

РОЛЬ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В ГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

Дулатов А.Ю., Аманкулова А.А., Макимбетов Э.К.

Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей являются самыми распространенными видами рака среди детей. Они составляют 30% от всех злокачественных опухолей детского возраста. Повсеместно в мире отмечается рост опухолей у детей, в том числе лейкозов. Хотя детский рак является ведущей причиной детской смертности в развитых странах мира, доказательств относительно его этиологии недостаточно. Целью данного обзора явилась оценка связи между некоторыми химическими канцерогенами и острым лейкозом у детей по данным литературы. Этиология опухолей у детей и факторы риска изучены недостаточно. Выявление факторов риска развития детского лейкоза (например, экологических, генетических, инфекционных) является важным шагом в снижении общего бремени заболевания. В целом бензол и ионизирующее излучение – это два вида воздействия на окружающую среду, которые тесно связаны с развитием детского ОМЛ или ОЛЛ. Так, воздействие красок и пигментов на отца или мать показало наиболее устойчивые положительные связи и повышение относительного риска как для ОЛЛ, так и для ОМЛ. Однако идентификация других факторов экологического риска, связанных с лейкозом, затруднена по определенным причинам.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, пестициды, канцерогены, относительный риск, заболеваемость, фактор риска.

THE ROLE OF CHEMICAL AGENTS IN THE GENESIS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

Dulatov A.Yu., Amankulova A.A., Makimbetov E.K.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML) in children are the most common types of cancer among children. They account for 30% of all childhood cancers. Everywhere in the world, there is an increase in tumors in children, including leukemia. Although childhood cancer is the leading cause of childhood mortality in the developed world, there is insufficient evidence about its etiology. The purpose of this review was to evaluate the relationship between certain chemical carcinogens and acute leukemia in children according to the literature. The etiology of tumors in children and risk factors has not been sufficiently studied. Identifying risk factors for childhood leukemia (for example, environmental, genetic, infectious) is an important step in reducing the overall burden of the disease. In general, benzene and ionizing radiation are two types of environmental impacts that are closely related to the development of childhood AML or ALL. Thus, exposure to paints and pigments on the father or mother showed the most stable positive associations and increased relative risk, for both ALL and AML. However, identification of other environmental risk factors associated with leukemia is difficult for certain reasons.

Keywords: children, acute leukemia, pesticides, carcinogens, relative risk, morbidity, risk factor.

Острый лимфобластный и острый миелобластный лейкозы у детей (ОЛЛ и ОМЛ) являются самыми распространенными видами рака среди детей. Они составляют 30% от всех злокачественных опухолей детского возраста. Повсеместно в мире отмечается рост опухолей у детей, в том числе лейкозов. Детские острые лейкозы – это рак крови и костного мозга, который при отсутствии лечения однозначно приводит к летальному исходу. Ежегодно в мире регистрируют около 200 тысяч впервые выявленных случаев рака, среди которых лейкозы составляют одну треть. Несмотря на то что в большинстве экономически развитых странах мира смертность от злокачественных новообразований находится на ведущих позициях (второе место после несчастных случаев), этиология опухолей у детей изучена

недостаточно. Возможные факторы риска для острых лейкозов включают следующее: воздействие рентгеновских лучей на родителей до рождения ребенка, воздействие радиации, лечение химиотерапией в прошлом (вторые опухоли), наличие определенных генетических нарушений, таких как синдром Дауна, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Блума, анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия, синдром Ли-Фраумени. Конституциональное несоответствие в виде дефицита репарации (мутации в определенных генах, которые останавливают ДНК от самовосстановления) приводит к росту раковых заболеваний в раннем возрасте [1].

Цель обзора – изучить воздействие химикатов в качестве возможного этиологического фактора риска развития острых лейкозов у детей по данным литературы.

Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и иных, где ключевыми словами поиска явились «острый лимфобластный лейкоз», «дети», «факторы риска», «этиология», «химикаты», «пестициды», «относительный риск», «заболеваемость». Поиск охватывал исследования зарубежных авторов за последние 30 лет.

Химикаты. Химические агенты, наиболее часто ассоциируемые с детским лейкозом, – это углеводороды и пестициды. Pelkonen O. и иные (2001 г.) изучали связь между детской лейкемией и непосредственным воздействием этих химических веществ (например, использование пестицидов в домашних условиях) [2]. Также в Калифорнии было изучено вторичное воздействие химикатов (например, при стирке одежды родителей, надетой в профессиональной обстановке, где используются углеводороды) [3].

Углеводороды – это органические соединения, состоящие в основном из атомов углерода и водорода. Примеры углеводородных соединений включают бензин и трихлорэтилен (пятновыводитель). Углеводороды содержатся во многих бытовых и промышленных продуктах, включая средства для удаления краски и разбавители, а также растворители, которые используются для растворения других химических веществ.

Наиболее часто используемым углеводородом является бензол – широко распространенное химическое вещество, применяемое в производстве красок и пластмасс, а также в качестве компонента в моторных топливах и клеях для обоев [4]. Он также образуется при неполном сгорании ископаемых видов топлива (например, нефтепродуктов, угля). Бензол – известный человеческий канцероген. Он имеет сильную положительную связь между экспозицией и реакцией на лейкемию, особенно на ОМЛ, при диапазоне экспозиций, не намного превышающем нынешний правовой стандарт для работников, рекомендованный Национальным институтом США по охране труда и гигиене труда [5].

Janitz A.E. и иные (2017 г.) провели исследование методом случай-контроль о влиянии бензола в Оклахоме (США). Оно включало случаи, диагностированные с острым лейкозом в

период с 1997 по 2012 гг. (n=307), и контроль (здоровые дети), сопоставленный на свидетельствах о рождении (n=1013). Авторы не наблюдали никаких различий в воздействии бензола в целом на пациентов и детей из группы контроля. Однако при стратификации по годам рождения случаи, родившиеся с 2005 по 2010 гг., имели в 3 раза более высокие нескорректированные шансы повышенного воздействия по сравнению с контролем, родившимся в этот же период времени (относительный риск (ОР) = 3,53, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,35, 9,27). Кроме того, оценки для детей с ОМЛ были сильнее, чем для детей с ОЛЛ, хотя и не были статистически значимыми. Авторы заключили, что, хотя они не наблюдали связи между бензолом и детским лейкозом в целом, эти результаты показывают, что острый лейкоз связан с повышенным воздействием бензола на матерей, которые родили в более поздние сроки наблюдения, и дети с ОМЛ могут испытывать повышенное воздействие бензола при рождении [6].

В исследовании Jiang W.C. et al. (2016 г.) оценены 71 случай ОЛЛ (средний возраст детей в основной группе составил $6,08 \pm 3,6$ года) и 142 здоровых лиц в качестве контроля (средний возраст $5,91 \pm 3,5$ года). Результаты показали, что проживание в доме, который был окрашен в течение последних 10 лет (ОР=4,39, 95% ДИ: 1,87–10,31), воздействие химических веществ на мать во время беременности (ОР=11,78, 95% ДИ: 1,65–83,88), воздействие дизельного топлива или бензина на отца (ОР=8,15, 95% ДИ: 2,68–24,83), воздействие вредной краски на отца (ОР=7,77, 95% ДИ: 1,52–39,67) и сжигание мусора рядом с местом жительства ребенка (ОР=6,08, 95% ДИ: 1,17–31,66) были связаны с повышенным риском ОЛЛ. Положительные показатели обнаружения только метаболитов бензола были достоверно выше в случаях (40/44), чем в контроле (81/111) ($\chi^2=5,92$, $p=0,021$). Медианные концентрации формальдегида и бензола в этих случаях были достоверно выше, чем в контроле ($p<0,001$). Авторы заключают, что различные химические факторы окружающей среды, такие как воздействие бензола, повышают риск возникновения ОЛЛ, и необходимы дальнейшие исследования для изучения их специфической роли [7].

Была предложена причинно-следственная связь между загрязнением наружного воздуха и детской лейкемией, однако в некоторых более ранних исследованиях имеются методологические недостатки. Насколько нам известно, ни в одном систематическом обзоре не были обобщены самые последние опубликованные данные, и ни в одном анализе не рассматривалась связь между дозой и ответной реакцией. Поэтому Filippini T. и иные (2015 г) исследовали степень влияния загрязнения наружного воздуха, особенно связанного с дорожным движением, на риск развития лейкемии у детей. Авторы изучили все случай-контрольные и когортные исследования, в которых анализировался риск развития лейкемии у детей в связи с воздействием автомобильного движения и связанных с ним загрязняющих

веществ, основываясь либо на различных показателях, связанных с движением (количество транспортных средств на ближайших дорогах, плотность дорог и расстояние от основных дорог), либо на измеренных или смоделированных уровнях загрязнителей воздуха, таких как бензол, диоксид азота, 1,3-бутадиен и твердые частицы. Авторы провели метаанализ всех приемлемых исследований, включая девять исследований, опубликованных с момента последнего систематического обзора. Они обнаружили 29 исследований, которые могут быть включены в него. В ходе анализа «доза – реакция» была обнаружена незначительная связь между риском заболевания и показателями дорожного движения вблизи места жительства ребенка для большей части диапазона воздействия, с указанием возможного превышения риска только на самых высоких уровнях загрязнения. Напротив, воздействие бензола положительно и приблизительно линейно ассоциировалось с риском развития детского лейкоза, особенно ОМЛ, у детей в возрасте до 6 лет и при оценке воздействия на момент постановки диагноза. Воздействие диоксида азота показало незначительную связь с риском лейкоза, за исключением самых высоких уровней [8].

Исследование, проведенное ранее в США (Reynolds et al., 2003 г), показало, что дети, живущие в районах с высоким уровнем канцерогенных опасных загрязнителей воздуха, подвержены повышенному риску развития лейкемии (ОР=1,3; 95% ДИ 1,13–1,6) [9]. Эти канцерогенные агенты включали бензол, перхлорэтилен и трихлорэтилен. Это исследование имело ряд ограничений (в частности, экстраполяция групповых уровней воздействия на отдельных лиц и исключение внутренних источников канцерогенов (например, табачного дыма) в качестве потенциальных спутников оценок воздействия).

Исследования у взрослых предполагают определенную роль специфических агентов окружающей среды, но мало что известно о каком-либо эффекте от воздействия во время беременности токсичных веществ, содержащихся в окружающем воздухе. В исследовании методом случай-контроль Неск J.E. и иные (2014 г) выявили 69 случаев ОЛЛ и 46 случаев ОМЛ из записей Калифорнийского регистра рака детей младше 6 лет и 19 209 случаев контроля из записей рождений в пределах 2 км (1,3 мили) (ОЛЛ) и 6 км (3,8 мили) (ОМЛ) по данным станции мониторинга токсичности воздуха в период с 1990 по 2007 гг. Информация о воздействии токсичных веществ в воздухе была взята с воздушных мониторов. Риск был повышен при воздействии полициклических ароматических углеводородов (ОР=1,16, 95% ДИ 1,04–1,29), мышьяка (ОР=1,33, 95% ДИ 1,02–1,73), бензола (ОР=1,50, 95% ДИ 1,08–2,09) и трех других токсических веществ, связанных со сжиганием топлива. Риск ОМЛ был повышен при воздействии хлороформа (ОР=1,30, 95% ДИ 1,00–1,69), бензола (1,75, 95% ДИ 1,04–2,93) и двух других токсических веществ, связанных с автотранспортом. В течение первого года жизни ребенка воздействие бутадиена, орто-ксилола и толуола увеличивало

риск развития ОМЛ, а воздействие селена увеличивало риск возникновения ОЛЛ. Бензол является установленной причиной лейкоза у взрослых; это исследование подтверждает, что присутствие этого и других химических веществ в окружающей среде во время беременности и в раннем возрасте может также увеличить риск развития лейкоза у детей [10].

Пестициды. Данные свидетельствуют о том, что раннее воздействие пестицидов в домашних условиях может быть связано с детской лейкемией, однако данные из стран Латинской Америки ограничены. Hyland C. et al. (2018 г) изучили, имели ли место случаи самостоятельного использования пестицидов матерями в домашних условиях и применения пестицидов поблизости – до и после рождения ребенка, а также связь с ОЛЛ в Коста-Рике (2001–2003 гг.). Случаи заболевания (n=251) были диагностированы в период с 1995 по 2000 гг. Контрольная группа (n=577) была взята из Национального регистра рождений. Авторы выявили, что использование инсектицидов матерями в домашних условиях за год до беременности, во время беременности и во время грудного вскармливания способствовало повышению шансов развития ОЛЛ среди мальчиков (ОР=1,63 (95% ДИ: 1,05–2,53), 1,75 (1,13–2,73) и ОР=1,75 (1,12–2,73) соответственно). Информация от матерей о применении пестицидов на фермах или на предприятиях вблизи дома во время беременности и в любой период времени также была связана с повышением риска развития ОЛЛ. Это исследование в Коста-Рике подчеркивает необходимость повышения образования населения для сведения к минимуму воздействия пестицидов внутри и вокруг дома, особенно во время беременности и кормления грудью [11].

Многие исследования показали связь между воздействием пестицидов и детской лейкемией. Однако большинство этих исследований ограничено использованием неспецифической информации о воздействии пестицидов, небольшим числом подвергшихся воздействию детей и потенциальным искажением воспоминаний. Некоторые исследования показывают, что подвергшиеся воздействию пестицидов эмбрионы и дети имеют более высокой риск развития рака по сравнению со взрослыми. Это позволяет предположить, что новорожденные и дети могут быть особенно чувствительны к канцерогенному воздействию пестицидов. Большинство детей подвергаются воздействию пестицидов в домашних условиях, на лужайках и в саду. Другие источники воздействия могут включать местное сельскохозяйственное применение, загрязненную пищу, род деятельности родителей и продукты для домашних животных [12].

Имеется много эпидемиологических исследований, где изучалась связь профессионального или бытового воздействия пестицидов на родителей или детей с повышенным риском развития детского рака [13–15]. Было показано, что частое

профессиональное воздействие или использование пестицидов в домашних условиях было связано с развитием у детей лейкемии. В некоторых исследованиях (Menegaux F. et al., 2006) сообщалось о повышенном риске у матерей, которые часто подвергались пренатальному воздействию пестицидов, инсектицидов и фунгицидов в саду во время беременности (OR = 2,5; 95% ДИ, 1,0–6,2) [16].

Воздействие пестицидов было предложено использовать в качестве фактора риска развития лейкоза у детей, но окончательные данные об этой связи и конкретных пестицидах, участвующих в ней, до сих пор не ясны. Malagoli С. И иные (2016 г.) провели популяционное исследование методом случай-контроль в сообществе Северной Италии, чтобы оценить возможную связь между пассивным воздействием сельскохозяйственных пестицидов и риском возникновения острого детского лейкоза. Они оценили пассивное воздействие пестицидов в 111 случаях детского лейкоза и в 444 случаях сочетанного контроля, определив плотность и тип сельскохозяйственного землепользования в радиусе 100 м вокруг домов, где проживали дети. Мы сосредоточили свое внимание на четырех типах сельскохозяйственных культур – пахотных, фруктовых, виноградных и овощных, при возделывании которых используются специфические пестициды, которые могут спровоцировать развитие лейкемии у детей. Использование этих пестицидов было подтверждено в рамках настоящего исследования. Авторы рассчитали коэффициенты вероятности (OR) заболевания и их 95% ДИ в зависимости от типа и плотности посевов вокруг домов, где проживали дети, а также с учетом загрязнения от дорожного движения и воздействия магнитного поля высоковольтной линии электропередачи. Риск развития лейкоза у детей не повышался по отношению ни к одному из видов сельскохозяйственных культур, за исключением пахотных культур, характеризующихся применением 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиацетиловая кислота), МСРА (метилхлорфеноксиацетиловая кислота), глифосата, дикамбы, триазина и циперметрина. Очень немногие дети (n=11), проживающие вблизи пахотных культур, имели повышенный риск развития детского лейкоза (OR=2,04, 95% ДИ 0,50–8,35), и максимальным он был среди детей младше 5 лет. Исследователи отметили, что, несмотря на нулевую ассоциацию с большинством видов сельскохозяйственных культур и статистическую неточность оценок, повышенный риск лейкоза среди детей, проживающих вблизи пахотных культур, указывает на необходимость дальнейшего изучения вовлеченности в этиологию заболевания пассивного воздействия гербицидов и пиретроидов, хотя такое воздействие вряд ли будет играть роль в подавляющем большинстве случаев [17].

Эпидемиологические исследования показали, что род деятельности родителей, использование пестицидов, факторы окружающей среды и генетический полиморфизм вовлечены в этиологию острого лейкоза у детей. В общей сложности для оценки наличия

генетических полиморфизмов были отобраны 116 случаев детских острых лейкозов и 162 контрольных образца. Были исследованы род деятельности родителей, воздействие пестицидов и другие потенциальные детерминанты. Повышенный риск развития острых лейкозов был связан с использованием матерью инсектицидов/родентицидов во время беременности (ОР=1,87; 95% ДИ 1,04–3,33), проживанием ближе 100 м от обработанных пестицидами полей (ОР = 3,21; 95% ДИ, 1,37–7,53) и с профессией отца в качестве дорожного надзирателя / полицейского (ОР=4,02; 95% ДИ, 1,63–9,87). Были обнаружены ассоциации между острым лейкозом и генетическим полиморфизмом CYP2D6*4 для гомозиготных аллелей (мутантный тип / мутантный тип: ОР = 6,39; 95% ДИ 1,17–34,66). В заключение авторы отмечают, что, несмотря на небольшой размер выборки, воздействие пестицидов на мать во время беременности, служба отца в качестве инспектора дорожного движения / полицейского и полиморфизм CYP2D6*4 могут играть определенную роль в этиологии острых лейкозов у детей [18].

Роль, которую пестициды в домашних условиях могут играть в этиологии детского лейкоза, остается предметом споров. Недавние исследования часто приводили к противоречивым выводам. Поэтому целью исследований Van Maele-Fabry G. и иных (2018 г.) явилось обновление предыдущего систематического обзора о связи между воздействием пестицидов в жилых/домашних условиях и детской лейкемией, а также изучение потенциальных источников гетерогенности, которые ранее не оценивались [19]. Систематический поиск исследований, опубликованных на английском языке в период с января 2009 г. по июнь 2018 г., был проведен в MEDLINE и по справочному списку идентифицированных публикаций и по цитатам из Web of Science. Оценки риска были взяты методом случай-контроль из 15 исследований, опубликованных в период с 1987 по 2018 гг. Качество публикаций оценивалось с помощью модифицированной версии контрольного перечня Даунса и Блэка. Для расчета суммарных коэффициентов шансов (СКШ) использовалась модель метаанализа со случайным эффектом, а отдельные анализы проводились для конкретно для ОМЛ, ОМЛ и неуточненного лейкоза. Была осуществлена стратификация по критическому периоду воздействия, местоположению воздействия, категории пестицидов-биоцидов, возрасту ребенка на момент постановки диагноза, качеству исследования, конкретным экспозициям, типу обработанного вредителя и географическому местоположению. Статистически значимая связь между воздействием пестицидов в жилых помещениях и детской лейкемией была выявлена при объединении всех исследований (СКШ=1,57; 95% ДИ: 1,27–1,95) без признаков предвзятости публикаций. Статистически значимые повышенные риски наблюдались для всех типов лейкозов, особенно для внутриутробного воздействия инсектицидов независимо от возраста на момент постановки

диагноза. Статистическая значимость была также достигнута для высококачественных исследований, касающихся обработки домашних животных, профессиональной обработки химикатами при борьбе с вредителями и использования репеллентов от насекомых. Наиболее высокие повышенные риски наблюдались при ОМЛ у детей в возрасте 2 лет и менее. Таким образом, была подтверждена положительная связь между воздействием пестицидов в домашних условиях и детской лейкемией. Эти результаты подтверждают исследования Glass D.C. и иных (2012 г.), которые еще больше обосновывают необходимость ограничения использования домашних пестицидов в сельском хозяйстве [20].

Выводы. Обзор литературы показал, что ОЛЛ и ОМЛ являются наиболее распространенными злокачественными опухолями у детей, составляя 30% в структуре заболеваемости. Несмотря на многочисленные достижения в лечении детского лейкоза, причинные факторы ОЛЛ и ОМЛ остаются неясными. Выявление факторов риска развития детского лейкоза (например, экологических, генетических, инфекционных) является важным шагом в снижении общего бремени заболевания. Химические агенты имеют четкую связь с возникновением лейкозов. При этом большое значение отводится профессиональным вредностям со стороны родителей. Работа на производстве с ароматическими углеводородами, влияние пестицидов или гербицидов, проживание на загрязненной территории во многих исследованиях показали достоверную связь с повышением риска развития острых лейкозов у детей.

Список литературы

1. Margolin J.F., Steuber C.P., Poplack D.G. Acute lymphocytic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology (Pizzo P.A., Poplack D.G., eds). Philadelphia: JB Lippincott, 2001. P.489–544.
2. Pelkonen O., Terron A., Hernandez A.F., Menendez P., Bennekou S.H.; EFSA WG EPI1 and its other members. Chemical exposure and infant leukaemia: development of an adverse outcome pathway (AOP) for aetiology and risk assessment research. Arch Toxicol. 2017. vol. 91. no. 8. P. 2763-2780.
3. Metayer C., Scelo G., Kang A.Y., Gunier R.B., Reinier K., Lea S., Chang J.S., Selvin S., Kirsch J., Crouse V., Does M., Quinlan P., Hammond S.K. A task-based assessment of parental occupational exposure to organic solvents and other compounds and the risk of childhood leukemia in California. Environ Res. 2016. vol. 151. P.174-183. DOI: 10.1016/j.envres.2016.06.047.

4. Reid A., Glass D.C., Bailey H.D., Milne E., Armstrong B.K., Alvaro F., Fritschi L. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control*. 2011. vol. 22. no. 11. P.1575-85. DOI: 10.1007/s10552-011-9834-4.
5. Rinsky R.A. Leukemia in benzene workers. *Am. J. Ind. Med.* 1981. vol. 2. P.217–245.
6. Janitz A.E., Campbell J.E., Magzamen S., et al. Benzene and childhood acute leukemia in Oklahoma. *Environ Res.* 2017. vol. 158. P.167-173.
7. Jiang W.C., Wu S.Y., Ke Y.B. Association of exposure to environmental chemicals with risk of childhood acute lymphocytic leukemia. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2016. vol. 6. no. 50 (10). P.893-899.
8. Filippini T., Heck J.E., Malagoli C., Del Giovane C., Vinceti M. A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J. Environ Sci. Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2015. vol. 33. no. 1. P.36-66. DOI: 10.1080/10590501.2015.1002999.
9. Reynolds P., Behren J.V., Gunier R.B., Goldberg D.E., Hertz A., Smith D.F. Childhood cancer incidence rates and hazardous air pollutants in California: an exploratory analysis. *Environ Health Perspect.* 2003. vol. 111. P.663–668.
10. Heck J.E., Park A.S., Qiu J., Cockburn M., Ritz B. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int. J. Hyg Environ Health.* 2014. vol. 217. no. 6. P.662-8. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.12.003.
11. Hyland C., Gunier R.B., Metayer C., et al. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Int. J. Cancer.* 2018. vol. 15. no.143 (6). P.1295-1304.
12. Gunier R.B., Kang A., Hammond S.K., Reinier K., Lea C.S., Chang J.S., Does M., Scelo G., Kirsch J., Crouse V., Cooper R., Quinlan P., Metayer C. A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res.* 2017. vol. 156. P.57-62. DOI: 10.1016/j.envres.2017.03.001.
13. Schüz J., Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res.* 2016. vol. 47. no 8. P.607-614. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.11.017.
14. Bailey H.D., Infante-Rivard C., Metayer C., Clavel J., Lightfoot T., Kaatsch P., Roman E., Magnani C., Spector L.G., Th Petridou E., Milne E., Dockerty J.D., Miligi L., Armstrong B.K., Rudant J., Fritschi L., Simpson J., Zhang L., Rondelli R., Baka M., Orsi L., Moschovi M., Kang A.Y., Schüz J. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int. J. Cancer.* 2015. vol. 1. no.137 (11). P.2644-63. DOI: 10.1002/ijc.29631.
15. Bailey H.D., Fritschi L., Infante-Rivard C., Glass D.C., Miligi L., Dockerty J.D., Lightfoot T., Clavel J., Roman E., Spector L.G., Kaatsch P., Metayer C., Magnani C., Milne E., Polychronopoulou S., Simpson J., Rudant J., Sidi V., Rondelli R., Orsi L., Kang A.Y., Petridou

- E., Schüz J. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int. J. Cancer*. 2014. Vol.1 no.135 (9). P.2157-72. DOI: 10.1002/ijc.28854.
16. Menegaux F., Baruchel A., Bertrand Y., Lescoeur B., Leverger G., Nelken B., Sommelet D., Hémon D., and Clavel J. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med*. 2006. vol. 63. P.131–134.
 17. Carlotta Malagoli, Sofia Costanzini, Julia E. Heck, Marcella Malavolti, Gianfranco De Girolamo, Paola Oleari, Giovanni Palazzi, Sergio Teggi, Marco Vinceti. Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *Int. J. Hyg. Environ Health*. 2016. vol. 219. no. 8. P.742-748.
 18. Ferri G.M., Guastadisegno C.M., Intranuovo G., Cavone D., Birtolo F. Maternal Exposure to Pesticides, Paternal Occupation in the Army/Police Force, and CYP2D6*4 Polymorphism in the Etiology of Childhood Acute Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018. vol. 40. no. 4. P.207-214.
 19. Van Maele-Fabry G., Gamet-Payrastre L. Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int. J. Hyg. Environ Health*. 2019. vol. 222. no.1. P.49-67.
 20. Glass D.C., Reid A., Bailey H.D., Milne E., Fritschi L. Risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia following parental occupational exposure to pesticides. *Occup. Environ Med*. 2012. vol. 69. No.11. P.846-849. DOI: 10.1136/oemed-2011-100250.