

УДК 575.16:616–053.2:616.233–009.12:614.876

Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Ю. Вдовенко✉, В. М. Зигало, В. Г. Кондрашова,
О. С. Леонович

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ БРОНХІАЛЬНОЇ ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ

Мета: визначення взаємозв'язку між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз і бронхіальною гіперреактивністю у дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях.

Матеріали та методи. Обстежені діти шкільного віку – мешканці радіоактивно забруднених територій (РЗТ), які не мали клінічних ознак патології органів дихання. Молекулярно-генетичні дослідження проводили з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) для подальшого аналізу. Делеційний поліморфізм генів *GSTT1*, *GSTM1* досліджували з використанням мультиплексної ПЛР. При дослідженні поліморфізму *A313G* гена *GSTP1* проводили ПЛР та ПЛР–ПДРФ аналіз. Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили методом пневмотахографії за даними аналізу петлі «потік–об'єм». Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів.

Результати. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що в підгрупі дітей – мешканців РЗТ з бронхіальною гіперреактивністю делеційний генотип гена *GSTM1* та *A313G* поліморфізм гена *GSTP1* виявлявся достовірно частіше, ніж у дітей без бронхіальної гіперреактивності і дітей контрольної групи. Частота делеційного поліморфізму *GSTT1* в усіх підгрупах не мала статистично значущої різниці.

Висновки. Делеційний поліморфізм гена *GSTM1* та *A313G* генотип гена *GSTP1* можуть бути чинниками ризику розвитку бронхіальної гіперреактивності у дітей, які мешкають у несприятливих умовах навколишнього середовища, у тому числі, на радіоактивно забруднених територіях.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, бронхіальна гіперреактивність, поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 531–542. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-431-542

✉ Вдовенко Віталій Юрійович, e-mail: xrisk@ua.fm

Ye. I. Stepanova, I. Ye. Kolpakov, V. Yu. Vdovenko✉, V. M. Zigalo, V. H. Kondrashova, O. S. Leonovich

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

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN CHILDREN – RESIDENTS OF RADIOACTIVELY CONTAMINATED AREAS

Objective: to determine the relationship between polymorphisms of glutathione S-transferase gene family and bronchial hyperreactivity in children living in radioactively contaminated areas.

Materials and methods. School age children-residents of radioactively contaminated areas (RCA), without clinical signs of respiratory pathology were examined. Molecular genetic studies were carried out by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) for further analysis. The *GSTT1*, *GSTM1* gene deletion polymorphism was investigated using multiplex PCR. PCR and PCR-RFLP analyses were performed in the study of the *GSTP1* gene *A313G* polymorphism. The ventilation lung capacity was examined by the pneumotachographic method according to the analysis of «the flow–volume» loop. The pharmacologic inhalation test with bronchodilator drug, affecting the β_2 -adrenergic lung receptors was used to detect the early changes in the ventilation lung capacity – the bronchial hyperreactivity (latent and nonlatent bronchospasm).

Results. Molecular genetic studies showed that the *GSTM1* gene deletion genotype and the *GSTP1* gene *A313G* polymorphism were found significantly more often in the subgroup of children with bronchial hyperreactivity living in RCA than in children without bronchial hyperreactivity and children of the control group. The frequency of *GSTT1* deletion polymorphism did not have a statistically significant difference in all subgroups.

Conclusions. The *GSTM1* gene deletion polymorphism and the *GSTP1* gene *A313G* genotype may be a risk factor for developing bronchial hyperreactivity in children living under adverse environmental conditions, including radioactively contaminated areas.

Key words: children, radioactively contaminated areas, bronchial hyperreactivity, glutathione-S-transferase gene polymorphisms.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:531-542. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-531-542

ВСТУП

Роботами ряду дослідників доведено, що іонізуюче випромінювання та комплекс інших негативних чинників Чорнобильської катастрофи мають значний вплив на функціональний стан системи дихання, обумовлюючи високу частоту бронхіальної гіперреактивності у дітей, які мешкають за умов хронічного надходження до організму радіонуклідів з тривалим періодом напіврозпаду, що є фактором ризику формування хронічної бронхолегеневої патології [1–5].

Натепер встановлено, що етіологія і патогенез бронхообструктивних захворювань визначаються складною взаємодією генетичних особливостей і несприятливих чинників навколишнього середовища. Сучасні дослідження зосереджені на вивченні молекулярних і генетичних основ спадкової схильності та полягають у визначенні ролі певних генів і ферментів, кодованих ними, в патогенезі бронхообструктивних захворювань [6, 7].

INTRODUCTION

Some authors proved that ionizing radiation and a complex of other negative factors of the Chernobyl disaster have a significant impact on the functional state of the respiratory system, causing a high incidence of bronchial hyperreactivity in children living under chronic intake of radionuclides with a long half-life, which is a risk factor for the formation of chronic bronchopulmonary pathology [1–5].

It is established now that the etiology and pathogenesis of bronchoobstructive diseases are determined by a complex interaction of genetic features and adverse environmental factors. Modern researches are focused on studying the molecular and genetic bases of hereditary predisposition and are to define the role of certain genes and enzymes encoded by them in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases [6, 7].

✉ Vitalii Yu. Vdovenko, e-mail: xrisk@ua.fm

Реакція організму кожної конкретної людини на вплив навколишнього середовища залежить від генетично детермінованих особливостей функціонування ферментних систем I і II фази детоксикації ксенобіотиків. Так, глутатіон-S-трансферази (GSTs) – велика група ферментів, які безпосередньо залучені до другої фази біотрансформації, характеризуються широкою субстратною специфічністю та здатністю до метаболізму багатьох речовин [6]. Встановлено широкий ізоморфний спектр GST, який визначається поліморфізмом генів, що їх кодують. Відмінності у структурі ізоферментів призводять до різної здатності метаболізувати ксенобіотики і продукти оксидативного стресу. Це обумовлює різний ступінь схильності кожної окремої особи до виникнення мультифакторних захворювань, зокрема патології органів дихання [8].

Відомо, що GST у людини кодується великою мультигенною родиною, яка охоплює понад 20 генів [9], а функція багатьох з них все ще потребує подальшого вивчення.

Порівняно добре дослідженими є цитоплазматичні ізоформи *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1*, які беруть участь у детоксикації багатьох токсинів, продуктів оксидативного стресу, канцерогенів і лікарських препаратів [10]. Ферменти-ізомери, що кодуються генами сімейства глутатіон-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, є важливою ланкою антиоксидантного захисту на клітинному рівні. Експресія зазначених генів відбувається, починаючи з ранніх етапів ембріонального розвитку і, зважаючи на їх встановлений вплив на розвиток респіраторної дисфункції у дітей [10, 11], доцільним є визначення їх поліморфізму.

Поліморфізм генів, що кодують ферменти сімейства глутатіон-S-трансфераз, на тлі оксидативного стресу може бути суттєвою ланкою патогенезу в розвитку функціональних порушень і патологічних процесів бронхолегеневої системи, котрі спостерігаються у дітей, які мешкають за умов тривалого впливу малих доз іонізуючого випромінювання. Проте дослідження в цьому напрямку в Україні та за кордоном до теперішнього часу вкрай обмежені.

МЕТА

Визначення взаємозв'язку між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз і бронхіальною гіперреактивністю у дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях.

The reaction of each individual organism to the environment influence depends on the genetically determined features of functional enzyme systems in the phase I and II of xenobiotic detoxification. Thus, glutathione-S-transferases (GSTs) are a large group of enzymes that are directly involved in the second phase of biotransformation, characterized by broad substrate specificity and the ability to metabolize many substances [6]. A wide isomorph spectrum of GSTs which is determined by the polymorphism of the genes encoding them has been established. Differences in the structure of isoenzymes lead to different ability to metabolize xenobiotics and oxidative stress products. This causes a different degree of susceptibility of each individual to the occurrence of multifactorial diseases, including respiratory pathology [8].

It is known that human GST is encoded by a large multigenic family of more than 20 genes [9], and the function of many of them still needs further study.

The cytoplasmic isoforms *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1*, which are involved in the detoxication of many toxins, oxidative stress products, carcinogens and drugs, are relatively well studied [10]. Isoenzymes encoded by genes of the glutathione-S-transferase family (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) are an important part of antioxidant protection at the cellular level. The expression of these genes occurs from the early stages of embryonic development and given their established influence on the development of respiratory dysfunction in children [10, 11], so it is advisable to determine their polymorphism.

Polymorphism of genes encoding enzymes of the glutathione-S-transferase family against the background of oxidative stress can be a significant part in the pathogenesis developing functional disorders and pathological processes in the bronchopulmonary system, which are observed in children living under long-term exposure to low doses of ionizing radiation. However, researches in this area in Ukraine and abroad is still extremely limited.

OBJECTIVE

Determination of the relationship between polymorphisms of glutathione S-transferase gene family and bronchial hyperreactivity in children living in radioactively contaminated areas.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Делеційний поліморфізм генів *GSTT1*, *GSTM1* і поліморфізм *A313G* гена *GSTP1* досліджували в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референт-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Обстежено 48 дітей шкільного віку (від 10 до 17 років). Всі діти постійно (з моменту народження) проживали на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) Народицького, Овруцького, Олевського і Коростенського районів Житомирської області зі щільністю забруднення ґрунтів ^{137}Cs від 185 до 555 кБк/м². Вміст ^{137}Cs в організмі дітей коливався від 74 до 8806 Бк.

Всі обстежені діти не мали клінічних ознак патології органів дихання. У них були виявлені функціональні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, хронічний компенсований тонзиліт і карієс зубів.

Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно зі стандартним протоколом з використанням протеїнази К та додецилсульфату натрію як детергента. Виявлення делецій у генах *GSTT1* та *GSTM1* здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2 % агарозному гелі. Очікувані довжини фрагментів ДНК (431 нп для *GSTT1* та 120 нп для *GSTM1*) розраховували за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR з використанням послідовностей генів *GSTT1* та *GSTM1*, які наявні у базі даних Genbank. Гомозиготні форми з делецією обох копій генів *GSTT1* і *GSTM1* ідентифікували за відсутності відповідного фрагменту на електрофореграмі. Такі генотипи позначали, як T1del та M1del. Відповідно, наявність цих фрагментів на електрофореграмах свідчила про гомо- або гетерозиготність по нормальній копії гена. Генотип таких пацієнтів позначали, як T1+ та M1+.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження *A313G* поліморфізму гена *GSTP1* виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «innuPREP Blood DNA Mini Kit» («Analytik Jena», Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена *GSTP1* (*A313G*) rs1695 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР і наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувану ділянку гена ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) для *GSTP1* (GTAGTTGCCCAAGGTCAAG – forward,

MATERIALS AND METHODS

The *GSTT1*, *GSTM1* gene deletion polymorphism and the *GSTP1* gene *A313G* polymorphism were studied in the molecular genetic laboratory of the State Institution «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine».

There were examined 48 school children, aged from 10 to 17 years. All the children permanently (from birth) lived in radioactively contaminated areas (RCA) of the Narodychi, Ovruch, Olevsky and Korosten' districts of Zhytomyr region with density of ^{137}Cs contamination of soil from 185 to 555 kBq/m². The content of ^{137}Cs in the body of children ranged from 74 to 8806 Bq.

All examined children had no clinical signs of respiratory pathology. Functional disorders of the gastrointestinal tract, chronic compensated tonsillitis and dental caries were found in them.

Total genomic DNA was isolated from blood according to a standard protocol using proteinase K and sodium dodecyl sulfate as detergent. The *GSTT1* and *GSTM1* genes deletions were detected by multiplex polymerase chain reaction (PCR). PCR results were analyzed by the method of electrophoresis in 2% agarose gel. The expected DNA fragment lengths (431 bp for *GSTT1* and 120 bp for *GSTM1*) were calculated with the DNASTAR computer data processing software package using the *GSTT1* and *GSTM1* gene sequences available in the Genbank database. Homozygous forms with deletion of both copies of the *GSTT1* and *GSTM1* genes were identified by the absence of a corresponding fragment on the electrophoregram. Such genotypes were designated as T1del and M1del. Accordingly, the presence of these fragments on electrophoregrams indicated homo- or heterozygosity by a normal gene copy. The genotype of such patients was designated as T1+ and M1+.

Genomic DNA for molecular genetic study of *GSTP1* gene *A313G* polymorphism was isolated from peripheral blood by a commercial test system «innuPREP Blood DNA Mini Kit» («Analytik Jena», Germany) using centrifugal filters. Modified protocols with oligonucleotide primers were used to determine the *GSTP1* (*A313G*) rs1695 gene polymorphic variants by PCR and subsequent restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. The study region of the gene was amplified using specific primers («Metabion», Germany) for *GSTP1* (GTAGTTGCCCAAGGTCAAG – forward, AGCCACCTGAGGGGTAAG – reverse).

AGCCACCTGAGGGGTAAG – reverse). Молекулярна вага ампліфікованого фрагменту складала 433 п.н. Рестрикційний аналіз проводили з використанням ендонуклеази рестрикції AlwI (виробництва Thermo Fisher) відповідно до інструкції виробника. Візуалізацію утворених рестрикційних продуктів здійснювали у 2 % агарозному гелі, залежно від молекулярної ваги утворених фрагментів. За наявності генотипу AA у гелі після розщеплення візуалізували 2 фрагменти молекулярною вагою 328 та 105 п.н. А при появі одонуклеотидної заміни утворювався додатковий сайт рестрикції та внаслідок цього додаткові 2 фрагменти молекулярною вагою 222 та 106 п.н., тому для гетерозиготного варіанта GA було характерним утворення 4 фрагментів – 328, 222, 106 та 105 п.н., а гомозиготного варіанта GG 3 фрагментів – 222, 106 та 105 п.н. Фрагменти молекулярною вагою 106 п.н. та 105 п.н. було візуалізовано у агарозному гелі як один фрагмент [10–12].

Частоту поліморфних варіантів генів *GSTT1* і *GSTM1* у обстежених дітей – мешканців РЗТ порівнювали з такою в референтній групі (253 практично здорові дитини – мешканці України) [8].

A313G поліморфізм гена *GSTP1* (rs1695) у дітей – мешканців РЗТ порівнювали з таким у референтній групі з 45 практично здорових осіб – мешканців України [12].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили методом пневмотахографії за даними аналізу петлі «потік–об’єм» на пневмотахографі автоматизованому ПТА–1 вітчизняного виробництва. Визначали форсовану життєву ємність легенів (ФЖЄЛ); пікову об’ємну швидкість видиху (ПОШ_{вид}); максимальні об’ємні швидкості видиху відповідно до рівнів 25, 50 і 75 % ФЖЄЛ – МОШ₂₅, МОШ₅₀; МОШ₇₅; об’єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁). Аналіз показників проводили у відсотках від належних. Належні величини показників, а також їх співвідношення з вимірними, автоматично розраховувалися залежно від статі, віку та зросту обстежуваного мікропроцесором приладу ПТА–1 згідно з рівняннями регресії [13]. Межею норми, помірними та вираженими патологічними змінами вважали негативне відхилення показника: для ФЖЄЛ – 80, 79–65 і менше 65 та для ПОШ_{вид} – 71, 70–40 і менше 40; для ОФВ₁ – 81, 80–66 і менше 66; для МОШ₂₅ – 74, 73–51 і менше 51; для МОШ₅₀ – 72, 71–48 і менше 48; для МОШ₇₅ – 62, 61–27 і менше 27.

The molecular weight of the amplified fragment was 433 bp. Restriction analysis was performed using AlwI restriction endonuclease (manufactured by Thermo Fisher) according to the manufacturer’s instructions. Visualization of the formed restriction products was performed in 2 % agarose gel, depending on the molecular weight of the formed fragments. In the presence of the AA genotype in the gel after cleavage, 2 fragments with a molecular weight of 328 and 105 bp were visualized. When a single nucleotide substitution appeared, an additional restriction site was formed and as a result two additional fragments with a molecular weight of 222 bp and 106 bp, so the heterozygous variant GA was characterized by the formation of 4 fragments – 328 bp, 222 bp, 106 bp and 105 bp, and homozygous variant GG by 3 fragments (222, 106 and 105 bp). Fragments with a molecular weight of 106 bp and 105 bp were visualized in agarose gel as a single fragment [10–12].

The frequency of polymorphic variants of *GSTT1* and *GSTM1* genes in the examined children-residents of RCA was compared with that of the reference group (253 practically healthy children-residents of Ukraine) [8].

The *GSTP1 A313G* (rs1695) polymorphism in children-residents of RCA was compared with that in the reference group of 45 practically healthy person living in Ukraine [12].

Ventilation lung capacity was examined by the pneumotachographic method, according to the analysis of «the flow-volume» loop using automated pneumotachograph PTA-1 of domestic production. There were determined the forced vital capacity (FVC) of the lungs, the peak of expiration flow (PEF), maximum expiratory flow (MEF) according to the levels of 25 %, 50 % and 75 % FVC – MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, forced expiratory volume during the first second (FEV₁). An analysis of indices was carried out as a percentage of the predictable. The expected values of parameters, and also their correlation with measured ones, were automatically calculated depending on subject’s gender, age and growth by the microprocessor of the PTA-1 device according to the regression equations [13]. The negative deviation of the indicator was considered to be the limit of the norm, moderate and pronounced pathological changes: for FVC: – 80, 79–65 and less than 65 and for PEF – 71, 70–40 and less than 40; for FEV₁ – 81, 80–66 and less than 66; for MEF₂₅ – 74, 73–51 and less than 51; for MEF₅₀ – 72; 71–48 and less than 48; for MEF₇₅ – 62; 61–27 and less than 27.

Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів. Показники вентиляційної спроможності легенів реєстрували до і через 4–5 хв після двох інгаляційних доз дозованого аерозолу сальбутамолу сульфату (одна доза містить 100 мкг). За критерій позитивності проби приймали приріст показників бронхіальної прохідності (ОФВ₁, МОШ₂₅; МОШ₅₀; МОШ₇₅) на 12 і більше відсотків порівняно з вихідними величинами [13].

Вміст ¹³⁷Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини (ЛВЛ) Скриннер–3М виробництва Інституту екології людини.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою стандартних програм до персонального комп'ютера з використанням пакету програм StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати дослідження розподілу частот поліморфних варіантів гена *GSTT1* у дітей – мешканців РЗТ свідчать про те, що відсоток дітей з делеційним варіантом гена *GSTT1* в групі дітей – мешканців РЗТ статистично значуще не відрізнявся від референтних значень (22,9 % проти 14,23 %, $p > 0,05$) (рис. 1).

Дослідження частоти делеційного варіанту гена *GSTM1* у дітей – мешканців РЗТ у порівнянні з референтними значеннями не виявило статистично значущих відмінностей (58,3 % у дітей – мешканців РЗТ, референтні значення – 50,59 %, $p > 0,1$) (рис. 2).

Отримані нами дані стосовно частоти нульового генотипу *GSTT1* у дітей – мешканців РЗТ близькі до літературних даних.

The pharmacologic inhalation test with bronchodilator drug, affecting the β_2 -adrenergic lung receptors was used to detect the early changes in the ventilation lung capacity – the bronchial hyperreactivity (latent and nonlatent bronchospasm). Values of the ventilation lung capacity were recorded before and 4–5 min after of two inhalation doses of dosaged salbutamol sulphate aerosol (one dose contains of 100 micrograms). An increase of bronchial patency values (FEV₁, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅) by 12% and more compared with the initial values was taken as the criterion of the test positivity [13].

The content of ¹³⁷Cs in the body of children was determined using a human radiation detector (HRD) Scanner-3M manufactured by the Institute of Human Ecology.

Statistical processing of the obtained data was performed using standard programs by a personal computer with the software package StatSoft, Inc. (2011). STATISTICS (data analysis software system), version 10.

RESULTS

The results of studying the frequency distribution of polymorphic variants of the *GSTT1* gene in children living in RCA indicate that the percentage of children with a deletion variant of the *GSTT1* gene in the group of children-residents of RCA did not revealed statistically significant differences from reference values (22.9 % vs. 14.23 %, $p > 0.05$) (Fig. 1).

Studying the frequency of the *GSTM1* gene deletion variant in children-residents of RCA statistically significant differences were not revealed in comparison with the reference values (58.3 % – in children-residents of RCA, reference values – 50.59 %, $p > 0.1$) (Fig. 2).

Our data on the frequency of *GSTT1* null genotype in children-residents of RCA are close to the literature data.

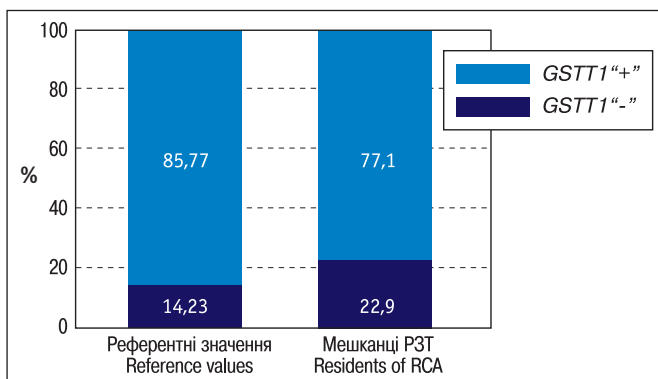


Рисунок 1. Частота поліморфних варіантів генів *GSTT1* у дітей – мешканців РЗТ

Figure 1. Frequency of the *GSTT1* genes polymorphic variants in children-residents of RCA

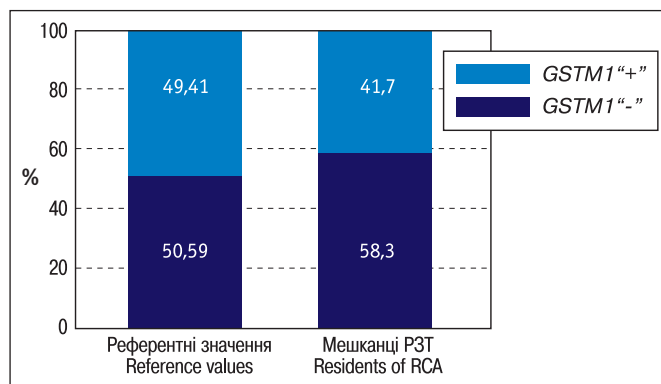


Рисунок 2. Частота поліморфних варіантів генів *GSTM1* у дітей – мешканців РЗТ

Figure 2. Frequency of the *GSTM1* genes polymorphic variants in children-residents of RCA

Так, наприклад, частота нульового генотипу *GSTT1* серед мешканців Кавказу складала 13–26 %, у Швеції цей показник становив 13 %, у Німеччині – 19 % [14]. У популяції російського населення європейської частини Росії частота цього генотипу складала 18 % [15].

За літературними даними, частота нульового генотипу *GSTM1* серед мешканців Кавказу варіювала у межах 42–60 %, у Швеції складала 55 %, у Німеччині – 51 %, а серед російського населення європейської частини Росії коливалася в межах 40–46 % [14, 15].

У здорових осіб української популяції частота нульового генотипу *GSTT1* становила 20,1 %, нульового генотипу *GSTM1* – 54,4 % [16].

Дослідження *AG*-поліморфізму гена *GSTP1* проведено у 48 дітей – мешканців РЗТ. В якості референтних значень ми використовували результати обстеження 45 практично здорових осіб – мешканців України [12]. Серед обстежених дітей – мешканців РЗТ виявлено наступні частоти генотипів за геном *GSTP1*: *AA*-генотип у 18 дітей (37,5 %), *AG*-генотип – у 21 дитини (43,8 %), *GG*-генотип – у 9 дітей (18,7 %), частота розповсюдження *A*-алеля – 57 (59,4 %), *G*-алеля – 39 (40,6 %).

За даними [12] у групі практично здорових людей – мешканців України виявлено 62,2 % гомозиготних носіїв *A*-алеля, 35,6 % цієї групи були гетерозиготами, і лише 2,2 % були гомозиготними носіями *G*-алеля. Частота *A*-алеля гена *GSTP1* складала 80,0 %, а *G*-алеля – у 20,0 %.

У дітей – мешканців РЗТ частота генотипу *AA* була достовірно нижчою (37,5 % проти 62,2 %, $p < 0,05$), а генотипу *GG* достовірно вищою (18,7 % проти 2,2 %, $p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

У цілому, у дітей – мешканців РЗТ *A*-алель траплявся достовірно рідше (59,4 % проти 80,0 %, $p < 0,05$), а *G*-алель, навпаки, достовірно частіше (40,6 % проти 20,0 %, $p < 0,05$) порівняно з практично здоровими особами, які мешкають в Україні [12].

For example, the frequency of the *GSTT1* null genotype among the inhabitants of the Caucasus was 13–26 %, of Sweden this figure was 13 %, of Germany – 19 % [14]. In the Russian population of the European part of Russia, the frequency of this genotype was 18 % [15].

According to the literature data, the frequency of the *GSTM1* null genotype among the inhabitants of the Caucasus varied between 42–60 %, of Sweden it was 55 %, of Germany – 51 %, and among the Russian population of the European part of Russia ranged from 40 to 46 % [14, 15].

In healthy individuals of the Ukrainian population, the frequency of *GSTT1* null genotype was 20.1 %, the *GSTM1* null genotype – 54.4 % [16].

The study of the *GSTP1* gene *AG*-polymorphism was performed in 48 children-residents of RCA. As reference values, we used the results of a survey of 45 practically healthy persons-residents of Ukraine [12]. Among the surveyed children residents of RCA the following frequencies of genotypes by the *GSTP1* gene were revealed: *AA* genotype – in 18 children (37.5 %), *AG* genotype – in 21 children (43.8 %), *GG* genotype – in 9 children (18.7 %), the prevalence frequency of the *A*-allele – 57 (59.4 %), *G*-allele – 39 (40.6 %).

According to [12], 62.2 % of homozygous *A*-allele carriers were found in the group of practically healthy persons-residents of Ukraine, 35.6 % of this group were heterozygous, and only 2.2 % were homozygous *G*-allele carriers. The frequency of the *A*-allele of the *GSTP1* gene was 80.0 %, and the *G*-allele – 20.0 %.

In children-residents of RCA, the frequency of genotype *AA* was significantly lower (37.5 % vs. 62.2 %, $p < 0.05$), and that of genotype *GG* was significantly higher (18.7 % vs. 2.2 %, $p < 0.05$) vs. the control.

In general, the *A*-allele occurred significantly more rarely in children-residents of RCA (59.4 % vs. 80.0 %, $p < 0.05$), and the *G*-allele, on the contrary, occurred significantly more often (40.6 % vs. 20.0 %, $p < 0.05$) vs. practically healthy residents of Ukraine [12].

Частота поліморфних варіантів гена *GSTP1*, наведено у таблиці 1.

Таким чином, при дослідженні поліморфізму гена *GSTP1* у дітей – мешканців РЗТ виявлені статистично значущі відмінності частоти реєстрації *AA*, *AG* та *GG* генотипів у порівнянні з практично здоровими мешканцями України, що потребує подальшого дослідження.

Для встановлення ймовірного впливу поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* і *GSTP1* на функціональний стан системи дихання діти – мешканці РЗТ були розподілені на дві підгрупи залежно від наявності ($n = 29$) або відсутності ($n = 19$) бронхіальної гіперреактивності.

При цьому в обох виділених підгрупах середні показники прохідності дихальних шляхів на різних рівнях бронхіального дерева достовірно не відрізнялися і знаходилися в межах фізіологічних коливань. Так, показники, що інтегрально характеризують прохідність дихальних шляхів становили, відповідно: ПОШ_{вид}/НПОШ_{вид} ($91,4 \pm 3,9$) % і ($88,8 \pm 4,1$) %, $p > 0,05$; ОФВ₁/НОФВ₁ ($89,2 \pm 4,0$) % і ($91,3 \pm 2,6$) %, $p > 0,05$. Не спостерігалось достовірних відмінностей показника прохідності проксимальних бронхів великого діаметру МОШ₂₅/НМОШ₂₅ ($90,1 \pm 3,6$) % і ($92,0 \pm 5,1$) %, $p > 0,05$ та показника прохідності проксимальних бронхів середнього діаметру: МОШ₅₀/НМОШ₅₀ ($90,8 \pm 2,9$) % і ($91,7 \pm 3,8$) %, $p > 0,05$. Не відмічалось достовірної різниці показника прохідності периферичних бронхів малого діаметру МОШ₇₅/НМОШ₇₅ ($96,2 \pm 4,6$) % і ($99,2 \pm 5,5$) %, $p > 0,05$. Не спостерігалось суттєвих відмінностей показника еластичності й розтяжності легеневої тканини та дихального апарату грудної клітки ФЖЄЛ/НФЖЄЛ ($87,4 \pm 4,7$) % і ($90,5 \pm 5,9$) %, $p > 0,05$. Проте частота бронхіальної гіперреактивності виявлена у 29 з 48

The frequency of the *GSTP1* gene polymorphic variants is shown in Table 1.

Thus, statistically significant differences in the frequency of registering *AA*, *AG* and *GG* genotypes in comparison with practically healthy residents of Ukraine, were revealed in the study of *GSTP1* gene polymorphism in children-residents of RCA, which requires further studies

To establish the probable effect of glutathione-S-transferase gene polymorphism (*GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1*) on the functional state of the respiratory system, children-residents of RCA were divided into two subgroups depending on the presence ($n = 29$) or absence ($n = 19$) of bronchial hyperreactivity.

The average values of respiratory tract patency at different levels of the bronchial tree were not significantly different and were within physiological fluctuations in both selected subgroups. Thus, the indicators that integrally characterize the patency of the respiratory tracts were, respectively: PEF/PPEF (91.4 ± 3.9) % and (88.8 ± 4.1) %, $p > 0.05$; FEV₁/PFV₁ (89.2 ± 4.0) % and (91.3 ± 2.6) %, $p > 0.05$. There were no significant differences in the values of patency in proximal bronchi of large diameter MEF₂₅/PMEF₂₅ (90.1 ± 3.6) % and (92.0 ± 5.1) %, $p > 0.05$. The patency parameters of proximal bronchi of the medium diameter: MEF₅₀/PMEF₅₀ did not significantly differ (90.8 ± 2.9) % and (91.7 ± 3.8) %, $p > 0.05$. There was no significant difference of patency value in the peripheral bronchi of the small diameter: MESH₇₅/NMESH₇₅ (96.2 ± 4.6) % and (99.2 ± 5.5) %, $p > 0.05$. No significant differences were noted between the value of elasticity and elongation of pulmonary tissue and respiratory apparatus of the chest FVC/PFVC (87.4 ± 4.7) % and (90.5 ± 5.9) %, $p > 0.05$. However, the frequency of bronchial hyperreactivity was detected in 29 of the 48

Таблиця 1

Частота поліморфних варіантів гена *GSTP1* у дітей – мешканців РЗТ

Table 1

Frequency of the *GSTP1* gene polymorphic variants in children-residents of RCA

Генотипи гена <i>GSTP1</i> Genotypes of <i>GSTP1</i> gene	Мешканці РЗТ без патології бронхів та легенів ($n = 48$) Residents of RCA without bronchial and pulmonary pathology ($n = 48$)		Практично здорові мешканці України ($n = 45$) Practically healthy residents of Ukraine ($n = 45$)	
	абс. кількість / number	%	абс. кількість / number	%
<i>AA</i>	18	37,5*	28	62,2
<i>AG</i>	21	43,8	16	35,6
<i>GG</i>	9	18,7*	1	2,2
<i>A-алель / A-allele</i>	57	59,4	72	80,0
<i>G-алель / G-allele</i>	39	40,6	18	20,0

Примітка. * – достовірність різниці показників відносно контрольної групи ($p < 0,05$).
Note. * – significant difference vs. control ($p < 0.05$).

обстежених дітей (60,4 %), а у дітей контрольної групи – 22,4 % ($p < 0,01$).

Результати досліджень показали, що серед дітей з бронхіальною гіперреактивністю ($n = 29$) делеційний поліморфізм гена *GSTM1* виявлявся у 72,41 % ($n = 21$) дітей, а серед дітей без бронхіальної гіперреактивності – у 36,84 % ($n = 7$) дітей, $p < 0,05$. Частота делеційного генотипу гена *GSTM1* становила в групах дітей з бронхіальною гіперреактивністю і без неї, відповідно, 31,03 % ($n = 9$) і 21,05 % ($n = 4$) і статистично значуще не відрізнялася ($p > 0,05$) (табл. 2).

Отже, як видно з табл. 2, бронхіальна гіперреактивність частіше виявлялася у дітей, генотип яких характеризувався наявністю делеційного варіанта гена *GSTM1*.

Аналіз розподілу поліморфних варіантів гена *GSTP1* проведено у 48 дітей – мешканців РЗТ, за наявності (у 29 дітей) або відсутності (у 19 дітей) бронхіальної гіперреактивності. Результати досліджень надані у таблиці 3.

Встановлено, що у дітей – мешканців РЗТ, у яких була виявлена бронхіальна гіперреактивність, частота *AA*-генотипу становила – 27,59 % (8 дітей), *AG*-генотипу – 55,17 % (16 дітей), *GG*-генотипу – 17,24 % (5 дітей), частота *A*-алеля – 55,17 %, *G*-алеля – 44,83 %.

У дітей без бронхіальної гіперреактивності, виявлено такі частоти генотипів за геном *GSTP1*: *AA*-генотип – у 10 дітей (52,63 %), *AG*-генотип – у 5 дітей (26,32 %), *GG*-генотип – у 4 дітей (21,05 %), частота *A*-алеля – 25 (65,79 %), *G*-алеля – 13 (34,21 %).

Порівняльний аналіз показав, що за наявності бронхіальної гіперреактивності у дітей частіше зустрічався генотип *AG* – 55,17 %, ніж у дітей без бронхіальної гіперреактивності – 26,32 %, $p < 0,05$,

examined children (60.4 %), and in children of the control group – 22.4 % ($p < 0.01$).

The results of investigations showed that among children with bronchial hyperreactivity ($n = 29$) *GSTM1* gene deletion polymorphism was found in 72.41 % ($n = 21$) of children, and among children without bronchial hyperreactivity – in 36.84 % ($n = 7$) of children, $p < 0.05$. In groups of children with and without bronchial hyperreactivity the frequency of the *GSTM1* gene deletion genotype was, respectively, 31.03 % ($n = 9$) and 21.05 % ($n = 4$) and had not statistically significant differences ($p > 0.05$) (Table 2).

Therefore, as can be seen from Table 2, bronchial hyperreactivity was more common found in children whose genotype characterized by the presence of the *GSTM1* gene deletion variants.

Distribution of the *GSTP1* gene polymorphic variants was analyzed in 48 children-residents of RCA, in the presence (29 children) or absence (19 children) of bronchial hyperreactivity. The results of investigations are given in Table 3.

It was found that in children-residents of RCA with diagnosed bronchial hyperreactivity, the frequency of *AA*-genotype was – 27.59 % (8 children), *AG*-genotype – 55.17 % (16 children), *GG*-genotype – 17, 24 % (5 children), the frequency of the *A*-allele – 55.17 %, and *G*-allele – 44.83 %.

In children without bronchial hyperreactivity, the following frequencies of genotypes by the *GSTP1* gene were detected: *AA* genotype – in 10 children (52.63 %), *AG* genotype – in 5 children (26.32 %), *GG* genotype – in 4 children (21.05 %), the frequency of the *A*-allele – 25 (65.79 %), *G*-allele – 13 (34.21 %).

Comparative analysis showed that in the presence of bronchial hyperreactivity in children the genotype *AG* was more common – 55.17% than in children without bronchial hyperreactivity – 26.32%, $p < 0.05$, and the

Таблиця 2

Розподіл поліморфних варіантів генів *GSTT1* і *GSTM1* у дітей – мешканців РЗТ за наявності або відсутності бронхіальної гіперреактивності

Table 2

Distribution of the *GSTT1* and *GSTM1* genes polymorphic variants in children-residents of RCA in the presence or absence of bronchial hyperreactivity

Генотип Genotype	Наявність бронхіальної гіперреактивності ($n = 29$) Presence of bronchial hyperreactivity ($n = 29$)		Відсутність бронхіальної гіперреактивності ($n = 19$) Absence of bronchial hyperreactivity ($n = 19$)	
	абс. кількість / number	%	абс. кількість / number	%
<i>GSTT1</i> «-»	9	31,03	4	21,05
<i>GSTT1</i> «+»	20	68,97	15	78,95
<i>GSTM1</i> «-»	21	72,41*	7	36,84
<i>GSTM1</i> «+»	8	27,59	12	63,16

Примітка. * – достовірність різниці показників між групами ($p < 0,05$).

Note. * – significant difference between the groups ($p < 0.05$).

Таблиця 3

Розподіл поліморфних варіантів гена *GSTP1* у дітей – мешканців РЗТ за наявності або відсутності бронхіальної гіперреактивності

Table 3

Distribution of the *GSTP1* gene polymorphic variants in children-residents of RCA in the presence or absence of bronchial hyperreactivity

Генотип Genotype	Наявність бронхіальної гіперреактивності (n = 29) Presence of bronchial hyperreactivity (n = 29)		Відсутність бронхіальної гіперреактивності (n = 19) Absence of bronchial hyperreactivity (n = 19)	
	абс. кількість / number	%	абс. кількість / number	%
AA	8	27,59	10	52,63
AG	16	55,17*	5	26,32
GG	5	17,24	4	21,05
A-алель / A-allele	32	55,17	25	65,79
G-алель / G-allele	26	44,83	13	34,21

Примітка. * – достовірність різниці показників між групами ($p < 0,05$).
Note. * – significant difference between the groups ($p < 0.05$).

а частота генотипу AA, навпаки мала чітку тенденцію до зниження (27,59 % і 52,63 %, $p > 0,05$).

Таким чином, у AG-гетерозигот гена *GSTP1* бронхіальна гіперреактивність зустрічалася вірогідно частіше, ніж у гомозигот з функціональним A-алелем.

Літературні дані також свідчать про несприятливий вплив делеційних алелів генів *GSTT1*, *GSTM1* та *313AG*, *313GG* генотипів гена *GSTP1* на функціональний стан бронхолегеневої системи [8, 10, 11]. Вважають, що генетично обумовлене зниження або відсутність активності окремих ферментів суперсімейства глутатіон-S-трансфераз, зокрема генів *GSTT1*, *GSTM1* *GSTP1*, можуть бути пов'язаними з делеційним поліморфізмом цих генів і бути чинниками ризику розвитку більш високої гіперреактивності бронхів при дії несприятливих факторів навколишнього середовища, у тому числі, іонізуючого випромінювання у низьких дозах.

ВИСНОВКИ

1. У дітей – мешканців РЗТ виявлялися ранні ознаки порушень вентиляційної спроможності легенів у вигляді підвищення частоти бронхіальної гіперреактивності – у 60,4 %, в групі контролю – 22,4 % ($p < 0,01$).
2. В підгрупі дітей – мешканців РЗТ з бронхіальною гіперреактивністю делеційний поліморфізм гена *GSTM1* і *313AG* генотип гена *GSTP1* виявлялися частіше, ніж у дітей без бронхіальної гіперреактивності, частота делеційного поліморфізму гена *GSTT1* в обох підгрупах статистично значуще не відрізнялася.
3. Підвищена частота ранніх порушень вентиляційної спроможності легенів у вигляді бронхіальної гіперреактивності у дітей – мешканців РЗТ асоці-

frequency of genotype AA, on the contrary had a clear tendency to decrease (27.59% and 52.63%, $p > 0.05$).

Thus, in the *GSTP1* gene AG-heterozygotes bronchial hyperreactivity was probably more common than in homozygotes with functional A-allele.

Literature data also indicate an adverse effect of deletion alleles of the *GSTT1*, *GSTM1* and *313AG*, *313GG* genes of the *GSTP1* gene genotypes on the functional state of the bronchopulmonary system [8, 10, 11]. It is believed that genetically determined decrease or absence of activity in certain enzymes of the glutathione-S-transferase superfamily, in particular genes *GSTT1*, *GSTM1* *GSTP1*, may be associated with deletion polymorphism of these genes and be a risk factor for higher bronchial hyperreactivity under the effect of adverse environmental factors, including ionizing radiation in low doses.

CONCLUSIONS

1. Early signs of disorders in ventilation lung capacity as increased frequency of bronchial hyperreactivity were detected in 60.4 % of children-residents of RCA, and in 22.4 % ($p < 0.01$) of control group.
2. The *GSTM1* gene deletion polymorphism and the *GSTP1* gene *313AG* genotype were found more often in the subgroup of children-residents of RCA with bronchial hyperreactivity, than in children without bronchial hyperreactivity, the frequency of *GSTT1* gene deletion polymorphism in both subgroups had not statistically significant differences.
3. Increased frequency of early disorders of ventilation lung capacity as bronchial hyperreactivity in children-residents of RCA is associated with the

йована з наявністю делеційного поліморфізму гена *GSTM1* та *313AG* генотипу гена *GSTP1*, що може бути чинником ризику з розвитку, в подальшому, хронічної патології бронхолегеневої системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Моїсеєнко Р. О., Соколовська Я. І., Кульчицька Т. К., Бухановська Т. М. Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України. *Современная педиатрия*. 2010. Т. 31, № 3. С. 13–18.
2. Степанова Е. И., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Вдовенко В. Ю. Ранні та віддалені наслідки у дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони, та мешканців радіоактивно забруднених територій. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011: монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базика. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 750-763.
3. Health consequences of Chernobyl disaster in children exposed to ionizing radiation and children born to exposed parents / E. Stepanova, V. Vdovenko, I. Kolpakov et al. Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath / ed. by D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych. Kyiv : DIA, 2016. P. 484–496.
4. Functional state of the respiratory and immune system in children-residents of the radioactive contaminated territories / I. E. Kolpakov, V. Y. Vdovenko, Y. I. Stepanova et al. *Лік. справа*. 2011. Т. 1–2. С. 21–29.
5. Reduced lung function in children associated with cesium 137 body burden / E. R. Svendsen, I. E. Kolpakov, W. J. Karmaus et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2015. Vol. 12(7). P. 1050–1070.
6. Спицын В. А., Бочковская Н. П., Гинтера Г. К., Пузырева В. П. Экологическая генетика человека. М. : ГЭОТАР – Медиа, 2012. С. 244–283.
7. Віштак Н. В., Гнатейко О. З. Алельний поліморфізм гена *mEPHX* як маркер схильності до формування екологічно детермінованих станів у дітей. *Довкілля та здоров'я*. 2011. № 2. С. 15–19.
8. Горovenko Н. Г., Подольська С. В., Чернюк Н. В. Визначення молекулярно-генетичних маркерів спадкової схильності до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2009. № 4. С. 13–16.
9. Знаменська Т. К., Похилько В. І., Ковальова О. М. Асоціації між поліморфізмом *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів у індивідумів та схильністю їх до окремих захворювань (огляд літератури). *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 3. С. 66–70.
10. Тяжка О. В., Горovenko Н. Г., Савенко Ю. В. Вплив поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* на перебіг алергічної патології у дітей. Проблеми спадкової та мультифакторної патології: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Київ, 2012. С. 108–109.
11. Дослідження асоціації поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз: *GSTM1*, *GSTT1* та *GSTP1* з розвитком бронхолегеневої дисплазії та потребою в респіраторній підтримці / О. М. Ковальова, В. І. Похилько, З. І. Россоха та ін. *Неона-*

presence of the *GSTM1* gene deletion polymorphism and the *GSTP1* gene *313AG* genotype, which may be a risk factor for further development of chronic bronchial pathology.

REFERENCES

1. Moiseyenko RO, Sokolovska Yal, Kulchytska TK, Bukhanovska TM. [Analysis and trends in the incidence of children morbidity in Ukraine]. *Sovremennaya pedyatryya*. 2010;31(3):13-18. Ukrainian.
2. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Kondrashova VH, Vdovenko VYu. [Early and late consequences in children evacuated from the 30-km zone and residents of radiation contaminated areas. Serdiuk AM, Babeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of Chornobyl accident : 1986–2011]. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2011. p. 750-763. Ukrainian.
3. Stepanova E, Vdovenko V, Kolpakov I, Svendsen ER, Kondrashova V, McMahon D M, Litvynets O, Zygalo V, Karmaus WJJ Health consequences of Chernobyl disaster in children exposed to ionizing radiation and children born to exposed parents. In: Bazyka D, Sushko V, Chumak A, Chumak V, Yanovych L, editors. Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath. Kyiv: DIA; 2016. p. 484-496.
4. Kolpakov IYe, Vdovenko VYu, Stepanova Yel, Bazyka DA, Karmaus WJJ, Svendsen ER. [Functional state of the respiratory and immune system in children-residents of the radioactive contaminated territories]. *Likuvalna Sprava*. 2011;(1-2):21-29. Ukrainian.
5. Svendsen ER, Kolpakov IYe, Karmaus WJJ, Mohr LC, Vdovenko VYu, McMahon DM, Jelin BA, Stepanova Yel. Reduced lung function in children associated with cesium 137 body burden. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1050-1070.
6. Spitsyn VA, Bochkovskaya NP, Gintera GK, Puzyreva VP. [Ecological human genetics]. Moscow: GEOTAR – Media; 2012. p. 244-283. Russian.
7. Vishtak NV, Hnateyko OZ. [Allelic polymorphism of the *mEPHX* gene as a marker of predisposition to the formation of ecologically determined states in children]. *Dovkillya ta zdorovia*. 2011;(2):15-19. Ukrainian.
8. Horovenko NH, Podolska SV, Chernyuk NV. [Determination of molecular genetic markers of hereditary predisposition to chronic obstructive pulmonary disease occurrence]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2009;(4):13-16. Ukrainian.
9. Znamenska TK, Pokhylko VI, Kovaliova OM. [Associations between the polymorphism of *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* genes in individuals and their susceptibility to certain diseases (literature review)]. *Perinatologiya i Pediatriya*. 2012; 3:66-70. Ukrainian.
10. Tyazhka OV, Horovenko NH, Savenko YuV. [Influence of polymorphic variants of *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* genes on the course of allergic pathology in children]. Problems of hereditary and multifactorial pathology: scientific-practical conference with international participation: Proceedings of the conference. Kyiv; 2012. p. 108–109. Ukrainian.
11. Kovalyova OM, Pokhylko VI, Rossokha ZI, Gorovenko NH, Goncharova YuO. [The research of gene polymorphism of glutathione-S-transferase family association: *GSTM1*, *GSTT1* and

- тологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014. Т. 4, № 2. С. 50–57.
12. Prysyzhnyuk V. P., Rossokha Z. I., Gorovenko N. G. Variations of certain Biochemical blood parameters, cytokine and adypokine profiles, structural and functional parameters of the liver in nonalcoholic fatty liver disease patients with different genotypes by the polymorphic locus A313G of GSTP1 gen. *Tsitol. Genet.* 2017. Vol. 51, no. 6. P. 50–57.
 13. Савельев Б. П., Ширяева И. С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей. М. : Медицина, 2001. 231 с.
 14. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. K. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001. Vol. 10. P. 1239–1248.
 15. Хрунин А. В., Хохрин Д. В., Лимборская С. А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в популяции русского населения европейской части России. *Генетика.* 2008. Т. 44. С. 1429–1434.
 16. Kozovyi R. V., Podolska S. V., Gorovenko N. G. The frequency of alleles in the *GSTT1* and *GSTM1* genes involve din phase II of xenobiotic transformation in long lived people of subcarpathia. *Adv Gerontol.* 2014. Vol. 4. P. 123–127. DOI: <https://doi.org/10.1134/S207905701402009X>.
 12. Prysyzhnyuk VP, Rossokha ZI, Gorovenko NG. Variations of certain biochemical blood parameters, cytokine and adypokine profiles, structural and functional parameters of the liver in nonalcoholic fatty liver disease patients with different genotypes by the polymorphic locus A313G of GSTP1 gen. *Tsitol Genet.* 2017;51(6):50-57.
 13. Savelyev BP, Shiryayeva IS. [Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents: a Guide for doctors]. Moscow: Meditsina, 2001; 231. Russian.
 14. Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1239-1248.
 15. Khrunin AV, Khokhrin DV, Limborskaya SA. [Polymorphism of glutathione-S-transferase genes in the population of the Russian population in the European part of Russia]. *Genetika.* 2008;44:1429-1434. Russian.
 16. Kozovyi RV, Podolska SV, Gorovenko NG. The frequency of alleles in the *GSTT1* and *GSTM1* genes involved in phase II of xenobiotic transformation in long-lived people of subcarpathia. *Adv Gerontol.* 2014; 4:123-127. DOI: <https://doi.org/10.1134/S207905701402009X>.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Степанова Євгенія Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Колпаков Ігор Євгенович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Вдовенко Віталій Юрійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Зигало Віктор Миколайович, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Кондрашова Валентина Григорівна, кандидат медичних наук, вчений секретар Інституту клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Леонович Олена Семенівна, завідувач відділення вродженої та спадкової патології, Клініка ННЦРМ, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yevgenia I. Stepanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Igor Ye. Kolpakov, Doctor of Medical Sciences, Senior Scientific Researcher, Leading Research Associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Vitaly Yu. Vdovenko, Candidate of Medical Sciences, Senior Scientific Researcher, Leading Research Associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Victor M. Zyhalo, Candidate of Medical Sciences, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Valentyna G. Kondrashova, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary of the Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv

Olena S. Leonovych, Head Department of Congenital and Hereditary Diseases, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine