

УДК 616-018.2-007.17-02:616-053.2

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, О. Я. Боярська, Л. О. Ляшенко, Н. М. Цветкова,
Л. О. Гончар, Т. О. Черниш, І. В. Трихліб, В. Д. Письменний, Ж. С. Ярошенко, В. В. Василенко

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

ЕНДОКРИННА РЕГУЛЯЦІЯ ЕРИТРОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОПОЕЗУ В ДІТЕЙ, ЯКІ ЖИВУТЬ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета: вивчення зв'язку між рівнями тиреотропного гормону гіпофізу, вільного тироксину, кортизолу в сироватці крові та кортизолу в сечі і показниками еритроцитарної ланки гемопоезу у дітей препубертатного, пубертатного та післяпубертатного віку, які живуть на радіоактивно забруднених територіях після аварії на ЧАЕС, для оцінки функціонального стану щитоподібної залози.

Матеріали і методи. Обстежено 203 дитини віком від 3 до 18 років, які проживають в найбільш забруднених радіонуклідами регіонах Київської, Житомирської та Чернігівської областей України після аварії на Чорнобильській АЕС. У дітей враховували скарги на осалгії, артралгії, швидку втому, переломи кісток в анамнезі, кісткові стигми дизембріогенезу, ступінь гіпермобільного синдрому, вид соматичної патології. Вивчали показники периферичної крові, біохімічні параметри сироватки крові: рівень загального білка, лужної фосфатази, холестерину, креатиніну. Визначали рівень вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), кортизолу в сироватці крові та кортизолу в добовій сечі і дози опромінення дітей.

Результати. Дози опромінення дітей коливались від $(0,35 \pm 0,09)$ мЗв до $(0,54 \pm 0,12)$ мЗв. Не було різниці між показниками еритроцитарної ланки гемопозу залежно від доз опромінення. При рівнях ТТГ в сироватці крові до 1,0 мкМЕ/мл у дітей не встановлено кореляційного зв'язку з вмістом кортизолу; при рівнях ТТГ 1,0 мкМЕ/мл – 3,0 мкМЕ/мл коефіцієнт кореляції дорівнював $r = 0,31$; при рівнях ТТГ вищих за 3,0 мкМЕ/мл зв'язок становив $r = 0,61$, що може свідчити про компенсаторну роль кори надниркових залоз у дітей групи ризику розвитку з тиреоїдної патології. У дітей з ІІ ступенем гіпермобільності суглобів спостерігається більша частота аномалій зубощелепної системи ($\chi^2 = 6,9$), деформацій нижніх кінцівок ($\chi^2 = 6,9$) та карієсу зубів ($\chi^2 = 4,3$), ($p < 0,05$). Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (вищий за 3,0 мкМЕ/мл) і недорозвинутою щелепою у дітей ($r = 0,62$), що свідчить про вплив тиреоїдної патології на розвиток зубощелепного апарату. Рівень ТТГ, який знаходився на верхній межі референтних значень, може сприяти зменшенню числа еритроцитів в крові, підвищенню середнього об'єму та вмісту гемоглобіну в еритроциті, що пов'язано з початковими проявами порушення функціонального стану тиреоїдної системи.

Висновки. Наявність змін в ендокринній регуляції гемопоезу впливає на стан сполучної тканини, стромального мікрооточення кісткового мозку дітей і, відповідно, еритроцитарну ланку кровотворення, що може відігравати роль у розвитку та перебігу онкогематологічної патології.

Ключові слова: діти, аварія на ЧАЕС, еритроцитарна ланка гемопозу, ТТГ, кортизол, гіпермобільність суглобів.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 374–389. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-374-389

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: katerina142@ukr.net

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, O. Y. Boyarska, L.O. Lyashenko, N. M. Tsvyetskova,
L. O. Gonchar, T. O. Chernysh, I. V. Trychlib, V. D. Pismennyi, Z. S. Yaroshenko, V. V. Vasylenko

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

ENDOCRINE REGULATION OF ERYTHROID LINEAGE OF HEMATOPOIESIS IN CHILDREN LIVING UNDER A LOW-DOSE RADIATION EXPOSURE AFTER THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

Objective. Elucidation of relationship between the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free serum thyroxine, serum and urine cortisol and parameters of erythroid lineage of hematopoiesis to estimate the thyroid function in children of prepubertal, pubertal, and postpubertal age permanently residing under a low-dose radiation exposure to determine the premorbid state of thyroid function.

Materials and methods. Children aged 3 to 18 years old ($n = 203$) living in the most intensively radionuclide-contaminated regions of Kyiv, Zhytomyr and Chornihiv oblasts of Ukraine after the Chernobyl NPP accident were enrolled. Complaints of ossalgia, arthralgia, fatigue, bone fractures in the history, bone dysembryogenetic stigmata, hypermobility syndrome degree, and types of somatic diseases were taken into account. Peripheral blood count parameters, biochemical indices of blood serum were studied, namely the levels of total protein, cholesterol, creatinine and alkaline phosphatase activity. Levels of the free thyroxine, pituitary TSH, serum and daily urine cortisol, and doses of radiation exposure were determined.

Results. The radiation dose values in children ranged from (0.35 ± 0.09) mSv to (0.54 ± 0.12) mSv. There was no difference between the parameters of erythroid lineage of hematopoiesis depending on radiation dose. At the levels of serum TSH up to $1.0 \mu\text{IU/ml}$ no correlation was found with cortisol levels; at TSH levels of $1.0\text{--}3.0 \mu\text{IU/ml}$ the correlation coefficient was $r = 0.31$; at TSH levels higher than $3.0 \mu\text{IU/ml}$ the correlation coefficient was $r = 0.61$ probably indicating a compensatory role of adrenal cortex in children at risk of thyroid disease development. In children with joint hypermobility grade II there was a higher incidence of dentofacial anomalies ($\chi^2 = 6.9$), deformities of lower extremities ($\chi^2 = 6.9$), and dental caries ($\chi^2 = 4.3$) ($p < 0.05$). There was a direct correlation between the serum TSH level (over $3 \mu\text{IU/ml}$) and micrognathia (brachygnathia) ($r = 0.62$) indicating the impact of thyroid disease on dentofacial development. The TSH at a level of upper limit of the reference range values may contribute to a decreased RBC count in peripheral blood, increased average volume and hemoglobin content in erythrocyte being associated with the initial manifestations of thyroid dysfunction.

Conclusions. Abnormal endocrine regulation of hematopoiesis affects the connective tissue, stromal microenvironment of bone marrow, and accordingly the erythroid branch of hematopoiesis in children, which may be relevant in the development and course of oncohematological diseases.

Key words: children, ChNPP accident, low-dose radiation exposure, erythroid lineage of hematopoiesis, TSH, cortisol, joint hypermobility.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:374-389. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-374-389

ВСТУП

Механізми регуляції системи кровотворення тісно пов'язані зі стромальними елементами мікрооточення, морфофункціональною структурою кісткової тканини та ендокринною системою. Однак, робіт, які б динамічно віддзеркалювали процеси диференціювання кістковомозкових клітин-попередників еритроцитарної ланки гемопоезу при різній гематологічній патології та порушеннях гормональної регуляції, вкрай мало. Наявні в науковій літературі дані

INTRODUCTION

Mechanisms of regulation of hematopoietic system are closely related to the stromal elements of microenvironment, morphofunctional structure of bone tissue and endocrine system. However, there are very few works that would dynamically reflect the processes of differentiation of bone marrow progenitor cells of erythroid lineage of hematopoiesis in a range of hematological diseases and disorders of hormonal regulation. The growing

✉ Katerina M. Bruslova, e-mail: katerina142@ukr.net

свідчать про дію гормонів і гормоноподібних молекул на процеси диференціації гемопоетичних стовбурих клітин різних ланок гемопоезу [1]. Найбільш вивчена роль гормонів щитоподібної залози і глюкокортикоїдів як в розвитку цілого ряду гематологічних захворювань, так і механізмах процесів остеоутворення.

Нині встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові та індексом маси тіла ($r = 0,47, p < 0,001$) у хлопчиків і дівчат у препубертатному періоді з ожирінням, чого не спостерігалось у них в період статевого дозрівання [2]. Нещодавно було зареєстровано підвищення рівня ТТГ у дівчат з передчасною статевою зрілістю та ожирінням, у яких вміст ТТГ в сироватці крові позитивно корелював з віком, зростом та масою їхнього тіла. Це може свідчити про те, що стан здоров'я дітей у пубертатному періоді залежить від функції щитоподібної залози [3].

Стоматологи показали, що ранні зміни зубощелепної системи у вигляді неправильного прикусу, затримки прорізування зубів [4], гіоплазії емалі та відкритого переднього прикусу виявляються у дітей з нерозпізнаним гіпотиреозом. Водночас у дітей з гіпертиреозом спостерігається раннє прорізування зубів, верхньощелепний і нижньощелепний остеопороз, що свідчить про участь щитоподібної залози у дозріванні зубів, починаючи з раннього періоду життя [5]. Було також встановлено прямий зв'язок між гіпотиреозом та періодонтитом у дітей [6].

Окремі роботи свідчать про анемічні стани, які розвиваються при дисфункції щитоподібної залози. Так, у 40,9 % пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і маніфестним гіпотиреозом, а також у 57,1 % із субклінічним гіпертиреозом та вираженим гіпертиреозом формуються анемії [7]. Хоча при гіпотиреозі розвивається нормоцитарна або макроцитарна анемія, тоді як у пацієнтів з гіпертиреозом – мікроцитарна [8]. Отримані дані свідчать про те, що зміни в еритроцитарній ланці гемопоезу у таких хворих, можуть бути індуковані порушенням функції щитоподібної залози, котрі потребують своєчасної корекції.

Відомо, що кортизол є глюкокортикоїдним гормоном стресу, який виробляється наднирковими залозами і регулюється системою гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози [9]. Показано, що вживання глюкокортикоїдів часто супроводжується зниженням маси та щільності кісток і призводить до їх переломів. В останні роки показано, що індукція гена протеїну Dkk-1 (Dickkopf-related protein 1) в остео-

amount of literature data indicates the effect of hormones and hormone-like molecules on the processes of differentiation of hematopoietic stem cells of different hematopoietic branches [1]. Role of thyroid hormones and glucocorticoids in the development of a number of hematological diseases and mechanisms of bone formation is the most studied.

Currently a moderate positive correlation was found between the serum TSH level and body mass index ($r = 0.47, p < 0.001$) in obese boys and girls in prepubertal period, which was not otherwise observed in them during puberty [2]. An increase in TSH levels recently was reported in obese girls with premature puberty in whom the serum TSH levels positively correlated with age, height, and body weight. This may indicate that the health status of children during puberty depends on thyroid function [3].

Studies in dentistry have shown that early dentofacial abnormalities in the form of malocclusion, delayed eruption of teeth [4], enamel hypoplasia, and open anterior occlusion are found in children with unrecognized hypothyroidism. At the same time the early eruption of teeth, both with maxillary and mandibular osteoporosis are observed in children with hyperthyroidism, which indicates the thyroid involvement in maturation of teeth since an early age [5]. There has also been established a direct link between the hypothyroidism and periodontitis in children [6].

Some studies indicate the anemic conditions that develop in thyroid dysfunction. Specifically the 40.9 % of patients with subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism, as well as 57.1 % with subclinical hyperthyroidism and severe hyperthyroidism develop anemia [7]. However whereas normocytic or macrocytic anemia develops in hypothyroidism the microcytic one occurs by comparison in hyperthyroid patients [8]. The data obtained indicate that the disorders in erythroid lineage of hematopoiesis in such patients may be induced by thyroid dysfunction, which requires a timely correction.

It is known that cortisol is a glucocorticoid stress hormone produced by adrenals and regulated through the hypothalamic-pituitary-adrenal system [9]. It has been shown that administration of glucocorticoid medication is often followed by the decrease in bone mass and density, and predisposition to fractures. In recent years the induction of Dkk-1 (Dickkopf-related protein 1) gene in

генних клітинах є патогномонічним механізмом розвитку остеопорозу, індукованого глюкокортикоїдами [10].

Описано вплив кортизолу на вивільнення еритроцитів із кісткового мозку та прояви еритроцитозу при інтенсивних фізичних навантаженнях [11]. Відомо, що еритроцити забезпечують киснем клітини та тканини організму. Глюкокортикоїдна сигналізація необхідна для розвитку еритроцитів, зокрема при «стрес-еритропоезі» *in vivo*. Крім того, рецептор гормону щитоподібної залози ($TR\alpha$) також стимулює еритропоез [12].

У літературі мало інформації щодо процесів функціонування системи гемопоєзу в дітей з гіпофункцією надниркових залоз. Хоча, нами було встановлено, що у 28,9 % дітей в ініціальний період гострої лейкемії рівень кортизолу нижчий за нормативний і це супроводжується більшою вірогідністю розвитку рецидиву захворювання та коротшою виживаністю, порівняно з хворими з нормативним вмістом гормону [13].

Робіт, присвячених взаємозв'язку ТТГ та кортизолу у людей з різною патологією, вкрай мало. Дослідження функції щитоподібної залози у пацієнтів із синдромом Кушинга показали, що ТТГ пригнічується при ендогенній гіперкортизолемії [14]. Відмічено, що підвищення рівня ТТГ відіграє захисну роль щодо кісткової маси, а збільшення рівня кортизолу сприяє втраті кісткової маси, особливо у літніх людей [15]. Крім того, нами встановлено, що чим вищий рівень цього гормону в сироватці крові, тим імовірніше наявність у дитини гіпермобільності суглобів (ГМС) за рахунок початкових проявів гіпофункції щитоподібної залози, незважаючи на те, що рівні гормону знаходяться на верхній межі референтних значень [16].

Таким чином, наведені дані літератури свідчать, що гормони щитоподібної залози та кортизол працюють на системному рівні організму, зокрема впливають на розвиток анемії і зменшення кісткової маси, які відіграють важливу роль у стані клітин-попередників гемопоєзу та кістковомозкового кровотворення. Однак нині відсутні дані щодо змін, які виникають у дітей залежно від вікової періодизації при різних рівнях гормонів, котрі знаходяться навіть в межах референтних значень, та еритроцитарній ланці гемопоєзу ще до появи клініко-гематологічних проявів анемії.

МЕТА

Враховуючи вищенаведене, метою дослідження було вивчення зв'язку між рівнями ТТГ, вільного тироксину, кортизолу в сироватці крові та кортизолу в сечі

osteogenic cells has been shown to be a pathognomonic mechanism for the development of glucocorticoid-induced osteoporosis [10].

The effect of cortisol on release of erythrocytes from bone marrow and the manifestations of erythrocytosis during an intense exercise have been described [11]. It is known that erythrocytes provide oxygen to cells and tissues of the body. Glucocorticoid signaling is necessary for the genesis of erythrocytes, in particular under the «stress erythropoiesis» *in vivo*. In addition, the erythropoiesis is stimulated by the thyroid hormone receptors ($TR\alpha$) [12].

There are a scant data in the literature on hematopoietic system function in children with adrenal hypofunction. Although we have found that in the initial period of acute leukemia in children the cortisol level is lower than normal in 28.9 % of cases being accompanied by a higher probability of recurrence and shorter survival vs. patients with normal hormone levels [13].

There are very few studies on the relationship between TSH and cortisol in people with various diseases. Studies of thyroid function in patients with Cushing's syndrome have shown that the TSH is inhibited in endogenous hypercortisolemia [14]. It has been noted that an increase in TSH levels plays a protective role for the bone mass, and an increase in cortisol levels contributes to bone loss, especially in the elderly [15]. In addition, we have found that the higher level of this hormone is in the serum the more likely there is a joint hypermobility in the child due to initial manifestations of hypothyroidism, despite the hormone levels are at the upper limit of reference values [16].

Thus, the represented literature data suggests that thyroid hormones and cortisol act at the systemic level impacting in particular the development of anemia and bone loss that play a key role in the state of hematopoietic progenitor cells and bone marrow hematopoiesis. However, currently there are no data on changes that occur in children depending on age periodization at the different levels of hormones, which are even within the reference values, and abnormalities in erythroid lineage of hematopoiesis before the clinical and hematological manifestations of anemia emerge.

OBJECTIVE

Given the above, the study objective was to elucidate a relationship between the levels of TSH, free serum thyroxine, serum and urine cortisol and

і показниками еритроцитарної ланки гемопоезу у дітей препубертатного, пубертатного та післяпубертатного віку, які живуть на радіоактивно забруднених територіях після аварії на ЧАЕС, для оцінки функціонального стану щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 203 дитини віком від 3 до 18 років, які проживають в найбільш забруднених радіонуклідами регіонах Київської, Житомирської та Чернігівської областей України. Залежно від вікової періодизації було сформовано три групи спостереження : діти препубертатного (до 9 років), пубертатного (15 років) та післяпубертатного віку (старші за 15 років) (табл. 1).

Дітей обстежували з 2018 року по теперішній час. Вік дітей представлений на час обстеження. Діти були мешканцями радіоактивно забруднених територій після аварії на ЧАЕС і розрахунок доз для них проводився за весь термін їх постійного проживання.

Дози опромінення дітей розраховували згідно з матеріалами збірки «Ретроспективно-прогнозні дози опромінення населення та загальнодозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії» [17]. Крім того, проведено оперативний моніторинг на час обстеження та визначення річної дози внутрішнього опромінення відповідно до методичних рекомендацій «Моніторинг доз внутрішнього опромінення населення на пізньому етапі аварії на ЧАЕС з використанням лічильників випромінювання людини» (ННЦРМ НАМН України. Київ, 2010) .

Мінімальна доза складала (0,35 ± 0,0,09) мЗв, максимальна – 0,54 ± 0,0,12) мЗв, середня – (0,46 ± 0,06) мЗв.

У дітей враховували скарги на осалгії, артралгії, швидку втому, переломи кісток в анамнезі, кісткові

parameters of erythroid lineage of hematopoiesis in children of prepubertal, pubertal, and postpubertal age permanently residing under a low-dose radiation exposure to determine the premorbid state of thyroid function.

MATERIALS AND METHODS

Children aged 3 to 18 years old (n = 203) living in the most intensively radionuclide-contaminated regions of Kyiv, Zhytomyr and Chornihiv oblasts of Ukraine were examined. Three groups of observation were formed depending on the age periodization, namely children of prepubertal (up to 9 years), pubertal (15 years) and postpubertal age (over 15 years) (Table 1).

The children were examined since 2018 to the present. The age of children is presented at the time of survey. The children were residents of radiologically contaminated areas after the Chernobyl accident and the calculation of doses for them was carried out for the entire period of their permanent residence.

Radiation doses in children were calculated according to the materials of the collection «Retrospective-predicted radiation doses of population and general dosimetric certification in 1997 of settlements of Ukraine that were radioactively contaminated as a result of the Chernobyl accident» [17]. Among other things, operational monitoring was performed at the time of examination and determination of the annual internal radiation doses was conducted in accordance with the guidelines «Monitoring of internal radiation doses at the late stage of the Chernobyl accident using human radiation meters» (NSCRM NAMS of Ukraine. Kyiv, 2010).

The minimum dose was (0.35 ± 0.09) mSv, the maximum – (0.54 ± 0.12) mSv, the average – (0.46 ± 0.06) mSv.

Complaints of ossalgia, arthralgia, easy fatigability, bone fractures in the history, bone dysembryogenetic

Таблиця 1
Розподіл дітей за віковою періодизацією і місцем проживання

Table 1
Distribution of children by age period and place of residence

Групи дітей за віковою періодизацією Groups by age periodization	Назви областей / Oblast		
	Київська / Kyiv	Житомирська / Zhytomyr	Чернігівська / Chornihiv
До 9 років / up to 9 years old (n = 37)	14	12	11
До 15 років / up to 15 years old (n = 77)	41	23	13
Старші за 15 років / older than 15 years old (n = 89)	40	27	22
Всього/ Total (n = 203)	95 (46,8 %)	62 (30,5 %)	46 (22,7 %)

стигми дизембріогенезу (деформацію груднини більшу за 2 см (воронкоподібна, килеподібна), аномалії зубошелепної системи (аномалії зубних рядів, аномалії прикусу), викривлення нижніх кінцівок (X-вальгусна деформація та O-варусна деформація), а також ступінь гіпермобільного синдрому (I ступінь – 4 бали, II ступінь – 5–9 балів). Наявність ГМС оцінювали за критеріями Бейтона, а саме:

- пасивне розгинання п'ястно-фалангового суглоба 5-го пальця понад 90°;
- пасивне згинання 1-го пальця у бік передпліччя (при згинанні у променево-зап'ястному суглобі);
- перерозгинання в ліктьовому суглобі більше 10°;
- перерозгинання в колінному суглобі більше 10°;
- нахил тулуба вперед з торканням долонями підлоги при фіксованих колінних суглобах [11].

Брали до уваги вид соматичної патології у дітей, а саме: наявність хронічних осередків інфекції, карієсу зубів, алергічних реакцій.

Вивчали зміни в гемограмах та діагностували лейкомоїдні реакції: лімфоцитарного (число лімфоцитів > 3,5 Г/л), моноцитарного (число моноцитів > 0,6 Г/л) та еозинофільного (число еозинофілів > 0,8 Г/л) типів. За лейкоцитоз приймали число лейкоцитів понад 10,0 Г/л, лейкопенію – при кількості лейкоцитів нижче за 4,0 Г/л.

Досліджували біохімічні показники сироватки крові: рівень загального білка, лужної фосфатази (ЛФ), холестерину, креатиніну, заліза та феритину в сироватці крові. Визначали рівень вільного тироксину (FT4), ТТГ в сироватці крові, кортизолу в сироватці крові натще і добовій сечі.

Показники гемограми досліджували на автоматичному гемоаналізаторі MicroCC-18 (США). Елементи гемопоезу підраховували в світловому мікроскопі (збільшення × 1000) після забарвлення препаратів за Романовським-Гімзою. Параметри сироватки крові досліджували на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Германія). Рівень кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (FT4) вивчали за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: коефіцієнтів кореляції Спірмена та Ст'юдента, χ^2 – критерія Пірсона, методу інтервального оцінювання (mio) (<https://www.psychol-ok.ru/statistics/>)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Матеріали викладено з урахуванням доз опромінення дітей, віку, рівнів гормонів та ступеня ГМС, який характеризує прояви дисплазії сполучної тканини, в

stigmata (funnel-shaped, wedge-shaped sternum deformation >2 cm), dentofacial anomalies (abnormal dentition, occlusion abnormalities), bent lower limbs (X-type valgus deformity and O-type varus deformity), as well as the hypermobility syndrome grade (grade I – 4 points, grade II – 5–9 points) were registered and taken into consideration. Joint hypermobility was evaluated by the criteria of Beyton, namely:

- passive extension of the metacarpophalangeal joint of the 5th finger over 90°;
- passive bending of the 1st finger towards forearm (when bending at the radial-carpal joint);
- overextension in the elbow joint more than 10°;
- overextension in the knee joint more than 10°;
- trunk flexion forward with the palms touching the floor with fixed knee joints [11].

The types of somatic diseases were taken into account, namely the presence of chronic foci of infection, dental caries, and allergic reactions.

Changes in hemograms were studied and leukemoid reactions were diagnosed, namely the lymphocytic (lymphocyte count > 3.5 G/l), monocytic (monocyte count > 0.6 G/l), and eosinophilic (eosinophil count > 0.8 G/l) types. Leukocyte count over 10.0 G/l was considered as leukocytosis and below 4.0 G/l as leukopenia.

Serum biochemical parameters were studied i.e. levels of total protein, cholesterol, creatinine, iron, ferritin and alkaline phosphatase (LF) activity. Free serum thyroxine (FT4), serum TSH, fasting serum cortisol and daily urine excretion of cortisol were assayed.

Parameters of hemogram were received on the automatic hemoanalyzer MicroCC-18 (USA). Elements of hematopoiesis were counted in a light microscope (× 1000 magnification) after the smear staining by Romanovsky-Gimza. Serum parameters were examined on the biochemical analyzer Humostar-600 (Germany). Levels of cortisol, TSH, and FT4 were measured by the radioimmunoassay method (RIA-Kits).

Statistical processing of the obtained data was performed using the correlation analysis: Spearman and Student correlation coefficients, Pearson's χ^2 -test, interval-valued estimates (IVE). The MS Excel package was applied.

RESULTS AND DISCUSSION

Data are presented taking into account the radiation doses, age, hormone levels and joint hypermobility (JHM) grade, which characterizes the manifesta-

Таблиця 2

Розподіл дітей за віковою періодизацією та ступенем ГМС

Table 2

Distribution of children by age periodization and JHM grade

Групи дітей за віковою періодизацією Groups by age periodization	Група порівняння Comparison group	Ступінь ГМС у дітей / JHM grade	
		I	II
До 9 років / up to 9 years old (n = 37)	17	14	6
До 15 років / up to 15 years old (n = 77)	25	32	20
Старші за 15 років / older than 15 years old (n = 89)	40	34	15
Всього/ Total (n = 203)	82	80	41

тому числі структури колагену кісток та стромально-го мікрооточення.

Із ГМС I та II ступенів була 121 дитина. До групи порівняння увійшло 82 дитини без ГМС. Середній вік дітей практично не розрізнявся. Найменше число дітей було віком до 9 років (18,2 %) (табл. 2). Розподіл дітей до 15 років та старших за 15 років був майже рівномірний і складав відповідно 38,0 % та 43,8 %.

Дози опромінення дітей із трьох областей практично не розрізнялись. Не було встановлено різниці цього показника між дітьми обох груп спостереження залежно від наявності ГМС і місця проживання (табл. 3).

Нами були проаналізовані рівні кортизолу в добовій сечі та сироватці крові натще у дітей, а також вміст FT4 та ТТГ в сироватці крові. У вибірці не було жодної дитини з рівнями ТТГ вищими за референтні величини та клінічними проявами тиреоїдної патології (табл. 4). Середні значення кортизолу в сечі та сироватці крові у дітей знаходились в межах нормативних значень, хоча у осіб групи порівняння вони були достовірно нижчими. Рівні ТТГ у дітей з II ст. ГМС були дещо вищими, порівняно з іншими ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ у сироватці крові (в градаціях до 3,0 мкМЕ/мл та вищий за 3,0 мкМЕ/мл) і віком дітей (між препубер-

tions of connective tissue dysplasia, including bone collagen structure and stromal microenvironment.

There were 121 children with JHM grade I and II. The comparison group (n = 82) included no JHM cases. The average age of children was almost of no difference. The lowest number of children was up to 9 years old (18.2 %) (Table 2). The distribution of children up to 15 and over 15 years old was almost uniform, namely 38.0 % and 43.8 % respectively.

The radiation doses in children from the three oblasts were of no difference. There was no difference in this parameter between children in both observation groups depending on JHM presence and place of residence (Table 3).

We have assayed and analyzed the content of cortisol in daily urine and serum levels of fasting cortisol, FT4, and TSH. There were no children in the sample with elevated TSH levels above the reference values and no cases of clinical manifestations of thyroid disease (Table 4). The mean values of cortisol in urine and serum were within the normative values, although in the comparison group they were significantly lower. TSH levels in children with grade II JHM were somewhat higher than in other ($p < 0.05$). There was a direct correlation between the serum TSH level (in gradations of up to 3,0 μ IU/ml and above 3,0 μ IU/ml) and

Таблиця 3

Дози опромінення дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (M \pm m)

Table 3

Radiation doses in children from Kyiv, Zhytomyr and Chornihiv oblasts of Ukraine (M \pm m)

Назва області Oblast	Дози опромінення дітей, мЗв / Radiation dose, mSv	
	Діти з ГМС / Children with JHM	Група порівняння / Comparison group
Київська / Kyiv (n = 95)	0,39 \pm 0,11	0,35 \pm 0,09
Житомирська / Zhytomyr (n = 62)	0,48 \pm 0,13	0,46 \pm 0,11
Чернігівська / Chornihiv (n = 46)	0,53 \pm 0,11	0,54 \pm 0,12
Середні дози опромінення, мЗв / Average radiation doses, mSv	0,47 \pm 0,08	0,45 \pm 0,05

Таблиця 4

Рівні ТТГ, FT₄ та кортизолу в сироватці крові у дітей (M ± m)

Table 4

Serum content of TSH, FT₄ and cortisol (M ± m)

Показники Parameters	Група порівняння (n = 82) Comparison group (n = 82)	Ступінь ГМС у дітей / JHM grade	
		I (n = 80)	II (n = 41)
Кортизол в сечі, мкг/добу // cortisol in daily urine, µg/day	53,2 ± 5,6*,**	92,9 ± 8,3**	71,9 ± 4,3
Кортизол в сироватці крові, нмоль/л // serum cortisol, nmol/l	268,2 ± 10,7*,**	310,2 ± 12,8	309,1 ± 10,5
ТТГ в сироватці мкМЕ/мл // serum TSH, µIU/ml	1,83 ± 0,13**	1,74 ± 0,15**	2,48 ± 0,11
FT ₄ в сироватці, пмоль/л // Serum FT ₄ , pmol/l	15,71 ± 0,42	14,8 ± 0,7	14,46 ± 0,83

Примітки. * – різниця порівняно з I ст. ГМС (p < 0,05); ** – різниця порівняно з II ст. ГМС (p < 0,05).
Notes. * – difference vs. grade I JHM (p < 0.05); ** – difference vs. grade II JHM (p < 0.05).

татним та пубертатним і післяпубертатним) (r = 0,46). Тобто, чим старша дитина, тим вищим був у неї рівень ТТГ в сироватці крові, незважаючи на те, що цей рівень знаходився в межах референтних значень.

Незважаючи на відсутність різниці середніх значень визначених гормонів, індивідуальні рівні виявили у дітей достовірні відхилення від нормативних (табл. 5). Діти зі зниженими та підвищеними рівнями гормонів були в усіх групах, тоді як кількість дітей з рівнями ТТГ в сироватці крові вищими за 3,0 мкМЕ/мл була вірогідно вищою серед обстежених з II ст. ГМС (p < 0,05). Слід зазначити, що число дітей з визначеним рівнем кортизолу як в сироватці крові, так і сечі, вірогідно не розрізнялось.

Нами був встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (в градаціях до 3,0 мкМЕ/мл та вищий за 3,0 мкМЕ/мл) і рівнем кортизолу в сироватці крові (r = 0,61) і ступенем ГМС (r = 0,49). Треба відмітити, що при рівнях ТТГ в сироватці крові дітей від 1,0 мкМЕ/мл до 3,0 мкМЕ/мл

age of children (between the prepubertal, pubertal, and postpubertal one) (r = 0.46). That is, the older the child, the higher serum TSH level was despite the latter was within reference values.

Despite no difference in the average values of assayed hormones the individual values were significantly variable from the norm (Table 5). The children with low and high hormone levels were in all study groups, while the number of children with serum TSH levels above 3.0 µIU/ml was significantly higher among those with grade II JHM (p < 0.05). It should be noted that the number of children with a definite cortisol level in both serum and urine was of no statistical difference.

We have found a direct correlation between the serum TSH levels (up to 3.0 µIU/ml and above 3.0 µIU/ml) and serum cortisol level (r = 0.61) and the JHM grade (r = 0.49). It should be noted that at the levels of serum TSH from 1.0 µIU/ml to 3.0 µIU/ml the correlation coef-

Таблиця 5

Дози опромінення дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (M ± m)

Table 5

Radiation doses in children from Kyiv, Zhytomyr and Chornihiv oblasts of Ukraine (M ± m)

Групи дітей Study groups	Рівень кортизолу в сечі, мкг/добу Urine cortisol, µg/day			Рівень кортизолу в сироватці крові, нмоль/л Serum cortisol, nmol/l			ТТГ в сироватці крові, мкМЕ/мл Serum TSH, µIU/ml		
	< N	N	> N	< N	N	> N	< 0,4	до/up to 3,0	> 3
	Група порівняння, n = 82 Comparison group (n = 82)	8	68	6	7	69	6	3	74
I ст. ГМС, n = 80 Grade I JHM (n = 80)	8	72	-	6	72	2	2	70	10
II ст. ГМС, n = 41 Grade II JHM (n = 41)	4	37	-	3	36	2	-	36	5

Примітка. * – різниця порівняно з I ст. ГМС та II ст. ГМС (p < 0,05).
Note. * – difference vs. grade I JHM and grade II JHM (p < 0.05).

коефіцієнт кореляції був суттєво нижчим ($r = 0,31$), при значеннях концентрації гормону до $1,0 \text{ мкМЕ/мл}$ кореляційного зв'язку взагалі не було встановлено. Отримані дані можуть свідчити про можливу компенсаторну роль кори надниркових залоз у дітей групи ризику розвитку тиреоїдної патології.

Щодо скарг, то у дітей з ГМС частіше реєструвались осалгії та артралгії ($\chi^2 = 21,6$) і швидка втома ($\chi^2 = 5,6$; $p < 0,05$), ніж у групі порівняння (табл. 6).

Розподіл дітей за видом і кістковими стигмами дизембріогенезу показав більшу частоту аномалій зубощелепної системи ($\chi^2 = 6,9$), деформацій нижніх кінцівок (X- та O-подібні) ($\chi^2 = 6,9$) та карієсу зубів ($\chi^2 = 4,3$; $p < 0,05$) у дітей з II ступенем ГМС порівняно з іншими (табл. 7). Нами відмічений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (в градаціях до $3,0 \text{ мкМЕ/мл}$ та вищий за $3,0 \text{ мкМЕ/мл}$) і недоразвинутою щелепою у дітей ($r = 0,62$). Це також підтверджується матеріалами інших авторів і свідчить про вплив тиреоїдної патології на розвиток зубощелепного апарату [4].

coefficient was significantly lower ($r = 0.31$), and at the hormone values up to $1.0 \text{ }\mu\text{IU/ml}$ there was no correlation established at all. The data obtained may indicate a possible compensatory role of adrenal cortex in children at risk of thyroid disease.

Regarding complaints the ossalgia and arthralgia ($\chi^2 = 21.6$) and easy fatigue ($\chi^2 = 5.6$; $p < 0.05$) were more often registered in children with JHM vs. in comparison group (Table 6).

The distribution of children by type of bone dysembryogenetic stigmata indicated a higher incidence of dentofacial anomalies ($\chi^2 = 6.9$), deformities of lower extremities (X- and O-type), ($\chi^2 = 6.9$) and dental caries ($\chi^2 = 4.3$; $p < 0.05$) in cases of grade II JHM vs. others (Table 7). We have noted a direct correlation between the serum TSH levels (up to $3.0 \text{ }\mu\text{IU/ml}$ and above $3.0 \text{ }\mu\text{IU/ml}$) and micrognathia ($r = 0.62$). This is also confirmed by the data of other authors and indicates the influence of thyroid disease on dentofacial development [4].

Таблиця 6
Розподіл дітей за віковою періодизацією та ступенем ГМС

Table 6
Distribution of children by age periodization and JHM grade

Патологія Disease, complaints	Група порівняння, n = 82 Comparison group (n = 82)	Ступінь ГМС у дітей / JHM grade	
		I, n = 80	II, n = 41
Осалгії, артралгії / ossalgia, arthralgia	18*	31	22
Швидка втома / easy fatigue	16*	27	17
Хронічні інфекції (в ремісії) / chronic infections (in remission)	28	30	15
Алергічні реакції / allergic reactions	11	13	6
Переломи кісток (в анамнезі) / bone fractures (in a history)	5	9	7

Примітка. * – різниця порівняно з II ст. ГМС ($p < 0,05$).
Note. * – difference vs. grade II JHM ($p < 0.05$).

Таблиця 7
Розподіл дітей з ГМС за видом кісткових стигм дизембріогенезу

Table 7
Distribution of children with JHM by type of bone dysembryogenetic stigmata

Показники Parameters	Група порівняння, n = 82 Comparison group (n = 82)	Ступінь ГМС у дітей / JHM grade	
		I, n = 80	II, n = 41
Деформація груднини / sternum distortion	16	23	12
X- та O-деформація нижніх кінцівок / X- and O-type lower limb deformity	16*	21	18
Аномалії зубощелепної системи / Dentofacial abnormalities	21*	20	21
Карієс зубів / teeth caries	23*	33	20
> поодинокий / sporadic	16	27	14
> множинний / generalized	7	6	6

Примітка. * – різниця порівняно з II ст ГМС ($p < 0,05$).
Note. * – difference vs. grade II JHM ($p < 0.05$).

Крім того, встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу в добовій сечі та частотою розвитку карієсу зубів у дітей ($r = 0,53$), що може вказувати на несприятливу дію глюкокортикоїдів на масу та щільність кісток і збільшення вірогідності розвитку проявів остеопорозу, на що було звернено увагу інших авторів [10].

Показники гемограм у дітей суттєво не розрізнялись між собою (табл. 8). Хоча число лімфоцитів у дітей з ГМС було достовірно вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу кількість моноцитів, яка перевищувала нормативні значення у дітей зазначених груп.

Для визначення стану еритроцитарної ланки гемопоезу та особливостей морфометричних показників еритроцитів, ми проаналізували розподіл дітей за індивідуальним числом еритроцитів у периферичній крові, MCV та MCH (табл. 9). Так, кількість обстежених з MCV вищим за 87,0 фл була серед осіб з II ст. ГМС (міо. 1 градація: 0,08–0,04–0,02; 2 градація: 0,25–0,17–0,10), ($p < 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалась стосовно показника MCH. Число дітей з II ст. ГМС було більшим порівняно з групою контролю ($\chi^2 = 4,87$; $p < 0,05$). Кількість еритроцитів залежно від наявності ГМС різниці не мала.

Нами встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (у градаціях до 3,0 мкМЕ/мл та вищий за 3,0 мкМЕ/мл) і числом еритроцитів в крові (у градаціях : до 4,0 Т/л; 4,0 Т/л – 5,0 Т/л, вище за 5,0 Т/л; $r = -0,65$) та прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові та

In addition a direct correlation was found between the level of cortisol in daily urine and incidence of dental caries ($r = 0.53$), which may indicate an adverse effect of glucocorticoids on the bone mass and density both with increased risk of osteoporosis. The mentioned above has drawn the attention of other authors [10].

There was no significant difference in parameters of haemogram (Table 8). Although the WBC count in children with JHM was significantly higher than in the comparison group ($p < 0.05$). The monocyte count exceeding the normative values in children of these groups was noteworthy.

To determine the state of erythroid branch of hematopoiesis and features of RBC morphometric parameters we analyzed the distribution of children by individual RBC count in peripheral blood, MCV and MCH values (Table 9). Thus, the number of subjects with MCV >87 fl was higher among persons with JHM grade II vs. comparison group (IVE 1st gradation: 0.08–0.04–0.02, 2nd gradation: 0.25–0.17–0.10), ($p < 0.05$). A similar situation was observed for the MCH. The number of children with grade II JHM was higher compared with the control group ($\chi^2 = 4.87$; $p < 0.05$). The RBC count was of no difference depending on JHM presence.

We have found an inverse correlation between the serum TSH level (in gradations of up to 3.0 μ IU/ml and above 3.0 μ IU/ml) and the RBC count in the blood (in gradations of up to 4.0 T/l; 4.0 T/l – 5.0 T/l, and above 5.0 T/l; $r = -0.65$), and a direct correlation between the serum TSH level and MCV

Таблиця 8

Показники гемограми у дітей (M \pm m)

Table 8

Haemogram indices (M \pm m)

Показники Indices	Група порівняння, n = 82 Comparison group (n = 82)	Ступінь ГМС / JHM grade	
		I, n = 80	II, n = 41
Гемоглобін, г/л // Hemoglobin, g/l	134,0 \pm 2,3	138,3 \pm 2,1	133,4 \pm 2,2
Еритроцити, Т/л // RBC, T/l	4,70 \pm 0,10	4,64 \pm 0,11	4,70 \pm 0,11
MCH, пг // MCH, pg	28,45 \pm 1,10	28,5 \pm 1,3	28,1 \pm 1,4
MCV, фл. // MCV, fl	81,1 \pm 1,3	81,6 \pm 1,4	84,8 \pm 1,1
Лейкоцити, Г/л // WBC, G/l	6,5 \pm 0,4	6,7 \pm 0,3	6,7 \pm 0,4
Нейтрофіли, Г/л // Neutrophilic granulocytes, G/l	3,1 \pm 0,2	2,85 \pm 0,27	2,74 \pm 0,23
Лімфоцити, Г/л // Lymphocytes, G/l	2,36 \pm 0,12*	2,75 \pm 0,15	2,79 \pm 0,16
Еозинофіли, Г/л // Eosinophil granulocytes, G/l	0,39 \pm 0,06	0,43 \pm 0,04	0,49 \pm 0,07
Моноцити, Г/л // Monocytes, G/l	0,62 \pm 0,03	0,66 \pm 0,06	0,65 \pm 0,03
Тромбоцити, Г/л // Platelets, G/l	229,6 \pm 9,6	235,8 \pm 11,6	242,2 \pm 11,3
ШОЕ, мм/год // ESR, mm/h	6,7 \pm 1,1	5,9 \pm 2,0	5,8 \pm 1,5

Примітка. * – різниця порівняно з наявністю ГМС ($p < 0,05$).

Note. * – difference vs. JHM cases ($p < 0,05$).

Таблиця 9

Розподіл дітей за числом еритроцитів, MCV та MCH еритроцитів крові

Table 9

Distribution of children by RBC count, MCV and MCH values of blood RBC

Групи дітей Groups	Еритроцити, Т/л RBC, T/l			MCV, фл MCV, fl			MCH, пг MCH, pg		
	< 4.0	4.0–5.0	> 5.0	< 80.0	80–87	> 87	< 25	25–30	> 30
Група порівняння, n = 82 Comparison group (n = 82)	3	61	18	24	54	4*	12	62	8*
I ст. ГМС, n = 80 Grade I JHM (n = 80)	3	60	17	26	41	13	0	66	14
II ст. ГМС, n = 41 Grade II JHM (n = 41)	2	31	8	8	26	7	1	29	11

Примітка. * – різниця порівняно з II ст. ГМС ($p < 0,05$).
Note. * – difference vs. grade II JHM ($p < 0.05$).

MCV (до 81,0 фл, 82,0 фл – 86,0 фл, вище за 87,0 фл) ($r = 0,41$) і MHC (в градаціях до 25,0 пг; 25,0 пг – 30,0 пг; вищий за 30,0 пг) ($r = 0,58$).

Отримані дані можуть вказувати на те, що рівень ТТГ вищий за 3,0 мкМЕ/мл може сприяти зменшенню числа еритроцитів та підвищенню їх MCV та MHC. Тобто, у дитини відбуваються негативні зміни в еритроцитарній ланці гемопоезу, які пов'язані з початковими проявами порушення функціонального стану тиреоїдної системи, незважаючи на референтні значення ТТГ, що потребує своєчасної корекції.

Слід зауважити, що концентрація ТТГ в сироватці крові вища за 3,0 мкМЕ/л корелює з віковою періодизацією, що підтверджується встановленим прямим кореляційним зв'язком між рівнем ТТГ та віком дітей. Старші діти (пубертатного та післяпубертатного віку) мали більш виражені зміни в еритроцитарній ланці гемопоезу, порівняно з пацієнтами препубертатного віку ($r = 0,45$).

Аналізуючи індивідуальні значення показників лейкограми, число дітей з лімфоцитозами було більшим серед осіб з ГМС ($p < 0,05$). Привертає увагу число дітей з моноцитозами, яке становило 39,0 % у групі порівняння, 35,0 % – у дітей з I ст. ГМС, 41,4 % – з II ст. ГМС (табл. 10). У попередніх наших роботах було встановлено, що моноцитози характерні для дітей з хронічними інфекціями, підвищеним вмістом сироваткового заліза та феритину. Крім того, моноцити є носіями деяких важких металів, особливо у жителів екологічно забруднених регіонів [18].

Біохімічні показники сироватки крові у дітей знаходились в межах нормативних рівнів і статистично не розрізнялись, за винятком креатиніну, рівень якого був нижчим у осіб з II ст. ГМС порівняно з інши-

value (up to 81 fl, 82 fl – 86 fl, and above 87 fl) ($r = 0.41$) and MHC value (in gradations of up to 25.0 pg, 25.0 pg – 30.0 pg, and over 30.0 pg) ($r = 0.58$).

The data obtained may indicate that the TSH levels above 3.0 μ IU/ml can help to reduce the RBC count and increase their MCV and MHC values. That is the negative changes in erythroid lineage of hematopoiesis occur in the child associated with initial manifestations of thyroid dysfunction despite the reference values of TSH, which requires timely correction.

It should be noted that the serum TSH values above 3.0 μ IU/l correlate with age periodization, which is confirmed by the established direct correlation between the TSH of and age of children. Older children (of pubertal and postpubertal age) had more pronounced changes in erythroid branch of hematopoiesis compared with subjects of prepubertal age ($r = 0.45$).

Analyzing the individual leukogram values it was found that there were more cases of lymphocytosis among children with JHM ($p < 0.05$). The number of children with monocytosis is noteworthy, which was 39.0 % in the comparison group, 35.0 % in children with grade I JHM, and 41.4 % in case of grade II JHM (Table 10). It was found in our previous work that monocytosis is characteristic for the children with chronic infections, elevated serum iron and ferritin content. In addition the monocytes are carriers of some heavy metals, especially in residents of regions of environmental contamination [18].

Serum biochemical parameters were within normative levels with no statistical difference except for creatinine, which was lower in the individuals with grade II JHM compared with others ($p < 0.05$). As

Таблиця 10

Розподіл дітей за кількісними змінами в лейкограмі

Table 10

Distribution of children by leukogram abnormalities

Кількісні зміни в лейкограмі Leukogram quantitative abnormalities	Група порівняння, n = 82 Comparison group (n = 82)		Ступінь ГМС у дітей / JHM grade			
			I, n = 80		II, n = 41	
	Абс. ч. / abs.	%	Абс. ч. / abs.	%	Абс. ч. / abs.	%
Лейкопенія / leucopenia	5	6,1	4	5,0	2	4,9
Лімфоцитоз / lymphocytosis	6*	7,3	14	17,5	8	19,5
Моноцитоз / monocytosis	32	39,0	28	35,0	17	41,4
Еозинофілія / eosinophilia	10	12,1	6	7,5	8	19,5

Примітка. * – різниця порівняно з наявністю ГМС ($p < 0,05$).

Note. * – difference vs. JHM presence ($p < 0.05$).

ми ($p < 0,05$). Як ми вказували раніше, це може свідчити про дефіцит амінокислот гліцину, метіоніну та аргініну, які входять до складу креатину – попередника креатиніну, у дітей з ГМС і сприяти змінам у структурі колагену та, відповідно, кістковій тканині і стромальному мікрооточенні [16]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу в сироватці крові та добовій сечі і АЛТ ($r = 0,62$) та креатиніном у сироватці крові у дітей ($r = 0,46$).

Результати отриманих даних показали, що наявність ГМС у дітей певною мірою характеризує стан дисплазії сполучної тканини і, відповідно, структури колагену кісток та стромального мікрооточення. Причому рівні ТТГ в сироватці крові у дітей з II ст. ГМС були вищими порівняно з іншими і число осіб з вмістом ТТГ за 3,0 мкМЕ/мл було також вірогідно більшим серед осіб з II ст. ГМС ($p < 0,05$).

Важливим є висновок щодо зв'язку між рівнем ТТГ і кортизолом в сироватці крові, коли прямий сильний кореляційний зв'язок визначається при значеннях ТТГ вищих за 3,0 мкМЕ/мл ($r = 0,61$) (верхня межа референтного значення), але при цьому у дитини вже залучаються компенсаторні механізми ендокринної регуляції на організмовому рівні. Підтвердженням цього також є зміни в еритроцитарній ланці гемопоезу, а саме – розвиток макро- чи нормоцитарної анемії, що характерно для мієлодиспластичного синдрому і гострих лейкемій.

ВИСНОВКИ

1. У опромінених дітей, які проживали на радіоактивно забруднених територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей України, дози опромінення коливались в межах від $(0,35 \pm 0,09)$ мЗв

mentioned earlier, this may indicate a deficiency of the glycine, methionine and arginine amino acids in children with JHM. These compounds are a part of creatine as the creatinine precursor. Their deficiency contributes to the changes in collagen structure and, consequently, in bone tissue and stromal microenvironment [16]. There was a direct correlation between the serum cortisol level and daily urine excretion of cortisol and alanine aminotransferase activity ($r = 0.62$) and serum creatinine level ($r = 0.46$).

The obtained data indicated that the presence of JHM in children to some extent characterizes the state of connective tissue dysplasia, and, accordingly, the structure of bone collagen and stromal microenvironment. Moreover, the serum levels of TSH in children with grade II JHM were higher vs. others and the number of subjects with TSH content over 3.0 μ IU/ml was also significantly higher among those with grade II JHM ($p < 0.05$).

It is important to conclude about the relationship between the serum TSH and cortisol levels, when a direct strong correlation is determined at the TSH values higher than 3.0 μ IU/ml (upper limit of the reference values) ($r = 0.61$), but at the same time the compensatory mechanisms of endocrine regulation at the body level are already launched in the child. This is also confirmed by the changes in the erythroid lineage of hematopoiesis, namely the development of macro- or normocytic anemia, which is characteristic for myelodysplastic syndrome and acute leukemia.

CONCLUSIONS

1. Doses of radiation received by the children living in radiologically contaminated areas of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv oblasts of Ukraine ranged from (0.35 ± 0.09) mSv to (0.54 ± 0.12) mSv with an

до $(0,54 \pm 0,12)$ мЗв, середня – $(0,46 \pm 0,06)$ мЗв. Не встановлено розбіжностей між дозами опромінення дітей і показниками еритроцитарної ланки гемопоезу.

2. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ (вищий за $3,0$ мкМЕ/мл) та віком дітей, зокрема між препубертатним та пубертатним і післяпубертатним ($r = 0,45$), незважаючи на те, що значення концентрації цього гормону знаходились в межах референтних величин. Кількість дітей з рівнями ТТГ в сироватці крові вищими за $3,0$ мкМЕ/мл була вірогідно більшою серед осіб з II ст. ГМС ($p < 0,05$).

3. При значеннях ТТГ в сироватці крові до $1,0$ мкМЕ/мл у дітей не встановлено кореляційного зв'язку з вмістом кортизолу; при значеннях ТТГ в діапазоні від $1,0$ мкМЕ/мл до $3,0$ мкМЕ/мл коефіцієнт кореляції дорівнював $r = 0,31$; за наявності рівнів ТТГ вищих за $3,0$ мкМЕ/мл зв'язок становив $r = 0,61$, що може свідчити про компенсаторну роль кори надниркових залоз у дітей групи ризику розвитку тиреоїдної патології.

4. У дітей із II ступенем ГМС спостерігається більша частота аномалій зубощелепної системи ($\chi^2 = 6,9$), деформацій нижніх кінцівок ($\chi^2 = 6,9$) і карієсу зубів ($\chi^2 = 4,3$) ($p < 0,05$) порівняно з іншими. Відмічений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (вищий за $3,0$ мкМЕ/мл) та недоразвинутою щелепою у дітей ($r = 0,62$), що свідчить про вплив тиреоїдних гормонів на структуру кісткової тканини, зокрема зубощелепного апарату.

5. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу в добовій сечі та частотою розвитку карієсу зубів ($r = 0,53$) та концентрацією АЛТ в сироватці крові ($r = 0,46$) у дітей, що може свідчити про несприятливу дію глюкокортикоїдів на щільність кісток і прискорення розвитку проявів остеопорозу за рахунок змін у білковій компоненті.

6. Рівень ТТГ в сироватці крові вищий за $3,0$ мкМЕ/мл може сприяти зменшенню числа еритроцитів у периферичній крові та впливати на морфометричні особливості еритроцитів, зокрема підвищення середнього об'єму та вмісту гемоглобіну в еритроциті, що пов'язано з початковими проявами гіпофункції шитоподібної залози та змінами в еритроцитарній ланці гемопоезу з подальшим розвитком макро- чи нормоцитарної анемії.

average of (0.46 ± 0.06) mSv. There were no differences between the radiation doses in children and the parameters of erythroid hematopoiesis.

2. A direct correlation was found between the TSH level (higher than $3,0$ μ IU/ml) and age of children, in particular between prepubertal, pubertal, and postpubertal ($r = 0.45$), despite the fact that the values of this hormone concentration were within the reference values. The number of children with serum TSH levels higher than 3.0 μ IU/ml was significantly higher among subjects with stage II joint hypermobility syndrome ($p < 0.05$).

3. Serum TSH concentrations of up to 1.0 μ IU/ml have not been correlated with serum cortisol levels. At the TSH levels in a range from 1.0 μ IU/ml to 3.0 μ IU/ml the correlation coefficient was equal to $r = 0.31$, at the TSH levels higher than 3.0 μ IU/ml the correlation was $r = 0.61$, which may indicate a compensatory role of adrenal cortex in children at risk of thyroid disease.

4. There was a higher incidence of dentofacial anomalies ($\chi^2 = 6.9$), deformities of lower extremities ($\chi^2 = 6.9$), and dental caries ($\chi^2 = 4.3$) ($p < 0.05$) in children with grade II JHM compared with others. There was a direct correlation between the serum TSH level (over 3 μ IU/ml) and micrognathia ($r = 0.62$), which indicates the effect of thyroid hormones on structure of bone tissue and dentofacial apparatus in particular.

5. There was a direct correlation between the cortisol level in daily urine and incidence of dental caries ($r = 0.53$) and alanine aminotransferase activity ($r = 0.46$), which may indicate an adverse effect of glucocorticoids on bone density and accelerated development of osteoporotic manifestations due to abnormalities in protein component.

6. Serum TSH levels above 3.0 μ IU/ml may predispose to a decreased RBC count in peripheral blood and affect the RBC morphometric features. The latter in particular concerns an increase in RBC average volume and hemoglobin content, which is associated with initial manifestations of thyroid hypofunction and changes in the erythroid lineage of hematopoiesis with subsequent development of macro- or normocytic anemia.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Comparative evaluation of hormones and hormone-like molecule in lineage specification of human induced pluripotent stem cells / S. A. Choi, J. H. An, S. H. Lee et al. *Int. J. Stem Cells*. 2019. Vol. 12, no. 2. P. 240–250. doi: 10.15283/ijsc18137

REFERENCES

1. Choi SA, An JH, Lee SH, Lee GH, Yang HJ, Jeong PS, et al. Comparative evaluation of hormones and hormone-like molecule in lineage specification of human induced pluripotent stem cells. *Int J Stem Cells*. 2019;12(2):240-250. doi: 10.15283/ijsc18137.

2. Giannakopoulos A., Lazopoulou N., Pervanidou P., Kanaka-Gantenbein C. The impact of adiposity and puberty on thyroid function in children and adolescents. *Child Obes.* 2019. Vol. 15, no. 6. P. 411–415.
3. Thyroid function in girls with central precocious puberty / G. Jung, S. B. Oh, W. Y. Lee, et al. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 24, no. 2. P. 124–128. doi: 10.6065/apem.2019.24.2.124.
4. Dudhia S. B., Dudhia B. B. Undetected hypothyroidism: A rare dental diagnosis. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2014. Vol. 18, no. 2. P. 315–319. doi: 10.4103/0973-029X.140922.
5. Thyroid function during early life and dental development / S. Vucic, T. M. Korevaar, B. Dharmo et al. *J. Dent. Res.* 2017. Vol. 96, no. 9. P. 1020–1026.
6. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review / H. A. Aldulaijan, R. E. Cohen, E. M. Stellrecht et al. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2020. Vol. 6(1). P. 147–157. doi:10.1002/cre2.247.
7. The relation between thyroid function and anemia: A pooled analysis of individual participant data / D. M. Wopereis, R. S. Du Puy, D. Heemst et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103, no. 10. P. 3658–3667. doi: 10.1210/jc.2018-00481.
8. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction / S. Omar, S. Hadj Taeib, F. Kanoun et al. *Tunis Med.* 2010. Vol. 88, no. 11. P. 783–788.
9. Thau L., Gandhi J., Sharma S. Physiology, cortisol. [Updated 2020 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>.
10. Regulation of sclerostin in glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) in mice and humans / S. Thiele, A. Hannemann, M. Winzer et al. *Endocr. Connect.* 2019. Vol. 8, no. 7. P. 923–934.
11. Montero D., Lundby C. Regulation of red blood cell volume with exercise training. *Compr. Physiol.* 2018. Vol. 9, no. 1. P. 149–164. doi: 10.1530/EC-19-0104.
12. Mechanisms of erythrocyte development and regeneration: implications for regenerative medicine and beyond development / E. H. Bresnick, K. J. Hewitt, C. Mehta et al. *Development (Cambridge)*. 2018. Vol. 145, no. 1. P. dev151423. doi: 10.1242/dev.151423.
13. Рівень кортизолу як фактор ризику розвитку злякисної гематологічної патології у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, Т. І. Пушкарьова та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2017. Вип. 22. С. 306–315.
14. A study of thyroid functions in patients with Cushing's syndrome: a single-center experience / B. Xiang, R. Tao, X. Liu et al. *Endocr. Connect.* 2019. Vol. 8, no. 8. P. 1176–1185. doi: 10.1530/EC-19-0309.
15. Osteoporosis from an endocrine perspective: the role of hormonal changes in the elderly / R. Cannarella, F. Barbagallo, R. Condorelli et al. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, no. 10. P. 1564. doi: 10.3390/jcm8101564.
2. Giannakopoulos A, Lazopoulou N, Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C. The Impact of adiposity and puberty on thyroid function in children and adolescents. *Child Obes.* 2019;15(6):411-415. doi:10.1089/chi.2019.0025.
3. Jung G, Oh SB, Lee WY, Kim HR, Nam HK, Kim JH, et al. Thyroid function in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Jun;24(2):124-128. doi: 10.6065/apem.2019.24.2.124.
4. Dudhia SB, Dudhia BB. Undetected hypothyroidism: A rare dental diagnosis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18(2):315-319. doi:10.4103/0973-029X.140922.
5. Vucic S, Korevaar TIM, Dharmo B, Jaddoe VWW, Peeters RP, Wolvius EB, Ongkosuwito EM. Thyroid function during early life and dental development. *J Dent Res.* 2017;96(9):1020-1026. doi: 10.1177/0022034517708551.
6. Aldulaijan HA, Cohen RE, Stellrecht EM, Levine MJ, Yerke LM. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(1):147-157. doi:10.1002/cre2.247.
7. Wopereis DM, Du Puy RS, van Heemst D, Walsh JP, Bremner A, Bakker SJL, et al. The Relation between thyroid function and anemia: A pooled analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3658-3667. doi: 10.1210/jc.2018-00481.
8. Omar S, Hadj Taeib S, Kanoun F, Hammami MB, Kamoun S, Ben Romdhane N, Feki M, Slimane H, Kaabachi N. Les anomalies erythrocytaires au cours des dysthyroïdies [Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction]. *Tunis Med.* 2010;88(11):783-8. French.
9. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. [Updated 2020 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>.
10. Thiele S, Hannemann A, Winzer M, Baschant U, Weidner H, Nauck M, et al. Regulation of sclerostin in glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) in mice and humans. *Endocr Connect.* 2019;8(7):923-934. doi: 10.1530/EC-19-0104.
11. Montero D, Lundby C. Regulation of red blood cell volume with exercise training. *Compr Physiol.* 2018;9(1):149-164. doi: 10.1002/cphy.c180004.
12. Bresnick EH, Hewitt KJ, Mehta C, Keles S, Paulson RF, Johnson KD. Mechanisms of erythrocyte development and regeneration: implications for regenerative medicine and beyond. *Development.* 2018;145(1):dev151423. doi: 10.1242/dev.151423.
13. Bebeshko VG, Bruslova KM, Pushkareva TI, Tsvietkova NM, Lyashenko LO, Sergeeva AS, et al. Cortisol level as risk factor for malignant hematologic pathology in children exposed to ionizing radiation after Chernobyl accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2017;22:306-315.
14. Xiang B, Tao R, Liu X, Zhu X, He M, Ma Z, et al. A study of thyroid functions in patients with Cushing's syndrome: a single-center experience. *Endocr Connect.* 2019;8(8):1176-1185. doi: 10.1530/EC-19-0309.
15. Cannarella R, Barbagallo F, Condorelli RA, Aversa A, La Vignera S, Calogero AE. Osteoporosis from an endocrine perspective: the role

16. Особливості клінічної симптоматики, гематологічних та біохімічних показників у дітей з гіпермобільністю суглобів у віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, Т. Т. Володіна та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019. Вип. 24. С. 322–334.
17. Ретроспективно-прогнозні дози опромінення населення та загальнодозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії. Узагальнені дані за 1986–1997 рр. Збірка 7 / за ред. І. А. Ліхтарьова. Київ : МОЗ України, 1998. 155 с.
18. 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.
- of hormonal changes in the elderly. *J Clin Med*. 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564.
16. Bebeshko VG, Bruslova KM, Volodina TT, Lyashenko LO, Tsvetkova NM, Trychlib IV, et al. Features of clinical symptoms and signs, hematological and biochemical parameters in children with joint hypermobility in a late period upon the Chernobyl NPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2019;24:322-334. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-322-334.
17. Likhtarov IA, editor. [Retrospective-predicted doses of exposure of the population and general dosimetric passportization in 1997 of the settlements of Ukraine contaminated by Chernobyl accident. Summary data for the 1986-1997 years. Collection 7]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 1998. 155 p. Ukrainian.
18. Bebeshko VG, Bruslova KM, Stankevych W, 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.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бебешко Володимир Григорович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, радник при Генеральному директорові Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ), м. Київ.

Бруслова Катерина Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Боярська Ольга Яківна, кандидат медичних наук, завідувач поліклінічно-консультативного відділення Державного закладу «Український спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення МОЗ України», м. Київ

Ляшенко Людмила Олександрівна, кандидат біологічних наук, ННЦРМ, заступник генерального директора з науково-організаційної роботи та перспективи розвитку, ННЦРМ, м. Київ.

Цветкова Наталія Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Гончар Лариса Олексіївна, лікар-гематолог, відділення радіаційної гематології дитячого віку, Клініка ННЦРМ, м. Київ

Черниш Тетяна Олександрівна, лікар-стоматолог дитячий, клініка ННЦРМ, м. Київ

Трихліб Ірина Всеволодівна, молодший науковий співробітник, відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Volodymyr G. Bebeshko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Counselor of the general director State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NRCRM), Kyiv, Ukraine

Katerina M. Bruslova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Hematology of Childhood, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Olga Y. Boyarska, Candidate of Medical Sciences, Head of the Outpatient-Consultative Department of the State Institution «Ukrainian Specialized Dispensary for Radiation Protection of the Population of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Lyudmila O. Lyashenko, Candidate of Biological Sciences, Deputy Director General for Scientific and Organizational Work and Prospective Development of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Natalia M. Tsvyetskova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Larisa O. Gonchar, Doctor Hematologist, Department of Radiation Hematology of Childhood of Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tetiana O. Chernysh, Doctor Dentist, Clinic of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Iryna V. Trychlib, Junior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Письменний Віктор Дмитрович, кандидат мед наук, доцент кафедри дитячої хірургії, Національний медичний Університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Ярошенко Жанна Степанівна, головний лікар клініки ННЦРМ, м.Київ.

Василенко Валентина Володимирівна, кандидат технічних наук, завідувач лабораторії лічильників випромінювання людини відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Victor D. Pismenniy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric Surgery, National Medical University behalf of the Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Zhanna S. Yaroshenko, Chief physician of Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Valentyna V. Vasylenko, Candidate of Science (Engineering), Head of the Whole Body Counter Laboratory, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 7.02.2020

Received: 7.02.2020