

УДК: 574:575.113:577.15:616.248:611-053.7:616-001.28

І. Є. Колпаков¹, В. Ю. Вдовенко¹, В. М. Зигало¹✉, В. Г. Кондрашова¹, Г. М. Чоботько²,
Л. А. Райчук², О. С. Леонович¹¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна²Інститут агроекології і природокористування НААН, вул. Метрологічна, 12, м. Київ, 03143, Україна

РОЛЬ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ (ПОЛІМОРФНИХ МАРКЕРІВ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ, КАТАЛАЗИ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ) ТА ДЕЯКИХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ У ВИНИКНЕННІ БРОНХООБСТРУКТИВНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ

Мета роботи: узагальнення результатів багаторічних досліджень авторами впливу поліморфізму генів, що кодують ферменти біотрансформації ксенобіотиків (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*), антиоксидантного захисту (*C-262T* гена каталази), ендотеліальну синтазу оксиду азоту (*4a/4b VNTR*-поліморфізм гена *eNOS*), та деяких чинників навколишнього середовища на виникнення бронхообструктивних порушень і розвиток бронхіальної астми у дітей, мешканців РЗТ.

Матеріали та методи. Обстежені діти шкільного віку – мешканці радіоактивно забруднених територій (РЗТ), які не мали клінічних ознак патології органів дихання. Делеційний поліморфізм *C-262T* гена каталази, генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* та поліморфізм у 4-му інtronі (*4a/4b*) гена *eNOS* досліджували в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референт-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Молекулярно-генетичні дослідження проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили методом комп'ютерної спірометрії за даними аналізу петлі «потік–об'єм». Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності дегенів – бронхіальної гіперреактивності використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів.

Результати та висновки. Одним з провідних механізмів, завдяки якому відбувається реалізація спадкової схильності в бронхіальну астму у дітей, мешканців РЗТ, є поліморфізм певних генів глутатіон-S-трансферази, каталази, ендотеліальної синтази оксиду азоту. При таких поліморфних варіантах генів GST продукуються ізоформи ферментів зі зниженою активністю, що обмежує їхню спроможність до ефективної нейтралізації вільних радикалів, які утворюються в надлишковій кількості при активації процесів вільнорадикального окислення внаслідок постійного надходження до організму дітей радіонуклідів з тривалим періодом напіврозпаду. Визначені несприятливі чинники, що підвищують ризик розвитку бронхообструктивних порушень та ймовірність їх реалізації у вигляді бронхіальної астми у дітей – мешканців РЗТ. Встановлено, що серед них провідну роль відіграє спадкова схильність до цього захворювання. З боку дитини такими негативними чинниками виявилися несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку, наявність ознак ексудативно-катарального діатезу, проявів алергії та частих респіраторних захворювань з перших місяців життя.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, чинники ризику, бронхіальна астма, поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз, каталази, ендотеліальної синтази оксиду азоту.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 329–347. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-329-347

✉ Зигало Віктор Миколайович, e-mail: viktor.zygalo@ukr.net

I. Ye. Kolpakov¹, V. Yu. Vdovenko¹, V. M. Zyhala¹✉, V. G. Kondrashova¹, H. M. Chobotko²,
L. A. Raichuk², O. S. Leonovych¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

²Institute of Agroecology and Environmental Management of National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, 12 Metrolohichna Str., Kyiv, 03143, Ukraine

THE ROLE OF HEREDITARY PREDISPOSITION (POLYMORPHIC MARKERS OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE, CATALASE, ENDOTHELIAL NITROGEN OXIDE SYNTHASE GENES) AND SOME ADVERSE ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHO-OBSTRUCTIVE PATHOLOGY IN CHILDREN LIVING IN RADIOACTIVELY CONTAMINATED AREAS

Objective: summarizing the results of many years of research by the authors on the influence of gene polymorphisms encoding xenobiotic biotransformation enzymes (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*), antioxidant protection (*C-262T* of the catalase gene), endothelial nitric oxide synthase (*4a/4b VNTR* polymorphism of the *eNOS* gene), and some environmental factors on the occurrence of broncho-obstructive disorders and the development of bronchial asthma in children, residents of radioactively contaminated areas.

Materials and methods. The examined school-aged children were residents of radioactively RCA who had no clinical signs of respiratory pathology. Deletion polymorphism of catalase gene (*CAT C-262T*), polymorphism of glutathione-S-transferase gene (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) and the polymorphism in the 4th intron (*4a/4b*) of the *eNOS* gene were studied in the molecular genetics laboratory of the State Institution «Reference Center for Molecular Diagnostics of Public Health Ministry of Ukraine». Molecular genetic studies were performed by polymerase chain reaction. The study of the ventilation lung capacity was carried out by the method of computer spirometry based on the data of the «flow–volume» loop analysis. A pharmacological inhalation test with a bronchodilator drug which affects the β_2 -adrenergic receptors of the lungs was used to detect early changes in the ventilatory lung capacity – bronchial hyperreactivity.

Results and conclusions. One of the leading mechanisms, due to which the implementation of hereditary predisposition to bronchial asthma in children living in radioactively contaminated areas is the polymorphism of certain genes of glutathione-S-transferase, catalase, endothelial nitric oxide synthase. With such polymorphic variants of the GST genes, isoforms of enzymes with reduced activity are produced, which limits their ability to effectively neutralize free radicals, which are formed in excess when free radical oxidation processes are activated due to the constant intake of radionuclides with a long half-life into the body of children. Unfavorable factors that increase the risk of developing broncho-obstructive disorders and the likelihood of their implementation in the form of bronchial asthma in children, residents of radioactively contaminated areas, have been identified. It has been established that among them the leading role is played by hereditary predisposition to this disease. On the part of the child, such negative factors were unfavorable conditions of intrauterine development, the presence of signs of exudative-catarrhal diathesis, manifestations of allergies and frequent respiratory diseases from the first months of life.

Key words: children, radioactively contaminated areas, risk factors, bronchial asthma, polymorphism of glutathione-S-transferase, catalase, and endothelial nitric oxide synthase genes.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:329-347. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-329-347

ВСТУП

Натепер встановлено, що етіологія і патогенез бронхообструктивних захворювань визначаються складною взаємодією генетичних особливостей і несприятливих чинників навколишнього середовища. Су-

INTRODUCTION

It has now been established that the etiology and the pathogenesis of broncho-obstructive diseases are determined by the complex interaction of genetic characteristics and adverse environmental factors.

✉ Victor M. Zyhala, e-mail: viktor.zygalo@ukr.net

часні дослідження все більше зосереджуються на вивченні молекулярних і генетичних основ спадкової схильності та полягають у визначенні ролі певних генів і ферментів, кодованих ними, в патогенезі бронхообструктивних захворювань [1–4].

Реакція організму кожної конкретної людини на вплив довкілля суттєво залежить від генетично детермінованих особливостей функціонування ферментних систем, серед яких значна роль належить ензимам II фази детоксикації ксенобіотиків. Так, глутатіон-S-трансферази (GSTs) – велика група ферментів, які безпосередньо залучені до другої фази біотрансформації, характеризуються широкою субстратною специфічністю і здатністю до метаболізму багатьох речовин. Відмінності в структурі ізоферментів GST призводять до різної здатності метаболізувати ксенобіотики та продукти оксидативного стресу (ОС). Це обумовлює різний ступінь схильності кожної окремої особи до виникнення мультифакторіальних захворювань, зокрема патології органів дихання, фактично визначаючи індивідуальну стійкість або чутливість до пошкоджувальної дії оксидантів оточуючого середовища і розвитку патологічних процесів [5]. Відомо, що GST людини кодується великою мультигенною родиною, яка охоплює понад 20 генів [6]. Порівняно добре дослідженими є цитоплазматичні ізоформи генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1*, які беруть участь у детоксикації токсинів, продуктів ОС, канцерогенів, лікарських препаратів та ін. [7]. Ферменти-ізомери, що кодується генами сімейства GST (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*), є важливою ланкою антиоксидантного захисту на клітинному рівні. Поліморфізм цих генів на тлі оксидативного стресу може бути суттєвою ланкою патогенезу функціональних порушень і патологічних процесів у бронхолегеневій системі, що спостерігаються у дітей, які мешкають за умов тривалого впливу малих доз іонізуючого випромінювання [7, 8].

Каталаза (CAT) – один із основних ферментів руйнування активних форм кисню (АФК). Ген CAT розташований на хромосомі 11 і складається з 13 екзонів. Відомо декілька алельних варіантів цього гена, асоційованих зі зниженням каталітичної активності ферменту. Особливої уваги заслуговує поліморфізм *C-262T* у промоторній ділянці гена CAT. Така нуклеотидна заміна призводить до зниження експресії гена каталази [9, 10]. CAT являє собою пероксисомний фермент, що каталізує нейтралізацію пероксиду водню до молекулярного кисню і води [9, 10]. Сумісно з супероксиддисмута-

Current researches are increasingly focused on the study of the molecular and genetic basis of hereditary predisposition and consist in determining the role of certain genes and enzymes encoded by them in the pathogenesis of broncho-obstructive diseases [1–4].

The body reaction of each individual person to the influence of the environment much depends on the genetically determined features of the functioning of enzyme systems, among which a significant role belongs to phase II enzymes of xenobiotic detoxification. Thus, glutathione-S-transferases (GSTs), a large group of enzymes directly involved in the second phase of biotransformation, are characterized by broad substrate specificity and the ability to metabolize many substances. Differences in the structure of GST isozymes lead to different ability to metabolize xenobiotics and oxidative stress (OS) products. This causes a different degree of propensity of each individual to the occurrence of multifactorial diseases, in particular the pathology of the respiratory organs, in fact determining individual resistance or sensitivity to the damaging effect of environmental oxidants and the development of pathological processes [5]. It is known that human GST is encoded by a large multigene family, which includes more than 20 genes [6]. The cytoplasmic isoforms of the *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* genes, which are involved in the detoxification of toxins, OS products, carcinogens, drugs, etc., have been relatively well studied [7]. Isoenzymes encoded by the genes of GST family (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) are an important link of antioxidant protection at the cellular level. The polymorphism of these genes against the background of oxidative stress can be a significant link in the pathogenesis of functional disorders and pathological processes in the bronchopulmonary system, which are observed in children living with prolonged exposure to low doses of ionizing radiation [7, 8].

Catalase (CAT) is one of the main enzymes for the destruction of reactive oxygen species (ROS). The catalase gene is located on chromosome 11 and consists of 13 exons. Several allelic variants of this gene are known to be associated with a decrease in the catalytic activity of the enzyme. The *C262T* polymorphism in the promoter region of the catalase gene deserves special attention. This nucleotide substitution leads to a decrease in the catalase gene expression [9, 10]. CAT is a peroxisomal enzyme catalyzing the neutralization of hydrogen peroxide to molecular oxygen and water [9, 10]. Together with

зою та глутатіонпероксидазою САТ захищає клітини від ОС. Визначенню ролі поліморфізму гена каталази у розвитку бронхолегеневої патології присвячені лише окремі повідомлення [11, 12]. Такі дослідження у дітей, мешканців РЗТ, не проводилися.

В експериментальних дослідженнях доведено, що малі дози радіації, отримані протягом тривалого часу, спричиняють значні зміни в метаболізмі оксиду азоту, який є одним із найважливіших біологічних медіаторів, залучених до реалізації багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесів [13]. Тому дослідженням метаболізму оксиду азоту в останні роки приділяється все більше уваги.

У регуляції продукції оксиду азоту ендотеліальними клітинами важлива роль належить ендотеліальній синтазі оксиду азоту, активність якої пов'язана з певними поліморфними варіантами гена – *eNOS*, у тому числі, у 4-му інтроні – *4a/4b VNTR*-поліморфізм [14]. Наявність алеля 4a в генотипі розглядають як чинник ризику розвитку бронхолегеневої, серцево-судинної патології та інших мультифакторіальних захворювань.

На сучасному етапі значна увага приділяється вивченню механізмів розвитку і прогресування мультифакторіальних захворювань, одним з яких є бронхіальна астма (БА). На відміну від моногенних хвороб, для виникнення яких достатньо наявності мутації в структурному гені, БА належить до найбільш численної групи мультифакторіальних захворювань, в появі яких задіяні як генетичні, так і екзогенні чинники. Розглядається роль в генерації схильності до БА генів супероксиддисмутази, САТ, глутатіонтрансферази [15–19].

Доведено, що фактори ризику (ФР), як каталізатор, прискорюють виникнення і перебіг патологічного процесу. При цьому в першу чергу змінюються адаптивні реакції та виникають функціональні порушення з виходом на більш напружений рівень життєдіяльності. В подальшому спостерігається виснаження компенсаторних механізмів з маніфестацією патологічного стану. Має місце інформація, що мультифакторіальні захворювання, в т. ч. й БА, виникають при взаємодії генетичних чинників і ФР [19, 20].

Фактори ризику не є безпосередньою причиною захворювання, проте вони підвищують ймовірність виникнення розладів у функціонуванні різних органів та систем з подальшою реалізацією у вигляді патологічних станів. Проживання населення на РЗТ так чи інакше зумовлює

superoxide dismutase and glutathione peroxidase, CAT protects the cells from OS. Only a few reports have been devoted to determining the role of catalase gene polymorphism in the development of bronchopulmonary pathology [11, 12]. Such studies have not been conducted in children living in RCA.

Experimental studies have shown that low doses of radiation received for a long time lead to significant changes in the metabolism of nitric oxide, which is one of the most important biological mediators involved in the implementation of many physiological and pathophysiological processes [13]. Therefore, research of nitric oxide metabolism has received increasing attention in recent years.

In the regulation of nitric oxide production by endothelial cells, an important role belongs to endothelial nitric oxide synthase, whose activity is associated with certain polymorphic variants of the *eNOS* gene, including *4a/4b VNTR* polymorphism in the 4th intron [14]. The presence of the 4a allele in the genotype is considered as a risk factor for the development of bronchopulmonary, cardiovascular pathology and other multifactorial ones.

At the present stage, considerable attention is paid to the study of the mechanisms of development and progression of multifactorial diseases, one of which is bronchial asthma (BA). Unlike monogenic diseases, for which the presence of a mutation in a structural gene is sufficient, BA belongs to the most numerous group of multifactorial diseases, the occurrence of which involves both genetic and exogenous factors. The role of superoxide dismutase, catalase, and glutathione transferase genes in the generation of predisposition to BA is considered [15–19].

It has been proven that risk factors (RF) as a catalyst accelerate the onset and course of the pathological process. In this case, first of all, adaptive reaction change and functional disorders occur with access to a more intense level of life activity. In the future, there is an exhaustion of compensatory mechanisms with the manifestation of a pathological condition. There is information that multifactorial diseases, including BA, arise from the interaction of genetic and risk factors [19, 20].

Risk factors are not the direct cause of the disease, but they increase the likelihood of disorders in the functioning of various organs and systems with subsequent implementation in the form of pathological conditions. A population living in RCA in one way or another determines a certain level of risk of receiving additional internal exposure, which can potentially

певний рівень ризику отримання додаткового внутрішнього опромінення, що потенційно може призвести до змін стану здоров'я [21]. Тому на віддаленому етапі ліквідації наслідків радіаційного забруднення довкілля, особливо за воєнних та повоєнних умов, які істотно впливають на загальний рівень життя і здоров'я населення, оцінка доз опромінення стає однією з найбільш актуальних проблем радіаційної безпеки та радіаційної медицини.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження було узагальнення результатів багаторічних досліджень авторами впливу поліморфізму генів, що кодуєть ферменти біотрансформації ксенобіотиків (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*), антиоксидантного захисту (*C-262T* гена каталази), ендотеліальну синтазу оксиду азоту (*4a/4b VNTR*-поліморфізм гена *eNOS*) та деяких чинників навколишнього середовища на виникнення бронхообструктивних порушень і розвиток бронхіальної астми у дітей, мешканців РЗТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 248 дітей шкільного віку (від 10 до 17 років), які належали до основної групи. Всі діти постійно (з моменту народження) проживали на радіоактивно забруднених територіях Народицького, Овруцького, Олевського та 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. 209 дітей основної групи не мали клінічних ознак патології органів дихання. У них були виявлені функціональні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, хронічний компенсований тонзиліт і карієс зубів. 39 дітей основної групи з клінічними ознаками патології бронхолегеневої системи хворіли на БА (код МКБ-10 – J 45,8, J 45,0)

Групу нозологічного контролю склали 50 дітей, які не мали клінічних ознак патології органів дихання та проживали в «чистих» щодо радіоактивного забруднення регіонах і не належали до постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії контингентів. За віком, статтю та станом здоров'я вони не відрізнялися від дітей основної групи, які не мали клінічних ознак патології органів дихання.

У 67 дітей основної групи досліджено делеційний поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. З них у 48 дітей не було клінічних ознак патології органів дихання, 19 дітей хворіли на БА.

lead to changes in the health status [21]. Therefore, at the remote stage of eliminating the consequences of radiation pollution of the environment, especially war and post-war conditions, which significantly affect the general standard of living and health of the population, the assessment of radiation doses becomes one of the most urgent problems of radiation safety and radiation medicine.

OBJECTIVE

Summarizing the results of many years of research by the authors on the influence of gene polymorphisms encoding xenobiotic biotransformation enzymes (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTR1*), antioxidant protection (*C-262T* of the catalase gene), endothelial nitric oxide synthase (*4a/4b VNTR* polymorphism of the *eNOS* gene), and some environmental factors on the occurrence of broncho-obstructive disorders and the development of bronchial asthma in children, residents of of radioactively contaminated areas.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 248 school-age children (from 10 to 17 years old), who belonged to the main group. All children permanently (from the moment of birth) lived in RCA of the Narodychi, Ovruch, Olevsky and Korosten districts of the Zhytomyr region with a soil contamination density of ^{137}Cs from 185 to 555 kBq/m². The content of ^{137}Cs in the body of children ranged from 74 to 8806 Bq. 209 children of the main group had no clinical signs of respiratory pathology. They were found to have functional disorders of the gastrointestinal tract, chronic compensated tonsillitis and dental caries. 39 children of the main group with clinical signs of pathology of the bronchopulmonary system suffered from bronchial asthma (BA, ICD-10 code – J 45.8, J 45.0).

The nosological control group consisted of 50 children who did not have clinical signs of respiratory pathology and lived in regions «clean» in terms of radioactive contamination and did not belong to the contingents affected by the Chernobyl accident. By age, gender and health status, they did not differ from the children of the main group who did not have clinical signs of respiratory pathology.

Deletion polymorphism of glutathione-S-transferase genes (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) was studied in 67 children of the main group. Of these, 48 children had no clinical signs of respiratory pathology, 19 children had BA.

У 64 дітей основної групи досліджено делеційний поліморфізм *C-262T* гена *CAT*. З них у 44 дітей не було клінічних ознак патології органів дихання, 20 дітей хворіли на БА.

У 117 дітей основної групи та 50 дітей контрольної групи, які не мали клінічних ознак патології органів дихання, проведено дослідження поліморфізму у 4-му інтроні гена *eNOS*.

Проведено аналіз поліморфних локусів генів, які кодують ферменти біотрансформації ксенобіотиків і антиоксидантного захисту. Проведено молекулярно-генетичні дослідження генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. Виявлення делецій у генах *GSTT1* та *GSTM1* здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [15, 16]. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2 % агарозному гелі. Для визначення поліморфних варіантів гена *GSTP1* (*A313G*) rs1695 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Визначення поліморфного варіанту *C-262T* за геном *CAT* проводили шляхом ПЛР за допомогою специфічних олігонуклеотидних праймерів з наступним аналізом ПДРФ [22]. Поліморфізм у 4-му інтроні (*4a/4b*) гена *eNOS* визначали через ПЛР, яку проводили за протоколом з використанням ліофілізованих комерційних наборів реагентів, що містили субстрати реакції. Специфічні для поліморфного варіанту олігонуклеотидні праймери синтезовано фірмою «Metabion» (Німеччина) [23].

Оцінку впливу чинників довкілля на формування дозового навантаження на населення та, відповідно, виникнення порушень у стані здоров'я проводили на основі даних населених пунктів, репрезентативних для Українського Полісся з погляду екологічних і соціально-економічних характеристик. Відповідну інформацію про сільське населення та переважаючі типи ґрунту було надано місцевими органами влади та отримано методом анкетування.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили методом комп'ютерної спірометрії. Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів [24].

Вміст ^{137}Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини (ЛВЛ) Скринер-3М виробництва Інституту екології людини.

In 64 children of the main group, deletion polymorphism of the catalase *C-262T* gene was studied. Of these, 44 children had no clinical signs of respiratory pathology, 20 children had BA.

Polymorphism in the 4th intron of the *eNOS* gene was studied in 117 children of the main group and 50 children of the control group without clinical signs of respiratory pathology.

The analysis of polymorphic loci of genes encoding enzymes for biotransformation of xenobiotics and antioxidant protection was carried out. Molecular genetic studies of glutathione-S-transferases genes (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) have been performed. Detection of deletions in the *GSTT1* and *GSTM1* genes was carried out by multiplex polymerase chain reaction (PCR) [15, 16]. The PCR results were analyzed by electrophoresis in 2 % agarose gel. To determine the polymorphic variants of the *GSTP1* (*A313G*) rs1695 gene, modified protocols with oligonucleotide primers using the PCR method and subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism (RFLP) were used. The determination of the catalase *C-262T* gene polymorphic variant was carried out by PCR using specific oligonucleotide primers, followed by RFLP analysis [22]. Polymorphism in the 4th intron (*4a/4b*) of the *eNOS* gene was determined by PCR, carried out according to the protocol using lyophilized commercial reagent kits containing reaction substrates. Oligonucleotide primers, specific for the polymorphic variant, were synthesized by Metabion (Germany) [23].

Estimates of the influence of environmental factors on the formation of dose load on the population and, accordingly, the occurrence of health disorders were carried out on the basis of data from settlements representing the Ukrainian Polissya in terms of environmental and socio-economic characteristics. Relevant information on the rural population and prevailing soil types was provided by the local authorities and a questionnaire method was obtained.

Study of the ventilation lung capacity was carried out by the method of computer spirometry. To detect early changes in the ventilation lung capacity – bronchial hyperreactivity, a pharmacological inhalation test with a bronchodilator drug that affects β_2 -adrenergic receptors of the lungs was used [24].

The content of ^{137}Cs in the children's bodies was determined using a Skinner-3M human radiation counter (HRC) manufactured by the Institute of Human Ecology.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою стандартних програм на персональному комп'ютері з використанням пакету програм StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com. No4431415926535897 [25]. Розраховували параметри нормального розподілу: середні вибірки (M), середнє квадратичне відхилення (S), середню похибку середньої арифметичної (m). Достовірність відмінностей між двома незалежними групами визначали за критерієм Стюдента, відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$. Для встановлення імовірного впливу медико-біологічних, соціальних та екологічних несприятливих чинників на стан бронхолегеневої системи визначено величину відносного ризику (RR) з 95 % довірчим інтервалом (CI), оцінкою його достовірності (p) та силою зв'язку (ϕ) між наявністю того чи іншого чинника та розвитком бронхообструктивних порушень з реалізацією у вигляді бронхіальної астми у дітей, мешканців РЗТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Частоту поліморфних варіантів генів *GSTT1* і *GSTM1* у 48 обстежених дітей – мешканців РЗТ, які не мали клінічних ознак патології органів дихання порівнювали з такою у референтній групі (253 практично здорових дітей – мешканців України) [5]. 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 %, $p > 0,05$). 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 %, $p > 0,05$).

Дослідження АG-поліморфізму гена *GSTP1* проведено у 48 дітей, мешканців РЗТ, які не мали клінічних ознак патології органів дихання. В якості референтних значень ми використовували результати обстеження 45 практично здорових осіб – мешканців України [20]. У дітей, мешканців РЗТ, частота генотипу АА 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, А-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

Statistical processing of the obtained data was carried out using standard programs on a personal computer using the StatSoft, Inc. software package (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 [25]. Normal distribution parameters were calculated: sample means (M), mean square deviation (standard deviation) (S), mean error of the arithmetic mean (m). The significance of differences between two independent groups was determined by Student's t-test, the difference was considered significant at $p < 0.05$. To establish the likely impact of biomedical, social and environmental adverse factors on the state of the bronchopulmonary system, the relative risk (RR) with a 95 % confidence interval (CI), its significant assessment (p) and the strength of the relationship (ϕ) between the presence of one or another factor and the development of broncho-obstructive disorders with the implementation in the form of bronchial asthma in children-residents of RCA were determined.

RESULTS AND DISCUSSION

The frequency of polymorphic variants of the *GSTT1* and *GSTM1* genes in 48 examined children, living in RCA, without clinical signs of pathology of the respiratory system was compared with that in the reference group (253 practically healthy children, living in Ukraine) [5]. 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 living in RCA was not statistically significantly different from the reference values (22.9 % vs 14.23 %, $p > 0.05$). The study of the frequency of the deletion variant of the *GSTM1* gene in children – living in RCA compared to the reference values (58.3 % – in children living in RCA, reference values – 50.59 %, $p > 0.1$) did not reveal statistically significant differences.

The study of AG-polymorphism of the *GSTP1* gene was carried out in 48 children living in RCA, who had no clinical signs of respiratory pathology. As reference values, we used the results of a survey of 45 practically healthy individuals, residents of Ukraine [20]. In children living in the RCA, the frequency of the AA genotype was significantly lower (37.5 % vs 62.2 %, $p < 0.05$), and the frequency of the GG genotype was significantly higher (18.7 % vs 2.2 %, $p < 0.05$) compared to control. In general, the A-allele occurred significantly less often in children living in RCA (59.4 % vs 80.0 %, $p < 0.05$), and the

практично здоровими особами, які мешкають в Україні [26].

Для встановлення ймовірного впливу поліморфізму генів *GST* (*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. 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 поліморфізму гена *GSTT1* 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 ($p > 0,05$). Отже, 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, при наявності (у 29 дітей) або відсутності (у 19 дітей) бронхіальної гіперреактивності. Порівняльний аналіз показав, що за наявності бронхіальної гіперреактивності у дітей частіше зустрічався генотип *AG* – 55,17 %, ніж у дітей без неї – 26,32 %, $p < 0,05$, а частота генотипу *AA*, навпаки мала чітку тенденцію до зниження – 27,59 % проти 52,63 %, $p > 0,05$). Таким чином, у *AG*-гетерозигот гена *GSTP1* бронхіальна гіперреактивність зустрічалася вірогідно частіше, ніж у гомозигот з функціональним *A*-алелем.

Дослідження генотипів та алелів поліморфного маркера *C-262T* гена *CAT* проведено у 44 дітей – мешканців РЗТ, які не мали клінічних ознак патології органів дихання. Як референтні значення використовували результати обстеження 507 практично здорових осіб [27]. При дослідженні генотипів та алелів поліморфного маркера *C-262T* гена *CAT* у дітей, мешканців РЗТ, не виявлено достовірних відмінностей між показниками частотного розподілу генотипів та алелів порівняно з референтними значеннями показників контрольної групи. Відповідно, частота *CC* генотипу становила 65,91 % і 59,96 % ($p > 0,05$), частота

G-allele, on the contrary, significantly more often (40.6 % vs 20.0 %, $p < 0.05$) compared to practically healthy individuals living in Ukraine [26].

To establish the possible influence of the *GST* (*GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1*) gene polymorphism on the functional state of the respiratory system, children living in the RCA were divided into two subgroups depending on the presence ($n = 29$) or absence ($n = 19$) of bronchial hyperreactivity. At the same time, in both selected subgroups, the average indicators of airway patency at different levels of the bronchial tree did not differ significantly and were within the limits of physiological fluctuations. The results of the studies showed that among children with bronchial hyperreactivity ($n = 29$), deletion polymorphism of the *GSTM1* gene was manifested in 72.41 % ($n = 21$) of children, and among children without bronchial hyperreactivity – in 36.84 % ($n = 7$) of children, $p < 0.05$. The frequency of the deletion polymorphism of the *GSTT1* gene was 31.03 % ($n=9$) and 21.05 % ($n=4$) in the groups of children with and without bronchial hyperreactivity, respectively, and did not differ significantly ($p > 0.05$). Consequently, bronchial hyperreactivity was more often manifested in children whose genotype was characterized by the presence of a deletion variant of the *GSTM1* gene.

Analysis of the distribution of polymorphic variants of the *GSTP1* gene was carried out in 48 children living in RCA, with the presence (in 29 children) or absence (in 19 children) of bronchial hyperreactivity. A comparative analysis showed that in the presence of bronchial hyperreactivity in children, the *AG* genotype was more common – 55.17 % than in children without it – 26.32 %, $p < 0.05$, and the frequency of the *AA* genotype, on the contrary, had a clear tendency to decrease (27.59 % and 52.63 %, $p > 0.05$). Thus, in *AG* heterozygotes of the *GSTP1* gene, bronchial hyperreactivity was probably more common than in homozygotes with the functional *b* allele.

The study of genotypes and alleles of the catalase *C-262T* gene polymorphic marker was carried out in 44 children living in the RCA, who had no clinical signs of respiratory pathology. The results of the examination of 507 practically healthy persons [27] were used as reference values. In the study of genotypes and alleles of the catalase *C-262T* gene polymorphic marker in children living in the RCA, no significant differences were found between the indicators of the frequency distribution of genotypes and alleles compared to the reference values of the control group. Accordingly, the frequency of the *CC* genotype was 65.91 % and 59.96 % ($p > 0.05$), the prevalence of the

розповсюдження *C* алеля 80,68 % і 75,05 % ($p > 0,05$), *T* алеля – 19,31 % і 24,95 % ($p > 0,05$).

Для встановлення ймовірного впливу поліморфізму *C-262T* гена *CAT* (rs 1001179) на функціональний стан системи дихання діти, мешканці РЗТ, були розподілені на дві підгрупи залежно від наявності ($n = 30$) або відсутності ($n = 14$) 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. Порівняльний аналіз показав, що за наявності бронхіальної гіперреактивності у дітей, мешканців РЗТ, генотип *CT* зустрічався частіше – 40,0 %, ніж у дітей без бронхіальної гіперреактивності – 7,14 %, $p < 0,05$, а частота генотипу *CC* відповідно була зниженою: 56,67 % і 85,71 %, $p < 0,05$. Простежувалася тенденція до зниження частоти генотипу *TT*: 3,33 % і 7,14 %, $p > 0,05$.

Аналіз показників частотного розподілу алельних варіантів поліморфізму *C-262T* гена *CAT* у дітей, мешканців РЗТ, визначив, що за наявності бронхіальної гіперреактивності спостерігалася тенденція до підвищення частоти зустрічальності алеля *T* (20,37 % і 10,71 %, $p > 0,05$) і відповідно до зниження частоти зустрічальності алеля *C* (77,97 % і 89,29 %, $p > 0,05$). Таким чином, серед дітей, мешканців РЗТ, у *CT*-гетерозигот поліморфізму *C-262T* гена *CAT* бронхіальна гіперреактивність зустрічалася вірогідно частіше, ніж у *CC*-гомозигот. За наявності бронхіальної гіперреактивності спостерігалася тенденція до підвищення частоти зустрічальності алеля *T* і відповідно до зниження – алеля *C*.

При дослідженні поліморфізму у 4-му інтроні гена *eNOS* встановлено, що серед дітей основної групи *4b/4b* генотип виявлявся у 78 (66,7 %), *4a/4b* – у 39 (33,3 %) дітей, а серед дітей контрольної групи, відповідно, – у 34 (68,0 %) та у 13 (26,0 %). Генотип *4a/4a* реєструвався зрідка. Він визначений всього у трьох дітей контрольної групи. Співвідношення алелів *4a* та *4b* в основній і контрольній групах було практично однаковим і складало відповідно 16,8 % і 18,4 % ($p > 0,05$) та 83,2 % і 81,6 % ($p > 0,05$).

Ознаки бронхоспазму виявлялися у 66,70 % дітей з *4a/4b* генотипом і у 44,12 % дітей з *4b/4b* генотипом, тобто порушення вентиляційної спроможності легенів у носіїв алеля *a* зустрічалися в 1,5 рази частіше, ніж у дітей-гомозигот з алелем *b*. У дітей основної групи з генотипом *4a/4b* відмічали зменшення показника еластичності і розтяжності леге-

C allele was 80.68 % and 75.05 % ($p > 0.05$), the *T* allele was 19.31 % and 24.95 % ($p > 0.05$).

To establish the probable impact of the *CAT C-262T* (Rs 1001179) gene polymorphism on the functional state of the respiratory system, RCA children were divided in two subgroup. At the same time, in both selected subgroups, the average indicators of the patency of the respiratory tract at different levels of the bronchial tree did not differ significantly and were within the limits of physiological fluctuations. Comparative analysis showed that in the presence of bronchial hyperreactivity in children living in RCA was more often observed *CT* genotype – 40.0 % than in children without bronchial hyperactivity – 7.14 %, $p < 0.05$, and the frequency of *CC* genotype was reduced (56.67 % and 85.71 %, $p < 0.05$), respectively. There was a tendency to reduce the frequency of *TT* genotype (3.33 % and 7.14 %, $p > 0.05$).

Analysis of frequency distribution of allelic variants of the catalase *C-262T* gene polymorphism in children living in RCA revealed that in the presence of bronchial hyperreactivity, there was a tendency to increase the frequency of the *T* allele (20.37 % and 10.71 %, $p > 0.05$) and according to the decrease in the frequency of occurrence of the *C* allele (77.97 % and 89.29 %, $p > 0.05$). Thus, among children living in RCA in *CT*-heterozygotes of *CAT C-262T* gene polymorphism, bronchial hyperreactivity was probably more common than in *CC*-homozygotes. In the presence of bronchial hyperreactivity, there was a tendency to increase the frequency of allele in accordance with the decrease in the *C* allele.

In the study of polymorphism in the 4th intron of the *eNOS* gene, it was found that among the children of the main group, the *4b/4b* genotype was detected in 78 (66.7 %), *4a/4b* – in 39 (33.3 %) children, and among the children of the control group – in 34 (68.0 %) and 13 (26.0 %), respectively. Genotype *4a/4a* was rarely recorded. It was determined only in three children of the control group. The ratio of the alleles *4a* and *4b* in the main and control groups was almost the same and amounted 16.8 % and 18.4 % ($p > 0.05$), and 83.2 % and 81.6 % ($p > 0.05$), respectively.

Signs of bronchospasm were detected in 66.70 % of children with the *4a/4b* genotype and in 44.12 % of children with the *4b/4b* genotype, that is, disorders of the ventilation lung capacity in carriers of the *a* allele occurred 1.5 times more frequent than in homozygous children with the *b* allele. In children of the main group with the *4a/4b* genotype, there was a decrease in

невої тканини – ФЖЄЛ/НФЖЄЛ ($90,5 \pm 2,1$) % порівняно з дітьми з генотипом $4b/4b$ – ($96,7 \pm 1,8$) % ($p < 0,05$); мало місце також зниження інтегрального показника прохідності дихальних шляхів – ОФВ₁/НОФВ₁ – ($93,3 \pm 2,8$) % і ($100,8 \pm 2,1$) % ($p < 0,05$). Виявлено зворотню кореляційну залежність між носійством алеля a , величиною показників ФЖЄЛ/НФЖЄЛ ($r = -0,259$; $p < 0,05$) і ОФВ₁/НОФВ₁ ($r = -0,2627$; $p < 0,05$).

Окремо можна виділити результати досліджень дітей, хворих на БА. Проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів *GSTT1* і *GSTM1* у 19 дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА. Його результати порівнювали з даними 48 дітей – мешканців РЗТ, які не мали хронічних захворювань бронхолегеневої системи. В якості референтних значень були використані результати обстежень 253 практично здорових людей – мешканців України при дослідженні поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* і 45 практично здорових мешканців України при дослідженні поліморфізму гена *GSTP1*. Дослідження частоти зустрічальності поліморфних варіантів гена *GSTT1* виявило у групі дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА, статистично значуще підвищення відсотка дітей з делеційним варіантом гена *GSTT1* порівняно з практично здоровими мешканцями України (47,37 % та 14,24 %, $p < 0,05$) та чітку тенденцію до підвищення порівняно з групою дітей, мешканців РЗТ, які не мали хронічної бронхолегеневої патології (47,37 % та 22,92 %, $p > 0,05$). Дослідження частоти поліморфних варіантів гена *GSTM1* виявило у дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА, певну тенденцію до підвищення частоти делеційного варіанту, порівняно з референтними значеннями (57,85 % та 50,59 %, $p > 0,05$) і відсутність суттєвих відмінностей, порівняно з дітьми, мешканцями РЗТ, які не мали хронічної бронхолегеневої патології (57,85 % та 58,33 %, $p > 0,05$). При дослідженні поліморфізму гена *GSTP1* у дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА, встановлено, що частота генотипу *AA* у них була достовірно нижчою (26,32 % та 62,22 %, $p < 0,05$), а генотипу *AG* – достовірно вищою (63,16 % та 35,56 %, $p < 0,05$), порівняно з практично здоровими особами, мешканцями України. Серед дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА, при порівнянні з дітьми, мешканцями РЗТ, які не мали хронічної бронхолегеневої патології, простежувалася чітка тенденція до зниження частоти генотипу *AA* (26,32 % та 37,50 %, $p > 0,05$) і підвищення частоти генотипу *AG* (63,16 % та 43,75 %, $p > 0,05$).

the elasticity and extensibility of the lung tissue p FVC/NFVC (90.5 ± 2.1) % compared to children with the $4b/4b$ genotype – (96.7 ± 1.8) % ($p < 0.05$); there was also a decrease in the integral indicator of airway patency – FEV₁/NFEV₁ – (93.3 ± 2.8) % and (100.8 ± 2.1) % ($p < 0.05$). An inverse correlation was found between the carrier of the allele a , the value of FVC/NFVC indicators ($r = -0.259$; $p < 0.05$) and FEV₁ / NFEV₁ ($r = -0.2627$; $p < 0.05$).

Separately, the results of studies of children with BA can be highlighted. Molecular genetic study of polymorphic variants of *GSTT1* and *GSTM1* genes in 19 children living in RCA, suffering from BA, was performed. Its results were compared with the data of 48 children living in RCA, which did not have chronic diseases of the bronchopulmonary system. As reference values, the results of the surveys of 253 practically almost healthy people – residents of Ukraine were used in the study of the *GSTT1* and *GSTM1* gene polymorphism and 45 practically healthy inhabitants of Ukraine – in the study of the *GSTP1* gene polymorphism. The study of the frequency of polymorphic variants of the *GSTM1* gene was found in children living in RCA with BA, statistically significant increase in the percentage of children with a deleted *GSTT1* gene compared to practically healthy residents of Ukraine (47.37 % and 14.24 %, $p < 0.05$) and a clear tendency to increase compared to a group of children living in RCA who did not have chronic bronchopulmonary pathology (47.37 % and 22.92 %, $p > 0.05$). The study of the frequency of polymorphic variants of the *GSTM1* gene revealed in children, residents of RZT, patients with BA, a certain tendency to increase the frequency of the deletion variant, compared to the reference values (57.85% and 50.59%, $p > 0.05$) and the absence of significant differences, compared to children, residents of RZT, who did not have chronic bronchopulmonary pathology (57.85% and 58.33%, $p > 0.05$). In the study of polymorphism of *GSTP1* gene in children living in RCA with BA it was established that the frequency of the *AA* genotype was significantly lower (26.32 % and 62.22 %, $p < 0.05$) and the *AG* genotype – significantly higher (63.16 % and 35.56 %, $p < 0.05$) compared to practically healthy people – residents of Ukraine. Among the children living in RCA with BA, compared to children living in RCA, who did not have chronic bronchopulmonary pathology, there was a clear tendency to reduce the frequency of the *AA* genotype (26.32 % and 37.50 %, $p > 0.05$) and increase in the frequency of the *AG* genotype (63.16 % and 43.75 %, $p > 0.05$).

Проведено дослідження поліморфного маркера *C-262T* гена *SAT* у 20 дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА. Його результати порівнювали з даними 44 дітей, мешканців РЗТ, які не мали хронічних захворювань бронхолегеневої системи. В якості референтних значень були використані результати обстежень 507 практично здорових мешканців Європи. При дослідженні поліморфізму *C-262T* гена *SAT* у 20 дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА встановлено, що частота генотипів цього поліморфізму не мала достовірних відмінностей від референтних значень показників контрольної групи: відповідно частота генотипу *CC* становила 60,0 % і 59,9 %, $p > 0,05$; частота генотипу *CT* – 35,0 % і 30,18 %, $p > 0,05$. Серед дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА в порівнянні з дітьми, мешканцями РЗТ, які не мали хронічної бронхолегеневої патології, також не відмічалось достовірних відмінностей частоти генотипів, проте мала місце тенденція до зниження частоти генотипу *CC* (60,0 % і 65,91 %, $p > 0,05$) і до підвищення частоти генотипу *CT* (35,0 % і 29,55 %, $p > 0,05$).

При дослідженні функціонального стану системи дихання у дітей, хворих на БА бронхіальна гіперреактивність була виявлена в усіх обстежених (100 %). Порівняльний аналіз показав, що серед хворих на БА дітей, мешканців РЗТ, генотип *CT* зустрічався у 35,0 % і не мав достовірної різниці з аналогічним показником у дітей, мешканців РЗТ, без патології бронхів та легенів за наявності у них бронхіальної гіперреактивності (40,0 %, $p > 0,05$), проте достовірно перевищував показник дітей, мешканців РЗТ, без бронхолегеневої патології за відсутності у них бронхіальної гіперреактивності (7,14 %, $p < 0,05$). Частота генотипу *CC* мала чітку тенденцію до зниження у дітей, хворих на БА, порівняно з дітьми, які не мали бронхолегеневої патології з відсутньою бронхіальною гіперреактивністю (60,0 % і 85,71 %, $p > 0,05$), і суттєво не відрізнялася від аналогічного показника дітей, які не мали бронхолегеневої патології, з наявною бронхіальною гіперреактивністю (60,0 % і 56,67 %, $p > 0,05$).

Для визначення ймовірного впливу генетичних, медико-біологічних, соціальних і екологічних несприятливих чинників на стан бронхолегеневої системи розраховано величину відносного ризику (RR) з 95 % довірчим інтервалом (CI), оцінкою його достовірності (p), та сили зв'язку між наявністю того чи іншого чинника з розвитком бронхообструктивних порушень і реалізацією у вигляді БА у дітей, мешканців РЗТ. Ризик розвит-

A study of the *C-262T* polymorphic marker of the *SAT* gene was conducted in 20 children with BA, living in RCA. Its results were compared with the data of 44 children, residents of the RCA, having no chronic diseases of bronchopulmonary system. Results of examinations of 507 practically healthy residents of Europe were used as reference values. When studying the *C-262T* polymorphism of the *SAT* gene in 20 children, residents of the RCA, with BA, it was established that frequency of genotypes of this polymorphism were of no significant difference from the reference values in the control group: respectively, the frequency of the *CC* genotype was 60.0% and 59.9 % , $p > 0.05$; frequency of *ST* genotype – 35.0 % and 30.18 %, $p > 0.05$. Among children, residents of RCA, with BA, in comparison with children, residents of RCA having no chronic bronchopulmonary disease, there were also no significant differences in frequency of genotypes, but there was a trend to decrease the frequency of the *CC* genotype (60.0 % and 65.91 %, $p > 0.05$) and to an increase in the frequency of *ST* genotype (35.0% and 29.55%, $p > 0.05$).

In the study of the functional state of the respiratory system in children with BA, bronchial hyperreactivity was found in all examined (100 %). Comparative analysis showed that among children with BA living in RCA, the *CT* genotype was found in 35.0 % and had no significant difference with the same indicator in children living in RCA without pathology of the bronchi and lungs, if they had bronchial hyperreactivity (40.0 %, $p > 0.05$), however, it significantly exceeded the rate of children – residents of RCA without bronchopulmonary pathology in the absence of bronchial hyperreactivity (7.14 %, $p < 0.05$). The frequency of the *CC* genotype had a clear tendency to decrease in children with BA compared to children without bronchopulmonary pathology with absent bronchial hyperreactivity (60.0 % and 85.71 %, %, $p > 0.05$) and did not differ significantly from a similar indicator for children who did not have bronchopulmonary pathology, with existing bronchial hyperreactivity (60.0 % and 56.67 %, %, $p > 0.05$).

To determine the probable impact of genetic, medical-biological, social and ecological adverse factors on the condition of the bronchopulmonary system, the amount of relative risk (RR) with 95 % of the confidence interval (CI), assessment of its significance (p), and the strength of association between the presence one or another factor with the development of bronchial obstructive disorders and the implementation in the form of BA in children living in RCA was

ку БА суттєво зростав у дітей, родинний анамнез яких був обтяжений наявністю БА у родичів першого, другого ступеня споріднення – RR 3,071 (95 % CI: 1,398–6,748), $p < 0,05$; сезонних проявів алергії на цвітіння рослин – RR 5,556 (95 % CI: 2,066–14,937), $p < 0,05$; харчової – RR 3,417 (95 % CI: 1,485–7,861), $p < 0,05$ і медикаментозної алергії – RR 2,434 (95 % CI: 1,164–5,091), $p < 0,05$; алергії на домашніх тварин – RR 3,031 (95 % CI: 1,583–5,805), $p < 0,05$ і домашній пил – RR 2,434 (95 % CI: 1,164–5,091), $p < 0,05$. Сила зв'язку між дією цих негативних чинників та ризиком розвитку БА була помірною, а коефіцієнт ϕ коливався від 0,289 до 0,496.

При аналізі ролі медико-біологічних чинників встановлено, що ризик розвитку БА достовірно зростав у дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності – RR 2,703 (95 % CI: 1,224–5,919), $p < 0,05$; за наявності у дитини ознак ексудативно-катарального діатезу – RR 3,669 (95 % CI: 1,492–9,020), $p < 0,05$, харчової алергії на першому році життя – RR 2,464 (95 % CI: 1,150–5,276), $p < 0,05$ і належності до групи часто хворіючих – RR 2,464 (95 % CI: 1,150–5,272), $p < 0,05$. Сила зв'язку між цими чинниками та ризиком розвитку БА була помірною. Проте ускладнений перебіг пологів, недоношеність, асфіксія новонароджених, наявність хронічних вогнищ інфекції суттєво не впливали на ризик розвитку БА.

При дослідженні поліморфізму генів *GST* (*GSTT1*, *GSTM1* і *GSTP1*) встановлено, що ризик розвитку БА суттєво зростав у дітей з делеційними генотипами генів *GSTT1* – RR = 2,115 (95 % CI: 1,016–4,402), $p < 0,05$ і *GSTM1* – RR = 1,781 (95 % CI: 1,008–3,147), $p < 0,05$, сила зв'язку між цими параметрами була помірною, а коефіцієнт ϕ дорівнював відповідно 0,289–0,353.

Що стосується гена *GSTP1*, то визначено підвищення ризику розвитку БА у дітей, мешканців РЗТ, при поєднанні 313AG поліморфізму гена *GSTP1* з делеційним варіантом гена *GSTT1* або *GSTM1*, при цьому величина ризику БА дорівнювала відповідно RR = 2,423 (95 % CI: 1,193–4,922), $p < 0,05$ та RR = 2,226 (95 % CI: 1,077–4,601), $p < 0,05$, а сила зв'язку варіювала в межах 0,265–0,277. Негативним також було поєднання делеційних генотипів генів *GSTT1* і *GSTM1*, RR = 2,433 (95 % CI: 1,193–4,922), $p < 0,05$.

Соціальні чинники, такі як низький матеріальний рівень родини, а також несприятливе мікрооточення і паління батьків менше впливали на

calculated. Risk of development of bronchial asthma increased significantly in children whose family history was burdened with the presence of BA in the first, second degrees of relatives – RR 3,071 (95 % CI: 1,398–6,748), $p < 0,05$; seasonal manifestations of allergy to plant flowering – RR 5,556 (95 % CI: 2,066–14,937), $p < 0,05$; food – RR 3,417 (95 % CI: 1,485–7,861), $p < 0,05$ and drug allergy – RR 2,434 (95 % CI: 1,164–5,091), $p < 0,05$; pet allergy – RR 3,031 (95 % SI: 1,583–5,805), $p < 0,05$ and domestic dust – RR 2,434 (95 % CI: 1,164–5,091), $p < 0,05$. The strength of association between the action of these negative factors and the risk of BA development was moderate and the coefficient ϕ ranged from 0.289 to 0.496.

When analyzing the role of biological and medical factors, it was found that the risk of developing BA significantly increased in children whose mothers had a complicated pregnancy – RR 2,703 (95 % CI: 1,224–5,919), $p < 0,05$; if the child has signs of exudative-catarrhal diathesis – RR 3,669 (95 % CI: 1,492–9,020), $p < 0,05$, food allergy in the first year of life – RR 2,464 (95 % CI: 1,150–5,276), $p < 0,05$ and belonging to the frequently ill group – RR 2,464 (95 % CI: 1,150–5,272), $p < 0,05$. The strength of the association between these factors and the risk of developing BA was moderate. However, the complicated course of childbirth, prematurity, asphyxia of newborns, the presence of chronic focal infection did not significantly affect the risk of developing BA.

When studying polymorphisms of the *GST* genes (*GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1*), it was established that the risk of developing BA increased significantly in children with deletion genotypes of the *GSTT1* genes – RR = 2,115 (95 % CI: 1,016–4,402), $p < 0,05$ and *GSTM1* – RR = 1,781 (95 % CI: 1,008–3,147), $p < 0,05$, the strength of the relationship between these parameters was moderate, and the coefficient ϕ ranged from 0.289 to 0.353, respectively.

As for the *GSTP1* gene, an increased risk of developing BA in children living in the RCA was determined with a combination of 313AG polymorphism of the *GSTP1* gene with a deletion variant of the *GSTT1* or *GSTM1* genes, while the risk of BA was equal, respectively, RR = 2,423 (95 % CI: 1,193–4,922), $p < 0,05$ and RR = 2,226 (95 % CI: 1,077–4,601), $p < 0,05$, and the strength of the association within 0,265–0,277 (95 % CI: 1,193–4,922), $p < 0,05$. The combination of deletion genotypes of the *GSTT1* and *GSTM1* genes was also negative, RR = 2,433 (95 % CI: 1,193–4,922), $p < 0,05$.

Social factors, such as the low material level of the family, as well as an unfavorable microenvironment

ризик розвитку БА у дітей. Хоча вплив матеріального становища і рівня освіти як опосередкованих показників формування дози внутрішнього опромінення, а отже й ризику виникнення бронхообструктивних порушень варіюють залежно від характеристик кожного окремого населеного пункту (розташування, особливості агроландшафту, переважаючі ґрунти, вікова структура населення тощо). Радіоекологічний моніторинг мешканців населених пунктів дає змогу стверджувати, що у віддалений період після аварії на ЧАЕС характер формування дози внутрішнього опромінення дещо змінився. Якщо у дослідженнях попередніх років для переважної більшості населених пунктів регіону характерним був логарифмічно нормальний розподіл, то нині для деяких поселень проявляються ознаки експоненційного і нормального розподілів. Це свідчить про стабілізацію умов, які впливають на формування дози у випадку експоненційного розподілу (раціон харчування, рівень радіоактивного забруднення території, соціально-економічне становище тощо), і відсутність переважаючих причин (їх зрівноваження) формування сукупності у випадку розподілу Гауса. Виявленою особливістю дозоутворення є залежність величини дози внутрішнього опромінення не так від рівня поверхневого забруднення території, як від місцевих особливостей раціону харчування, а отже, як від соціально-економічних характеристик регіону/населеного пункту, так і окремої сім'ї. Результати недавніх досліджень [28] свідчать, що сільське населення Українського Полісся, в т. ч. діти, споживає харчові продукти, рівень радіоактивного забруднення яких в декілька разів перевищує допустимий. Причому ризик постійного додаткового внутрішнього опромінення стосується переважно сільського населення. Частка споживання певних харчових продуктів, а також рівень їхнього радіоактивного забруднення істотно залежать від низки соціально-економічних чинників, що характеризують певний населений пункт або регіон. Результати низки досліджень показали чітку специфіку раціону сільських мешканців у різних частинах Українського Полісся, а також виявили тенденції зміни споживчої поведінки місцевого населення [29].

Доза внутрішнього опромінення людини формується залежно від сприйняття нею радіаційної небезпеки і її соціально-економічного статусу, пов'язаного з професійною діяльністю і соціальним становищем. Тому розподіл дози в населеному

and parental smoking, had less influence on the risk of developing BA in children. Although the influence of the financial situation and the level of education as indirect indicators of the formation of internal radiation dose, and therefore the risk of broncho-obstructive disorders, vary depending on the characteristics of each individual settlement (location, features of the agricultural landscape, prevailing soils, age structure of the population, etc.). Radioecological monitoring of residents of settlements makes it possible to state that in the distant period after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, the nature of the formation of the internal radiation dose had changed somewhat. If in the studies of previous years a logarithmic normal distribution was characteristic for the vast majority of settlements in the region, now some settlements show signs of exponential and normal distributions. This indicates the stabilization of the conditions affecting the formation of the dose in the case of an exponential distribution (food ration, level of radiation contamination of the territory, socio-economic situation, etc.) and the absence of predominant reasons (their balancing) for the formation of the population in the case of the Gaussian distribution. The identified feature of dose formation is the dependence of the internal exposure dose not so much on the level of surface contamination of the territory, but on the local characteristics of the diet, and, therefore, both on the socio-economic characteristics of the region/settlement and of an individual family. The results of recent studies [28] show that the rural population of Ukrainian Polissya, including children, consumes food products, the level of radioactive contamination of which is several times higher than the permissible level. Moreover, the risk of permanent additional internal exposure concerns mainly the rural population. The share of consumption of certain food products, as well as the level of their radioactive contamination, significantly depends on a number of socio-economic factors that characterize a certain settlement or region. The results of a number of studies showed a clear specificity of the diet of rural residents in different parts of Ukrainian Polissya, and also revealed trends in changes in the consumption behavior of the local population [15, 29].

The internal exposure dose of a person is formed depending on his perception of the radiation hazard and his socio-economic status associated with professional activities and social status. Therefore, the dose distribution in a settlement is determined by the

пункті визначається особистісними характеристиками кожного з його жителів [29, 30]. Крім того, кожна сім'я є своєрідною соціальною системою, яка визначає дії окремих членів цієї сім'ї. Тому такий прямий фактор формування дози як споживання забруднених продуктів харчування визначається низкою непрямих факторів, пов'язаних із соціально-демографо-економічними характеристиками сім'ї і населеного пункту [31]. Відомо, що соціальні та економічні умови життя сільських жителів в різних населених пунктах неоднакові. У кожному окремому випадку необхідно враховувати характеристику території. Так, дослідженнями встановлена виключно важлива роль в дозоутворенні так званого «лісового» чинника [32, 33]. Також мають значення розмір населеного пункту, відстань до найближчого адміністративного центру і лісового масиву, демографічний склад населення тощо. Незважаючи на те, що основними дозоутворювальними факторами досі є типи ґрунтів та рівень їхнього поверхневого забруднення радіонуклідами, все більшої ролі набувають опосередковані дозоформуючі чинники, дія яких прогнозовано посилиться у післявоєнний період.

Таким чином, за результатами проведених досліджень встановлено, що у дітей, які постійно мешкають на РЗТ за умов тривалої дії малих доз іонізуючого випромінювання, спостерігається підвищена частота функціональних (бронхіальна гіперреактивність) порушень вентиляційної спроможності легенів, які згодом за наявності спадкової схильності можуть реалізуватися у вигляді БА. На прикладі БА розраховані ризики формування хронічних неспецифічних бронхообструктивних захворювань у дітей, мешканців РЗТ.

В результаті проведених досліджень визначені несприятливі чинники, що підвищують ризик розвитку бронхообструктивних порушень, імовірність їх реалізації у вигляді БА у дітей, мешканців РЗТ. Серед них провідну роль відіграє спадкова схильність до цього захворювання, яка характеризується наявністю в родині, особливо серед родичів першого та другого ступеня споріднення осіб, хворих на БА, та осіб з різноманітними формами алергії. З боку дитини такими негативними чинниками виявилися несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку, наявність ознак ексудативно-катарального діатезу, проявів алергії та частих респіраторних захворювань з перших місяців життя.

personal characteristics of each of its inhabitants [29, 30]. In addition, each family is a kind of social system that determines the actions of individual members of this family. Therefore, such a direct factor in dose formation as the consumption of contaminated food products is determined by a number of indirect factors related to the socio-demographic and economic characteristics of the family and locality [31]. It is known that the social and economic conditions of life of rural residents in different settlements are not the same. In each particular case, it is necessary to take into account the characteristics of the territory. Thus, studies have established an extremely important role in the dose formation of the so-called «forest» factor [32, 33]. The size of the settlement, the distance to the nearest administrative center and forest area, and the demographic composition of the population, etc. are also important. Despite the fact that the main dose-forming factors are still soil types and the level of their surface contamination with radionuclides, indirect dose-forming factors are becoming increasingly important, the effect of which is predicted to increase in the post-war period.

Thus, according to the results of the conducted studies, it was found that in children permanently living in RCA with prolonged exposure to low doses of ionizing radiation, there was an increased frequency of functional (bronchial hyperreactivity) disorders of the ventilation lung capacity, which subsequently, in the presence of a hereditary predisposition, can be realized in the form of bronchial asthma. On the example of bronchial asthma, the risks of developing chronic non-specific broncho-obstructive diseases in children living in RCA were calculated.

As a result of the conducted studies, unfavorable factors which increase the risk of developing broncho-obstructive disorders and the likelihood of their realization in the form of bronchial asthma in children living in RCA have been identified. Among them, the leading role is played by hereditary predisposition to this disease, which is characterized by the presence in the family, especially among relatives of the first and second degree of kinship, people with asthma, and people with various forms of allergies. On the part of the child, such negative factors were unfavorable conditions of intrauterine development, the presence of signs of exudative-catarrhal diathesis, manifestations of allergies and frequent respiratory diseases from the first months of life.

ВИСНОВКИ

1. Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази показали, що у підгрупі дітей з бронхіальною гіперреактивністю делеційний поліморфізм гена *GSTM1* та 313AG генотип гена *GSTP1*, виявлялися частіше, ніж у дітей без бронхіальної гіперреактивності.
2. Серед дітей, мешканців РЗТ, із *CT* генотипом поліморфізму *C-262T* гена *CAT* бронхіальна гіперреактивність зустрічалася вірогідно частіше, ніж у *CC*-гомозигот.
- При дослідженні у дітей, мешканців РЗТ, поліморфізму у 4-му інтроні гена *eNOS* встановлено, що порушення вентиляційної спроможності легенів у вигляді бронхіальної гіперреактивності зустрічалися у дітей з генотипом *4a/4b* в 1,5 раза частіше, ніж у дітей з генотипом *4b/4b*.
4. Доведено що у дітей, мешканців РЗТ, з генотипом *4a/4b* мало місце зменшення показника еластичності і розтяжності легеневої тканини – ФЖЄЛ/НФЖЄЛ в порівнянні з дітьми з генотипом *4b/4b*, а також зниження інтегрального показника прохідності дихальних шляхів ОФВ₁/НОФВ₁. Виявлено зворотню кореляційну залежність між носійством алеля а та величиною показників ФЖЄЛ/НФЖЄЛ.
5. Молекулярно-генетичні дослідження розподілу частот поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, проведені у дітей, мешканців РЗТ, показали, що у дітей, хворих на БА, спостерігається підвищення частоти делеційного варіанта гена *GSTM1* порівняно з дітьми, які не мали патології бронхів та легенів. Дослідження розподілу поліморфних варіантів 313AG поліморфізму гена *GSTP1* виявило у дітей, хворих на БА, достовірне підвищення частоти *AG*-генотипу, порівняно з дітьми, які не мали патології бронхів та легенів.
6. При дослідженні поліморфного маркера *C-262T* гена *CAT* у дітей, мешканців РЗТ, хворих на БА, частота зустрічальності генотипу *CT* була вищою ніж у дітей, мешканців РЗТ, які не мали бронхолегеневої патології за відсутності у них бронхіальної гіперреактивності.
7. Одним із провідних механізмів, завдяки якому відбувається реалізація спадкової схильності в БА у дітей, мешканців РЗТ, є поліморфізм певних генів глутатіон-S-трансферази, а саме: делеційний поліморфізм генів *GSTT1*, *GSTM1* і *AG313* та GG313 поліморфізм гена *GSTP1*. При таких поліморфних варіантах генів *GST* продукуються ізоформи ферментів зі зниженою активністю, що

CONCLUSIONS

1. Molecular genetic studies of the glutathione-S-transferase gene polymorphism showed that in the subgroup of children with bronchial hyperreactivity, the deletion polymorphism of the *GSTM1* gene and the 313AG genotype of the *GSTP1* gene were detected more often than in children without bronchial hyperreactivity.
2. Bronchial hyperreactivity was significantly more common among children living in the RCA with *CT* genotype of the catalase *C-262T* gene polymorphism than among *CC*-homozygotes.
3. When the polymorphism in the 4th intron of the *eNOS* gene was studied in children living in the RCA, it was found that disorders of the ventilation lung capacity in the form of bronchial hyperreactivity occurred in children with the *4a/4b* genotype 1.5 times more often than in children with the *4b/4b* genotype.
4. It has been proven that in children living in the RCA with the *4a/4b* genotype, there was a decrease in the index of the elasticity and extensibility of the lung tissue – FVC/NFVC compared to children with the *4b/4b* genotype, where there was a decrease in the integral indicator of airway patency FEV₁/NFVC. An inverse correlation was found between the carrier of the *b* allele and the value of FVC/NFVC indicators.
5. Molecular genetic studies of the frequency distribution of polymorphic variants of *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* genes, conducted in children – residents of RCA, showed that in children with BA, there was an increase in the frequency of the deletion variant of the *GSTM1* gene compared to children without pathology of the bronchi and lungs. The study of the distribution of polymorphic variants of the *GSTP1* gene 313AG polymorphism revealed a significant increase in the frequency of the *AG* genotype in children with BA compared to children who did not have bronchial and lung pathology.
6. In the study of the *CAT C-262T* gene polymorphic marker in children – residents of RCA with BA, the frequency of occurrence of the *CT* genotype was higher than in children – residents of RCA who did not have bronchopulmonary pathology in the absence of bronchial hyperreactivity.
7. One of the leading mechanisms due to which the implementation of a hereditary predisposition to bronchial asthma in children living in RCA is the polymorphism of certain glutathione-S-transferase genes, namely, the deletion polymorphism of the *GSTT1*, *GSTM1* and *AG313* genes and polymorphism of gene GG313. With such polymorphic variants of the GST

обмежує їхню спроможність до ефективної нейтралізації вільних радикалів, які утворюються в надлишковій кількості при активації процесів вільнорадикального окислення внаслідок постійного надходження до організму дітей радіонуклідів з тривалим періодом напіврозпаду.

8. Визначені несприятливі чинники, що підвищують ризик розвитку бронхообструктивних порушень та ймовірність їх реалізації у вигляді БА у дітей, мешканців РЗТ. Встановлено, що серед них провідну роль відіграє спадкова схильність до цього захворювання. З боку дитини такими негативними чинниками виявилися несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку, наявність ознак ексудативно-катарального діатезу, проявів алергії та частих респіраторних захворювань з перших місяців життя. Встановлено, що ризик розвитку БА суттєво зростає у дітей з делеційними генотипами генів *GSTT1* і *GSTM1*; визначено підвищення ризику розвитку БА у дітей при поєднанні з 313AG поліморфізмом гена *GSTP1* з делеційним поліморфізмом гена *GSTT1* або *GSTM1*.

9. Прогнозованим є зростання у післявоєнний період впливу непрямих екологічних і соціально-економічних чинників при формуванні доз внутрішнього опромінення населення як одного з факторів ризику виникнення бронхообструктивних порушень у дітей, мешканців РЗТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Health consequences of Chernobyl disaster in children exposed to ionizing radiation and children born to exposed parents / E. Stepanova, D. Bazyka, V. Sushko et al. In: *Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath*. Kyiv. 2016. P. 484-496.
2. Functional state of the respiratory and immune system in children-residents of the radioactive contaminated territories / I. Ye. Kolpakov, V. N. Vdovenko, Y. I. Stepanova et al. *Lik. Sprava*. 2011. № 1-2. P. 21-29.
3. 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.
4. Молекулярно-генетичні аспекти бронхіальної гіперреактивності у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Ю. Вдовенко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2020. Вип. 25. С. 531-545. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-531-542.
5. 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.

genes, enzyme isoforms with reduced activity are produced, which limits their ability to effectively neutralize free radicals, that are formed in excess during the activation of ROS processes due to the constant intake of radionuclides with a long half-life into the child body.

8. Unfavorable factors which increase the risk of developing broncho-obstructive disorders and the probability of their implementation in the form of bronchial asthma in children living in RCA have been identified. It has been established that among them the leading role is played by hereditary predisposition to this disease. On the part of the child, such negative factors were unfavorable conditions of intrauterine development, the presence of signs of exudative-catarrhal diathesis, manifestations of allergies and frequent respiratory diseases from the first months of life. It was found that the risk of developing BA was significantly increased in children with deletion genotypes of the *GSTT1* and *GSTM1* genes; an increased risk of developing BA in children was determined in a case of combining 313AG polymorphism of the *GSTP1* gene with a deletion polymorphism of the *GSTT1* or *GSTM1* genes.

9. Predictable is the growth in the post-war period of the influence of indirect ecological and socio-economic factors in the formation of internal exposure doses of the population as one of the risk factors for the occurrence of broncho-obstructive disorders in children living in RCA.

REFERENCES

1. Stepanova E, Vdovenko V, Kolpakov I, Svendsen ER, Kondrashova V, McMahon DM, et al. 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.
2. Kolpakov IYe, Parkhomenko VN, Vdovenko VYu, Stepanova Yel, Bazyka DA, Karmaus WJ, Svendsen ER. Functional state of the respiratory and immune system in children-residents of the radioactive contaminated territories. *Likarska sprava*. 2011. No. 1-2. P. 21-29.
3. Svendsen ER, Kolpakov IE, Karmaus WJ, Mohr LC, Vdovenko VY, McMahon DM, et al. Reduced lung function in children associated with cesium 137 body burden. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7): 1050-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-432OC.
4. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Vdovenko VYu, Zyhala VM, Kondrashova VH, Leonovych OS. Molecular and genetic aspects of bronchial hyperreactivity in children living in radioactively contaminated areas. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2020;25:531-545. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-531-542.
5. Horovenko NH., Podolska SV, Chernyuk NV. [Determination of molecular genetic markers of hereditary predisposition to chronic

6. Знаменська Т. К., Похилько В. І., Ковальова О. М. Асоціації між поліморфізмом GSTT1, GSTM1, GSTP1 генів у індивідуумів та схильністю їх до окремих захворювань (огляд літератури). *Перинатология и педиатрия*. 2012. №3. С. 66-75.
7. Тяжка О. В., Горovenko Н. Г., Савенко Ю. В. Вплив поліморфних варіантів генів GSTT1, GSTM1 та GSTP1 на перебіг алергічної патології у дітей. *Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Проблеми спадкової та мультифакторної патології»*. Київ, 2012. С. 108.
8. Дослідження асоціації поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз: GSTM1, GSTT1 та GSTP1 з розвитком бронхелегенової дисплазії та потребою в респіраторній підтримці / О. М. Ковальова, В. І. Похилько З. І. Россоха та ін. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. Т. 4. № 2. с. 50.
9. Полиморфизм rs 1001179 гена каталазы и окислительный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом / И. А. Булатова, Ю. И. Третьякова, В. В. Щекотов и др. *Терапевтический архив*. 2015. № 2. С. 49-53. doi: 10.17116/terarkh201587249-53.
10. Oxidative stress and catalase gene / O. A. Ershova, T. A. Bairova, S. I. Kolesnikov et al. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 16, no. 3. P. 400-403. doi: 10.1007/s10517-016-3424-0.
11. Мостовой Ю. М., Слепченко Н. С., Дмитрієв К. Д. Влия генетических факторов на развитие та перебіг хронического обструктивного заболевания легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2018. № 3. С. 52-61.
12. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы / А. В. Полоников, В.П. Иванов, А. Д. Богомазов, М. А. Солодина. *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61, № 4. С. 427-438. doi:10.18097/PBMC20156104427.
13. Spotlights on immunological effects of reactive nitrogen species: When inflammation says nitric oxide / A. Predonzani, B. Cali, A. H. Agnellini, B. Molon. *World J. Exp. Med.* 2015. Vol. 5, no. 2. P. 64-76. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.64.
14. Azani A., Hosseinzadeh A., Azadkhan R. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants (-786 T>C, intron 4 b/a VNTR and 894 G>T) with idiopathic recurrent pregnancy loss: A case-control study with haplotype and in silico analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 215. P. 93-100. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.024.
15. Christiansen L., Brasch-Andersen C., Bathum L. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival. *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127, no. 7. P. 597-599. doi: 10.1016/j.mad.2006.02.003.
16. Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005. Vol. 45. P. 51-62. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
17. Фрейдін М. Б., Пузырев В. П.. Синтропные гены аллергических заболеваний. *Генетика*. 2010. Т. 46, № 2. С. 224-235.
- obstructive pulmonary disease]. *Ukrayinskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2009;4:13-16. Ukrainian.
6. 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.
7. Tyazhka OV, Horovenko NH, Savenko YuV. [Influence of polymorphic variants of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 genes on the course of allergic pathology in children]. In: *Problems of hereditary and multifactorial pathology: scientific-practical conference with international participation: Proc. Conf.* Kyiv; 2012. p. 108-109. Ukrainian.
8. Kovalyova OM, Pokhylko VI, Rossokha ZI, Gorovenko NH, Goncharova YuO. [The research of gene polymorphism of glutathione-S-transferase family association: GSTM1, GSTT1 and GSTP1 with the development of bronchopulmonary dysplasia and necessity in respiratory support]. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2014;4(2):50-57. Ukrainian.
9. Bulatova IA, Tretyakova Yul, Shchekotov VV, Shchekotova AP, Ulitina PV, Krivtsov AV, Nenasheva OYu. [Catalase gene rs 1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis]. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;(2):49-53. Russian. doi: 10.17116/terarkh201587249-53.
10. Ershova OA, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kalyuzhnaya OV, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Oxidative stress and catalase gene. *Bull Eksp Biol Med*. 2016;161(3):400-403. doi: 10.1007/s10517-016-3424-0.
11. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmitriyev KD. [Influence of genetic factors on the development and course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrayinskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2018; (3):52-58. Ukrainian.
12. Polonikov AV, Ivanov VP, Bogomazov AD, Solodilova MA. [Genetic and biochemical mechanisms of the involvement of enzymes of the antioxidant system in the development of bronchial asthma]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(4):427-439. Russian. doi:10.18097/PBMC20156104427.
13. Predonzani A, Calm B, Agnellini AH, Molon B. Spotlights on immunological effects of reactive nitrogen species: When inflammation says nitric oxide. *World J Exp Med*. 2015;5(2):64-76. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.64.
14. Azani A, Hosseinzadeh A, Azadkhan R, Zonouzi AAP, Zonouzi AP, Aftabi Y, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants (-786 T>C, intron 4 b/a VNTR and 894 G>T) with idiopathic recurrent pregnancy loss: A case-control study with haplotype and in silico analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215: 93-100. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.024.
15. Christiansen L, Brasch-Andersen C, Bathum L, Kruse TA, Christensen K. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(7):597-599. doi: 10.1016/j.mad.2006.02.003.
16. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51-88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.

18. Pollution et asthme de l'enfant / Just J, Nisakinovic L, Laoudi Y, Grimfeld A. *Arch. Pediatr.* 2006. Vol. 13, no. 7. P. 1055-1060. doi: 10.1016/j.arcped.2006.03.147.
19. Литвинець Л. Я., Синоверська О. Б., Гнатейко О. З. Вклад генів детоксикації ксенобіотиків у формування фенотипових особливостей бронхіальної астми у дітей Прикарпаття. *Современная педиатрия.* 2012. Т. 46, № 6. С. 130-133.
20. Study on possible role of CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2 and ADRB2 genes polymorphisms in bronchial asthma development in children / P. F. Tatarsky, A. M. Kucherenko, K. H. Khazhylenko et al. *Biolymers and Cell.* 2011. Vol. 27, no. 1. P. 66-73. doi: 10.7124/bc.000084.
21. Деякі аспекти дозиметричної характеристики та особливості внутрішньоклітинного метаболізму дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, Г. М. Чоботько, І. Є. Колпаков, О. М. Литвинець. *Агроекологічний журнал.* 2013. Т. 1. С. 22.
22. Eras N., Turkoz G., Tombak A., Tiftik N. An investigation of the relation between catalase C262T gene polymorphism and catalase enzyme activity in leukemia patients. *Arch. Med. Sci : AMS.* 2019. Vol. 17, no. 4. P. 928. doi:10.5114/aoms.2019.89692.
23. Набор реагентов для выделения ДНК из различного биологического материала. Киев : Лаборатория передовых биотехнологий, 2011. 6 с.
24. Анохин М. И. Компьютерная спирометрия у детей. М. : Бином. 2012. 104 с.
25. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : Медиа-сфера. 2014. 312 с.
26. Присяжнюк В. П., Россоха З. І., Горovenko Н. Г. Варіювання окремих біохімічних показників, цитокинового та адипокінового профілів крові, структурно-функціональних параметрів печінки хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними генотипами за поліморфним локусом A313G гена GSTP1. *Цитология и генетика.* 2017. Т. 51, № 6. С. 50-57.
27. Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобіотиків и антиоксидантной защиты / Г.Ф. Корьтина, Л. З. Ахмадишина, Ж. З. Загидуллин, Т. В. Викторова. *Пульмонология.* 2013. № 1. С. 25-31.
28. Current radiological situation in areas of Ukraine contaminated by the Chernobyl accident: Part 1. Human dietary exposure to Caesium-137 and possible mitigation measures / I. Labunska, V. Kashparov, S. Levchuk, D. Santillo et al. *Environ Int.* 2018. Vol. 117. P. 250-259. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.053.
29. Соціально-екологічні чинники споживчої поведінки населення на радіоактивно забруднених територіях Полісся / Д. П. Качур, П. В. Замостян, Н. П. Паньківська та ін. *Агроекологічний журнал. Спецвипуск.* 2010. С. 106-110.
30. Internal dose formation in rural society after the Chernobyl accident / N. G. Vlasova et al. *Proc. of the third European congress of*
17. Freydin MB, Puzyrev VP. Syntropic genes of allergic diseases. *Genetika.* 2010;46(2):224-235.
18. Just J, Nisakinovic L, Laoudi Y, Grimfeld A. [Air pollution and asthma in children]. *Arch Pediatr.* 2006;13(7):1055-1060. French. doi: 10.1016/j.arcped.2006.03.147.
19. Lytvynets LYa, Synoverska OB, Hnateyko OZ. [Contribution of xenobiotic detoxification genes to the formation of phenotypic features of bronchial asthma in children of Prykarpattia]. *Sovremennaya pediatria.* 2012;46(6):130-133. Ukrainian.
20. Tatarsky PF, Kucherenko AM, Khazhylenko KH, Zinchenko VM, Ilyin IYe, Livshyts LA. Study on possible role of CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2 and ADRB2 genes polymorphisms in bronchial asthma development in children. *Biolymers and Cell.* 2011;27(1):66-73. doi: 10.7124/bc.000084.
21. Stepanova Yel, Chobotrko HM, Kolpakov IYe, Lytvynets OM. [Some aspects of dosimetric characteristics and features of intracellular metabolism of children living in radioactively contaminated areas]. *Ahroekolohichnyy zhurnal.* 2013;1:22-27. Ukrainian.
22. Eras N, Turkoz G, Tombak A, Tiftik N, Yalin S, Berkoz M, et al. An investigation of the relation between catalase C262T gene polymorphism and catalase enzyme activity in leukemia patients. *Arch Med Sci: AMS.* 2019;17(4):928-933. doi:10.5114/aoms.2019.89692.
23. [A set of reagents for DNA extraction from various biological material]. Kyiv: Laboratoriya peredovykh biotekhnologiy; 2011. 6 p. Russian.
24. Anokhin MI. [Computed spirometry in children]. Moskva: Binom. 2012. 104 p. Russian.
25. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA]. Moskva: Media sfera; 2014. 312 p. Russian.
26. Prisyazhnyuk 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]. *Tsitologia i Genetyka.* 2017;51(6):50-57. Ukrainian.
27. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Zagidullin ShZ, Viktorova TV. [Analysis of genetic factors involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: assessment of the contribution for xenobiotic biotransformation and antioxidant defense genes]. *Pulmonologiya.* 2013;(1):25-31. Russian.
28. Labunska I, Kashparov V, Levchuk S, Santillo D, Johnston P, Polishchuk S, et al. Current radiological situation in areas of Ukraine contaminated by the Chernobyl accident: Part 1. Human dietary exposure to Caesium-137 and possible mitigation measures. *Environ Int.* 2018;117:250-259. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.053.
29. Kachur DP, Zamostian PV, Pankovska HP, Raychuk LA, Kuchma MD, Sviatetska AV. [Socio-ecological factors of consumer behavior of the population in radioactively contaminated Polissia territories]. *Ahroekolohichnyy zhurnal.* 2010;(2):106-110. Ukrainian.
30. Vlasova NG, et al. Internal dose formation in rural society after the Chernobyl accident. In: *Proc. of the Third European Congress of*

the international Radiation Protection Association. Helsinki, Finland, June 14-18. Helsinki, 2010. P. 846.

31. Оцінювання формування дози внутрішнього опромінення населення на віддаленому етапі подолання наслідків аварії на ЧАЕС / Г. М. Чоботько, В. Ландін, Л. А. Райчук та ін. *Вісник аграрної науки*. 2015. № 7. С. 54-58.
32. Райчук Л. А. Територіальні та сезонні особливості формування дози внутрішнього опромінення населення. *Наукові доповіді НУБіП України*. 2012. Т. 3, № 32. URL: http://nd.nubip.edu.ua/2012_3/12rla.pdf.
33. Хоменко І. М., Поліщук С. В. Оцінка впливу споживання продуктів харчування місцевого виробництва на формування дози внутрішнього опромінення у віддалений період після Чорнобильської катастрофи. *Довкілля та здоров'я*. 2014. № 2. С. 57-61.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Колпаков Ігор Євгенович – доктор медичних наук, завідувач відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-8965-7265

Вдовенко Віталій Юрійович – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-4519-8108

Зигало Віктор Миколайович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-0280-5887

Кондрашова Валентина Григорівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, вчений секретар Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9875-7981

Чоботько Григорій Михайлович – доктор біологічних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу радіоекології і дистанційного зондування ландшафтів. Інститут агроєкології і природокористування НААН, м. Київ, Україна

Райчук Людмила Анатоліївна – кандидат біологічних наук, завідувач відділу радіоекології і дистанційного зондування ландшафтів. Інститут агроєкології і природокористування НААН, м. Київ, Україна

Леонівич Олена Семенівна – завідувачка відділення вродженої та спадкової патології, Клініка ННЦРМ, м. Київ, Україна

the International Radiation Protection Association. Helsinki, Finland, June 14-18, 2010. Helsinki; 2010. p. 846.

31. Chobotko G, Landin V, Raychuk L, Shvydenko I, Umansky M. [Assessment of formation of the dose of internal exposure of population at the remote stage of overcoming of aftereffects of Chernobyl disaster]. *Agrovisnyk*. 2015;(7):54-58. Ukrainian.
32. Raychuk L. [Regional and seasonal features of the formation of internal irradiation dose of population]. *Naukovi Dopovidi Natsional'noho Universytetu Bioresursiv i Pryrodokorystuvannya Ukrainy*. 2012;3(32):1. Available from: http://nd.nubip.edu.ua/2012_3/12rla.pdf. Ukrainian.
33. Khomenko IM, Polishchuk SV. [Evaluation of the influence of locally produced foodstuffs consumption on the formation of internal irradiation dose in the remote period after the Chornobyl catastrophe]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2014;(2):57-61. Ukrainian.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor Ye. Kolpakov – MD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Pathology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8965-7265

Vitaly Yu. Vdovenko – MD, Candidate of Medical Sciences, Leading researcher of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Pathology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-4519-8108

Victor M. Zyhalo – MD, Candidate of Medical Sciences, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-0280-5887

Valentina H. Kondrashova – MD, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Scientific Secretary of the Institute of Clinical Radiology, NSCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9875-7981

Gregory M. Chobotko – MD, Doctor Biological Sciences, professor, leading researcher of the Department of Radioecology and Remote Sensing of Landscapes, Institute of Agroecology and Environmental Management of the NAAS, Ukraine, Kyiv

Lyudmila A. Raichuk – MD. Candidate of Biological Sciences. Head of the Department of Radioecology and Remote Sensing of Landscapes, Institute of Agroecology and Environmental Management of the NAAS, Ukraine, Kyiv

Olena S. Leonovych – MD, Head of the Department of Congenital and Hereditary Pathology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine