

УДК 616.1-53.2.7:616-08

Д. А. Бази́ка¹, К. М. Бру́слова¹✉, Л. О. Ля́шенко¹, Т. І. Пушкарьова¹, Н. М. Цвѣткова¹,
С. Г. Галкі́на¹, В. Г. Кондрашова¹, Ж. С. Ярошенко¹, Л. О. Гончар¹, В. Д. Письменний²,
І. В. Трихлі́б¹, С. М. Яцемирський¹, В. Г. Боярський¹, Т. О. Черниш¹, О. М. Іванова¹,
С. Г. Горбачов¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, б-р Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01024, Україна

КРИТЕРІЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ В СТРУКТУРІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЖИТЕЛІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Мета: визначити зміни в структурі кісткової тканини та обґрунтувати тактику лікування дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкомії (ГЛЛ), і дітей без онкогематологічної патології, жителів РЗТ.

Матеріали і методи. Обстежено 220 дітей, жителів РЗТ. З них: 120 хворих на ГЛЛ (І група) та 100 пацієнтів без онкогематологічної патології зі змінами в остеоні та обміні заліза (ІІ група). Із «загальним» типом ГЛЛ було 81,7 %, про-В-ГЛЛ – 10,0 % та Т-ГЛЛ – 8,3%. Враховували частоту переломів кісток, наявність аномалії щелеп. Оцінювали вид патології у родичів дітей. Досліджували показники гемограми та мієлограми. Вивчали біохімічні параметри крові: загальний білок, креатинін, кальцій, лужну фосфатазу, сироваткове залізо (СЗ) і феритин (СФ), трансферин, вітамін D, склад амінокислот в сечі, щільність кісткової тканини (ЩКТ), рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), вільного тироксину, кортизолу в сироватці крові та розраховували дози опромінення дітей. Розробили та застосували лікувально-профілактичні заходи.

Результати. У дітей І групи після хіміотерапії (ХТ) відбувалась деградація колагену, підвищувалась екскреція оксипроліну, проліну з сечею та знижувався рівень гліцину і лізину. Зростало число хворих зі ЩКТ нижче 65 ум.од. ($p < 0,05$). Збільшувалась кількість дітей з надлишком заліза в організмі (41,7 %). При рівні СФ вище 500 нг/мл у хворих частіше спостерігались токсичні гепатити ($p < 0,05$) та летальні випадки ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Встановлено прямий зв'язок між рівнем СФ і кортизолу в сироватці крові ($r = 0,55$; $p < 0,05$), між рівнем ТТГ (вище 3,3 мОд/л) в сироватці крові та оксипроліном в сечі ($r = 0,39$; $p < 0,05$), що негативно впливало на стан колагену. Підвищений рівень кортизолу у дітей сприяв змінам в структурі кісткової тканини та гіршому прогнозу перебігу ГЛЛ ($p < 0,01$). У осіб ІІ групи зі змінами в структурі кісток сума амінокислот була підвищена. У 30,0 % рівні СЗ перевищували нормативні показники. Дози опромінення у хворих на ГЛЛ складали в середньому ($4,5 \pm 0,9$) мЗв, у жителів РЗТ – ($0,78 \pm 0,07$) мЗв і вони не корелювали з біохімічними параметрами крові та ЩКТ. Лікувально-профілактичні заходи були спрямовані на корекцію дефіциту білка, мінеральної компоненти кісткової тканини, виведення надлишку заліза з організму та нормалізацію гормонального статусу. У 81,7 % хворих на ГЛЛ через 6 місяців після закінчення ХТ відмічався позитивний ефект. У 80 % дітей без онкогематологічної патології відбувалась нормалізація показників.

Висновки. Діагностика змін у структурі кісткової тканини і корекція процесів остеоутворення у дітей розкривають механізми лейкемогенезу, визначають алгоритм щодо своєчасних підходів до профілактики захворювань системи крові, а також покращують якість життя дітей.

Ключові слова: діти, аварія на ЧАЕС, маркери остеоутворення, обмін заліза, щитоподібна залоза, кортизол, лікувальні заходи.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 243–258. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-243-258

✉ Бру́слова Катерина Михайлівна, katerina142@ukr.net

D. A. Bazyka¹, K. M. Bruslova¹✉, L. O. Lyashenko¹, T. I. Pushkareva¹, N. M. Tsvyetskova¹, S. G. Galkina¹, V. G. Kondrashova¹, Zh. S. Yaroshenko¹, L. O. Gonchar¹, V. D. Pismenniy², I. V. Trychlib¹, S. M. Yatsemirskyi¹, V. G. Boyarskyi¹, T. O. Chernysh¹, O. M. Ivanova¹, S. H. Horbachov¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka Str., Kyiv, 04050, Ukraine

²O. O. Bogomolets Memorial National Medical University, 13 Taras Shevchenko Blvd, Kyiv, 01024, Ukraine

CORRECTION CRITERIA FOR THE BONE TISSUE STRUCTURE DISORDERS IN CHILDREN LIVING IN RADIOLOGICALLY CONTAMINATED TERRITORIES AFTER THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

Objective. To determine the structure of abnormalities of bone tissue and substantiate the management tactics in acute lymphoblastic leukemia (ALL) pediatric patients and in children with no oncohematological disorders, living in radiologically contaminated territories (RCT).

Materials and methods. Children (n = 220) living in RCT were the study participants i.e. the ALL patients (n = 120, Group I) and ones with no oncohematological disorders but having got some abnormalities in osteon and iron metabolism (n = 100, Group II). There were 81.7 % cases of the «common» ALL, 10.0 % of the pro-B-ALL, and 8.3 % of the T-ALL types. Incidence of the bone fractures and jaw anomalies were taken into account. Types of diseases/disorders in the children's relatives were identified. The hemogram and myelogram data were evaluated. Biochemical blood parameters, namely the total protein, creatinine, calcium, alkaline phosphatase, serum iron (SI), ferritin (SF), transferrin, and vitamin D serum content along with the amino acid content in urine, bone mineral density (BMD) value, serum level of pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine, and cortisol were assayed. Individual radiation doses were calculated/reconstructed. Curative and preventive measures were developed and applied.

Results. Collagen degradation, increased urinary excretion of oxyproline and proline, and decreased level of glycine and lysine occurred in the Group I after the chemotherapy (ChT) administration. The number of patients with BMD lower than 65 relative units (RU) was increasing (p < 0.05) as well as the number of cases with body iron excess (41.7 %). Toxic hepatitis and fatal cases were more often observed (p < 0.05 and r = -0.38, p < 0.01 respectively) under the SF level above 500 ng/ml. A direct relationship was established between the serum levels of SF and cortisol (r = 0.55; p < 0.05), between the TSH levels (above 3.3 IU/l) in blood serum and oxyproline in urine (r = 0.39; p < 0.05) negatively affecting the state of collagen. An increased level of cortisol contributed to the abnormalities in bone tissue structure and to a worse prognosis of the ALL course (p < 0.01). In the Group II (subjects having got bone structure abnormalities) the sum amount of amino acids was increased. In 30.0 % of them the SI level exceeded the normative range. Radiation doses were on average (4.5 ± 0.9) mSv in ALL patients and (0.78 ± 0.07) mSv in the RCT residents with no correlation with either serum biochemical parameters or BMD values. Curative and preventive measures were aimed at correcting the protein deficiency and mineral component of bone tissue, removing excess iron from the body, and normalizing of hormonal status. Positive effect was reached in 81.7 % of the ALL patients 6 months after the end of ChT. Normalization of the studied parameters occurred in 80 % of children having no oncohematological disorders.

Conclusions. Diagnosis of abnormalities in the bone tissue structure and correction of osteogenesis in children reveal the mechanisms of leukemogenesis, determine the algorithm for timely approaches in prevention of blood system diseases, and improve the quality of life of children.

Key words: children, Chernobyl accident, osteogenesis markers, iron metabolism, thyroid gland, cortisol, curative measures.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:243-258. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-243-258

✉ Kateryna M. Bruslova, katerina142@ukr.net

ВСТУП

Зміни в опорно-руховому апараті є досить поширеною патологією у людей всього світу. Метаболізм кісткової тканини визначає процеси росту, диференціювання та функціонування її органічної та мінеральної складових, що, в свою чергу, відіграє важливу роль у формуванні морфофункціональних особливостей стромального мікрооточення кісткового мозку та клітин-попередників гемопоезу. Патологічні зміни в цих механізмах можуть бути промотором лейкемогенезу. Велика роль у цьому належить обміну заліза та ендокринній регуляції [1, 2]. Особливої уваги потребують діти з гострими лейкеміями (ГЛ) і дитяче населення без онкогематологічної патології зі змінами у структурі кісток, яке проживає на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) після аварії на ЧАЕС [3].

Встановлено, що мінералізація кісток на 60–80 % залежить від спадкової компоненти [4]. Фактори, які піддаються корекції, такі як фізичне навантаження, правильне харчування, маса тіла дитини та гормональна регуляція, відіграють важливу роль у формуванні мінеральної щільності кісток. Підвищенню мінеральної складової сприяють препарати кальцію і вітамін D [5–7]. Для нормалізації щільності кісткової тканини (ЩКТ) широко використовують антирезорбтивні препарати, такі як біфосфонати, які на 20–70 % знижують ризик переломів стегна [8]. Водночас, дія цих препаратів з часом знижується, тому ефект лікування вважається тимчасовим [9].

У літературі всебічно описані порушення, які виникають при перевантаженні організму залізом, особливо у хворих на ГЛ. Вивчення зв'язку між ферокінетичними процесами і станом кісткових структур буде сприяти корекції змін в остеотворенні. Недостатньо робіт, що висвітлюють ендокринну регуляцію формування колагену, обмін заліза та зміни в опорно-руховому апараті, особливо у дитячому віці. Щодо дітей зі змінами у структурі кісток, то в літературі мало даних про вплив заліза на процеси остеотворення та роль генетичної компоненти. Ця проблема не висвітлена у дітей, жителів РЗТ.

Незважаючи на наявність джерел літератури, в яких йдеться про мінеральну складову кісток, недостатньо уваги приділяється методам оцінки і корекції органічного матриксу. Визначення метаболічних та регуляторних факторів обміну заліза у дітей, хворих на ГЛ, в динаміці хіміотерапії (ХТ) та їх прогностичне значення, обґрунтування тактики діагностики

INTRODUCTION

Abnormalities in musculoskeletal system are fairly common disorders worldwide. Bone tissue metabolism determines the processes of growth, differentiation and functioning of its organic and mineral components, which, in turn, plays an important role in the formation of morphofunctional features of stromal microenvironment of bone marrow and hematopoietic precursor cells. Pathological changes in these mechanisms can promote the leukemogenesis. Iron metabolism and endocrine regulation play a major role here [1, 2]. Children with acute leukemia (AL) and the pediatric population of radiologically contaminated territories (RCT) after the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) accident with no oncohematological disease but having got abnormalities in bone structure need a special attention [3].

It has been established that bone mineralization patterns are inherited for 60–80 % [4]. The modifiable factors such as exercise, proper nutrition, body mass, and hormonal regulation play an important role in the maintaining of bone mineral density (BMD). Calcium medications and vitamin D supplementation contribute to the mineral component increase [5–7]. Antiresorptive pharmaceuticals, such as bisphosphonates, are widely used to normalize the BMD, which reduce the risk of hip fractures by 20–70 % [8]. At the same time, the effect of these medicinal agents decreases over time, so the treatment effect is considered temporary [9].

Disorders that occur when the body is overloaded with iron, especially in AL patients, are comprehensively described in scientific literature. Studying the relationship between ferrokinetic processes and state of bone structure will contribute to the range of correction tools for osteogenesis disorders. There are not enough published works highlighting the endocrine regulation of collagen formation, iron metabolism, and changes in musculoskeletal system, especially in childhood. As for children with changes in bone structure, there are little literature data about the effect of iron on the processes of bone formation and role of genetic component. This problem has not been addressed in children, living in the RCT.

Despite availability of literature sources referring to the bone mineral composition, insufficient attention is paid to the assessment methods and correction of the organic matrix. Determination of metabolic and regulatory factors of iron metabolism in children with AL under the course of chemotherapy (ChT) and their prognostic value, substantiation of diagnostic

структурно-функціональних змін в кістковій тканині, модифікація методів профілактики і лікування є сучасною світовою проблемою. Тому важливіми і актуальними є питання щодо розробки та підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів (ЛПЗ), спрямованих на нормалізацію структури опорно-рухового апарату [10].

МЕТА

Визначити зміни в структурі кісткової тканини та обґрунтувати тактику лікування дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкомії (ГЛЛ), і дітей без онкогематологічної патології, жителів РЗТ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 220 дітей віком від 5 до 16 років. З них: 120 хворих на ГЛЛ, які захворіли за період з 2003 року по 2018 рік та 100 пацієнтів без онкогематологічної патології зі змінами в остеоні та обміні заліза, які обстежені у 2021–2023 роках. Хлопчиків було 120 (54,5 %), дівчаток – 100 (45,5 %). Діти були жителями РЗТ Київської та Житомирської областей України.

Розподіл хворих за варіантами ГЛЛ проводили згідно з FAB-класифікацією та результатами імунофенотипування бластних клітин кісткового мозку у відділі клінічної імунології ІКР. Із «загальним» типом хвороби було 98 пацієнтів (81,7%), з про-В-ГЛЛ – 12 (10,0 %) та з Т-ГЛЛ – 10 (8,3%). ХТ проводили за стандартним протоколом групи BFM.

Показники гемограми досліджували на автоматичному гемоаналізаторі MicroCC-18 (США) та підраховували у світловому мікроскопі (збільшення $\times 1000$) після забарвлення препаратів за Паппенгеймом. Біохімічні параметри крові: загальний білок, лужну фосфатазу (ЛФ), залізо (СЗ), креатинін, кальцій, трансферин, вітамін D в сироватці крові вивчали на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина). Склад амінокислот в сечі визначали на амінокислотному аналізаторі типу Т-339 (Чехія). Щільність кісткової тканини (ЩКТ) вивчали на денситометрі Ultrasonometer Lunar (США) за Т-показником. Рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), вільного тироксину (FT₄), кортизолу, феритину (СФ) в сироватці крові досліджували радіоімунним методом (RIA-Kits). Аналізували анамнез дітей щодо переломів кісток, враховували наявність аномалії щелеп. Оцінювали вид патології у 1320 родичів дітей

tactics for structural and functional changes in bone tissue, modification of methods of prevention and treatment are the emerging global tasks. Therefore, issues related to the development and improvement of effectiveness of curative and preventive measures (CPM) directed at normalizing the structure of musculoskeletal system are important and relevant [10].

OBJECTIVE

To determine the structure of abnormalities of bone tissue and substantiate the management tactics in acute lymphoblastic leukemia (ALL) pediatric patients and children with no oncohematological disorders, living in RCT.

MATERIAL AND METHODS

Children (n = 220) aged 5 to 16 were involved in the study. There were ALL patients (n = 120) who had got the disease in the period from 2003 to 2018 and children (n = 100) with no oncohematological disorders but abnormalities in osteon and iron metabolism, who were examined in 2021–2023. There were 120 boys (54.5 %) and 100 girls (45.5 %). Children were residents of the RCT of Kyiv and Zhytomyr oblasts of Ukraine.

Distribution of patients according to ALL variants was carried out according to the FAB classification and results of immunophenotyping of bone marrow blast cells at the Clinical Immunology Department of the NRCRMHO ICR. There were cases of the «general» type of disease (n = 98; 81.7 %), pro-B-ALL type (n = 12; 10.0 %), and T-ALL one (n = 10; 8.3 %). Chemotherapy (ChT) was administered according to the standard protocol of the BFM Group.

The hemogram data were received on the MicroCC-18 automatic hemoanalyzer (USA) and counted under a light microscope ($\times 1000$) upon staining the preparations after Pappenheim. Serum biochemical parameters, namely the total protein, alkaline phosphatase (Aph), iron (SI), creatinine, calcium, transferrin, vitamin D were assayed on a Humostar-600 biochemical analyzer (Germany). The urine content of amino acids was assayed on an amino acid analyzer type T-339 (Czech Republic). Bone mineral density (BMD) was studied on an Ultrasonometer Lunar densitometer (USA) using the T-index. Serum content of the pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT₄), cortisol, and ferritin (SF) were measured by the radioimmunoassay (RIA-Kits). Anamnesis of children regarding the bone fractures was analyzed and jaw anomalies were accounted. Types of the diseases, namely cholelithiasis (ChL), urolithiasis (UrL), cancer

Таблиця 1

Розподіл дітей за дозами опромінення

Table 1

Dose groups in study participants

Групи дітей Study groups	Число дітей n	Доза, мЗв Dose group, mSv
Діти з ГЛЛ / Children that have got ALL (n = 120)		
> діагноз ГЛЛ встановлено в період 2003–2010 рр. / diagnosed in 2003–2010	53	5,47 ± 1,22
> діагноз ГЛЛ встановлено в період 2010–2018 рр. / diagnosed in 2010–2018	67	3,58 ± 0,81
Діти без онкогематологічної патології, обстежені в період 2021–2023 рр. Children with no oncohematological disease, examined in 2021–2023	100	0,78 ± 0,07

(батьки, бабусі та дідусі по лінії матері та батька), а саме: жовчнокам'яну (ЖКХ) та сечокам'яну хвороби (СКХ), онкологічні й ендокринні хвороби.

Дози опромінення дітей надано в табл. 1. Хворим з ГЛЛ, яким було встановлено діагноз за період з 2003 по 2010 рік, дози внутрішнього опромінення кісткового мозку розраховували за весь термін їхнього постійного проживання на РЗТ після аварії [11]. Дітям з ГЛЛ, яким було встановлено діагноз за період 2010–2018 років, дози опромінення розраховували згідно з [12]. Дітям без онкогематологічної патології, які були обстежені в 2021–2023 роках, визначено індивідуалізовані дози опромінення [13].

Обґрунтування та розробка ЛПЗ базувались на маркерах метаболізму та регуляції кісткової системи у дітей. Враховували зміни в кістковій тканині (органічна та мінеральна складові), обміні заліза та гормональній регуляції цих процесів.

Обробку отриманих матеріалів проводили за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Ст'юдента, Спірмена, U-test, χ^2 критерій Пірсона. Ранжування показників проводили за середнім квадратичним відхиленням (<https://www.socscistatistics.Com/tests/>).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вибірка складалась з 220 дітей. 120 хворих на ГЛЛ: «загальний» тип – 98, про-В- ГЛЛ – 12, Т-ГЛЛ – 10 (І група), та 100 дітей без онкогематологічної патології зі змінами в остеоні та обміні заліза (ІІ група). Дітей з ГЛЛ обстежували до початку і після закінчення ХТ, а також через 6 міс. після завершення протоколу. Обґрунтування діагнозу остеопенії (ОП) та остеопорозу (ОПЗ) базувалось на матеріалах Міжнародного товариства клінічної денситометрії (ISCD) щодо визначення критеріїв діагностики патології опорно-рухового апарату [14].

and endocrine disorders were evaluated in the 1,320 relatives of children (parents, grandparents of both maternal and paternal lines).

The children's radiation doses are given in Table 1. In the ALL patients who were diagnosed since 2003 till 2010 the internal radiation doses to the bone marrow were calculated for the entire period of their permanent residence in RCT after the ChNPP accident [11]. In the children diagnosed with ALL in 2010–2018 the radiation doses were calculated according to [12]. The individualized radiation doses were determined in children with no oncohematological disorders, who have been examined in 2021–2023 [13].

The rationale and development of CPM were based on markers of metabolism and bone system regulation. Abnormalities in the organic and mineral components of bone tissue, iron metabolism, and hormonal regulation of these processes were taken into account.

Processing of the obtained data was performed by methods of mathematical statistics (Student's and Spearman's correlation coefficients, U-test, and Pearson's χ^2 test). Data ranking was held according to the mean square deviation (<https://www.socscistatistics.Com/tests/>).

RESULTS AND DISCUSSION

The study sample (n = 220) included ALL patients (n = 120) with the disease «general» type (n = 98), pro-B-ALL (n = 12), and T-ALL ones (n = 10) (Group I), and children with no oncohematological disorders with abnormal osteon and iron metabolism (n = 100; Group II). Children with ALL were examined before and after the completion of ChT, as well as 6 months upon finalization of the protocol. Diagnosis of osteopenia (OP) and osteoporosis (OPR) was based on the positions of the International Society of Clinical Densitometry (ISCD) regarding the definition of diagnostic criteria for disorders of musculoskeletal system [14].

Аналіз виду патології у родоводі дітей з ГЛЛ показав, що серед їхніх родичів було більше онкологічних хвороб (20,6 % проти 9,8 %), менше СКХ (2,6 % проти 6,3 %) та переломів кісток (4,9 % проти 11,8 %) порівняно з родичами дітей II групи ($p < 0,05$). У 48,3 % дітей I групи були скарги на осалгію, у осіб II групи – 24,0 %. Кількість дітей з аномаліями щелеп у I та II групах не розрізнялись (20,0 % проти 24,0 %). Гіпермобільний синдром реєструвався частіше у пацієнтів II групи, ніж в осіб I групи (24,2 % проти 11,0 %) ($p < 0,05$). У дітей з ОП (ЩКТ 85–65 ум. од.) та ОПЗ (ЩКТ нижче 65 ум. од.) частіше мали місце переломи кісток.

У дітей I групи до початку терапії за показниками гемограм діагностувались нормоцитарні анемії II ступеня тяжкості. Результати лейкограм відповідали діагнозу ГЛЛ. Після проведення терапії індукції ремісії показники крові у хворих нормалізувались. У всіх пацієнтів констатовано повну клініко-гематологічну ремісію. У дітей II групи не було анемії та лейкомоїдних реакцій.

Біохімічні показники сироватки крові у дітей з ГЛЛ після ХТ вказували на зміни в компонентах остеону (табл. 2). Рівні загального білку та креатиніну, до складу попередника якого (креатину) входить три амінокислоти (гліцин, аргінін, метіонін) [15], знижувались ($p < 0,05$). Була підвищена активність ЛФ. Тобто, у дітей з ГЛЛ до призначення ХТ були зміни в білковій та мінеральній компонентах кісток, які посилювались після проведення лікування, що потребувало корекції. У дітей II групи без онкогематологічної патології значення показників були на межі референтних.

Призначення ЛПЗ залежало від індивідуальних значень досліджуваних показників. Після ХТ збільшувалась чисельність дітей з гіршими результатами

Analysis of types of diseases in the family history of ALL patients compared to relatives of children of the Group II showed higher incidence of cancer cases (20.6 % vs. 9.8 %) and lower one of UrL (2.6 % vs. 6.3 %) and bone fractures (4.9 % versus 11.8%) ($p < 0.05$). The 48.3 % of children in the Group I had complaints of ossalgia unlike 24.0 % in Group II. There was no difference between the groups in the number of cases of anomalies of jaws (20.0 % vs. 24.0 %). The hypermobility syndrome was registered more often in the Group II vs. Group I (24.2 % vs. 11.0 %) ($p < 0.05$). Bone fractures occurred more often in children with OP (BMD 85–65 relative units – RU) and OPR (BMD < 65 RU).

Children of the Group I before the start of therapy were diagnosed normocytic anemia severity grade 2 according to hemogram. The leukogram corresponded the CLL diagnosis. Upon delivery of the remission induction therapy the blood parameters had normalized. A complete clinical and hematological remission was established in all the patients. There were neither anemia nor leukemic reactions in the Group II.

Serum biochemical data in ALL patients upon the ChT reflected some changes in osteon components (Table 2). Levels of total protein and creatinine, the precursor of which (creatine) includes three amino acids (glycine, arginine, methionine) [15], were decreased ($p < 0.05$). The APh activity was increased. That is, there were abnormalities in the bone protein and mineral components before ChT administration in children with ALL, which had been intensified upon treatment and required a correction. Values in the Group II were borderline.

Administration of the CPM depended on individual values of the data assayed. The number of children with worse results increased upon ChT com-

Таблиця 2
Біохімічні показники крові у дітей ($M \pm m$)

Table 2
Serum biochemical data ($M \pm m$)

Показники Parameters	I група / Group I, n = 120		II група / Group II n = 100
	до ХТ / before ChT	після ХТ / upon ChT	
Загальний білок, г/л // Total protein, g/l	68,6 ± 1,3*	62,7 ± 1,2**	69,1 ± 1,5
Креатинін, мкмоль/л // Creatinine, mmol/l	65,1 ± 1,2*,**	52,5 ± 1,6**	61,2 ± 1,1
ЛФ, од/л // APh, U/l	303,2 ± 13,9*,**	499,3 ± 11,4**	327,1 ± 15,0
Вітамін D, нг/мл // Vitamin D, ng/ml	13,0 ± 1,7	10,9 ± 1,7	13,6 ± 1,0
Холестерин, ммоль/л // Cholesterol, mmol/l	4,19 ± 0,11	3,92 ± 0,16	4,22 ± 0,14
Кальцій, ммоль/л // Ca, mmol/l	2,21 ± 0,03*	2,39 ± 0,03**	2,26 ± 0,02

Примітки. *Різниця між показником в I групі до та після ХТ, $p < 0,05$; **різниця між показниками I та II групи, $p < 0,05$
Notes. *Difference in the Group I before and upon ChT ($p < 0.05$); **difference between the Groups I and II ($p < 0.05$)

Таблиця 3

Розподіл дітей зі змінами в біохімічних показниках сироватки крові

Table 3

Distribution of cases with abnormal serum biochemical data

Показники / Parameters	відносно норми vs. norm	I група / Group I, N = 120				II група / Group II N = 100	
		до ХТ / before ChT		після ХТ / upon ChT		абс. ч. / n	%
		абс. ч. / n	%	абс. ч. / n	%		
Загальний білок / Total protein	↓	23	19,1	38**	31,7	13	13,0
Креатинін / Creatinine	↓	27*	22,5	55	45,8	32	32,0
ЛФ / APH	↑	20*	16,7	41	34,2	31	31,0
Вітамін D / Vitamin D	↓	6*,**	5,0	12	10,0	11	11,0
Холестерин / Cholesterol	↓	9	7,5	12	10,0	8	8,0
Кальцій / Ca	↓	20	16,7	28	23,3	30	30,0

Примітки. *Різниця між показником в I групі до та після ХТ, $p < 0,05$; **різниця між показниками I та II групи, $p < 0,05$

Notes. *Difference in the Group I before and upon ChT ($p < 0.05$); **difference between the Groups I and II ($p < 0.05$)

порівняно з ініціальним періодом ($p < 0,05$), (табл. 3). Підвищувалось число пацієнтів з поєднаними змінами як в органічній (білковій) компоненті, так і мінеральній, що потребувало більш складних підходів щодо корекції цих порушень. Кількість дітей II групи зі зниженим рівнем загального білку в сироватці крові була менша ($p < 0,05$) порівняно з числом хворих на ГЛЛ після ХТ, і не розрізнялась стосовно кількості дітей з гіпопротеїнемією до початку протоколу.

Після проведення ХТ у дітей з ГЛЛ ($n = 52$) рівні вільних амінокислот, що беруть участь у синтезі колагену, зазнавали низки змін (табл. 4). Збільшувався вміст оксипроліну, проліну в сечі, що свідчило про розпад колагену та дефіцит пластичного матеріалу (гліцину, лізину) для його відновлення. Сума вільних амінокислот в сечі підвищувалась, що також свідчило про деградацію білків. У дітей II групи ($n = 42$) екскреція вільних амінокислот з сечею знаходилась в межах нормативних величин, хоча звертає на себе увагу збільшений вміст аспа-

pared to the initial period ($p < 0.05$) (Table 3). The number of patients with combined abnormalities in both organic (protein) component and mineral component of bone tissue was increasing, which required more complex approaches to the correction of these disorders. The number of cases with a reduced level of total serum protein in the Group II was lower ($p < 0.05$) compared to the number of ALL patients upon ChT with no difference in the number of children with hypoproteinemia before the start of protocol.

Levels of the free amino acids involved in collagen synthesis underwent a series of changes in the ALL patients ($n = 52$) upon delivery of ChT (Table 4). Content of oxypoline and proline in urine increased, indicating the breakdown of collagen and lack of biochemical material (glycine, lysine) for its restoration. Amount of the free amino acids in urine was increased, indicating also a degradation of proteins. Excretion of the free amino acids with urine in the Group II ($n = 42$) was within normative values, although an increased content of aspartic acid,

Таблиця 4

Рівні амінокислот в сечі у дітей ($M \pm m$)

Table 4

Urine content of the amino acids ($M \pm m$)

Амінокислоти, мкмоль/л Amino acids, $\mu\text{mol/l}$	I група / Group I, n = 52		II група / Group II n = 42
	до ХТ / before ChT	після ХТ / upon ChT	
Оксипролін / Oxypoline	10,1 \pm 1,0*	14,8 \pm 1,1**	11,4 \pm 1,1
Пролін / Proline	0,42 \pm 0,05*	0,62 \pm 0,03	0,51 \pm 0,08
Гліцин / Glycine	19,7 \pm 1,0*	15,2 \pm 1,1	16,2 \pm 1,4
Лізин / Lysine	2,65 \pm 0,14*,**	2,02 \pm 0,09	2,23 \pm 0,13
Аспарагінова к-та / Aspartic acid	3,63 \pm 0,20*,**	6,25 \pm 0,19	6,11 \pm 0,25
Amino acid total sum	36,40 \pm 0,21*	39,0 \pm 0,3**	36,45 \pm 0,44

Примітки. *Різниця між показником в I групі до та після ХТ, $p < 0,05$; **різниця між показниками I та II групи, $p < 0,05$

Notes. *Difference in the Group I before and upon ChT ($p < 0.05$); **difference between the Groups I and II ($p < 0.05$)

Таблиця 5
Розподіл дітей за змінами амінокислот в сечі

Table 5
Patterns of changes in urine content of the amino acids

Амінокислоти / Amino acids	відносно норми vs. norm	I група / Group I, N = 52				II група / Group II N = 42	
		до ХТ / before ChT		після ХТ / upon ChT		абс. ч. / n	%
		абс. ч. / n	%	абс. ч. / n	%		
Оксипролін / Oxypoline	↑	7*	13,5	18	34,6	9	21,4
Пролін / Proline	↑	4*,**	7,6	8	15,4	8	19,0
Гліцин / Glycine	↓	11*	21,2	28**	53,8	11	26,1
Лізин / Lysine	↓	6*,**	11,85	15	28,8	10	23,8
Аспарагінова кислота / Aspartic acid	↑	9	17,3	14	26,9	9	21,4

Примітки. *Різниця між показником в I групі до та після ХТ (за χ^2), $p < 0,05$; **різниця між показниками I та II групи (за χ^2), $p < 0,05$
Notes. *Difference in the Group I before and upon ChT (the χ^2 test) ($p < 0.05$); **difference between the Groups I and II (the χ^2 test) ($p < 0.05$)

рагінової кислоти, що впливає на азотисту рівновагу та суму амінокислот.

Для призначення ЛПЗ відбирались діти зі змінами індивідуальних показників. Кількість дітей з ГЛЛ зі змінами в рівнях амінокислот після ХТ вірогідно зростала ($p < 0,05$), (табл. 5). 21,4% пацієнтів II групи мали прояви деградації колагену, у 26,1% був дефіцит гліцину, який необхідний для репарації структур кісткової тканини.

Проводився моніторинг змін в обміні заліза. У хворих на ГЛЛ до призначення ХТ початкові рівні СЗ та СФ не виходили за межі нормативних значень (табл. 6). До початку ХТ рівень трансферину становив ($3,72 \pm 0,2$) г/л, після – ($3,93 \pm 0,3$) г/л, що вірогідно вище, ніж у дітей II групи – ($2,8 \pm 0,3$) г/л, ($p < 0,05$).

Після ХТ вміст СЗ, СФ підвищувався порівняно з початковим. Спостерігалось збільшення кількості дітей з надлишком заліза в організмі (41,7%). За наявності СФ вище 500 нг/мл у хворих частіше реєструвались токсичні гепатити ($p < 0,05$). Встановлено зворотний зв'язок між концентрацією СФ вище 500 нг/мл і характером хвороби (летальний випадок) ($r = -0,38$; $p < 0,01$).

which affects the nitrogen balance and total sum of amino acids, is conspicuous.

Children with abnormal individual data were selected for the CPM administration. The number of ALL patients having got changes in the levels of amino acids upon ChT had increased significantly ($p < 0.05$) (Table 5). The 21.4% of subjects in the Group II had signs of collagen degradation and 26.1% had deficiency of glycine, which is essential for the repair of bone tissue structures.

Changes in the iron metabolism were monitored. Before ChT administration the initial levels of SI and SF in the ALL patients did not exceed the normative values (Table 6). Before ChT initiation the level of transferrin was (3.72 ± 0.2) g/l and (3.93 ± 0.3) g/l upon ChT completion, which was significantly higher than in the Group II, namely (2.8 ± 0.3) g/l, ($p < 0.05$).

Levels of SI and SF had increased compared to the initial ones upon the ChT. There was an increase in the number of children with iron excess (41.7%). In case of SF content above 500 ng/ml the toxic hepatitis was more often diagnosed ($p < 0.05$). An inverse relationship was established between the SF concentration above 500 ng/ml and nature of the disease (fatal case)

Таблиця 6
Показники обміну заліза у дітей ($M \pm m$)

Table 6
Iron metabolism parameters in study subjects ($M \pm m$)

Показники / Parameters	I група / Group I, n = 120		II група / Group II n = 100
	до ХТ / before ChT	після ХТ / upon ChT	
СЗ, мкмоль/л // SI, mmol/l	$12,8 \pm 1,3^{*,**}$	$24,9 \pm 2,0$	$24,7 \pm 1,2$
СФ, нг/мл // SF, ng/ml	$116,7 \pm 13,3^{*,**}$	$375,2 \pm 35,1^{**}$	$30,9 \pm 4,8$
КНТ [#] , % / Transferrin saturation coefficient, %	$34,7 \pm 2,5^{**}$	$36,0 \pm 2,1^{**}$	$17,4 \pm 2,0$

Примітки. *Різниця між показником в I групі до та після ХТ (за χ^2); $p < 0,05$; **різниця між показниками I та II групи (за χ^2), $p < 0,05$; #коєфіцієнт насичення трансферину
Notes. *Difference in the Group I before and upon ChT (the χ^2 test) ($p < 0.05$); **difference between the Groups I and II (the χ^2 test) ($p < 0.05$)

Таблиця 7

Розподіл дітей за змінами в обміні заліза

Table 7

Patterns of changes in iron metabolism

Показники / Parameters	I група / Group I, N = 120				II група / Group II N = 100	
	до ХТ / before ChT		після ХТ / upon ChT		абс. ч. / n	%
	абс. ч. / n	%	абс. ч. / n	%		
СЗ, вище 27 мкмоль/л // SI > 27 μmol/l	21*	17,5	50	41,7	30	30,0
СФ, вище 500 нг/мл // SF > 500 ng/ml	12*,**	10,0	41**	34,2	5	5,0
КНТ, % / Transferrin saturation coefficient, %	17	14,2	21	17,5	11	11,0

Примітки. *Різниця між показником в I групі до та після ХТ (за χ^2), $p < 0,05$; **різниця між показниками I та II групи (за χ^2), $p < 0,05$
Notes. *Difference in the Group I before and upon ChT (the χ^2 test) ($p < 0.05$); **difference between the Groups I and II (the χ^2 test) ($p < 0.05$)

У 30,0 % дітей II групи зі змінами в структурі кісткової тканини рівні СЗ перевищували референтні значення.

Для проведення ЛПЗ відбір пацієнтів проводився за індивідуальними величинами СЗ та СФ (табл. 7). Враховували рівень СЗ вищий за 27 мкмоль/л та СФ вищий за 500 нг/мл. Встановлено різницю між чисельністю дітей з ГЛЛ з відповідними показниками до та після ХТ ($p < 0,05$).

ЩКТ є інтегральним показником органічної та мінеральної компоненти кісток. Нами проведено розподіл дітей за ЩКТ (за середнім квадратичним відхиленням) на 3 градації: 100–85 ум. од. – нормативна величина; 85–65 ум. од. – знижена та нижча 65 ум. од. – дуже знижена. Після проведення ХТ кількість дітей з нормативною ЩКТ була менша, ніж до початку лікування, збільшувалось число хворих зі ЩКТ нижче 65 ум. од. ($p < 0,05$). У 36 % дітей II групи нагляд ЩКТ була нижче 65 ум. од.

Вміст кортизолу в сироватці крові у дітей з ГЛЛ до призначення протоколу ХТ знаходився в межах референтних значень – $(287,5 \pm 12,3)$ нмоль/л. Водночас, встановлено прямий кореляційний зв'язок між СФ та рівнем кортизолу в сироватці крові ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Підвищений рівень кортизолу впливав на деградацію колагену, зміни в структурі остеону і кістковій тканині та гірший перебіг ГЛЛ ($p < 0,01$). За стандартним протоколом ХТ дітям з ГЛЛ призначають глюкокортикоїди, тому визначати їх вміст в подальшому нецільно.

Особливу увагу звертали на рівні гормонів щитоподібної залози, яка бере участь у процесах колагеноутворення. Вміст вільного тироксину у хворих на ГЛЛ не виходив за межі референтних значень. Рівень ТТГ в сироватці крові у дітей як до ХТ, так і

($r = -0.38$; $p < 0.01$). In the Group II the SI levels exceeded reference values in 30.0 % of cases.

Patients were selected for the CPM administration according to the individual values of SI and SF levels (Table 7). The SI level higher than 27 μmol/l and SF above 500 ng/ml were taken into account. A difference was established between the number of ALL patients and corresponding parameters before and after ChT ($p < 0.05$).

BMD is an integral indicator of the bone organic and mineral components. We had selected the study sample into 3 gradations according to the BMD values (featuring the mean square deviation): 100–85 RU – standard/normative value; 85–65 RU – reduced, and < 65 RU – much reduced. Upon completed ChT the number of children with a standard BMD was less than before treatment, and the number of cases with BMD < 65 RU had increased ($p < 0.05$). In the Group II the BMD values < 65 RU were in the 36 % of children.

Serum content of cortisol in ALL patients before the administration of ChT protocol was within reference values being (287.5 ± 12.3) nmol/l in average. At the same time, a direct correlation was established between the content of SI and cortisol ($r = 0.55$; $p < 0.05$). An increased level of cortisol affected the degradation of collagen, changes in the structure of osteons and bone tissue, and promoted the worse course of ALL ($p < 0.01$). As the glucocorticoid preparations are prescribed according to the standard ChT protocol in ALL, so it is inexpedient to assay serum cortisol further.

A special attention was paid to the level of thyroid hormones, involved in the processes of collagen formation. Serum content of the free thyroxine in ALL patients did not exceed reference values. Serum TSH level both before and after the ChT did not differ significantly

після лікування суттєво не розрізнявся, і становив $(2,13 \pm 0,03)$ мОд/л та $(2,15 \pm 0,02)$ мОд/л, відповідно. Хоча у 23,3 % пацієнтів після закінчення лікування його вміст був вище відповідно до референтного і дорівнював $(5,89 \pm 0,07)$ мОд/л ($p < 0,001$), що свідчило про токсичну дію цитостатичних препаратів на функціонування тиреоїдної системи. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (вище 3,3 мОд/л) і вмістом оксипроліну в сечі ($r = 0,39$; $p < 0,05$), що віддзеркалює негативний вплив гормону на стан колагену.

Підсумовуючи отримані результати, можна дійти висновку, що у дітей з ГЛЛ при проведенні ХТ за вмістом амінокислот в сечі спостерігалась деградація колагену. Сума вільних амінокислот підвищувалась і відбувався катаболізм білку, що негативно впливало на органічну складову кісткової тканини, стромальне мікрооточення та ЩКТ.

Застосування ЛПЗ було спрямоване на корекцію дефіциту білку, нормалізацію мінеральної компоненти кісткової тканини, виведення з організму надлишку заліза та нормалізацію гормональних показників.

Корекція білкової компоненти кісткової тканини включала низку заходів, а саме: раціональне харчування білково-овочевими продуктами, препарати гліцину (екскреція гліцину з сечею нижча $15,0$ мкмоль/л); препарати лізину (екскреція лізину з сечею нижча $3,0$ мкмоль/л); вітаміни групи В (B_1 , B_6 , B_{15}). Для корекції мінеральної компоненти кісткової тканини призначали такі медикаменти як дифосфат та дигідрофосфат кальцію з аскорбіновою кислотою, препарати вітаміну D.

Виведенню надлишку заліза з організму сприяло раціональне харчування з призначенням білків, жирів, вуглеводів згідно з віком дитини; комплекси вітамінів, що не вміщували заліза.

Призначали препарати, що призводили до активації метаболічних процесів: ацетилцистеїн, серед властивостей якого є зниження окислювального стресу та зменшення пошкодження ДНК; ліпоєва кислота, що покращує мітохондріальний обмін, декарбоксілювання пірвіноградної кислоти та α -кетокислот; медикаменти антиоксидантної дії (вітаміни А, С, біофлавоноїди тощо). Медикаментозні засоби призначались у вікових дозах.

Корекцію ендокринного статусу проводили за рекомендаціями ендокринолога.

Ефективність розроблених заходів оцінювали через 1,5–6 місяців. У 40 % хворих на ГЛЛ в I гост-

being (2.13 ± 0.03) mU/l and (2.15 ± 0.02) mU/l, respectively. In the 23.3 % of patients its content after the end of treatment exceeded a reference threshold being (5.89 ± 0.07) mU/l ($p < 0.001$), which indicated the toxic effect of cytostatic drugs on the thyroid system function. A direct correlation was established between the serum level of TSH (above 3.3 mU/l) and urine content of oxyproline ($r = 0.39$; $p < 0.05$), which reflected a negative effect of the hormone on the state of collagen (utility model patent No. 132868, 2019).

Summarizing the obtained results, it can be concluded that collagen degradation according to the urine content of amino acids was observed in ALL patients during ChT. Amount of the free amino acids had increased and protein catabolism had occurred, which negatively affected the organic component of bone tissue, stromal microenvironment, and BMD.

Administration of CPM was aimed at the correction of protein deficiency, normalization of mineral component of bone tissue, remove of iron excess from the body, and normalization of hormonal parameters.

Correction of the protein component of bone tissue included a number of measures, namely the rational nutrition with protein and vegetable products, administration of glycine preparations (excretion of glycine with urine was lower than 15.0 $\mu\text{mol/l}$), lysine preparations (lysine excretion with urine was lower than 3.0 $\mu\text{mol/l}$), and vitamins of the B group (B_1 , B_6 , B_{15}). Such medications as calcium diphosphate and dihydrogen phosphate with ascorbic acid, and vitamin D preparations were prescribed to correct the mineral component of bone tissue.

Removal of iron excess from the body was facilitated by a rational diet with an adequate amount of proteins, fats, and carbohydrates according to the age of the child. Food supplementation was provided with vitamin complexes containing no iron.

There was prescribed a complex of medications promoting the activation of metabolic processes, namely the acetylcysteine (capable to suppress the oxidative stress and reduce the DNA damage), lipoic acid (improves mitochondrial metabolism, decarboxylation of pyruvic acid and α -keto acids), medicinal agents with antioxidant action (vitamins A, C, bioflavonoids, etc.). Medicines were prescribed in the age-appropriate doses.

Correction of endocrine status each time was carried out according to the recommendations of endocrinologist.

Effectiveness of the developed measures was evaluated after 1.5–6 months. Changes in protein metabo-

Таблиця 8
Оцінка ефективності ЛПЗ у дітей

Table 8
Evaluation of CPM effectiveness

Оцінка ефекту Effect	Перелік показників Parameters
Позитивний ефект Positive	Нормалізація таких показників: рівень загального білку, креатиніну, лізину, гліцину, оксипроліну, проліну, ЛФ, кальцію, вітаміну D, СЗ, СФ в сироватці крові, ЩКТ Normalization of the serum levels of total protein, creatinine, lysine, glycine, oxyproline, proline, APh, calcium, vitamin D, SI, SF, and of the BMD
Частковий ефект Partial	Величини показників нижчі за нормативні Values of parameters were lower than normative
Відсутній ефект Absent	Нормалізації показників не відбувалось No normalization occurred

рий період спостерігались зміни в білковому обміні (табл. 8). Однак не було пацієнтів, котрим терміново необхідно було проводити корекцію білкового обміну за показниками загального білку в сироватці крові та амінокислот в сечі. В цей період проводилась ХТ, спрямована на ерадикацію пухлинного клону для досягнення ремісії процесу. В табл. 8 наведено показники, які враховували для оцінки ефективності проведених ЛПЗ у дітей.

Призначення ЛПЗ після ХТ сприяло позитивному ефекту у 62,5 % дітей з ГЛЛ (табл. 9). Водночас, через 6 міс. після ХТ у 81,7 % дітей цієї групи відбувалась нормалізація показників. Не було ефекту та часткове покращення показників спостерігалось у 22 дітей при відсутності клініко-гематологічної ремісії.

Після проведення ЛПЗ залежно від показників метаболічного біохімічного обміну в остеоні у 80 % дітей з ОП та ОПЗ був позитивний ефект. Частковий та відсутній ефект спостерігався у дітей з хворобами шлунково-кишкового тракту та змінами в ендокринному статусі.

ism were observed in the 40 % of ALL patients in the first acute period (Table 8). However, there were no patients who urgently required a correction of protein metabolism based on the serum level of total protein and urine content of amino acids. ChT aimed at eradicating the tumor clone was performed during this period to achieve the remission of the process. Table 8 shows the parameters that were taken into account to evaluate the CPM effectiveness.

Administration of the CPM upon ChT contributed to a positive effect in 62.5 % of ALL patients (Table 9). At the same time, normalization of the parameters occurred in 81.7 % of them after 6 months upon ChT protocol completion. No effect or partial improvement was observed in 22 children in the absence of clinical and hematological remission.

There was a positive effect upon the CPM administration in 80 % of children with OP and OPR depending on the data of osteon metabolism. Partial effect or no effect were observed in children with gastrointestinal and endocrine disorders.

Таблиця 9
Оцінка ефективності ЛПЗ у дітей

Table 9
Patterns of CPM effectiveness

Групи дітей / Study groups	Ефекти / Effects					
	позитивний / positive		частковий / partial		відсутній / absent	
	абс. ч. / n	%	абс. ч. / n	%	абс. ч. / n	%
I група / Group I, N = 120						
після ХТ / just upon ChT	75	62,5	27*	22,5	18*	15,0
після ХТ через 6 міс. / 6 months upon ChT	98	81,7	14	11,7	8	6,7
II група / Group II, N = 100	80	80,0	11	11,0	9	9,0

Примітка. *Різниця порівняно з ефектом після ХТ (за χ^2), $p < 0,05$
Note. *Difference vs. effect upon ChT (χ^2 test) ($p < 0.05$)

Таким чином, нами були сформовані критерії відбору дітей з ГЛЛ для проведення ЛПЗ, які базувались на клініко-гематологічних показниках, біохімічних параметрах колагено- та остеоутворення, обміні заліза і результатах гормональних досліджень. Процес відновлення структури остеону тривав в середньому до 6 місяців. Нормалізація органічної компоненти кісткової структури, зокрема, рівні загального білку, креатиніну та стан колагену за амінокислотним складом сечі на 1-1,5 місяця передували відновленню ЩКТ.

Безпосередньо після ХТ частковий та відсутній ефекти були у 37,5% хворих, у яких такі маркери синтезу і деструкції кісткової тканини, як оксипролін, пролін, гліцин, ЛФ, залежали від стану тиреоїдної системи та надниркових залоз. Відновлення як колагенового матриксу, так і пірофосфатів кальцію, потребувало тривалішого терміну після проведення ХТ та вживання глюкокортикоїдів (до 6 місяців). Нормалізація обміну заліза тривала від 3 до 6 місяців за умови відсутності трансфузій концентратів еритроцитів. Головною умовою досягнення позитивного ефекту у дітей з ГЛЛ були кісткомозкова ремісія і нормалізація гормонального статусу. Через 6 місяців після закінчення протоколу ХТ у хворих на ГЛЛ позитивний ефект спостерігався у 81,7%. Найменша кількість хворих з частковим ефектом та без ефекту реєструвалась серед пацієнтів із «загальним» типом ГЛЛ – 9,2% (9 з 98), найбільша – серед хворих на про-В-ГЛЛ (8 з 12) та дітей з Т-ГЛЛ (5 з 10).

У 80% дітей без онкогематологічної патології з ОП та ОПЗ після проведення ЛПЗ отримано позитивний ефект. Частковий та відсутній ефект спостерігалися у дітей з хворобами шлунково-кишкового тракту та змінами в ендокринному статусі.

Враховуючи фізіологію та функціональний зв'язок між станом гемопоєзу, опорно-рухового апарату, обміну заліза та ендокринною системою діти зі змінами у структурі кісткової тканини відносяться до групи ризику з гематологічної патології та потребують моніторингування.

Щодо доз опромінення, то у хворих на ГЛЛ вони були вищі, ніж у дітей без онкогематологічної патології, у зв'язку з різними термінами проживання на РЗТ України після аварії. У хворих на ГЛЛ, яким було встановлено діагноз в 2003–2010 рр., середня розрахована доза внутрішнього опромінення становила $(5,47 \pm 1,22)$ мЗв; у пацієнтів, які захворіли в 2010–2018 рр. – $(3,58 \pm 0,81)$ мЗв; у дітей, жителів РЗТ, які обстежені в 2021–2023 рр. –

Thuswise, we have formed the criteria for selection of ALL pediatric patients for administration of CPM, which were based on clinical and hematological data, biochemical parameters of collagen and bone formation, iron metabolism, and hormonal values. Process of restoring the osteon structure lasted up to 6 months on average. Normalization of the organic component of bone structure with the levels of total protein, creatinine and state of collagen according to the amino acid content in urine in particular preceded the restoration of BMD for 1-1.5 months.

Just after ChT completion there were either partial or no effect in 37.5% of patients, in whom such markers of bone tissue synthesis and destruction as oxypoline, proline, glycine, APh depended on thyroid and adrenal function. Restoration of both collagen matrix and calcium pyrophosphates required a longer period upon ChT and administration of glucocorticoid medications for up to 6 months. Normalization of the iron metabolism lasted from 3 to 6 months, provided there were no transfusions of erythrocyte concentrates. Bone marrow remission and normalization of hormonal status were essential for achieving a positive effect in the ALL patients. Positive effect was observed in the 81.7% of ALL patients 6 months after the end of ChT protocol. The smallest number of cases with partial effect and no effect was registered among the patients with a «common» type of CLL (9.2%, i.e. 9 out of 98), while the largest was among patients with pro-B-ALL type (8 out of 12) and with T-ALL (5 out of 10).

In the 80% of children with no oncohematological disorders but having got OP or OPR a positive effect was received after the CPM administration. Partial and no effect were observed in children with gastrointestinal and endocrine disorders.

Taking into account the physiology and functional relationship between the state of hematopoiesis, musculoskeletal system, iron metabolism, and endocrine system, the children with abnormalities in bone tissue structure are attributed to the risk group of hematological disorders and require a survey.

As for radiation doses, they were higher in the ALL patients than in children with no oncohematological disorders due to the different periods of stay in the RCT of Ukraine after the ChNPP accident. In the ALL patients diagnosed in 2003–2010 an average calculated internal radiation dose was (5.47 ± 1.22) mSv, while in patients who became ill in 2010–2018 it was (3.58 ± 0.81) mSv, and in children living in RCT and been examined in 2021–2023 it was (0.78 ± 0.07) mSv.

($0,78 \pm 0,07$) мЗв. Хоча встановлені дози і розрізнялись у дітей з ГЛЛ та дітей без онкогематологічної патології, проте в обох випадках вони були низькими. Розраховані дози опромінення дітей не корелювали з клінічними ознаками, біохімічними параметрами крові та ЩКТ.

ВИСНОВКИ

1. У родоводі дітей I групи було більше онкологічних хвороб (20,6 % проти 9,8 %), менше СКХ (2,6 % проти 6,3 %) та переломів кісток (4,9 % проти 11,8 %) порівняно з родичами дітей без онкологічної патології. У дітей II групи частіше, ніж I групи, реєструвався гіпермобільний синдром (24,0 % проти 11,0 %). У пацієнтів з остеопенією та остеопорозом частіше мали місце переломи кісток ($p < 0,05$).
2. У дітей I групи до призначення ХТ були зміни в білковій та мінеральній компонентах остеону, які частішали після проведення лікування та потребували корекції. Відбувався розпад колагену і підвищувалась екскреція оксипроліну, проліну з сечею та спостерігався дефіцит пластичного матеріалу (гліцину, лізину) для його відновлення. Сума вільних амінокислот в сечі збільшувалась, що свідчило про деградацію білків. Зростало число хворих зі ЩКТ нижче 65 ум.од. ($p < 0,05$).
3. У хворих I групи до призначення ХТ рівні СЗ та СФ не виходили за межі нормативних, вміст трансферину становив ($3,72 \pm 0,2$) г/л, що вірогідно вище, ніж у дітей II групи – ($2,8 \pm 0,3$) г/л ($p < 0,05$). Після ХТ збільшувалась кількість дітей з надлишком заліза в організмі (41,7 %). При рівні СФ вище 500 нг/мл у хворих частіше спостерігались токсичні гепатити ($p < 0,05$) та летальні випадки ($r = -0,38$; $p < 0,01$).
4. У хворих I групи встановлено прямий зв'язок між рівнем СФ та кортизолу в сироватці крові ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Підвищений рівень кортизолу у дітей впливав на зміни в структурі кісткової тканини та гірший прогноз перебігу ГЛЛ ($p < 0,01$). У 23,6 % пацієнтів після закінчення ХТ рівень ТТГ в сироватці крові підвищувався ($5,89 \pm 0,07$) мОд/л). Встановлено прямий зв'язок між рівнем ТТГ (вище 3,3 мОд/л) та вмістом оксипроліну в сечі ($r = 0,39$; $p < 0,05$), що негативно впливало на стан колагену.
5. У дітей II групи без онкогематологічної патології рівні показників були на нижній межі референтних значень. Екскреція вільних амінокислот з сечею знаходилась в межах нормативних величин, однак сума амінокислот була підвищена. У 30,0 % дітей зі

Although the reconstructed doses differed in the ALL patients and children with no oncohematological disorders, the values were low in both cases. The calculated radiation doses were not correlated with either clinical signs, or serum biochemical parameters and BMD.

CONCLUSIONS

1. There were more cancer cases (20.6 % vs. 9.8 %), less ones of UrL (2.6 % vs. 6.3 %) and bone fractures (4.9 % vs. 11.8 %) in the relatives of children in the Group I compared to the ALL pediatric patients. Hypermobility syndrome was registered more often in the Group II than in the Group I (24.0 % vs. 11.0 %). Bone fractures occurred more often in patients with osteopenia and osteoporosis ($p < 0.05$).
2. Children of the Group I had abnormalities in the protein and mineral components of osteon before ChT administration, which had become more frequent upon treatment and required correction. Collagen disintegration occurred and excretion of oxyproline and proline with urine increased, while a deficiency of biochemical material (glycine, lysine) for its restoration was observed. Amount of the free amino acids in urine had increased, which indicated a degradation of proteins. The number of patients with BMD lower than 65 RU was increasing ($p < 0.05$).
3. In the Group I before ChT administration the levels of SI and SF did not exceed the normative limits, while the content of transferrin was (3.72 ± 0.2) g/l being significantly higher than in the Group II i.e. (2.8 ± 0.3) g/l ($p < 0.05$). After the ChT administration the number of children with an excess of iron in the body had increased (41.7 %). In case of SF level above 500 ng/ml the toxic hepatitis ($p < 0.05$) and death ($r = -0.38$; $p < 0.01$) were more often.
4. A direct relationship was established between the serum levels of SF and cortisol ($r = 0.55$; $p < 0.05$) in the Group I. An increased level of cortisol in children affected the changes in the bone tissue structure and worsened the prognosis of ALL course ($p < 0.01$). In the 23.6% of patients the serum TSH level had increased to (5.89 ± 0.07) mU/l after the end of ChT. A direct relationship was established between the TSH level (above 3.3 mU/l) and the urine content of oxyproline ($r = 0.39$; $p < 0.05$), which negatively affected the state of collagen.
5. In the Group II the values of parameters were at the lower limit of the reference range. Excretion of the free amino acids with urine was within standard values, but the amount of amino acids was increased.

змінами в структурі кісткової тканини рівні СЗ перевищували нормативні показники.

6. Дози опромінення хворих на ГЛЛ, які захворіли в 2003–2010 рр., становили $(5,47 \pm 1,22)$ мЗв, пацієнтів, яким було встановлено діагноз в 2010–2018 рр., – $(3,58 \pm 0,81)$ мЗв, дітей без онкогематологічної патології, які обстежувались в 2021–2022 рр. – $(0,78 \pm 0,07)$ мЗв. Дози опромінення дітей не корелювали з біохімічними параметрами крові, гормональним статусом та ЩКТ.

7. ЛПЗ були спрямовані на корекцію дефіциту білку, мінеральної компоненти кісткової тканини, виведення надлишку заліза з організму та нормалізацію гормонального статусу. У 81,7 % хворих на ГЛЛ через 6 місяців, після закінчення протоколу ХТ спостерігався позитивний ефект від лікування. Ефекту не спостерігалось у дітей при відсутності ремісії ГЛЛ. У 80 % дітей без онкогематологічної патології з ОП та ОПЗ отримано позитивний ефект. Частковий та відсутній ефекти в цій групі були притаманні особам з хворобами шлунково-кишкового тракту та змінами в ендокринному статусі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вплив заліза на процеси метаболізму в кістковій тканині та функцію щитоподібної залози у дітей, які живуть на радіоактивно забруднених територіях після аварії на ЧАЕС / Д. А. Бази́ка, К. М. Бруслова, Л. О. Ляшенко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 264-275. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-264-275.
2. Фактори, що впливають на підвищений вміст заліза в організмі дітей, жителів радіоактивно забруднених територій України, після аварії на ЧАЕС / Д. А. Бази́ка, К. М. Бруслова, Л. О. Ляшенко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2023. Вип. 28. С. 239-253. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-239-253.
3. Прогноз перебігу гострих лейкемій у дітей після аварії на ЧАЕС залежно від обміну заліза / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, Л. О. Ляшенко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2020. Вип. 25. С. 390-401. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-390-401.
4. Chen L.-R. Ko N.-Y., Chen K.-H. Medical treatment for osteoporosis: from molecular to clinical opinions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, no. 9. P. 2213. doi: 10.3390/ijms20092213.
5. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric*. 2022. Vol. 25, no. 1. P. 43-49. doi: 10.1080/13697137.2021.1951697.
6. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J. Intern. Med.* 2019. Vol. 285, no. 4. P. 381-394. doi: 10.1111/joim12873.
7. Vitamin D and calcium in osteoporosis, and the role of bone turnover markers: a narrative review of recent data from RCTs / G. Voul-

In the 30.0 % of children with abnormal structure of bone tissue the SI levels exceeded the normative range.

6. Radiation doses in the ALL patients who had become ill in 2003–2010 were (5.47 ± 1.22) mSv, in the patients diagnosed in 2010–2018 they were (3.58 ± 0.81) mSv, and in children with no oncohematological disorders examined in 2021–2022 being (0.78 ± 0.07) mSv in average. The radiation doses were not correlated with blood biochemical parameters, hormonal status or BMD.

7. The CPM were aimed at correcting the protein deficiency and mineral component of bone tissue, removing the iron excess from the body, and normalizing the hormonal status. In the 81.7 % of the ALL patients a positive effect of treatment was observed 6 months since the end of ChT protocol. No effect was observed in children in the absence of ALL remission. A positive effect was received in 80 % of children with no oncohematological disorders but having got OP and OPR. Partial effect or no effect in this group were characteristic for individuals with gastrointestinal and endocrine disorders.

REFERENCES

1. Bazyka DA, Brusloba KM, Lyashenko LO, et al. Effect of iron on bone tissue metabolism and thyroid function in children living on radiologically contaminated territories since the ChNPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;27:264-275. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-264-275.
2. Bazyka DA, Brusloba KM, Lyashenko LO, et al. Drivers of hyperferremia in children living on radiologically contaminated territories after the ChNPP accident in Ukraine. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2023;28:239-253. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-239-253.
3. Bazyka DA, Brusloba KM, Lyashenko LO, et al. Prognosis of acute leukemia depending on the iron metabolism parameters in children after chornobyl nuclear power plant accident. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2020;25:390-401. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-390-401.
4. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Medical treatment for osteoporosis: from molecular to clinical opinions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2213. doi: 10.3390/ijms20092213.
5. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric*. 2022; 25(1):43-49. doi: 10.1080/13697137.2021.1951697.
6. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med*. 2019;285(4):381-394. doi: 10.1111/joim12873.
7. Voulgaridou G, Papadopoulou SK, Detopoulou P, et al. Vitamin D and calcium in osteoporosis, and the role of bone turnover markers: a narrative review of recent data from RCTs. *Diseases*. 2023;11(1):29. doi: 10.3390/diseases11010029.

- garidou, S. K. Papadopoulou, P. Detopoulou et al. *Diseases*. 2023. Vol. 11, no. 1. P. 29. doi: 10.3390/diseases11010029.
8. Langdahl B. L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol.* 2021. Vol.178, no. 9. P. 1891-1906. doi: 10.1111/bph15024.
 9. Solling A. S. K., Harslof T., Langdahl B. Current status of bone-forming therapies for the management of osteoporosis. *Drugs Aging*. 2019. Vol. 36, no. 7. P. 625-638. doi: 10.1007/s40266-019-00675-8.
 10. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / M. S. LeBoff, S. L. Greenspan, K. L. Insogna et al. *Osteoporos Int*. 2022. Vol. 33, no. 10. P. 2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
 11. Дозы облучения красного костного мозга и клеток поверхности кости у детей с острыми лейкозами / В. Г. Бебешко, В. С. Репин, С. Ю. Нечаев и др. *Медико-биологические проблемы действия радиации* : тезисы докладов междунар. конф., г. Москва, 10-11 апреля 2012 г. Москва : ФГУ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2012. С. 29.
 12. Ретроспективно-прогнози дози опромінення населення та загально-дозиметрична 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.
 13. Иванова О. М., Ковган Л. М., Масюк С. В. Методика реконструкції індивідуалізованих доз опромінення осіб, що мешкають на радіоактивно забруднених територіях України. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2018. Вип. 23. С. 164-187. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-164-187.
 14. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it / S. Ciancia, R. Rijn, W. Hogler et al. *Eur. J. Pediatr.* 2022. Vol. 181, no. 7. P. 2549-2561. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.
 15. Shahbaz H., Gupta M. Creatinine clearance. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31334948. (last update: May 20, 2023)
 8. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol.* 2021;178(9):1891-1906. doi: 10.1111/bph15024.
 9. Solling ASK, Harslof T, Langdahl B. Current status of bone-forming therapies for the management of osteoporosis. *Drugs Aging*. 2019;36(7):625-638. doi: 10.1007/s40266-019-00675-8.
 10. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
 11. Bebeshko VG, Repin VS, Nechyayev SYu, et al. [Radiation doses to red bone marrow and bone surface cells in children with acute leukemia]. Proc. Int. Conf. «Medical and biological problems of radiation effects», Moscow, April 10-11, 2012. Moscow, A. I. Burnazyan memorial FSI FMBC of Russia, 2012, P. 29. Russian.
 12. [Retrospective-forecasted population radiation doses and total dosimetric certification of 1997 of the settlements of Ukraine that were radioactively contaminated as a result of the Chernobyl accident. Generalized data for 1986-1997. Collection 7]. I. A. Likhtariov (Ed). Kyiv, MH of Ukraine, 1998, 155 p. Ukrainian.
 13. Ivanova OM, Kovgan LM, Masiuk SV. Methodology of reconstruction of individualized exposure doses for persons residing at radioactively contaminated territories of Ukraine. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018;23:164-187. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-164-187.
 14. Ciancia S, Rijn R, Hogler W, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2549-2561. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.
 15. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine clearance. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31334948. (last update: May 20, 2023)

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бази́ка Димитрій Анатолійович, доктор медичних наук, професор, академік Національної академії медичних наук, генеральний директор ННЦРМГО, м. Київ, Україна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5990>

Бруслова Катерина Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ, Україна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4976-0396>

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

Пушкарєва Тетяна Іванівна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник, відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dimitry A. Bazyka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director General of the NRCRMHO, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5990>

Katerina M. Bruslova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Pediatric Radiation Hematology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4976-0396>

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

Tetiana I. Pushkareva, Candidate of Medical Sciences Junior Research Associate, Pediatric Radiation Hematology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

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

Галкіна Світлана Григорівна, кандидат медичних наук, учений секретар ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Кондрашова Валентина Григорівна, кандидат медичних наук, вчений секретар, Інститут клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Ярошенко Жанна Степанівна, кандидат медичних наук, головний лікар клініки ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Гончар Лариса Олексіївна, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку клініки ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Письменний Віктор Дмитрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ.

Трихліб Ірина Всеволодівна, молодший науковий співробітник, відділення радіаційної гематології дитячого віку Інституту клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Яцемирський Сергій Михайлович, лікар реаніматолог відділення реанімації і інтенсивної терапії клініки ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Боярський Володимир Георгійович, лікар відділення діагностики, клініка ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Іванова Ольга Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіологічного захисту, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМГО, м. Київ

Горбачов Сергій Григорович, молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної гігієни та моніторингу, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМГО, м. Київ

Черниш Тетяна Олександрівна, лікар стоматолог, клініка ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Natalia M. Tsvyetkova, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Pediatric Radiation Hematology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMO, Kyiv, Ukraine

Svitlana G. Galkina, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary NRCRMO, Kyiv, Ukraine

Valentina G. Kondrashova, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Clinical Radiology Institute, NRCRMO, Kyiv, Ukraine

Zhanna S. Yaroshenko, Candidate of Medical Sciences, Chief Medical Officer of the NRCRMO Clinic, Kyiv, Ukraine

Larisa O. Gonchar, Head Pediatric Radiation Hematology Department, NRCRMO Clinic, Kyiv, Ukraine

Victor D. Pismenniy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric Surgery Department, O.O. Bogomolets Memorial National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Iryna V. Trychlib, Junior Research Associate, Pediatric Radiation Hematology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMO, Kyiv, Ukraine.

Sergiy M. Yatsemyrskyi, Staff Reanimatologist, Intensive Care and Reanimation Department, NRCRMO Clinic, Kyiv, Ukraine

Volodymyr G. Boyarskyi, Staff Physician, Department of Diagnostics, NRCRMO Clinic, Kyiv, Ukraine

Olha M. Ivanova, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Associate, Radiological Protection Laboratory, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRMO, Kyiv, Ukraine

Serhii H. Horbachov, Junior Research Associate, Radiation Hygiene and Monitoring Laboratory, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRMO, Kyiv, Ukraine

Tetiana O. Chernysh, Staff Dentist, NRCRMO Clinic, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 10.04.2024

Received: 10.04.2024