследование, наряду с клинико-гематологическими данными и результатами иммунофенотипирования, включало анализ мутационного статуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. В группе облученных отсутствие соматических мутаций IgVH установлено в 77,6% случаев и у 68,3% больных ХЛЛ, не подвергавшихся облучению.

Сотрудничающие с нами исследователи отдела медицинской генетики медицинского факультета Университета Коджаэли (Kocaeli University), Турция, изучили уровень экспрессии генов *NF-kB1*, *NF-kB2* и *REL* у 49 больных ХЛЛ и 8 пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, а также при других онкогематологических заболеваниях у жителей Украины в постчернобыльский период. Ими был также проведен количественный анализ экспрессии генов, связанных с апоптозом (*BCL-2*, *BAX*, *MYC*, *P38MAPK*, *P53*, *FAST*), у 189 больных с различными формами лейкозов, включая 127 пациентов с В-клеточным ХЛЛ/ЛМЛ, и практически во всех случаях установлены нарушения регуляции всех изучавшихся генов. Результаты проведенных исследований нашли отражение в серии публикаций [61–63].

Различные группы исследователей представили данные об относительно высокой частоте ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Так, в когорте ликвидаторов в РФ [64] относительная частота ХЛЛ среди всех онкогематологических заболеваний составила 27,6%, согласно другому источнику у участников ликвидации последствий аварии в Республике Беларусь, РФ и странах Балтии [65] — 27,4%, по данным украинско-американского исследования по типу случай — контроль — 48,9% [66]. В группе среди обследованных нами 285 ликвидаторов аварии на ЧАЭС частота ХЛЛ в структуре онкогематологических заболеваний составила 26,1%.

Клиническая характеристика ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. В работе коллектива авторов из США и Научного центра радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины [67], основанной на обследовании 110 645 мужчин-ликвидаторов 1986 г. из 5 областей Украины, установлено значительное дозозависимое повышение у них риска ХЛЛ. Исследователи, проведя сравнительный анализ с контрольной группой, пришли к заключению, что около 20% случаев ХЛЛ могут быть обусловлены действием облучения в процессе выполнения работ по ликвидации последствий аварии.

Недавно ими же были опубликованы результаты первого исследования по изучению связи между дозами облучения костного мозга и клинически-

ми проявлениями ХЛЛ, возникшего у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [68].

Проанализированы 79 случаев ХЛЛ у лиц, у которых диагноз заболевания был верифицирован членами Международной группы экспертов-гематологов и гематопатологов США, Великобритании, Франции и Украины. Возраст ликвидаторов аварии на ЧАЭС в момент установления диагноза в среднем составлял 57 лет. Средняя доза облучения костного мозга составляла 22,6 мГр и не была связана с длительностью латентного периода (между временем после воздействия ионизирующей радиации и установлением клинического диагноза ХЛЛ).

Продолжительность латентного периода при возникновении ХЛЛ, которая в 27,9% случаев составляла 10–14 лет, а у 40,5% больных — 15–20 лет, не была связана со стадией заболевания, другими клиническими признаками и применявшейся терапией. Однако более ранние сроки манифестации заболевания отмечались у лиц старшего возраста, курильщиков и у тех, кто чаще обращался к врачам с какими-либо жалобами ранее.

Исследователи установили, что чем больше были дозы облучения и младше возраст пациентов в момент воздействия радиации при ликвидации последствий аварии, тем значительно короче были сроки выживаемости. Риск гибели больных существенно возрастал при дозах облучения > 22 мГр. Однако этот вопрос, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения и исключения риска, связанного с действием других факторов. В целом, изучение в долговременном аспекте частоты, клинических признаков и молекулярно-генетических особенностей ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС может пролить дополнительный свет на представления о радиогенной природе этой формы опухолей лимфоидной ткани.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finch SC, Linet MS. Chronic leukaemias. *Bail Clin Haematol* 1992; 5: 27–56.
2. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Patterns of occurrence of the leukaemias. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 941–9.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman YW (eds). *Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001. 351 p.
4. Swerdlow Sh, Campo E, Harris NL, et al. (eds). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2008. 439p.
5. Magrath J. Molecular basis of lymphomagenesis. *Cancer Res* 1992; 52: 5529–40.
6. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 16: 993–1007.
7. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl Med* 2005; 352: 804–15.
8. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1017–29.
9. Linet MS, Schubauer-Berigan MK, Weissenburger DD, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. *Br J Haematol* 2007; 139: 672–86.

10. **Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, et al.** The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 2007; **167**: 361–79.
11. **Calin GA, Liu CG, Sevignani C, et al.** MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias. *Proc Natl acad Sci USA* 2004; **101**: 11755–60.
12. **Nicoloso MS, Kipps TJ, Croce CM, Calin GA.** MicroRNAs in the pathogeny of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2007; **139**: 709–16.
13. **Caporaso N, Goldin L, Plass C, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia genetics overview. *Br J Haematol* 2007; **139**: 630–4.
14. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1910–6.
15. **Morrell D, Cromartie E, Swift M.** Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia teleangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; **77**: 89–92.
16. **Khanna KK.** Cancer risk and the ATM gene: a continuing debate. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 795–802.
17. **Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF.** Leukemia and lymphoma in ataxia teleangiectasia. *Blood* 1996; **87**: 423–38.
18. **Richardson DB, Wing S, Schroeder J, et al.** Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia. *Environ Health Perspect* 2005; **113**: 1–5.
19. **Schaffner C, Stilgenbauer S, Rappold GA, et al.** Somatic ATM mutations indicate a pathogenic role of ATM in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; **94**: 748–53.
20. **Stankovic T, Weber P, Stewart G, et al.** Inactivation of ataxia teleangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1999; **353**: 26–9.
21. **Boulwood J, Wainscoat JS.** Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; **138**: 3–11.
22. **Plass C, Byrd JC, Raval A, et al.** Molecular profiling of chronic lymphocytic leukaemia: genetics meets epigenetics to identify predisposing genes. *Br J Haematol* 2007; **139**: 744–52.
23. **Hamblin TJ.** How we been wrong about ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia? *Leuk Res* 2008; **12**: 523–5.
24. **Finch SC, Hoshito T, Itoga T, et al.** Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Blood* 1969; **33**: 79–86.
25. **Bizzozero OJ Jr, Johnson KG, Ciocco A, et al.** Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946–1964 II. *Ann Inter Med* 1967; **66**: 522–30.
26. **Ishimaru T, Hoshino T, Ishimaru M, et al.** Leukemia in atomic bomb survivors: Hiroshima and Nagasaki. TR-25–69. Hiroshima, Japan: Atomic Bomb Casualty Commission: 1969.
27. **Rai KR, Sawitsky A, Gronkite ER, et al.** Chronic staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; **46**: 219–34.
28. **Catwright RA, McNally RJQ, Rowland DJ, Thomas J.** The descriptive epidemiology of leukemia and related conditions in parts of the United Kingdom 1984–1993. *Leukaemia Research Found.* London, 1997.
29. **Hsu WL, Preston DL, Soda M, et al.** The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 2013; **179**: 361–82.
30. **Court-Brown W, Doll R.** Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965; **2**: 1327–32.
31. **Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG.** Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 1987; **55**: 179–90.
32. **Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res* 1994; **137**: S68–S97.
33. **Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R.** Leukemia mortality after X-rays treatment for ankylosing spondylitis. *Radiat Res* 1995; **142**: 1–11.
34. **Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T.** A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with X-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analysis. *Acta Oncol* 1995; **34**: 713–9.
35. **Inskip PD, Kleinerman RA, Stovall M, et al.** Leukemia, lymphoma and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* 1993; **135**: 108–24.
36. **Boice JD Jr, Day NE, Andersen A, et al.** Second cancer following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985; **74**: 955–75.
37. **Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al.** Leukemia risk following radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 21–9.
38. **Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al.** Relation of leukemia risk to radiation dose following cancer of the uterine corpus. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 1315–24.
39. **Cardis E, Gilbert I, Howe G, et al.** Combined analyses of cancer mortality among nuclear industry workers in Canada, the United Kingdom and the United States of America. IARC Technical Report No. 25 Lyon, 1995.
40. **Davis FG, Boice JD Jr, Hrubec Z, et al.** Cancer mortality in the radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 1989; **49**: 6130–6.
41. **Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol* 2007; **139**: 799–808.
42. **Stevens W, Thomas DC, Lyon JL, et al.** Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. *JAMA* 1990; **264**: 585–91.
43. **Thaul S, Page WF, Crawford H, O'Maonaigh H.** The five series study: mortality of military participants in US nuclear weapons tests. National Academy Press, Washington, DC.
44. **Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG, et al.** Follow up of mortality and incidence of cancer 1952–98 in men from the UK who participated in UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 2003; **60** (3): 165–72.
45. **Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al.** Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 2003; **159**: 787–98.
46. **Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, et al.** Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa river cohort. *Radiat Res* 2005; **164**: 602–11.
47. **Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, et al.** Ionizing radiation and risk chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. *Radiat Res* 2008; **170**: 661–5.
48. **Silver ShR, Hiratzka Sh, Schubauer-Berigan MK, Daniels RD.** Chronic lymphocytic leukemia radiogenicity: a systematic review *Cancer Causes Control* 2007; **18**: 1077–93.
49. **Smith PG, Doll R.** Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br J Radiol* 1981; **54** (639): 187–94.
50. **Doody MM, Mandel JS, Lubin JH, Boice JD Jr.** Mortality among United States radiologic technologists, 1926–90. *Cancer Causes Control* 1998; **9** (1): 67–75.
51. **Darby SC, Whitley E, Howe GR, et al.** Radon and cancer other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87** (5): 378–84.
52. **Rericha V, Kulich M, Rericha R, et al.** Incidence of leukemia and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect* 2006; **114** (6): 818–22.
53. **Schwartz GG, Klug MG.** Incidence rates of chronic lymphocytic leukemia in US states are associated with residential radon levels. *Future Oncol* 2016; **12** (2): 165–74.
54. **Alexander FE, McKinney PA, Cartwright RA.** Radon and leukemia. *Lancet* 1990; **335**: 1336–7.
55. **Hague A, Kirk A.** Environmental radon and cancer risk. *Radiat Prot Dosim* 1992; **45** (1–4): 639–42.
56. **Gluzman DF, Abramenko IV, Machilo VM.** Large granular lymphocyte leukemia in clean-up workers. *Exp Oncol* 2000; **22** (1–2): 84–5.
57. **Осечинский ИВ, Иванов ЕП, Мартиросов АР и др.** Эпидемиология гемобластозов в регионе вокруг Чернобыля.

І. Организация исследования в Гомельской области. Гематол трансфузиол 1991; **5**: 36–8.

58. **Klymenko V, Kryachok I, Dyagil I, et al.** Some clinical and hematological features of CLL in persons who suffered from the Chernobyl incident in Ukraine in 1980. In: XIII Int Wokrshop on CLL. Paris, 1999. 43.

59. **Kryachok I, Polyshchuk O, Dyagil I, et al.** Comparative analysis of CLL in persons who suffered after Chernobyl accident and in unexposed CLL patients. Haematologica 2005; **90**: 454A.

60. **Abramenko IV, Bilous NI, Chumak AA, et al.** Lymphocytic leukemia in patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident — with focus on immunoglobulin heavy chain gene analysis. Leuk Res 2008; **32**: 535–45.

61. **Savli H, Gluzman DF, Sunnetci D, Zavelevich MP.** Quantitative real time PCR analysis of apoptosis-related gene expression in leukemias in Ukrainian patients. Exp Oncol 2011; **33** (2): 104–6.

62. **Savli H, Sunnetci D, Cine N, Gluzman DF, et al.** Gene expression profiling of B-CLL in Ukrainian patients in post-Chernobyl period. Exp Oncol 2012; **34** (1): 57–63.

63. **Savli H, Akkoynlu RU, Cine N, Gluzman DF.** Deregulated levels of the NF- κ B1, NF- κ B2 and Rel genes in Ukrainian patients with leukemia and lymphoma in the post-Chernobyl period. Turk J Haematol 2015 doi: 10.4274/trk.2014.0190.

64. **Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, et al.** Elevated leukemia rates in Chernobyl accident liquidators. BMJ, Rapid Responses, April 15, 2003.

65. **Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, et al.** Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat Res 2008; **170**: 721–35.

66. **Romanenko AY, Finch SC, Hatch M, et al.** The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. Radiat Res 2008; **170**: 711–20.

67. **Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, et al.** Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. Environ Health Perspect 2013; **121**: 59–65.

68. **Finch SC, Dyagil I, Reiss RF, et al.** Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia occurring in Chernobyl cleanup workers. Hematol Oncol 2016; DOI 10.1002/hon.2278.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND IONIZING RADIATION

D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, T.S. Ivanivskaya, S.V. Koval, N.K. Rodionova, M.P. Zavelevich, L.Yu. Poludnenko, N.I. Ukrainskaya

Summary. *In contrast to other types of leukemia, chronic lymphocytic leukemia (CLL) was not found to be radiogenic in early studies. However, the justification of this view has been challenged. This overview revisits the question of CLL radiogenicity in light of recent developments in classification and pathogenesis of the disease by examining epidemiologic evidence from occupationally and medically-exposed population, among those exposed to radiation from the accident at the nuclear power plant in Chernobyl.*

Key Words: chronic lymphocytic leukemia, radiogenicity, Chernobyl.

Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

E-mail: gluzman@onconet.kiev.ua

Получено: 08.02.2016