

УДК 544.475:616.155.392-002.2:616-001.28-085

І. С. Дягіль✉, І. В. Дмитренко, В.В. Шолойко, В.Г. Федоренко, Т.Ю. Шляхтиченко,
О.О. Петруша, З.В. Мартіна, А.О. Товстоган, Ю.О. Сілаєв, З.В. Ступакова, Ж.М. Мінченко

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

ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

Мета: надати характеристику особливостям перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) та відповіді на лікування серед опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) пацієнтів на основі оцінки клініко-лабораторних та клінічних параметрів.

Матеріали і методи. Обстежено 33 особи із ХМЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС. Групу порівняння склали 725 пацієнтів із ХМЛ без радіаційного анамнезу. Усі пацієнти знаходилися в хронічній фазі захворювання. Використовували клініко-гематологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження.

Результати. Пацієнти, які зазнали впливу радіаційного випромінювання, не відрізнялись особливостями маніфестації ХМЛ, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу, проте для них визначалася низька ефективність до терапії іматинібом. У групі учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС статистично значуще переважали випадки розвитку первинної резистентності, порівняно з групою жителів радіаційно забруднених територій та групою порівняння. Виявлено статистично значуще підвищення частоти втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом у пацієнтів, які були евакуйовані або проживали на радіаційно контамінованих територіях, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу. Визначено асоціативний зв'язок між впливом радіаційного фактору та вірогідністю втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом в цій групі пацієнтів.

Висновки. Наявність радіаційного опромінення в анамнезі навіть за багато років до дебюту ХМЛ, є несприятливим середовищним фактором, який обумовлює розвиток резистентності до терапії іматинібом.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, іонізуюче випромінювання, інгібітори тирозинкінази, відповідь на лікування.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 443–455. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-443-455

✉ Дягіль Ірина Сергіївна, e-mail: leuk@ukr.net

I. S. Dyagil✉, I. V. Dmytrenko, V. V. Sholoiko, V. G. Fedorenko, T. Yu. Shlyakhtichenko,
O. O. Petrusha, Z. V. Martina, A. O. Tovstogan, Yu. O. Silayev, Z. V. Stupakova, Z. M. Minchenko

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

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA COURSE IN PERSONS EXPOSED TO IONIZING RADIATION AS A RESULT OF THE CHORNOBYL ACCIDENT

Objective. Describe and characterize the peculiarities of the chronic myeloid leukemia (CML) course and response to treatment in patients irradiated as a result of the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) accident based on the assessment of clinical-laboratory and clinical parameters.

Materials and methods. The CML patients (n = 33) exposed to ionizing radiation as a result of the ChNPP accident were enrolled. The comparison group consisted of CML patients (n = 725) with no history of radiation exposure. All patients were in the chronic phase of the disease. Clinical, hematological and molecular genetic research methods were applied.

Results. Patients exposed to ionizing radiation as a result of the ChNPP accident had no differences in CML manifestation, as well as in classical genetic markers at the onset of the disease compared with patients with no history of radiation exposure. Reduction of tumor clone on imatinib therapy was significantly less effective in the patients exposed to ionizing radiation than in cases of no history of radiation exposure. Cases of primary resistance were statistically significantly prevalent in the ChNPP accident consequences clean-up workers while in the residents of radiologically contaminated areas a statistically significant increase in probability of loss of complete cytogenetic response (development of secondary resistance) to imatinib therapy was found. An association was found between the radiation exposure and probability of loss of complete cytogenetic response to imatinib therapy in this group of patients.

Conclusion. The radiation exposure in the history even many years before the onset of CML is an unfavorable exogenous factor responsible for the development of resistance to imatinib therapy.

Key words: chronic myeloid leukemia, ionizing radiation, tyrosine kinase inhibitors, response to treatment.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:443-455. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-443-45

ВСТУП

У попередніх роботах було показано, що радіаційні та нерадіаційні чинники докілья впливають на розвиток змін в гемопоезі та особливості перебігу захворювань системи крові [1–3]. Клітини гемопоезу вважаються критичними популяціями для дії іонізуючого випромінювання, тому дослідження захворювань кровотворної системи у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, представляє особливий інтерес. Дані проведеного спільного міжнародного дослідження між Національним інститутом раку (США) і Національним науковим центром радіаційної медицини (Україна) показали, що опромінення учасників ліквідації наслідків аварії у низьких дозах, які характерні для Чорнобильської аварії, асоціюється з суттєвим ризиком зростання кількості випадків лейкемії лімфоїдної і нелімфоїдної природи [4, 5]. Крім того, в ряді робіт показані

INTRODUCTION

Previous studies have shown that radiation and non-radiation environmental factors influence the development of hematopoietic disorders and peculiarities of blood system diseases [1–3]. Hematopoietic cells are considered the critical populations for an impact of ionizing radiation, so the study of hematopoietic system diseases in individuals exposed to ionizing radiation is of special interest. Data from the National Cancer Institute (USA) and the National Research Center for Radiation Medicine (Ukraine) joint international study showed that low-dose radiation exposure in the Chernobyl NPP (ChNPP) accident clean-up workers (ACUW) is associated with a significant risk of leukemia of lymphoid and non-lymphoid nature [4, 5]. In addition, the specific features of pathogenesis and course of oncohematological

✉ Iryna S. Dyagil, e-mail: leuk@ukr.net

особливості патогенезу і перебігу онкогематологічних захворювань у осіб даної когорти [6–8]. Однак, на даний час відсутня достатня інформація щодо особливостей формування хронічної мієлоїдної лейкемії, її клінічного перебігу, особливостей відповіді на терапію, загальна виживаність у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

МЕТА

Надати характеристику особливостям перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії та відповіді на лікування серед опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції пацієнтів на основі оцінки клініко-лабораторних та клінічних параметрів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єкт дослідження. Для дослідження впливу іонізуючого випромінювання як середовищного фактора на оцінку перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії було обстежено 33 особи із ХМЛ, які потерпіли внаслідок аварії на ЧАЕС і знаходилися в хронічній фазі захворювання. Пацієнтів було розподілено на 2 групи залежно від радіаційного анамнезу. Групу 1 склали 23 пацієнти, які були учасниками ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у 1986–1988 рр., а групу 2 склали 10 пацієнтів, в яку були включені особи, евакуйовані у 1986 р. та ті, що проживали в зоні посиленого радіоекологічного контролю. Групу порівняння склали 725 пацієнтів із ХМЛ без радіаційного анамнезу.

Клініко-гематологічне обстеження. Діагностика ХМЛ базувалася на оцінці клінічної симптоматики і даних лабораторних та інструментальних досліджень. Окрім загально-клінічного обстеження хворих, при виконанні роботи застосовували дослідження периферичної крові та кісткового мозку з визначенням кількісних і якісних характеристик гемопоезу. У всіх обстежених пацієнтів діагноз ХМЛ встановлено на підставі наявності транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ у клітинах кісткового мозку або експресії химерного гена *BCR/ABL1*.

Окрім оцінки морфологічних параметрів крові, кісткового мозку було проаналізовано ряд клінічних показників, таких як вік на початок захворювання, фаза ХМЛ, відповідь на специфічну терапію, тривалість відповіді, час прогресії у бластний криз, загальна виживаність.

Молекулярно-генетичні дослідження. Для кількісної оцінки рівня експресії химерного гена *BCR/ABL1* використовували метод зворотно-транскрипційної по-

diseases in individuals of this cohort were described in a number of works [6–8]. However, at present there is insufficient information on peculiarities of the origination of chronic myeloid leukemia (CML), its clinical progress, features of the response to therapy, and overall survival rates in persons exposed to ionizing radiation.

OBJECTIVE

Describe and characterize the peculiarities of the CML course and response to treatment among patients irradiated as a result of the ChNPP accident based on the assessment of clinical-laboratory and clinical parameters.

MATERIALS AND METHODS

Study object. The CML patients in the chronic phase of the disease ($n = 33$) survived after the ChNPP accident were enrolled in the study to assay the effect of ionizing radiation as an environmental factor on the course of CML. Patients were divided into the 2 groups depending on their radiation history. Group 1 consisted of the patients ($n = 23$) who participated in the ChNPP accident clean-up works (ACUW) in 1986–1988, and group 2 consisted of the patients evacuated in 1986 and those living in the areas of enhanced radioecological control ($n = 10$). The comparison group consisted of CML patients with no history of radiation exposure ($n = 725$).

Clinical and hematological testing. Diagnosis of CML was based on the assessment of clinical symptoms and data from laboratory and instrumental studies. In addition to the general clinical examination of patients the peripheral blood and bone marrow tests were conducted to determine the quantitative and qualitative characteristics of hematopoiesis. In all examined patients the CML diagnosis was established based on the presence of translocation $t(9;22)(q34;q11)$ in bone marrow cells or expression of the *BCR/ABL1* gene.

In addition to assessing the morphological parameters of blood and bone marrow, a number of clinical parameters were analyzed, such as age at the disease onset, CML phase, response to specific therapy, duration of response, time of progression to blast crisis, and overall survival.

Molecular genetic testing. Method of the reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) with a real-time detection was applied to

лімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) з детекцією в реальному часі. Дослідження проводили на термоциклері iQ5 (BioRad, США) з використанням комерційних наборів реагентів PHILADELPHI-AP210 (Nanogen, Італія). Протокол і режими ампліфікації відповідали рекомендаціям фірми-виробника. Дослідження проводили з інтервалом 3–6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді (ВМВ), а потім 1 раз на рік [19]. Відповідь на терапію визначали згідно з критеріями, рекомендованими ELNet 2020.

Статистичний аналіз. Розбіжності між підгрупами оцінювали за допомогою log-rank та χ^2 -тесту. Кумулятивну вірогідність повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ), великої молекулярної відповіді (ВМВ) і глибокої молекулярної відповіді (МВ4), вірогідність загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS) та безподійної виживаності (EFS) розраховували за методом Каплан-Маєр. PFS визначали як виживаність без ознак фази акселерації або бластного кризу. Подією при розрахунку безподійної виживаності (EFS) вважали смерть під час лікування за будь-яких причин, прогресію до фази акселерації або бластного кризу, втрату досягнутої цитогенетичної відповіді. Статистичну обробку даних проводили з використанням статистичного пакету SPSSforWindows (версія 20.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загальну характеристику пацієнтів з ХМЛ, які зазнали впливу радіаційного випромінювання, та пацієнтів без радіаційного анамнезу наведено в табл. 1. Пацієнти з 1-ї групи спостереження були старші за віком на час аварії на ЧАЕС, порівняно з групою 2 (24,5 року vs 15,5 року, $p = 0,016$). У групі УЛНА також статистично значуще переважали чоловіки (91,7 %), що пояснюється залученням до робіт, пов'язаних з ліквідацією наслідків аварії, осіб чоловічої статі. Треба зазначити, що в групах 1 та 2 не було виявлено значущих відмінностей у терміні від аварії на ЧАЕС до встановлення діагнозу ХМЛ (Me = 23,2 (16,3–31,1) років та Me = 27,3 (12,9–30,5) років, відповідно). Пацієнти-учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС були незначно старші на час встановлення діагнозу, порівняно з жителями контамінованих територій та неопроміненими пацієнтами, проте розбіжності не були статистично значущі (Me = 49,0 (38,9–68,6) років vs Me = 43,4 (18,0–82,0) роки та Me = 40,6 (29,2–61,4) років, відповідно). Пацієнти, які зазнали впливу радіаційного випромінювання, не відрізнялись

quantify level of the *BCR/ABL1* gene. The study was performed on the thermal cycler iQ5 (BioRad, USA) using the PHILADELPHIAP210 (Nanogen, Italy) commercial reagent kits. The protocol and amplification regimes were complied with the manufacturer's recommendations. The study was performed with an interval of 3–6 months before achieving a major molecular response (MMR) and then once a year [19]. Response to the therapy was assayed according to criteria recommended by the ELNet 2020.

Statistical treatment. Differences between study groups were assessed using the log-rank and χ^2 test. Cumulative probability of the complete cytogenetic response (CCyR), major molecular response (MMR), and a deep molecular response (DMR), probability of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and event-free survival (EFS) were calculated by the Kaplan-Meier method. The PFS was defined as survival with no signs of acceleration phase or blast crisis. Death during the treatment for any reason, progression to the acceleration phase or blast crisis, and loss of the achieved cytogenetic response were considered as events in calculation of the event-free survival (EFS). Statistical data processing was performed using the statistical package SPSS for Windows (version 20.0).

RESULTS AND DISCUSSION

General characteristics of CML patients exposed to radiation and patients with no history of radiation exposure are given in Tab. 1. Patients from the 1st study group were older at the time of the ChNPP accident compared to 2nd group (24.5 years vs. 15.5 years, $p = 0.016$). Male subjects were statistically significantly prevalent (91.7 %) in the ACUW group, which is explained by the involvement of males just in the accident consequences clean-up work. It should be noted that there were no significant differences in the period from the ChNPP accident to the CML diagnosis in groups 1 and 2 (Me = 23.2 (16.3–31.1) years and Me = 27.3 (12.9–30.5) years respectively). Patients involved in the clean-up works of the ChNPP accident were slightly older at the time of diagnosis compared with the residents of contaminated areas and non-irradiated patients, but the differences were not statistically significant (Me = 49.0 (38.9–68.6) years vs. Me = 43.4 (18.0–82.0) years and Me = 40.6 (29.2–61.4) years, respectively). There were no differences in CML manifestations in the patients exposed to radiation compared with the

особливостями маніфестації ХМЛ, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу.

Як зазначено вище, при аналізі вікової різниці пацієнтів з групи 1 та 2 встановлено, що на час аварії вікова медіана УЛНА складала 24,5 року, а в евакуйованих і жителів РЗТ – 15,5 року. Така розбіжність

study subjects having no radiation exposure in their history.

As mentioned above, when analyzing the age difference of patients from groups 1 and 2 it was found that at the time of accident the average age of ACUW subjects was 24.5 years, and 15.5 years of evacuees

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з ХМЛ, які зазнали впливу радіаційного випромінювання, та пацієнтів без радіаційного анамнезу

Table 1

General characteristics of CML patients exposed to radiation and patients with no history of radiation exposure

Показник Parametr	Група/Group 1 (n = 23)	Група/Group 2 (n = 10)	Група/Group 3 (n=725)	p
Вік на час аварії на ЧАЕС, медіана (min-max), роки Age at the time of the ChNPP accident, median value (min-max), years	24,5 (17,2–47,7)	15,5 (5,0–35,9)	–	0,016*
Термін від аварії на ЧАЕС до діагностики ХМЛ, медіана (min-max), роки Time since the ChNPP accident till CML diagnosis, median value (min-max), years	23,2 (16,3–31,1)	27,3 (12,9–30,5)	–	0,832
Вік на час встановлення діагнозу, медіана (min-max), роки Age at CML diagnosis, median value (min-max), years	49,0 (38,9–68,6)	40,6 (29,2–61,4)	43,4 (18,0–82,0)	0,124
Стать, чоловіки, % Gender, males, %	91,7	27,8	46,8	0,002*
Термін лікування до призначення іматинібу, медіана (min-max), міс. Term of management till imatinib administration, median value (min-max), months	9,5 (0,3–66,0)	8,0 (0,8–74,3)	7,7 (0–207,0)	0,959
Рівень гемоглобіну, медіана (min-max), г/л Hemoglobin level, median value (min-max), g/l	120 (99,0–165,0)	122 (98,0–187,0)	117,0 (60,0–186,0)	0,485
Кількість лейкоцитів, медіана (min-max), Г/л WBC count, median value (min-max), G/l	90,5 (15,0–250,0)	83,8 (17,4–170,0)	111,0 (5,1–860,0)	0,247
Кількість тромбоцитів, медіана (min-max), Г/л Platelet count, median value (min-max), G/l	450,0 (170,0–1945,0)	531,0 (180,0–1260,0)	360,0 (100,0–2100,0)	0,326
Кількість бластів, медіана (min-max), % Blast count, median value (min-max), %	1,5 (0–10,0)	1,0 (0–5,8)	1,5 (0–14,0)	0,498
Кількість еозинофілів, медіана (Min – Max), % Eosinophil count, median value (min-max), %	2,0 (0–10,0)	2,5 (1,0–5,0)	2,0 (0–15,0)	0,821
Кількість базофілів, медіана (Min – Max), % Basophil count, median value (min-max), %	2,5 (0–10,0)	2,0 (0–6,0)	3,0 (0–16,0)	0,119
Розмір селезінки з-під краю реберної дуги, медіана (Min – Max), см Size of spleen from under the edge of costal arch, median value (min-max), cm	3,0 (0–25,0)	4,0 (0–20,0)	3,0 (0–40,0)	0,251
Sokal індекс / Sokal index:				
низький ризик / low risk, %	36,1	32,8	38,9	
проміжний та високий ризик / intermediate and high risk, %	63,9	67,2	61,1	0,517
Hasford індекс:				
низький ризик / low risk, %	55,8	59,7	52,3	
проміжний та високий ризик / intermediate and high risk, %	44,2	40,3	47,7	0,386
EUTOS індекс / EUTOS index:				
низький ризик / low risk, %	86,3	85,7	83,5	
високий ризик / high risk, %	13,7	14,3	16,5	0,436
ELTS індекс:				
низький ризик / low risk, %	56,1	54,2	59,6	
проміжний та високий ризик / intermediate and high risk, %	93,9	45,8	40,4	0,696
Термін спостереження на терапії іматинібом, медіана (min-max), міс. Term of survey on imatinib medication, median value (min-max), months	20,6 (5,8–118,1)	54,0 (24,0–78,3)	32,2 (2,0–119,9)	0,075

Примітки. Група 1 – пацієнти з ХМЛ, УЛНА; група 2 – пацієнти з ХМЛ, жителі радіоактивно забруднених територій (РЗТ) та евакуйовані; група 3 – пацієнти з ХМЛ без радіаційного анамнезу

* – статистично значущі розбіжності

Notes. Group 1 – CML patients, ACUW; group 2 – CML patients, inhabitants of contaminated territories and evacuees; group 3 – CML patients, no radiation exposure

* – statistically significant difference

свідчить про те, що до ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС були залучені молоді люди, а серед другої групи превалюють пацієнти, які на момент аварії були дітьми або підлітками. В той же час, в групі 1 захворювання на ХМЛ дебютувало з медіаною 23 роки, в групі 2 – 27 років від моменту опромінення. Таким чином, вікова медіана на час розвитку захворювання в групі УЛНА складала 49 років, а групі евакуйованих та жителів РЗТ – 40,6 року. В групі неопромінених пацієнтів вікова медіана на момент розвитку ХМЛ становила 43,4 року. Таку різницю між опроміненими та неопроміненими пацієнтами у віці на момент розвитку захворювання можна пояснити тим, що в групу УЛНА включалися особи з медіаною віку 30+ та старше, а в популяційній групі реєструвалися випадки ХМЛ – 18+ та старше.

Оцінюючи показники периферичної крові було встановлено, що у більшості пацієнтів, незалежно від групи спостереження, рівень гемоглобіну знаходився в межах фізіологічної норми і коливався від 117 г/л до 122 г/л. Число лейкоцитів у всіх обстежуваних осіб було високим, однак у групі контролю за рахунок великого числа пацієнтів більші коливання від нормативних (5,1 Г/л) до гіперлейкоцитозу (860 Г/л).

Така ж тенденція спостерігалася при оцінці кількості тромбоцитів.

Загальноклінічні симптоми у всіх групах були однакоовими і проявлялися появою у частини пацієнтів загальної слабкості, пітливістю, підвищеною втомлюваністю, схильністю до розвитку інфекційних ускладнень, дискомфортом у черевній порожнині, інколи підвищенням температури до субфебрильних цифр. А у значної кількості осіб порушення в аналізі периферичної крові і збільшення розмірів селезінки часто були виявлені при зверненні до лікаря з приводу інших причин. Виявлення лейкоцитозу, тромбоцитозу та спленомегалії було приводом до подальшого специфічного гематологічного обстеження та встановлення діагнозу ХМЛ.

Проведено аналіз пацієнтів із груп спостереження та контролю за прогностичними шкалами Sokal, Hasford, EUTOS та ELTS по пропорції пацієнтів з низьким, проміжним і високим ризиком. (табл. 1). Як і очікувалося, пропорція пацієнтів з низьким ризиком більша при оцінці за шкалою ELTS, порівняно з іншими шкалами.

Проаналізована відповідь на терапію у пацієнтів з ХМЛ. Виходячи з того, що всі пацієнти мали лейкоцитоз, то з метою циторедукції була призначена гідроксисечовина у стандартних дозах з подальшим переходом на лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК) – іматинібом у стандартних дозах.

and residents. This discrepancy indicates that young people were involved in the clean-up works of the ChNPP accident while the patients who were children or adolescents at the accident time were prevalent in the second group. At the same time the CML debuted 23 years upon radiation exposure in group 1 while 27 years after in group 2. Thus, the average age at the time of the disease onset was 49 years in ACUW group, and 40.6 years in the group of evacuees and residents. In the group of non-irradiated patients the age at the time of CML onset was 43.4 years. This difference between the irradiated and non-irradiated patients at the time of disease onset can be explained by the fact that the ACUW group included people aged 30+, while CML cases aged 18+ were registered in the population group.

Assessing the peripheral blood parameters it was found that in most patients, regardless of the observation group, the hemoglobin level was within physiological norm and ranged from 117 g/l to 122 g/l. The WBC count in all subjects was high, but in the control group there were larger fluctuations from normal values (5.1 G/l) up to hyperleukocytosis (860 G/l) due to the large number of patients.

The same trend was observed when estimating the platelet count.

General clinical symptoms in all study groups were the same and manifested through the emerging of general weakness, sweating, fatigue, predisposition to infectious complications, abdominal discomfort, and sometimes fever up to a subfebrile body temperature. In a significant number of people the abnormalities in peripheral blood count and increase in the size of spleen were often found when seeing a doctor for other reasons. Detection of leukocytosis, thrombocytosis and splenomegaly was a rationale for the further specific hematological check-up and diagnosis of CML.

Assessment of the Sokal, Hasford, EUTOS, and ELTS prognostic scores was performed in the survey and control groups according to the proportion of patients with low, intermediate and high risk (Tab. 1). As expected, a proportion of the low-risk patients was higher when evaluating the ELTS score compared to other scales.

Response to the therapy in CML patients was analyzed. Based on the fact that all patients had leukocytosis the hydroxyurea medication was prescribed in standard doses for the purpose of cytoreduction followed by the switching to administration of tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib in a standard dose.

Аналіз відповіді на першу лінію терапію іматинібом показав, що у пацієнтів, які зазнали дії іонізуючого випромінювання, редукція пухлинного клону була менш значущою порівняно з пацієнтами, які не мали радіаційного анамнезу. За весь період спостереження у більшості пацієнтів (19 з 23 пацієнтів) з групи УЛНА (група 1) не вдалося отримати редукцію пухлинного клону до рівня $BCR/ABL1 = 1\%$ та глибше. В той же час, у групі 2 у 4 пацієнтів було досягнуто редукцію клону до рівня $BCR/ABL1$ від $0,1\%$ до 1% (ПЦВ), у 1 пацієнта – до рівня $BCR/ABL1$ від $0,01\%$ до 1% (ВМВ) та у 5 пацієнтів – до рівня $BCR/ABL1 \leq 0,01\%$ (МВ4).

При оцінці ефективності лікування ІТК було відмічено, що в групі УЛНА (група 1) у порівнянні з групою 2 та неопромінених пацієнтів, відповідь на лікування не відповідала очікуванням згідно з рекомендаціями і характеризувалася певними затримками в досягненні гематологічної та цитогенетичної ремісії.

Тому через 12 міс. терапії іматинібом у групі УЛНА (група 1) статистично значуще переважали пацієнти з первинною резистентністю порівняно з групою жителів РЗТ і групою порівняння ($91,7\%$ проти $35,7\%$ та $51,4\%$, відповідно). У групі жителів РЗТ (група 2) досягнута відповідь була досить нестабільною, що призводило у подальшому до розвитку вторинної резистентності до терапії іматинібом.

Кількість пацієнтів, у яких розвинулася вторинна резистентність у вигляді втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ), значуще переважала в групі 2 порівняно з групою без радіаційного анамнезу ($41,7\%$ проти $13,8\%$, $p = 0,023$). Четверо з десяти ($41,7\%$) пацієнтів групи 2, у яких було отримано редукцію пухлинного клону до рівня $BCR/ABL1 < 1\%$, втратили досягнуту відповідь через 15–61 міс. (Me = 36 міс.) лікування.

У групі учасників ліквідації наслідків аварії у 5 пацієнтів розвинулася прогресія захворювання, яка була діагностована на 2-му та 3-му роках лікування. Встановлено, що у пацієнтів з прогресією ХМЛ, відмічалися короткотривалі відповіді на лікування. Так, при досягненні часткової цитогенетичної відповіді на 12 місяців лікування іматинібом, що було розцінено, як розвиток первинної резистентності, троє хворих були переведені на лікування ІТК 2-ї лінії – нілотинібом. Двом пацієнтам була підвищена доза іматинібому до 800 мг на добу. Однак і в першому, так і в другому випадках через 3–4 місяці лікування не було

Analysis of response to the first-line imatinib therapy showed that in the patients exposed to ionizing radiation the reduction of tumor clone was less significant than in cases with no history of radiation exposure. During the entire follow-up period most patients (19 of 23) from the ACUW group (group 1) failed to reduce the tumor clone to $BCR/ABL1 = 1\%$ and deeper. At the same time, in group 2 the clone was reduced to the level of $BCR/ABL1$ from 0.1% to 1% (CCyR) in 4 patients, to the level of $BCR/ABL1$ from 0.01% to 1% (MMR) in 1 patient, and to the level of $BCR/ABL1 \leq 0.01\%$ (DMR) in 5 patients.

When evaluating the effectiveness of TKI treatment it was noted that the response to treatment did not meet expectations according to the recommendations and was characterized by certain delays in achieving the hematological and cytogenetic remission in the ACUW group (group 1) compared with group 2 and non-irradiated patients.

Therefore, after the 12 months of imatinib therapy there was a statistically significantly greater number of patients with primary resistance in the ACUW group (group 1) vs. residents of radiologically contaminated areas and the comparison group (91.7% vs. 35.7% and 51.4% respectively). In the group of residents of radiologically contaminated areas (group 2) the achieved response was quite unstable, which led to the further development of secondary resistance to imatinib therapy.

The number of patients who developed the secondary resistance in a form of the achieved CCyR loss significantly prevailed in the group 2 compared with the group with no history of radiation exposure (41.7% vs. 13.8% , $p = 0.023$). Four out of ten (41.7%) patients in the group 2 in whom a reduction in the tumor clone was achieved to the level of $BCR/ABL1 < 1\%$ had lost their response after 15 to 61 months (Me = 36 months) of treatment.

In the group of participants of the ACUW the 5 patients developed a disease progression, which was diagnosed on the 2nd and 3rd years of treatment. It was found that there were short-term responses to the treatment in CML patients with disease progression. Thus, when a partial cytogenetic response was achieved at 12 months of imatinib treatment, which was regarded as a development of primary resistance, three patients were switched to the 2nd-line TKI treatment with nilotinib. Dose of imatinib was increased to 800 mg per day in two patients. However, in both first and second cases there was no improvement in the clinical condition after 3–4 months of treatment.

відмічено покращення в клінічному стані, а саме: в аналізі крові стали виявляти незрілі гранулоцити, бластні клітини, наростала анемія, яка потребувала проведення гемотрансфузій, відмічалось зниження числа тромбоцитів, збільшувалася в розмірах селезінка. У кістковому мозку відмічали підвищений вміст бластних клітин до 25–45 %, базофілів до 12 %. Такий перебіг свідчив про прогресію захворювання і перехід у фазу акселерації та бластного кризу. Комбінована терапія ІТК та хіміотерапії приводила до покращення стану і гематологічної картини на дуже короткий час.

Незважаючи на виявлену високу частоту випадків первинної та вторинної резистентності до терапії іматинібом у пацієнтів з ХМЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, частота прогресії у фазу акселерації та/або бластного кризу і загальна летальність за весь період спостереження не відрізнялись між групами 1 та 2 та від групи пацієнтів без радіаційного анамнезу (табл. 2). Серед пацієнтів з радіаційним анамнезом прогресія була зареєстрована лише у 5 з 23 пацієнтів з групи УЛНА.

Для визначення значущості іонізуючого випромінювання щодо розвитку вторинної резистентності аналізували вірогідність втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом залежно від наявності іонізуючого опромінення в анамнезі методом Каплан-Майер (рис. 1). Було виявлено статистично значуще підвищення вірогідності втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом у пацієнтів, які були евакуйовані або проживали на РЗТ, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу (вірогідність розвитку вторинної резистентності через 24 міс. терапії складала 16,7 % проти 3,4 % відповідно; через 48 міс. терапії – 44,4 % проти 13,6 % відповідно, $p = 0,003$). Застосування методу регресії Кокса дозволило підтвердити асоціативний зв'язок між впливом радіаційного фактору та вірогідністю втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом в цій групі пацієнтів ($HR = 3,61$ (95 % ДІ: 1,45–8,97), $p = 0,006$).

На другу лінію терапії нілотинібом було переведено 12 пацієнтів, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС та у яких терапія іматинібом була неефективною і знаходилися в хронічній фазі захворювання. Серед них 5 учасників ліквідації наслідків аварії (група 1) на ЧАЕС у 1986–1988 рр. та 7 жителів зони посиленого радіоекологічного контролю (група 2).

Namely the immature granulocytes, blast cells, increased anemia requiring blood transfusions, and a decrease in platelet count appeared in the blood tests along with splenomegaly emerging. There was an increased count of the blast cells up to 25–45 % and basophils up to 12 % in bone marrow. Such a disease course indicated the disease progression and transition to the phase of acceleration and blast crisis. Combination of TKI and chemotherapy had led to improvement of the condition and hematological pattern for a very short time.

Despite a high incidence of the primary and secondary resistance to imatinib therapy in CML patients exposed to ionizing radiation as a result of the ChNPP accident the incidence of progression to the acceleration phase and/or blast crisis and overall mortality for the entire observation period did not differ neither between groups 1 and 2 nor from the group of patients with no history of radiation exposure (Table 2). Among patients with a history of radiation exposure the progression was reported in only 5 of 23 patients in the ACUW group.

To determine a role of ionizing radiation in the development of secondary resistance we analyzed the probability of loss of complete cytogenetic response to imatinib therapy depending on the presence of exposure to ionizing radiation in the history by the Kaplan-Mayer method (Fig. 1). There was a statistically significant increase in probability of loss of complete cytogenetic response to imatinib therapy in the patients who were evacuated or lived in radiologically contaminated areas compared with the patients with no history of radiation exposure. The probability of secondary resistance after the 24 months of therapy was found being 16.7 % vs. 3.4 % respectively, and after 48 months of therapy 44.4 % vs. 13.6 % respectively, $p = 0.003$. Application of the Cox regression method allowed to confirm an associative relationship between the influence of radiation factor and probability of loss of the achieved complete cytogenetic response to imatinib therapy in this group of patients ($HR = 3.61$ (95 % CI: 1.45–8.97), $p = 0.006$).

Twelve patients in the chronic phase of the disease who were exposed to ionizing radiation as a result of the CNPP accident and in whom the imatinib therapy was ineffective have been transferred to the second line of nilotinib therapy. There were 5 ChNPP ACUW of the 1986–1988 period and 7 residents of the enhanced radioecological control area (group 2) among them. The comparison group (group 3) con-

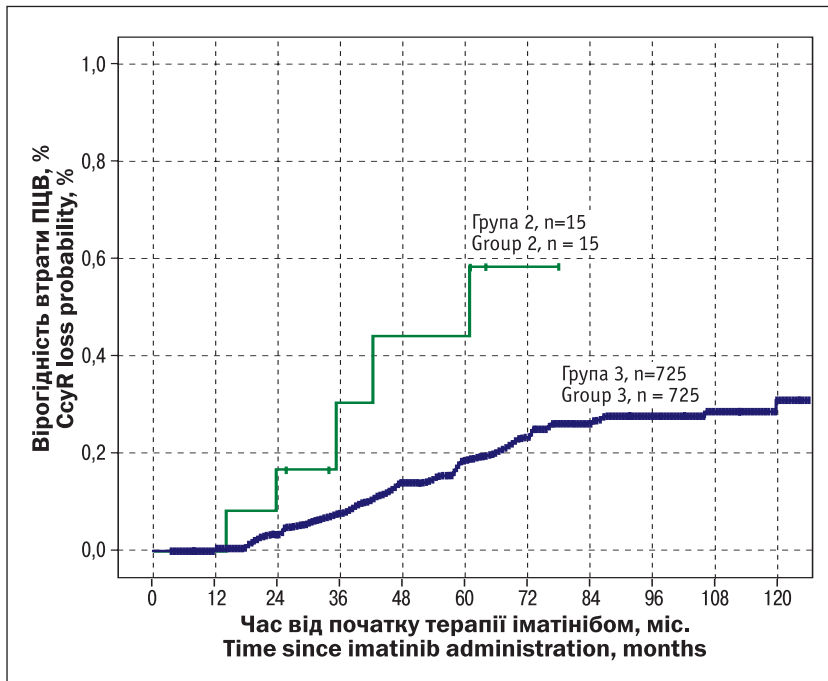


Рисунок 1. Кумулятивна вірогідність розвитку вторинної резистентності залежно від наявності дії іонізуючого випромінювання в анамнезі)

Група 2 – пацієнти, які були евакуйовані у 1986 р. а також пацієнти, які проживали в зоні посиленого радіоекологічного контролю; група 3 – пацієнти без радіаційного анамнезу

Figure 1. Cumulative probability of secondary resistance depending on the history of exposure to ionizing radiation

Group 2 – patients evacuated in 1986 and patients who lived in the areas of enhanced radioecological control; group 3 – patients with no history of radiation exposure

Групу порівняння (група 3) склали 133 пацієнти з ХМЛ без радіаційного анамнезу з рівнем редукції пухлинного клону на попередній терапії іматинібом не глибше ПЦВ (рівень $BCR/ABL1 \geq 1\%$). Всі зазначені пацієнти отримували другу лінію терапії нілотинібом в дозі 800 мг на добу. Особливістю групи учасників ліквідації наслідків аварії був менший термін попереднього лікування іматинібом та короткий термін спостереження на терапії другої лінії порівняно з жителями радіаційно забруднених територій та пацієнтами з групи порівняння (табл. 2).

Аналіз результатів застосування нілотинібу як терапії 2-ї лінії у пацієнтів, резистентних до терапії іматинібом, показав, що ефективність зміни ІТК у пацієнтів, що зазнали дії іонізуючого випромінювання, була такою ж, як і в групі порівняння. Через 12 міс. терапії нілотинібом редукцію пухлинного клону до рівня $BCR/ABL1 \leq 1\%$ (ПЦВ) було зареєстровано у 1 з 5 (20%) пацієнтів-УЛНА, 5 з 7 (71,4%) пацієнтів – жителів РЗТ та у 62 з 133 (46,6%) пацієнтів без радіаційного анамнезу, проте ця різниця не підтвердилася результатами статистичного аналізу ($p = 0,442$). В групі УЛНА переважали пацієнти, у яких рівень експресії гена $BCR/ABL1$ перевищував 10% і за критеріями ELNet 2020 щодо ефективності другої лінії терапії ІТК їх класифікували як первинно резистентних (60% проти 28,6% у групі 2 та 36,8% – у групі без радіаційного анамнезу). Не було виявлено статистично значущих розбіжностей між групами пацієнтів, які зазнали впливу радіаційного випромінювання та пацієнтів без радіаційного анамнезу в глибині редукції пухлинно-

sisted of 133 CML patients with no history of radiation exposure, and a level of tumor clone reduction on the previous imatinib therapy not deeper than CCyR ($BCR/ABL1 \geq 1\%$). All of these patients have received the second-line nilotinib therapy at a dose of 800 mg per day. A shorter period of the previous imatinib treatment and a shorter period of observation on the second-line therapy were the features of ChNPP ACUW group compared with the residents of radiologically contaminated areas and patients from the comparison group (Table 2).

Evaluation of the results of nilotinib administration as a second-line therapy in imatinib-resistant patients showed that the efficacy of TKI switch in subjects exposed to ionizing radiation was the same as in the control group. After the 12 months of nilotinib therapy the reduction of tumor clone to $BCR/ABL1 \leq 1\%$ (CCyR) was reported in 1 of 5 (20%) patients participated in the ACUW, 5 of 7 (71.4%) patients living in radiologically contaminated territories, and in 62 of 133 (46.6%) of patients with no history of radiation exposure. This difference however was not confirmed by the statistical treatment ($p = 0.442$). Patients with $BCR/ABL1$ gene expression exceeding 10% were prevalent in the ACUW group and were considered as primary resistant according to the ELNet 2020 criteria for the effectiveness of second-line TKI therapy (60% vs. 28.6% in the group 2 and vs. 36.8% in the group with no history of radiation exposure). No statistically significant differences were found between the groups of patients exposed

Таблиця 2

Загальна характеристика пацієнтів з ХМЛ, резистентних до терапії іматинібом, які зазнали впливу радіаційного випромінювання та пацієнтів без радіаційного анамнезу

Table 2

General characteristics of CML patients with resistance to imatinib therapy who were exposed to ionizing radiation and patients with no history of radiation exposure

Показник Parametr	Група/Group 1 (n = 5)	Група/Group 2 (n = 7)	Група/Group 3 (n=133)	p
Тривалість попереднього лікування іматинібом, медіана (min–max), міс. Term of previous imatinib medication, median value (min–max), months	23,6 (5,8–40,8)	57,6 (26,5–78,0)	35,1 (2,0–120,0)	0,0264
Краща відповідь на іматиніб / the best response to imatinib administration: немає ПЦВ / no CCyR, n (%) ПЦВ / CCyR, n (%)	5 (100) 0 (0)	3 (42,9) 4 (57,1)	96 (72,1) 36 (27,9)	0,084
Вид резистентності / type of resistance: первинна / primary вторинна / secondary	5 (100) 0 (0)	6 (85,7) 1 (14,3)	110 (82,1) 24 (17,9)	0,568
Відсоток Ph+ метафаз до початку терапії нілотинібом, медіана (min–max), % Percent of Ph+ metaphases before nilotinib administration, median value (min–max), %	45,0 (20,0–100,0)	95,0 (15,0–100,0)	100,0 (0–100,0)	0,318
Тривалість спостереження на терапії 2-ї лінії, медіана (min–max), міс. Term of survey on the second–line therapy, median value (min–max), months	20,0 (12,0–84,0)	62,0 (12,0–104,0)	43,0 (3,0–106,0)	0,075

Примітки. Група 1 – пацієнти з ХМЛ, УЛНА; група 2 – пацієнти з ХМЛ, жителі радіоактивно забруднених територій (РЗТ) та евакуйовані; група 3 – пацієнти з ХМЛ без радіаційного анамнезу

* – статистично значущі розбіжності

Notes. Group 1 – CML patients, ACUW; group 2 – CML patients, inhabitants of contaminated territories and evacuees; group 3 – CML patients, no radiation exposure

* – statistically significant difference

го клону через 12 міс. терапії нілотинібом, частоті втрат ПЦВ, прогресії і летальних випадків, хоча спостерігався тренд до більш несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів-учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Для досліджуваних груп пацієнтів не було розраховано довгострокові показники EFS, PFS та OS у зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів, які зазнали дії іонізуючого випромінювання та були переведені на другу лінію терапії ІТК, а також коротким терміном спостереження, особливо в групі УЛНА.

Отримані результати свідчать про те, що пацієнти, які зазнали дії іонізуючого випромінювання в результаті аварії на ЧАЕС, не відрізнялись особливостями маніфестації ХМЛ, а також класичними генетичними маркерами в дебюті захворювання, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу. Однак, редукція пухлинного клону на терапії іматинібом була значуще менш ефективною у пацієнтів, які зазнали дії іонізуючого випромінювання, порівняно з пацієнтами, які не мали радіаційного анамнезу. У пацієнтів, які мали в анамнезі радіаційне опромінення, визначалася первинна резистентність до терапії іматинібом, а у випадках редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ і глибше, відповідь була нестабільною. Пацієнти-учасники ліквідації наслідків аварії та пацієнти, які прожи-

to radiation and patients with no history of radiation exposure in the depth of the tumor clone reduction after 12 months of nilotinib therapy, incidence of CCyR loss, progression and death, although there was a trend towards some more unfavorable disease of the in the patients involved in the ChNPP ACUW. The long-term EFS, PFS, and OS rates were not calculated for the study groups due to a small number of patients exposed to ionizing radiation and switched to the second line of TKI therapy, as well as the short follow-up, especially in the ACUW group.

The study results indicate that there was no difference in CML manifestations as well as in classical genetic markers at the disease onset is subjects exposed to ionizing radiation as a result of the ChNPP accident compared with the patients with no history of radiation exposure. Reduction of the tumor clone on imatinib therapy was however significantly less effective in patients with history of radiation exposure than in not irradiated patients. Primary resistance to imatinib therapy was determined in patients with the history of radiation exposure while in cases of the tumor clone reduction to CCyR and deeper the response was unstable. The ACUW patients and subjects living in the radiologically contaminated territo-

вали на радіаційно забруднених територіях, отримали різне радіаційне навантаження в дозовому діапазоні та в різних режимах опромінення (дискретне або пролонговане). Можливо, цей факт обумовив різний прояв резистентності до таргетної терапії. Беручи до уваги, що радіаційний фактор так або інакше сприяє появі геномної нестабільності [9], можна припустити, що збільшення частоти первинної та вторинної резистентності в групах спостереження безпосередньо пов'язане з попередньою дестабілізацією генома під впливом іонізуючого випромінювання. Показано, що наявність радіаційного опромінення в анамнезі навіть за багато років до дебюту ХМЛ, є несприятливим середовищним фактором, який обумовлює розвиток резистентності до терапії іматинібом.

Отримані результати свідчать про доцільність застосування нілотинібу в першій лінії терапії або іншого інгібітора тирозинкіназ з вищою, ніж іматиніб, інгібуючою активністю і більш широким спектром інгібування, у пацієнтів, які зазнали дії іонізуючого випромінювання.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти, які зазнали впливу радіаційного випромінювання, не відрізнялись особливостями маніфестації ХМЛ, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу, проте для них визначалася низька ефективність до терапії іматинібом.
2. У групі учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС статистично значуще переважали випадки розвитку первинної резистентності, порівняно з групою жителів радіаційно забруднених територій і групою порівняння.
3. Виявлено статистично значуще підвищення частоти втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом у пацієнтів, які були евакуйовані або проживали на радіаційно контамінованих територіях, порівняно з пацієнтами без радіаційного анамнезу. Визначено асоціативний зв'язок між впливом радіаційного фактора і вірогідністю втрати досягнутої повної цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом у цій групі пацієнтів.
4. Наявність радіаційного опромінення в анамнезі навіть за багато років до дебюту ХМЛ, є несприятливим середовищним фактором, який обумовлює розвиток резистентності до терапії іматинібом.
5. Ефективність зміни інгібітору тирозинкіназ у випадках розвитку резистентності до іматинібу у пацієнтів, які зазнали дії іонізуючого випромінювання, була такою ж, як і в групі порівняння.

ries have received a different radiation exposure in the dose range and in different irradiation regimes (discrete or prolonged). This fact possibly was a key for the different manifestations of resistance to the targeted therapy. Given that radiation factor in one way or another contributes to the genomic instability [9] it can be assumed that the increased incidence of primary and secondary resistance in study groups was directly related to the previous destabilization of genome under the influence of ionizing radiation. It is shown that radiation exposure in the history even many years before the CML onset is an unfavorable exogenous factor that induces the development of resistance to imatinib therapy.

The obtained results indicate that administration of nilotinib or another tyrosine kinase inhibitor with higher than imatinib inhibitory activity and broader spectrum of inhibition is reasonable as a first-line therapy in the patients exposed to ionizing radiation.

CONCLUSIONS

1. There was no difference in CML manifestations in the patients exposed to ionizing radiation compared with the subjects with no history of radiation exposure. Low efficacy of the imatinib therapy was however found in them.
2. Cases of primary resistance development were statistically significantly prevalent in the group of the ChNPP accident clean-up workers in comparison with the group of residents of radiologically contaminated territories and the comparison group.
3. There was a statistically significant increase in the incidence of loss of complete cytogenetic response to imatinib therapy in the patients evacuated or living in radiologically contaminated territories compared with the cases with no history of radiation exposure. An association was found between the radiation exposure and likelihood of loss of complete cytogenetic response to imatinib therapy in this group of patients.
4. Radiation exposure in the history even many years before the onset of CML is an unfavorable exogenous factor resulting in the development of resistance to imatinib therapy.
5. Efficacy of tyrosine kinase inhibitor switch in case of imatinib resistance in the patients exposed to ionizing radiation was the same as in the comparison group.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вплив радіаційних та нерадіаційних факторів довкілля на стан системи кровотворення дітей / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, В. В. Станкевич та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2016. Вип. 21. С. 191–203.
2. Бебешко ВГ, Бруслова КМ, Цветкова НМ, Пушкарьова ТІ, Гончар ЛО, Дмитренко ІВ. Вплив оточуючого середовища на стан гемопоєзу, розвиток і перебіг гострих лейкемій у дітей після аварії на ЧАЕС. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4(6). С. 110–118.
3. Гематологічні ефекти в ранньому та віддаленому періодах після аварії на Чорнобильській АЕС / ВГ Бебешко, ІС Дягіль, СВ Клименко та ін. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешко, Д. А. Базики. Київ : ДІА, 2007. С. 327–356.
4. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among chornobyl cleanup workers / L. B. Zablotska, D. Bazyka, J. H. Lubin et al. *Environ. Health Perspect*. 2013. Vol. 121, no. 1. P. 59–65. doi: 10.1289/ehp.1204996.
5. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukemia with stereotyped B-cell receptors in a Ukrainian cohort / N. Bilous, R. Bomben, M. Dal Bo et al. *Leuk. Lymphoma*. 2010. Vol. 51, no. 5. P. 822–838. doi: 10.3109/10428191003646002
6. Radiation and myeloproliferative disease / V. Bebesko, I. Dyagil, I. Dmytrenko et al. Health effects of the Chornobyl accident – a quarter of century aftermath / ed. by A. Serduk, V. Bebesko, D. Bazyka, S. Yamashita, editors. Kyiv : DIA, 2011. Chapter 5.3. P. 128–139.
7. Прогноз перебігу гострих лімфобластних лейкемій чорнобильського походження у дітей України залежно від причин перерв при проведенні стандартної хімотерапії / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, Н. М. Цветкова та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019. Вип. 24. С. 335–347. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-335-349.
8. Molecular genetic markers of the individual response to therapy in patients with oncohematological diseases associated with ionizing radiation exposure / J. M. Minchenko, I. S. Dyagil, I. V. Dmytrenko et al. In: International conference Health effects of the Chornobyl accident – 30 years aftermath. 2016 April 18–19, Kyiv, Ukraine. Kyiv, 2016. P. 105.
9. Пілінська МА, Дибський СС, Шеметун ОВ. Цитогенетичні ефекти. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986–2011 / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешко, Д. А. Базики. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. С. 248–269.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Дягіль Ірина Сергіївна, доктор медичних наук, завідувачка відділення радіаційної онкогематології та трансплантології стовбурових клітин відділу гема-

REFERENCES

1. Bebesko VG, Bruslova KM, Stankevych WV, Tsvietkova NM, Lyashenko LO, Galkina SG, et al. Effect of radiation and non-radiation environmental factors on children hematopoietic system. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2016;21:191-203.
2. Bebesko VG, Bruslova KM, Tsvetkova NM, Pushkaryeva TI, Dmytrenko IV. The influence of the environmental environment on the state of hemopoiesis and the development and course of acute leukemia in children after the Chernobyl catastrophe. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2019;4(6):110-118. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.06.110>.
3. Bebesko VG, Dyagil IS, Klymenko SV, Minchenko JM, Bilyi DO, Kryachok IA, et al. [Hematologic effects of early and late period after the Chernobyl accident]. In: Vozianov OF, Bebesko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chornobyl Nuclear Power Plant accident]. Kyiv: DIA; 2007. p. 327-356. Ukrainian.
4. Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, Gudzenko N, Little MP, Hatch M, et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among chornobyl cleanup workers. *Environ Health Perspect*. 2013 Jan;121(1):59-65. doi: 10.1289/ehp.1204996.
5. Bilous N, Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Laurenti L, et al. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukemia with stereotyped B-cell receptors in a Ukrainian cohort. *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):822-838. doi: 10.3109/10428191003646002.
6. Bebesko V, Dyagil I, Dmytrenko I, Sholoiko V, Fedorenko V, Misharina Zh, et al. Radiation and myeloproliferative disease. In: Serduk A, Bebesko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chornobyl accident – a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA, 2011. Chapter 5.3. p. 128-139.
7. Bebesko VG, Bruslova KM, Tsvetkova NM, Lyashenko LO, Pushkariova TI, Gonchar LO, et al. Prognosis of the course of Chornobyl-originated acute lymphoblastic leukemia in children in Ukraine depending on the reason of standard chemotherapy interruption. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2019;24:335-347. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-335-349.
8. Minchenko JM, Dyagil IS, Dmytrenko IV, Fedorenko VG, Shlyakhtychenko TY, Dmytrenko OO, et al. Molecular genetic markers of the individual response to therapy in patients with oncohematological diseases associated with ionizing radiation exposure. In: International conference Health effects of the Chornobyl accident – 30 years aftermath; 2016 April 18–19; Kyiv, Ukraine. Kyiv: Ukraine; 2016. p. 105.
9. Pilińska MA, Dybski SS, Shemetun OV. [Cytogenetic effects]. In: Serdyuk AM, Bebesko VG, Bazyka DA, editors. [Health consequences of the Chornobyl catastrophe: 1986–2011]. Ternopil: TDMU, 2011. p. 248-269. Ukrainian.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Iryna S. Dyagil, Doctor of Medical Science, Head of the Unit of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, Department of Hematology and Transplan-

тології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Дмитренко Ірина Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ.

Шолойко Валентина Василівна, науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантології стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Федоренко Віра Григорівна, молодший науковий співробітник лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Шляхтиченко Тетяна Юріївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ.

Петруша Олександр Олегович, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантології стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Мартіна Зоя Володимирівна, кандидат медичних наук, завідувач відділенням радіаційної гематології клініки ННЦРМ, м. Київ

Товстоган Анжела Олександрівна, лікар-гематолог відділення радіаційної гематології клініки ННЦРМ, м. Київ

Сілаєв Юрій Олегович, лікар-гематолог відділення радіаційної гематології клініки ННЦРМ, м. Київ

Ступакова Зінаїда Володимирівна, лікар-гематолог відділення радіаційної гематології клініки ННЦРМ, м. Київ

Мінченко Жанна Миколаївна, доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

tology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Iryna V. Dmytrenko, Candidate of Medical Sciences, senior researcher of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Valentyna V. Sholoyko, Research Specialist of the Unit of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Vira G. Fedorenko, researcher of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tetiana Y. Shlyakhtychenko, Candidate of Medical Sciences, researcher of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Oleksandr O. Petrusha, Candidate of Medical Sciences, Research of the Unit of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Zoya V. Martina, Candidate of Medical Sciences, Head of Radiation Hematology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Anzhela O. Tovstohan, Hematologist of Radiation Hematology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Yurii O. Silaiev, Hematologist of Radiation Hematology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Zinaida V. Stupakova, Hematologist of Radiation Hematology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Zhanna M. Minchenko, Doctor of Biological Science, professor, Head of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 15.07.2020

Received: 15.07.2020