

УДК 616-018.2-007.17-02:616-053.2

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Т. Т. Володіна, Л. О. Ляшенко, Н. М. Цветкова, І. В. Трихліб, Т. О. Черниш, В. Г. Боярський, Л. О. Гончар, Н. В. Кавардакова

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

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ, ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ З ГІПЕРМОБІЛЬНІСТЮ СУГЛОБІВ У ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

**Мета:** встановити види та частоту стигм дизембріогенезу у дітей з гіпермобільністю суглобів з урахуванням клініко-лабораторних особливостей, генетичної компоненти та ендокринної регуляції цих розладів у віддалений післяаварійний період.

**Матеріали і методи.** Обстежено 109 дітей – жителів контамінованих радіонуклідами територій, з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Враховували хвороби у родоводі, скарги дітей на осалгії, переломи кісток в анамнезі, кісткові стигми дизембріогенезу, наявність гіпермобільності суглобів, вид соматичної патології, біохімічні показники крові (рівень кальцію, лужної фосфатази, загального білка, холестерину, креатиніну, заліза, феритину), рівень кортизолу, вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), склад вільних амінокислот в сечі та дози опромінення.

**Результати.** Дози опромінення дітей з ДСТ коливались від  $(0,37 \pm 0,11)$  мЗв до  $(0,56 \pm 0,10)$  мЗв і не відрізнялись від доз осіб без ДСТ. Гіпермобільність суглобів (ГМС) у дітей корелювала з наявністю у родоводі онкологічних захворювань ( $r_s = 0,53$ ) і варикозної хвороби нижніх кінцівок ( $r_s = 0,40$ ) ( $p < 0,05$ ). Частота осалгій, швидкої втомлюваності і переломів кісток була вищою у дітей з ДСТ. На першому місці у цих дітей знаходились частота аномалій розвитку зубощелепної системи (38,5 %). Частка дітей з ГМС II ступеня з плоскостопістю була нижчою ( $r_s = 0,42$ ), а з деформацією нижніх кінцівок – вищою ( $r_s = 0,68$ ) ( $p < 0,05$ ), ніж у групі контролю. Дефіцит заліза, феритину і лімфоцитозу спостерігались частіше у дітей з ДСТ, ніж в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). У дітей з ДСТ був підвищеним вміст оксипроліну, лізину, проліну і виявлявся дефіцит гліцину, тобто спостерігався дисбаланс амінокислот, які входять до складу колагену, переважання катаболічних процесів над анаболічними. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ і ступенем ГМС ( $r_s = 0,49$ ), хоча значення концентрації ТТГ в крові цих дітей не перевищували референтні (максимальні величини становили 3,3 мкМЕ/мл).

**Висновки.** Визначені зміни у складі амінокислот, ферокінетичних процесах, показниках функції щитоподібної залози можуть впливати на колагеноутворення, структуру органічного матриксу кісткової тканини та суттєво регулювати процеси кровотворення, що може лежати в основі механізмів розвитку онкогематологічної патології.

**Ключові слова:** діти, дисплазія сполучної тканини, гіпермобільність суглобів, стигми дизембріогенезу, амінокислоти, залізо, ендокринна регуляція, дози опромінення.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 322–334. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-322-334*

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

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, T. T. Volodina, L. O. Lyashenko, N. M. Tsvetkova, I. V. Trychlib, T. O. Chernysh, V. G. Boyarskiy, L. O. Gonchar, N. V. Kavardakova

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

## FEATURES OF CLINICAL SYMPTOMS AND SIGNS, HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH JOINT HYPERMOBILITY IN A LATE PERIOD UPON THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

**Objective:** establishing the types and frequency of disemбриогенетичного стигми в дітей з синдромом надмірної рухливості суглобів з огляду на клінічні та лабораторні ознаки, генетичний компонент та ендокринну регуляцію цих розладів в пізній період після аварії.

**Materials and methods.** Children ( $n = 109$ ) inhabiting the radiologically contaminated territories and having the connective tissue dysplasia (CTD) signs were involved in the study. Diseases in family history, ossalgia complaints, fractures in a personal history, bone disemбриогенетичного стигми, joint hypermobility, type of somatic diseases, blood serum biochemical parameters (namely calcium, alkaline phosphatase, total protein, cholesterol, creatinine, iron, ferritin content), serum cortisol, free thyroxine, pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, free amino acid composition in urine and radiation dose were considered.

**Results.** Radiation doses in children having the CTD ranged from  $(0.37 \pm 0.11)$  mSv to  $(0.56 \pm 0.10)$  mSv with no difference from that in those without CTD. Joint hypermobility (JHM) correlated with cancer in family history ( $r_s = 0.53$ ) and lower extremity varicose vein disease ( $r_s = 0.40$ ) ( $p < 0.05$ ). Incidence of ossalgia, easy fatigability, and bone fractures was higher in children with CTD. Anomalies of the dentofacial system were first in line (38.5 %) in these children. Proportion of children with grade II JHM and platypodia was lower ( $r_s = 0.42$ ), but with lower extremity deformations was higher ( $r_s = 0.68$ ) ( $p < 0.05$ ) vs. in the control group. Iron and ferritin deficiencies both with lymphocytosis were more common in children with CTD than in the comparison group ( $p < 0.05$ ). The increased content of oxyproline, lysine, proline both with glycine deficiency were detected in children having the CTD, i.e. an imbalance of amino acids from the collagen content was observed featuring a predominance of catabolic processes over anabolic ones. There was a direct correlation between the TSH level and the JHM grade ( $r_s = 0.49$ ), although the values of hormone concentration in these children did not exceed the reference range (maximum values were  $3.3 \mu\text{IU/ml}$ ).

**Conclusions.** The revealed abnormalities in amino acid content, ferrokinetics, and thyroid function indices can affect the collagen formation, organic matrix structure of bone tissue and significantly deregulate the hemato-poiesis. The later can underlie the pathways of haematologic malignancy development.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia, joint hypermobility, disemбриогенетичного стигми, amino acids, iron, endocrine regulation, radiation dose.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2019;24:322-334. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-322-334*

### ВСТУП

Частота дисплазій сполучної тканини (ДСТ) в загальній популяції становить 10–15 %, тому ця патологія має не тільки медичне, а й соціальне значення [1]. В останні роки навколо терміну «дисплазія сполучної тканини» і класифікації цих станів виникла гостра дискусія. Переважна більшість випадків дисплазій не поєднується з жодною ідентифікованою мутацією. У менш ніж 10 % випадків була виявлена мутація в гені TNXB (Tenascin XB), що кодує глікопро-

### INTRODUCTION

Incidence of connective tissue dysplasia (CTD) in the general population is 10–15 %, therefore being not only a healthcare but a social issue too [1]. Intensive debates around the «connective tissue dysplasia» term and classification of these states appeared in recent years. The vast majority of dysplasia cases are not associated with any identified genetic mutation. Mutation in the TNXB (Tenascin XB) gene encoding the extracellular matrix glycoprotein

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

теїн позаклітинного матриксу [2]. Описано поєднання патології сполучної тканини (СТ) з іншими стигмами дизембріогенезу у дітей [3]. Однак дотепер немає чіткого підходу до визначення дисплазії сполучної тканини за клінічними проявами, котрі не вкладаються в структуру спадкових синдромів, але віддзеркалюють системність змін. Нині широко обговорюються також маркери порушень метаболізму СТ, в тому числі і при гіпермобільності суглобів, котрі часто зустрічаються при багатьох розладах як генетичних, так і набутих [4].

У 84 % пацієнтів з ДСТ реєструються осалгії та артралгії. Функціональні розлади в суглобах мають незапальний характер і симптоми, як правило, не прогресують [5].

Деякі автори пропонують використовувати як додатковий критерій оцінку ступеня порушення метаболізму сполучної тканини у дітей за активацією процесів перекисного окиснення ліпідів [6]. Описані порушення у структурі молекули колагену в людей при зниженні термічної стабільності фібробластів шкіри [7] та зміни у функціонуванні фібробластів кісткового мозку в дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкозії тощо [8].

В роботах останніх років наводяться дані про зв'язок між аномаліями СТ з гіпермобільністю суглобів та недостатністю кісткового мозку, зокрема, вказують на розвиток аплазії кровотворення, підвищений ризик виникнення лейкозій, обумовлених мутаціями в генах, що беруть участь у дестабілізації геному [9]. Ці зміни відіграють суттєву роль у функціонуванні гемопоезу, структурі кісткової тканини і впливають на стан стромального мікрооточення. Однак, механізми розвитку сполучнотканинної неповноцінності і дотепер залишаються не визначеними.

## МЕТА

Встановити види та частоту стигм дизембріогенезу у дітей з гіпермобільністю суглобів з урахуванням клініко-лабораторних особливостей, генетичної компоненти та ендокринної регуляції цих розладів у віддалений післяаварійний період.

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 109 дітей з проявами ДСТ, які проживали на контамінованих радіонуклідами внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС територіях України: в Київській (n = 43), Житомирській (n = 34) та Чернігівській областях (n = 32). У групу порівняння увійшли 60 дітей, які не мали проявів ДСТ, скарг на осалгії та артралгії, і були жителями тих же регіонів:

was detected in less than 10% of cases [2]. Combination of the connective tissue (CT) disease with other disemбриогенetic stigma is described in children [3]. However, there is so far no clearly defined approach in the defining of connective tissue dysplasia by the clinical presentation that do not fit the structure of hereditary syndromes, but reflect the systemicity of abnormalities. Markers of the CT metabolic disorders are also widely discussed nowadays in case of joint hypermobility (JHM), that are common in many either genetic or acquired disorders [4].

Both ossalgia and arthralgia are reported in 84 % of the CTD patients. Functional disorders of the joints are of non-inflammatory nature and there is no symptom progression as a rule [5].

Some authors suggest using an assessment of the degree of metabolic abnormalities in the connective tissue through the activation of lipid peroxidation as an additional criterion in children [6]. Abnormalities in collagen molecule structure have been described under a decreased thermal stability of skin fibroblasts in humans [7] both with abnormal function of the bone marrow fibroblasts in children with acute lymphoblastic leukemia, etc. [8].

Recent studies show the association between the CT anomalies with joint hypermobility and bone marrow failure, in particular featuring the development of haematopoietic aplasia and increased risk of leukemia induced by mutations in genes involved in genome destabilization [9]. These abnormalities are of a key role in haematopoietic function, bone tissue structure and affect the state of stromal microenvironment. However, the development mechanisms of connective tissue inferiority still remain undefined.

## OBJECTIVE

Establishing the types and frequency of disemбриогенetic stigma in children with joint hypermobility given the clinical and laboratory features, genetic component and endocrine regulation of these disorders in a late period upon the accident.

## MATERIALS AND METHODS

Children (n = 109) having the CTD signs and inhabiting the radiologically contaminated territories after the Chernobyl NPP accident were involved in the study. Namely, the study subjects were living in Kyiv oblast (n = 43), Zhytomyr oblast (n = 34), and Chernihiv oblast (n = 32). The comparison group (n = 60) included children living in the same regions (20, 23,

в Київській області проживало 20 дітей, Житомирській – 23 і Чернігівській – 17.

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» [10].

Дози опромінення дітей з ДСТ та групи порівняння, які проживали в п'яти населених пунктах Київської області (Макарів, Буча, Димер, Борodianка, Біла Церква), двох містах Житомирської області (Малин, Коростень) і одному населеному пункті Чернігівської області (Семенівка), становили від  $(0,37 \pm 0,11)$  мЗв до  $(0,56 \pm 0,10)$  мЗв і практично не відрізнялись від доз у дітей групи порівняння (табл. 1).

До основної групи залучались діти зі скаргами на осалгії, швидко втому, переломи кісток в анамнезі. Ми враховували кісткові стигми дизембріогенезу, а саме: плоскостопість (поперечну, поздовжню), деформацію груднини більшу за 2 см (воронкоподібна, килеподібна), аномалії зубощелепної системи (аномалії зубних рядів, аномалії прикусу), викривлення нижніх кінцівок (X – вальгусна деформація та O – варусна деформація), а також гіпермобільний синдром (0 – немає, I ступеня – 4 бали, II ступеня – 5–9 балів). Наявність гіпермобільності суглобів 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 уперед з дотиком долонями підлоги при фіксованих колінних суглобах [11].

Враховували також наявність і вид соматичної патології у дітей, а саме частоту гострих респіраторних вірусних інфекцій, часто хворіючих дітей (ЧХД), наявність хронічних вогнищ інфекції, пер-

17 persons respectively) having neither CTD manifestations nor complaints on ossalgia or arthralgia.

Radiation doses were reconstructed according to guidelines outlined in the Collection book «1997 retrospective and projected radiation doses in population and general-dosimetry passportization of the settlements in Ukraine subject to radioactive contamination as a result of the Chernobyl accident» [10].

Radiation doses in children with CTD and in comparison group living in five settlements of the Kyiv oblast (Makariv, Bucha, Dimer, Borodianka, and Bila Tserkva towns), two cities of Zhytomyr oblast (Malyn, Korosten) and one settlement of Chernihiv oblast (Semenivka village) ranged from  $(0.37 \pm 0.11)$  mSv to  $(0.56 \pm 0.10)$  mSv and were actually with no difference from the comparison group (Table 1).

The main group included children presenting the complaints of ossalgia, easy fatigability, and bone fractures in a history. Bone disemбриогенetic stigma, namely the transverse or longitudinal platypodia, sternum deformation more than 2 cm (funnel-shaped one or the keeled chest), dentofacial system anomalies (anomalies of dental row and dental occlusion), distortion of the lower extremities (X-valgus deformation and O-varus deformation), as well as hypermobility syndrome (0 – no any, grade I – 4 points, grade II – 5–9 points) were accounted. Joint hypermobility was evaluated according to the Beyton's criteria, namely:

- > passive extension of the 5<sup>th</sup>-finger metacarpophalangeal joint more than 90°;
- > passive flexion of the 1st finger towards forearm (with flexion in radiocarpal joint);
- > elbow joint hyperextension more than 10°;
- > knee joint hyperextension more than 10°;
- > body bending forward touching the floor by palms with fixed knee joints [11].

Presence and type of somatic diseases in children were considered too, namely the incidence of acute respiratory viral infections, frequently ill children (FIC), chronic sites of infection, persistent herpes

**Таблиця 1**

**Дози опромінення дітей з ДСТ та групи порівняння (Київська, Житомирська, Чернігівська області) (M ± m)**

**Table 1**

**Radiation doses in CTD patients and in comparison group (Kyiv, Zhytomyr, Chernihiv oblasts) (M ± m)**

Область / Oblast	Дози опромінення дітей, мЗв / Radiation dose, mSv	
	діти з ДСТ / CTD patients	діти групи порівняння / comparison group
Київська / Kyiv	0,37 ± 0,11	0,39 ± 0,09
Житомирська / Zhytomyr	0,45 ± 0,12	0,42 ± 0,12
Чернігівська / Chernihiv	0,56 ± 0,10	0,57 ± 0,11
Середні дози / Average values	0,46 ± 0,07	0,46 ± 0,06



систуючої герпесвірусної інфекції (вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна – Барра), карієсу зубів, сечокислового діатезу тощо. Аналізували патологію у родичів дітей двох поколінь: наявність онкологічних і ендокринних захворювань (цукровий діабет, вузлові зоби), алергічних реакцій, сечокам'яної та жовчокам'яної хвороб, варикозне розширення вен нижніх кінцівок.

У дітей вивчали зміни в гемограмах і визначали наявність лейкомоїдних реакцій: лімфоцитарного (число лімфоцитів < 3,5 Г/л), моноцитарного (число моноцитів < 0,6 Г/л) і еозинофільного (число еозинофілів < 0,8 Г/л) типів. За лейкоцитоз приймали число лейкоцитів понад 10,0 Г/л, лейкопенію – число лейкоцитів нижче за 4,0 Г/л. Число тромбоцитів понад 450 Г/л трактували як тромбоцитоз.

Вивчали біохімічні показники сироватки крові: рівень кальцію, лужної фосфатази, загального білка, холестерину, креатиніну, заліза та феритину. Визначали також рівень кортизолу, вільного тироксину (FT<sub>4</sub>), тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові.

Показники гемограми досліджували на автоматичному гемоаналізаторі MicroCC-18 (США). Елементи гемопоезу підраховували у світловому мікроскопі (зі збільшенням ×1000) після забарвлення препаратів кісткового мозку за Романовським-Гімзою. Досліджували параметри сироватки крові на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Германія). Рівень кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (FT<sub>4</sub>) вивчали за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits). Склад вільних амінокислот в сечі визначали на амінокислотному аналізаторі типу Т-339 (Чехія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: коефіцієнтів кореляції Спірмена та Ст'юдента, критерію Манна-Уїтні,  $\chi^2$ -критерію Пірсона. Використовували пакет MS Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка патології у родичів дітей з ДСТ не виявила різниці щодо групи порівняння, за винятком більшої частоти варикозного розширення вен нижніх кінцівок ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Важливо відмітити, що ГМС у дітей корелювала з наявністю онкологічних хвороб ( $r_s = 0,53$ ) та варикозної хвороби нижніх кінцівок у родоводі ( $r_s = 0,40$ ) ( $p < 0,05$ ).

Щодо соматичної патології, то частота осалгій, швидкої втомлюваності та переломів кісток, згідно з нашими даними, були вірогідно вищими у дітей з ДСТ, ніж у осіб групи порівняння (табл. 3).

simplex virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus infection, dental caries, uric acid diathesis, etc. Diseases in relatives of children of two generations were analyzed, namely the cancer and endocrine diseases (diabetes mellitus, nodular goiter), allergic reactions, urolithiasis and cholelithiasis, and lower extremity varicose vein disease.

Haemogram abnormalities and leukemoid reactions of the lymphoid (lymphocyte count < 3.5 G/l), monocytic (monocyte count < 0.6 G/l) and eosinophilic (eosinophilic granulocyte count < 0.8 G/l) types were checked. The leukocyte count > 10.0 G/l was assayed as leukocytosis, leukocyte count < 4.0 G/l was considered a leukopenia, and thrombocyte count > 450 G/l was assayed as thrombocytosis.

The biochemical parameters of blood serum were assayed, namely calcium, alkaline phosphatase (Aph), total protein, cholesterol, creatinine, iron, and ferritin content. Serum content of cortisol, free thyroxine (FT<sub>4</sub>), and thyroid-stimulating hormone (TSH) was also determined.

The haemogram values were assayed using the automatic hemoanalyzer MissroCC-18 (USA). Haemopoietic elements were counted using a light microscope (×1000 magnification) after Giemsa staining of bone marrow smears. Parameters of blood serum were assayed using the Humostar-600 biochemical analyzer (Germany). Levels of cortisol, TSH and FT<sub>4</sub> were assayed through the radioimmune method (RIA-Kits) application. Free amino acid content in urine was assayed by means of the amino acid analyzer type T-339 (Czech Republic).

Statistical analyses were conducted through the correlation data mining, namely the Spearman and Student correlation tests, Mann-Whitney test, and Pearson's chi-squared test application using the MS Excel package.

## RESULTS AND DISCUSSION

No difference was found in any disease incidence between the relatives of CTD patients and comparison group with the exception of a higher frequency of lower extremity varicose vein disease ( $p < 0.05$ ) (Table 2). It should be noted that the JHM correlated with cancer ( $r_s = 0.53$ ) and lower extremity varicose vein disease in a family history ( $r_s = 0.40$ ) ( $p < 0.05$ ).

In the spectrum of somatic disease the incidence of ossalgia, easy fatigability and bone fractures was significantly higher in CTD patients vs. the comparison group (Table 3).

## Таблиця 2

Розподіл батьків дітей з ДСТ за частотою соматичної патології (%)

Table 2

Incidence of somatic disease in the parents of CTD patients (%)

Патологія / Disease	Батьки дітей з ДСТ, Parents of CTD patients n = 550	Батьки дітей групи порівняння Parents of children in the control group n = 347
Онкологічні хвороби / Cancer	7,1	6,6
Ендокринні хвороби / Endocrine disease	6,4	8,1
Алергічні реакції / Allergic reactions	5,8	7,2
Хвороби хребта / Spinal diseases	11,1	8,6
Сечо- та жовчнокам'яна хвороби / Urolithiasis and cholelithiasis	8,0	6,3
Варикозна хвороба нижніх кінцівок / Lower extremity varicose vein disease	7,5*	3,5

Примітка. \* –  $\chi^2$  різниця між показниками в межах патології ( $p < 0,05$ ).

Note. \* –  $\chi^2$  difference between the parameters within a certain disease ( $p < 0.05$ ).

## Таблиця 3

Розподіл дітей з ДСТ за частотою скарг і видом соматичної патології (%)

Table 3

Complaints and types of somatic disease in the CTD patients (%)

Скарги, соматична патологія Complaints, somatic disease	Діти з ДСТ / CTD patients n = 109	Група порівняння / Comparison group n = 60
Осалгії / Ossalgia	44,0*	11,7
Швидка втомлюваність / Easy fatigability	39,4*	16,7
Герпесвірусні інфекції / Herpes virus infection	46,8	41,7
Хронічний тонзиліт / Chronic tonsillitis	33,0	30,0
Алергічні реакції / Allergic reactions	14,7	13,3
ЧХД / FIC	23,9	28,3
Переломи кісток (в анамнезі) / Bone fractures (in a history)	14,1*	6,6

Примітка. \* –  $\chi^2$  різниця між показниками в межах патології ( $p < 0,05$ ).

Note. \* –  $\chi^2$  difference between the parameters within a certain disease ( $p < 0.05$ ).

Скарги на осалгічний синдром та швидку втомлюваність визначали частіше у осіб з ДСТ без ГМС порівняно з дітьми, у яких діагностувався ГМС I та II ступеня тяжкості ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що осалгії мали місце у більшості пацієнтів з підвищеною втомлюваністю ( $r_s = 0,70$ ) ( $p < 0,05$ ).

Розподіл дітей з ДСТ за кістковими стигмами дизембріогенезу та ГМС показав, що на першому місці знаходились аномалії зубощелепної системи (38,5 %). Інші малі вади розвитку за частотою достовірно не розрізнялись і становили 11,2 % за наявності плоскостопості, 12,8 % – деформації нижніх кінцівок та 19,3 % – деформації груднини (табл. 4).

Ми проаналізували вид кісткових стигм дизембріогенезу у дітей з ДСТ залежно від ступеня ГМС (табл. 5).

Частота аномалій розвитку зубощелепної системи і карієсу зубів була вищою за відсутності ГМС. За наявності ГМС II ступеня частка дітей з плоскостопістю була достовірно нижчою ( $r_s = 0,42$ ) ( $p < 0,05$ ), хоча кількість осіб з X- та O-подібними дефор-

Complaints on ossalgia syndrome and easy fatigability were more common in CTD subjects having no JHM vs. children with the diagnosed grade I and grade II JHM ( $p < 0.05$ ). It should be noted that ossalgia was a complaint in the most patients with easy fatigability ( $r_s = 0.70$ ) ( $p < 0.05$ ).

Review of CTD cases according to the bone disem-briogenetic stigma and JHM indicated the first in line place of dentofacial anomalies by incidence (38.5 %). Incidence of other minor congenital abnormalities was of no significant difference amounting to 11.2 % of platypodia cases, 12.8 % of lower extremities deformation, and 19.3 % of sternum deformation (Table 4).

The types of bone disem-briogenetic stigma were analyzed in CTD patients depending on the JHM grade (Table 5).

Incidence of dentofacial congenital abnormalities and dental caries were higher in the absence of JHM. In the presence of grade II JHM a proportion of platypodia cases was significantly lower ( $r_s = 0.42$ ) ( $p < 0.05$ ), although there was a bit increased number

**Таблиця 4**

**Розподіл дітей з ДСТ за кістковими стигмами дизембріогенезу і ГМС**

**Table 4**

**Bone disemбриогенetic stigma and JHM in CTD patients (in proportion and %)**

Вид кісткових стигм дизембріогенезу Types of bone disemбриогенetic stigma	Діти з ДСТ / CTD patients, n = 109	
	абс. / abs. no.	%
Гіпермобільний синдром / Hypermobility syndrome:	> немає / none	76 69,7
	> I ступеня / Grade I	14 12,8
	> II ступеня / Grade II	19 17,5
Деформація груднини (воронкоподібна, килеподібна) / Sternum deformation (funnel-shaped one or the keeled chest)	21	19,3
X- та O-подібна деформація нижніх кінцівок / X-type and O-type deformation of lower extremities	14	12,8
Плоскостопість / Platypodia	13	11,2
Аномалії зубощелепної системи / Dentofacial abnormalities	42	38,5
Карієс зубів – поодинокі ураження / Dental caries (single lesions)	19	17,4
Карієс зубів – множинні ураження / Dental caries (multiple lesions)	20	18,3

**Таблиця 5**

**Розподіл дітей з ДСТ [абс. (%)] за видом кісткових стигм дизембріогенезу та ступенем ГМС**

**Table 5**

**Types of bone disemбриогенetic stigma and JHM grade in CTD patients (in proportion and %)**

Вид кісткових стигм дизембріогенезу Types of bone disemбриогенetic stigma	Ступінь ГМС у дітей з ДСТ / JHM grade in CTD patients			
	0 - немає 0 - none n = 76	1 ступінь Grade I n = 14	II ступінь Grade II n = 19	всі all n = 109
Аномалії зубощелепної системи Dentofacial abnormalities	25 (59,5 %)	9 (21,4 %)*	8 (19,1 %)*	42
Деформація груднини (воронкоподібна, килеподібна) Sternum deformation (funnel-shaped one or the keeled chest)	9 (42,8 %)	6 (28,6 %)	6 (28,6 %)	21
X- та O-подібна деформація нижніх кінцівок X-type and O-type deformation of lower extremities	2 (14,3 %)	2 (14,3 %)	10 (71,4 %)*	14
Плоскостопість Platypodia	6 (46,2 %)	5 (38,5 %)	2 (15,3 %)*	13
Карієс зубів Dental caries	30 (77,0 %)	3 (7,7 %)*	6 (15,3 %)*	39
Середнє число стигм на дитину Stigmas per a child in average	1,5	1,9	1,9	1,8

Примітка. \* – різниця порівняно з відсутністю гіпермобільності суглобів ( $p < 0,05$ ).  
Note. \* – difference vs. no joint hypermobility ( $p < 0.05$ ).

маціями нижніх кінцівок дещо зростала ( $r_s = 0,68$ ) ( $p < 0,05$ ), що, можливо, пов'язано з генетичними факторами, а не навантаженням на дитину.

Щодо маси тіла при народженні дитини з ДСТ, то у 2 дітей маса тіла була до 2,5 кг (1,8 %), у 4 – більша за 4,0 кг (3,7 %), що відповідало середньостатистичному показнику у дітей групи порівняння (2,4 % та 5,7 % відповідно). Ми не встановили залежності маси тіла дітей від наявності та ступеня ГМС.

Показники гемограм у дітей обох груп спостереження практично не розрізнялись (табл. 6).

Дефіцит сироваткового заліза ( $7,57 \pm 1,41$  мкмоль), феритину ( $12,7 \pm 1,3$  нг/мл) і лімфоцитози в гемограмі спостерігались частіше у дітей з ДСТ ( $\chi^2 = 7,68$ ,

of cases of X-type and O-type deformations of the lower extremities ( $r_s = 0.68$ ) ( $p < 0.05$ ). The latter is related to genetic factors, but not to the child overload.

Regarding the body weight at birth in the CTD patients, it was up to 2.5 kg in 2 of them (1.8 %) and more than 4.0 kg in 4 of them (3.7 %), which corresponded to the average statistical value in the comparison group (2.4 % and 5.7 % respectively). No dependence of body weight on JHM or its grade was found.

The haemogram parameters in both groups of observation were almost of no difference (Table 6).

The deficiency of serum iron ( $7.57 \pm 1.41$   $\mu\text{mol}$ ), ferritin ( $12.7 \pm 1.3$  ng/ml) both with lymphocytosis in haemogram were more common in CTD patients

### Таблиця 6

Показники гемограми у дітей з ГМС із контамінованих радіонуклідами територій (M ± m)

Table 6

Haemogram parameters in JHM patients living on radiologically contaminated territories (M ± m)

Показники // Haemogram parameters	Діти з ГМС / JHM patients n = 109	Група порівняння / Comparison group n = 60
Гемоглобін, г/л // Haemoglobin, g / l	136,0 ± 2,2	132,0 ± 2,5
Еритроцити, Т/л // Erythrocytes, T / l	4,23 ± 0,10	4,22 ± 0,11
МСН, пг // MCH, pg	32,2 ± 1,1	31,3 ± 1,4
МСV, фл. // MCV, fl	85,6 ± 1,4	86,7 ± 1,6
Лейкоцити, Г/л // Leukocytes, G / l	6,62 ± 0,31	6,2 ± 0,3
Нейтрофіли, Г/л // Neutrophilic granulocytes, G / l	2,88 ± 0,30	2,97 ± 0,25
Лімфоцити, Г/л // Lymphocytes, G / l	2,53 ± 0,22	2,30 ± 0,18
Еозинофіли, Г/л // Eosinophil granulocytes, G / l	0,46 ± 0,05	0,44 ± 0,07
Моноцити, Г/л // Monocytes, G / l	0,55 ± 0,04	0,48 ± 0,05
Тромбоцити, Г/л // Thrombocytes, G / l	235,2 ± 10,4	228,6 ± 9,3
ШОЕ, мм/год // Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	5,9 ± 2,4	6,33 ± 1,45

$\chi^2 = 5,45$  та  $\chi^2 = 3,99$ , відповідно ( $p < 0,05$ ), ніж в групі порівняння (табл. 7). Причому серед дітей з лімфоцитозами було більше осіб, які відносились до групи ЧХД ( $rs = 0,38$ ) ( $p < 0,05$ ).

Біохімічні показники сироватки крові у дітей практично не розрізнялись, проте рівень креатиніну був вірогідно нижчим у осіб з ДСТ, що супроводжувався проявами ГМС, порівняно з особами без ГМС ( $p < 0,05$ ) (табл. 8). Це може свідчити про те, що у дітей з ГМС є дефіцит амінокислот гліцину, метіоніну та аргініну, які входять до складу креатину – попередника креатиніну. Рівень лужної фосфатази не відрізнявся залежно від наявності та ступеня ГМС у дітей. Крім того, вміст кальцію в сироватці крові також не розрізнявся у дітей обох груп спостереження.

Враховуючи вищезазначене, ми проаналізували екскрецію вільних амінокислот з сечею у дітей з ДСТ. Як видно з табл. 9, зміни в рівнях основних амінокислот реєструвались серед тих, що входять

( $\chi^2 = 7,68$ ,  $\chi^2 = 5,45$ , and  $\chi^2 = 3,99$  respectively) ( $p < 0,05$ ) than in the comparison group (Table 7). Moreover, there were more persons attributed to the FIC subgroup among the children with lymphocytosis ( $rs = 0,38$ ) ( $p < 0,05$ ).

Biochemical parameters of blood serum were actually of no difference, but the creatinine content was significantly lower in CTD patients with comorbid JHM vs. cases with no JHM ( $p < 0,05$ ) (Table 8). This may indicate that children with JHM have a deficiency of glycine, methionine and arginine amino acids, which are a part of creatine, the precursor of creatinine. The APH level was of no difference depending on the JHM presence or its grade in children. In addition, the calcium content in blood serum was also of no difference in both study groups.

Taking into account the stated above, the urine excretion of free amino acids in CTD patients was analyzed. As can be seen from Table 9, the abnormal levels of basic amino acids were registered for those

### Таблиця 7

Розподіл дітей з ДСТ за частотою кількісних змін в гемограмі (%)

Table 7

Haemogram abnormalities in CTD patients (%)

Зміни в гемограмі / Haemogram abnormalities	Діти з ДСТ / CTD patients n = 109	Група порівняння / Comparison group n = 60
Лейкоцитоз / Leukocytosis	3,7	5,0
Лейкопенія / Leukopenia	4,5	3,9
Еозинофілія / Eosinophilia	8,2	7,4
Лімфоцитоз / Lymphocytosis	15,5*	6,7
Моноцитоз / Monocytosis	25,7	15,0
Тромбоцитотоз / Thrombocytosis	2,7	3,3

Примітка. \* – різниця між показниками в межах патології ( $p < 0,05$ ).

Note. \* – difference between the parameters within a certain disease ( $p < 0,05$ ).



**Таблиця 8**

**Деякі біохімічні показники в сироватці крові у дітей з ГМС із радіоактивно забруднених територій України (M ± m)**

**Table 8**

**Some biochemical parameters of blood serum in JHM patients living on radiologically contaminated territories of Ukraine (M ± m)**

Групи дітей / Groups	Загальний білок г/л Total protein, g/l	Холестерин ммоль/л Cholesterol, mmol/l	Лужна фосфатаза од/л APh, IU/l	Креатинін ммоль/л Creatinine, mmol/l
Діти з ГМС / JHM patients, n = 76	73,9 ± 4,3	4,04 ± 0,21	446,7 ± 23,4	58,5 ± 3,6*
Діти без ГМС / Cases with no JHM, n = 33	74,2 ± 3,9	4,10 ± 0,35	436,1 ± 15,3	78,6 ± 3,2
Група порівняння / Comparison group, n = 60	67,4 ± 3,5	4,22 ± 0,27	399,5 ± 18,1	72,2 ± 3,6

Примітка. \* – різниця між дітьми з ГМС та без ГМС (p < 0,05).

Note. \* – difference between the JHM cases and cases with no JHM (p < 0.05).

до складу колагену. Так, у дітей з ДСТ підвищувався вміст лізину, проліну і знижувався рівень аспарагінової кислоти, а також збільшувалась загальна сума амінокислот в сечі, що може свідчити про переважання активації катаболічних процесів над анаболічними (p < 0,05).

Як відомо, гліцин, лізин, пролін та оксипролін складають 57 % загальної кількості амінокислот, які входять до складу колагену [12]. Тому певний інтерес має аналіз індивідуальних рівнів цих амінокислот в сечі 2 маркерів синтезу та деградації колагену, у дітей з ДСТ (табл. 10). Аналіз результатів показав, що у половини дітей з ДСТ відбувалась деградація колагену за рівнем оксипроліну та його попередника проліну, а у третини дітей спостерігався дефіцит гліцину і надлишок лізину. Дисбаланс вільних амінокислот може впливати на стан колагену у дітей, внаслідок чого відбуваються зміни в процесах колагенотворення, що може призводити до змін в мікрооточенні кістковомозкового гемо-

being present in collagen. Namely the content of lysine and proline was increased along with a decreased level of aspartic acid in CTD patients. The total amount of amino acids in urine was increased, which may indicate an activation of catabolic processes over anabolic ones (p < 0.05).

The glycine, lysine, proline and oxyproline are known making up to 57 % of the total amino acid content of collagen [12]. Therefore, there is a certain interest in the analysis of individual levels of these amino acids in urine – as the markers of collagen synthesis and degradation in CTD patients (Table 10). It was found that accounting the level of oxyproline and its precursor proline, the degradation of collagen occurred in a half of CTD patients, and there was a deficiency of glycine and an excess of lysine in the one third of children. Imbalance of the free amino acids may affect the condition of collagen in children resulting in abnormal collagen formation, which in its turn can lead to disorders in microenvi-

**Таблиця 9**

**Розподіл дітей з ДСТ із радіоактивно забруднених територій України за вмістом амінокислот в сечі (M ± m)**

**Table 9**

**Amino acid content in urine in CTD patients living on radiologically contaminated territories in Ukraine (M ± m)**

Амінокислоти, кмоль/л / Amino acids, μmol/l	Діти з ДСТ / CTD patients n = 109	Група порівняння / Comparison group n = 60
Лізин / Lysine	3,46 ± 0,10*	2,27 ± 0,11
Оксипролін / Oxyproline	11,8 ± 0,6	10,9 ± 1,0
Аспарагінова кислота / Aspartic acid	4,89 ± 0,24*	6,25 ± 0,32
Глютамінова кислота / Glutamic acid	2,73 ± 0,21	2,81 ± 0,38
Пролін / Proline	1,36 ± 0,05*	0,52 ± 0,09
Гліцин / Glycine	16,87 ± 0,52	17,21 ± 1,43
Метіонін / Methionine	1,48 ± 0,05	1,4 ± 0,2
Тирозин / Tyrosine	4,56 ± 0,20	3,83 ± 0,31
Сума / Sum	47,15 ± 0,11*	45,2 ± 0,12

Примітка. \* – різниця між показниками (p < 0,05).

Note. \* – difference between the parameters (p < 0.05).

**Таблиця 10**

**Число дітей зі змінами рівнів амінокислот в сечі (%) із радіоактивно забруднених територій України**

**Table 10**

**Cases of abnormal urine amino acid content (%) in children living on radiologically contaminated territories of Ukraine**

Амінокислоти в сечі / Amino acids in urine	Діти з ДСТ / CTD patients n = 109		Група порівняння / Comparison group n = 60		$\chi^2$
	число / n	%	число / n	%	
Оксипролін, понад (10,9 ± 1,0) мкмоль/л Oxypoline over 10.9 ± 1.0 μmol/l	49	45,2	12	20,0	4,5*
Пролін, понад (0,52 ± 0,09) мкмоль/л Proline over 0.52 ± 0.09 μmol/l	50	46,3	13	21,8	4,1*
Гліцин, до (17,21 ± 1,43) мкмоль/л Glycine over 17.21 ± 1.43 μmol/l	32	29,8	8	13,3	2,86
Лізин, понад (2,27 ± 0,11) мкмоль/л Lysine over 2.27 ± 0.11 μmol/l	38	34,9	6	10,0	6,8*

Примітка. \* – різниця між показниками за  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).  
Note. \* – difference by  $\chi^2$  between the parameters ( $p < 0.05$ ).

поезу і розвитку в подальшому онкогематологічної патології.

Ми вивчали також рівні гормонів, які прямо або опосередковано регулюють стан колагену. Оцінка рівнів кортизолу, ТТГ та FT<sub>4</sub> в сироватці крові у дітей з ГМС показала наявність лише прямого кореляційного зв'язку ТТГ зі ступенем гіпермобільності суглобів ( $r_s = 0,49$ ) (табл. 11). Слід звернути увагу на те, що концентрація ТТГ в сироватці крові у дітей не перевищувала референтних значень (4,0 мкМЕ/мл) і максимальні величини становили 3,3 мкМЕ/мл.

Ми не встановили різниці між дітьми обох груп спостереження залежно від виду стигм дизембріогенезу, ступеня ГМС та доз опромінення.

Підсумовуючи отримані дані, можна зазначити певні особливості у дітей з ДСТ, порівняно з групою порівняння:

➢ часті скарги на осалгії, швидку втомлюваність ( $r_s = 0,70$ ) ( $p < 0,05$ ); та переломи кісток за анамнестичними даними;

ronment of bone marrow haemopoiesis and further development of oncohematological disease.

The levels of hormones, which directly or indirectly regulate the collagen status, were assayed too. Evaluation of the cortisol, TSH, and FT<sub>4</sub> serum levels in JHM patients revealed a direct correlation only between the TSH and grade of joint hypermobility ( $r_s = 0.49$ ) (Table 11). Notably the TSH content in serum did not exceed the reference range (4.0 μIU/ml) with the maximum values of 3.3 μIU/ml.

No difference was established between the children of both study groups depending on the type of disem-briogenetic stigma, JHM grade or radiation dose.

Summarizing the obtained data some characteristic features were noted in the CTD patients vs. in comparison group, namely:

➢ frequent ossalgia complaints, easy fatigability ( $r_s = 0.70$ ) ( $p < 0.05$ ) and bone fractures in a history;

**Таблиця 11**

**Рівні гормонів в сироватці крові у дітей з ГМС із радіоактивно забруднених територій України (M ± m)**

**Table 11**

**Serum hormone levels in JHM patients living on radiologically contaminated territories in Ukraine (M ± m)**

Групи дітей / Groups of children	Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	ТТГ, мкМЕ/мл TSH, μIU/ml	FT <sub>4</sub> , пмоль/л FT <sub>4</sub> , pmol/l
Діти з ГМС / JHM patients	302,0 ± 18,3	2,07 ± 0,16 *	13,7 ± 2,5
Діти без ГМС / Cases with no JHM	262,0 ± 19,2	1,53 ± 0,18	12,5 ± 1,9
Група порівняння / Comparison group, n = 60	294,1 ± 22,3	1,54 ± 0,13	12,6 ± 2,4

Примітка. \* – різниця між дітьми з ГМС та без ГМС ( $p < 0,05$ ).  
Note. \* – difference between the JHM cases and cases with no JHM ( $p < 0.05$ ).

- визначено внесок генетичної компоненти – більшу кількість у родоводі випадків онкологічних захворювань ( $rs = 0,53$ ) і варикозної хвороби нижніх кінцівок ( $rs = 0,40$ ) ( $p < 0,05$ );
- за наявності ГМС II ступеня частка дітей з плоскостопістю достовірно знижувалась ( $rs = 0,42$ ) і підвищувалась доля осіб з деформацією нижніх кінцівок ( $rs = 0,68$ ) ( $p < 0,05$ );
- вищу частоту лейкемоїдних реакцій лімфоцитарного типу ( $\chi^2 = 3,99$ ) ( $p < 0,05$ );
- зміни в біохімічних показниках крові (дефіцит заліза ( $\chi^2 = 7,68$ ), феритину ( $\chi^2 = 5,45$ ), та креатиніну ( $p < 0,05$ );
- дисбаланс основних амінокислот в сечі (оксипроліну, проліну, гліцину) ( $p < 0,05$ );
- зв'язок рівня ТТГ в сироватці крові зі ступенем гіпермобільності суглобів ( $rs = 0,52$ ) ( $p < 0,05$ ).

Встановлені зміни можуть впливати на процеси колагеноутворення, стан органічного матриксу кісткової тканини і кістковомозкового мікрооточення, суттєво дерегулювати механізми кровотворення та сприяти в подальшому розвитку онкогематологічної патології.

## ВИСНОВКИ

1. Дози опромінення дітей з ДСТ, які проживали на радіоактивно забруднених територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей України, коливались від  $(0,37 \pm 0,11)$  мЗв до  $(0,56 \pm 0,10)$  мЗв і вони достовірно не розрізнялись з групою порівняння. Не встановлено також різниці залежно від числа і виду стигм дизембріогенезу та ступеня гіпермобільності суглобів.
2. Діти з ДСТ частіше, ніж в групі порівняння, скаржились на осалгії, швидку втомлюваність у і в анамнезі у них виявлялись переломи кісток, причому осалгії часто сполучались з підвищеною втомлюваністю ( $rs = 0,70$ ) ( $p < 0,05$ ). У них на першому місці за частотою знаходились аномалії зубощелепної системи (38,5 %), інші стигми дизембріогенезу між собою не розрізнялись і становили 11,2 % за наявності плоскостопісті, 12,8 % – при деформації нижніх кінцівок і 19,3 % – при деформації груднини.
3. Гіпермобільність суглобів у дітей тісно корелювала з наявністю у родоводі випадків онкологічних захворювань ( $rs = 0,53$ ) і варикозної хвороби нижніх кінцівок ( $rs = 0,40$ ) ( $p < 0,05$ ). Доля дітей з плоскостопістю при гіпермобільному синдромі II ступеня достовірно знижувалась ( $rs = 0,42$ ), тоді як доля осіб з деформацією нижніх кінцівок підвищувалась ( $rs = 0,68$ ) ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано

- role of genetic component, i.e. an increased incidence of cancer ( $rs = 0.53$ ) and lower extremity varicose vein disease ( $rs = 0.40$ ) ( $p < 0.05$ ) in the family history;
- significantly lower share of platypodia ( $rs = 0.42$ ) and increased one of lower extremity deformations ( $rs = 0.68$ ) ( $p < 0.05$ ) in the cases of grade II JHM;
- higher incidence of the leukemoid reactions of the lymphoid type ( $\chi^2 = 3.99$ ) ( $p < 0.05$ );
- abnormal serum biochemical tests, namely the deficiency of iron ( $\chi^2 = 7.68$ ), ferritin ( $\chi^2 = 5.45$ ), and creatinine ( $p < 0.05$ );
- imbalance of principal amino acids (oxyproline, proline, and glycine) in urine ( $p < 0.05$ );
- link of serum TSH level and joint hypermobility grade ( $rs = 0.52$ ) ( $p < 0.05$ ).

The revealed abnormalities can affect the processes of collagen formation, state of the bone tissue organic matrix and bone marrow microenvironment, substantially deregulate the hematopoietic mechanisms and promote further development of oncohematological diseases.

## CONCLUSIONS

1. The radiation doses in pediatric CTD patients living on radiologically contaminated territories of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv oblasts in Ukraine ranged from  $(0.37 \pm 0.11)$  mSv to  $(0.56 \pm 0.10)$  mSv and were not significantly different from the comparison group. There was also no difference in the number and type of disemбриогенetic stigma and grade of joint hypermobility.
2. Children with CTD more often than children in the comparison group complained about the ossalgia, easy fatigability and have had bone fractures in the history. Ossalgia at that was often associated with easy fatigability ( $rs = 0.70$ ) ( $p < 0.05$ ). Dentofacial abnormalities were first by incidence (38.5 %) in them. Other disemбриогенetic stigmas were of no difference between them making up the incidence to 11.2 % of platypodia cases, 12.8 % of the lower extremity deformations, and 19.3 % of sternum deformities.
3. Joint hypermobility in children correlated closely with the presence of cancer ( $rs = 0.53$ ) and lower extremity varicose vein disease ( $rs = 0.40$ ) ( $p < 0.05$ ) in the family history. The proportion of children with platypodia and comorbid grade II hypermobility syndrome was significantly decreased ( $rs = 0.42$ ), while the proportion of cases of lower extremities deformation was

но з генетичними факторами, а не з фізичним навантаженням.

4. Дефіцит заліза в організмі та лімфоцитози частіше спостерігались у дітей з ДСТ ( $\chi^2 = 7,68$  та  $\chi^2 = 3,99$ , відповідно) ( $p < 0,05$ ), ніж в групі порівняння. Серед дітей з лімфоцитозами було більше осіб, які належали до групи часто хворюючих ( $rs = 0,38$ ) ( $p < 0,05$ ).

5. У половини дітей з ДСТ був підвищений рівень оксипроліну та проліну, що свідчить про ознаки деградації колагену, а у третини дітей спостерігався дефіцит гліцину, який необхідний для репаративних процесів колагену. Рівень креатиніну був нижчий у дітей з гіпермобільністю суглобів порівняно з особами без змін у суглобах ( $p < 0,05$ ), що може залежати від дефіциту гліцину, який входить до складу креатину – попередника креатиніну.

6. Рівень ТТГ в сироватці крові у дітей корелював зі ступенем гіпермобільності суглобів ( $rs = 0,49$ ) ( $p < 0,05$ ), незважаючи на те, що значення концентрації цього гормону знаходились в межах референтних величин.

increased ( $rs = 0.68$ ) ( $p < 0.05$ ), which may be due to genetic factors, but not due to physical overload.

4. The iron deficiency and lymphocytosis were more common in CTD patients ( $\chi^2 = 7.68$  and  $\chi^2 = 3.99$  respectively) ( $p < 0.05$ ) than in the comparison group. There were more cases attributed to the frequently ill children among persons having a lymphocytosis ( $rs = 0.38$ ) ( $p < 0.05$ ).

5. Increased level of oxyproline and proline was found in a half of the CTD patients indicating the signs of collagen degradation. The deficiency of glycine being required for collagen reparative processes was revealed in one third of the children. The creatinine level was lower in children with joint hypermobility compared with cases of no joint abnormalities ( $p < 0.05$ ), which may depend on the glycine deficiency being a part of creatine, a precursor of creatinine.

6. The serum TSH level in children correlated with the grade of joint hypermobility ( $rs = 0.49$ ) ( $p < 0.05$ ), regardless of the fact that the concentration of above-mentioned hormone was within reference values.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Марушко Ю.В. Синдром гіпермобільності суглобів у дітей. *Дитячий лікар*. 2012. № 6(19). С. 40–44.
2. Kumar B., Lenert P. Joint hypermobility syndrome: recognizing a commonly over-looked cause of chronic pain. *Am. J. Med.* 2017. Vol. 130, no. 6. P. 640–647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.02.013>.
3. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008. № 2. С. 15–20.
4. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions / M. Castori, B. Tinkle, H. Levy et al. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017. Vol. 175(1). P. 148–157. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31539>.
5. Lehman P. J., Carl R. L. Growing pains. *Sports Health*. 2017. Vol. 9(2). P. 132–138. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738117692533>.
6. Починок Т. В., Веселова Т. В. Стан перекисного окиснення білків та ліпідів при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у дітей. *Сімейна медицина*. 2013. № 4. С. 170–171.
7. Взаємозв'язок між функціональною активністю стромальних фібробластів кісткового мозку, показниками мієлограми та прогнозом рецидиву гострих лейкемій у дітей / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, Л. М. Панченко та ін. *Збірник наукових праць співробітників НКМАПО ім. П.Л.Шупика*. 2016. Вип. 25, кн. 2. С. 83–87.
8. P4HA1 mutations cause a unique congenital disorder of connective tissue involving tendon, bone, muscle and the eye / Y. Zou, S. Donkervoort, A. M. Salo et al. *Hum. Mol. Genet.* 2017. Vol. 26, no. 12. P. 2207–2217. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx110>.

## REFERENCES

1. Marushko YuV. [Joint hypermobility syndrome in children]. *Dytiachyi Likar*. 2012;(6):40-4. Ukrainian.
2. Kumar B, Lenert P. Joint hypermobility syndrome: recognizing a commonly over-looked cause of chronic pain. *Am J Med*. 2017(130)6:640-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.02.013>.
3. Kadurina TI, Abbakumova LN. [Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008;(2):15-20. Russian.
4. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):148-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31539>.
5. Lehman PJ, Carl RL. Growing pains. *Sports Health*. 2017;9(2):132-38. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738117692533>.
6. Pochinok TV, Veselova TV. [The state of peroxidation of proteins and lipids in non-differentiated dysplasia of connective tissue in children]. *Semeinaya Meditsina*. 2013;(4):170-1. Ukrainian.
7. Bebeshko VG, Bruslova KM, Panchenko LM, et al. [Interrelation between functional activity of bone marrow stromal fibroblasts, myelogram and prognosis of relapse of acute leukemia in children]. *Collection of scientific papers of the P.L. Shupyk Memorial National Medical of Postgraduate Education*. Kyiv. 2016;(25, book 2):83-7. Ukrainian.
8. Zou Y, Donkervoort S, Salo AM, Foley AR, Barnes AM, Hu Y, et al. P4HA1 mutations cause a unique congenital disorder of connective tissue involving tendon, bone, muscle and the eye. *Hum Mol Genet*. 2017;(26)12:2207-17. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx110>.



9. Refining the phenotype associated with biallelic DNAJC21 mutations / G. D'Amours, F. Lopes, J. Gauthier et al. *Clin. Genet.* 2018. Vol. 94, no. 2). P. 252-258. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13370>
10. 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 / під ред. І. А. Ліхтарьова). Київ : МОЗ України 1998. 155 с.
11. Beighton P., Solomon L., Soskolne C. L. Articular mobility in an African population. *Ann. Rheum. Dis.* 1973. Vol. 32, no. 5. P. 413–418. DOI: 10.1136/ard.32.5.413.
12. Li P., Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids.* 2018. Vol. 50, no. 1. P. 29–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2490-6>.
9. D'Amours G, Lopes F, Gauthier J, Saillour V, Nassif C, Wynn R, et al. Refining the phenotype associated with biallelic DNAJC21 mutations. *Clin Genet.* 2018;(94)2:252-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13370>.
10. Likhtarev IA, editor. [1997 retrospective and projected radiation doses in population and general-dosimetry passportization of the settlements in Ukraine subject to radioactive contamination as a result of the Chernobyl Accident. Summarized data for 1986-1997 period]. Collection Book #7. Kyiv: MH of Ukraine; 1998. 155 p. Ukrainian.
11. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(5):413-8. DOI: 10.1136/ard.32.5.413.
12. Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids.* 2018 Jan; 50(1):29-38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2490-6>.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Бebesшко Володимир Григорович** – доктор медичних наук, професор, член кореспондент НАМН, радник при Генеральному директорові ННЦРМ, м. Київ

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

**Володіна Тетяна Терентіївна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України, м. Київ

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

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

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

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

**Боярський Володимир Георгійович** – лікар відділення діагностики, Клініка ННЦРМ, м. Київ

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

**Кавардакова Наталія Володимирівна** – лікар гематолог, відділення радіаційної гематології дитячого віку, клініка 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 NRCRM, Kyiv, Ukraine

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

**Tetiana T. Volodina** – Candidate of Biological Sciences, senior research associate, A.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

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

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

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

**Tetiana O. Chernysh** – doctor dentist, Clinic of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Volodymyr G. Boyarskiy** – staff physician, Department of Diagnostics, Clinic of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

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

**Natalia V. Kavardakova** – Doctor Hematologist, Department of Radiation Hematology of Childhood of Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine