

УДК 575.224:612.24:616.24-007.272:613.95:614.876:616-057:159.942

І. Є. Колпаков, В. М. Зигало✉, В. Г. Кондрашова, В. А. Позниш, Л. О. Леонович

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

## ПОЛІМОРФІЗМ *VAL16ALA-SOD2* ГЕНА СУПЕРОКСИД-ДИСМУТАЗИ І ЗМІНИ ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ СПРОМОЖНОСТІ ЛЕГЕНІВ У ДІТЕЙ – МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ТА ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ЖИТТЄВИХ ПОДІЙ У ПЕРІОД ВОЄННОГО ЧАСУ

**Мета:** визначення розподілу генотипів генетичного поліморфізму супероксиддисмутази марганцю та оцінка вентиляційної спроможності легенів у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій та дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу.

**Матеріали та методи:** Обстежені діти шкільного віку – мешканці радіоактивно забруднених територій (РЗТ) і діти, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу. Всі обстежені не мали клінічних ознак патології органів дихання. Визначення генотипів за варіантом *Val16Ala* гена *SOD2* проводили з використанням методу поліморфісної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили методом комп'ютерної спірометрії за даними аналізу петлі «потік–об'єм».

**Результати та висновки.** При дослідженні генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази у дітей I та II груп не виявлено достовірних відмінностей між показниками частотного розподілу генотипів та алелів у порівнянні з референтними значеннями показників контрольної групи, яку склали практично здорові мешканці Середнього Сходу. Також у дітей обох обстежених груп не виявлено суттєвих відмінностей частотного розподілу алелів С і Т поліморфного маркера *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази в порівнянні з іншими представниками європеїдної раси (литовці, фіни, німці). Серед дітей I групи та II групи спостерігалася тенденція до зниження частоти зустрічальності гомозигот з генотипом СС і до підвищення частоти зустрічальності гетерозигот з генотипом СТ. Серед дітей обох обстежених груп у СТ гетерозигот поліморфізму *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази спостерігалася тенденція до підвищення частоти бронхіальної гіперреактивності порівняно з СС-гомозиготами. Аналіз частотного розподілу алельних варіантів поліморфізму *Val16Ala-SOD2* у дітей обох обстежених груп визначив, що за наявності бронхіальної гіперреактивності мала місце тенденція до підвищення розповсюженості алеля Т і зниження розповсюженості алеля С.

**Ключові слова:** діти; радіоактивно забруднені території; бронхіальна гіперреактивність; генетичний поліморфізм супероксиддисмутази марганцю.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 359–374. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-359-374*

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

I. Ye. Kolpakov, V. M. Zygalo✉, V. H. Kondrashova, V. A. Poznysh, L. O. Leonovych

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

## SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD2) GENE *VAL16ALA* POLYMORPHISM AND CHANGES IN THE VENTILATION LUNG CAPACITY OF CHILDREN – RESIDENTS OF RADIOACTIVELY CONTAMINATED TERRITORIES AND CHILDREN WHO HAVE BEEN AFFECTED BY STRESSFUL LIFE EVENTS DURING WARTIME

**Objective:** to determine the distribution of genotypes of genetic polymorphism of manganese superoxide dismutase and to assess the ventilation lung capacity in children- residents of radioactively contaminated areas and children exposed to stressful life events during the war period.

**Materials and methods.** The study involved school-age children – residents of radioactively contaminated areas (RCA) and children exposed to stressful life events during wartime. All those examined had no clinical signs of respiratory pathology. Genotypes for the *SOD2 Val16Ala* genetic variant were determined using the polymerase chain reaction (PCR) method. The study of the ventilation lung capacity was assessed by the method of computer spirometry based on the flow-volume loop analysis data.

**Results and conclusions.** When studying the genotypes and alleles of the polymorphic marker Superoxide Dismutase 2 Gene *Val16Ala* in children of group I and II, no significant differences were found between the frequency distribution indicators of genotypes and alleles compared with the reference values of the those of the control group, which consisted of practically healthy residents of the Middle East. Also, no significant differences in the frequency distribution of the C and T alleles of the polymorphic marker Superoxide Dismutase 2 Gene *Val16Ala* were found in the children of both examined groups compared to other representatives of the Caucasian race (Lithuanians, Finns, Germans). Among children in groups I and II, there was a tendency toward a decrease in the frequency of occurrence of homozygotes with the CC genotype and an increase in the frequency of occurrence of heterozygotes with the CT genotype. Among children of both examined groups, in heterozygotes with the CT genotype of the Superoxide Dismutase 2 Gene *Val16Ala* polymorphism, a tendency towards an increase in the frequency of bronchial hyperreactivity was observed compared to CC homozygotes. Analysis of the variant allele frequency distribution of *SOD2 Val16Ala* polymorphism in children of both examined groups determined that in the presence of bronchial hyperreactivity there was a tendency toward an increase in the prevalence of the T allele and a decrease in the prevalence of the C allele.

**Key words:** children; radioactively contaminated areas; bronchial hyperreactivity; genetic polymorphism of manganese superoxide dismutase.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:359-374. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-359-374*

### ВСТУП

Внаслідок екологічних та соціальних катастроф складаються ситуації, які призводять до зниження стресостійкості дітей, обумовлюють порушення психоемоційного стану, викликають розвиток функціональних розладів з боку різних органів і систем з наступною трансформацією їх у хронічну соматичну та психосоматичну патологію. Патогенез усіх цих несприятливих зрушень є спільним як для дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій (РЗТ), так і дітей, переміщених із зони бойових дій. Його можна уявити у вигляді єдиного про-

### INTRODUCTION

As a result of environmental and social disasters, situations arise that lead to a decrease in children's stress resistance, cause disturbances in the psychomotor state, and lead to the development of functional disorders on the part of various organs and systems (in various organs and systems) with their subsequent transformation into chronic somatic and psychosomatic pathology. The pathogenesis of all these unfavorable changes is common both for children living in radioactively contaminated areas and for children displaced from com-

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

цесу, «пусковим механізмом» якого є стресовий вплив на організм, а наслідки визначаються ступенем виразності різних типів компенсаторних реакцій, обумовлених певними генетичними особливостями організму [1, 2].

Важливу роль в реалізації наслідків дії іонізуючого випромінювання на організм відіграють механізми оксидативного захисту. Одним з ефектів впливу іонізуючого випромінювання є виникнення вільних радикалів, які можуть бути індукторами оксидативного стресу. Індукція оксидативного стресу в клітині за допомогою взаємодії багатьох шляхів і компонентів може змінювати експресію генів та визначати подальшу долю клітини. Надлишок радикалів може призводити до поодиноких та множинних оксидативних порушень дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Ці пошкодження у випадку неефективної репарації можуть призвести до загибелі клітини або стати причиною мутації, генетичної нестабільності малігнізації клітини. Крім пошкодження ДНК, радикали здатні інгібувати ферменти, окислювати ліпіди мембран (запускаючи перекисне окислювання ліпідів), тим самим порушуючи функціональну активність клітин [3, 4]. Підтримка балансу між процесами утворення і утилізації активних радикалів – редокс-балансу – важливий аспект життя клітини і організму в цілому. Клітини підтримують редокс-баланс за допомогою різних агентів, які утилізують вільні радикали, таких як глутатіон, вітаміни С і Е, ферменти-антиоксиданти каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза. Однонуклеотидні поліморфізми в генах, що кодують фактори, які беруть участь у підтримці редокс-балансу, можуть впливати як на ступінь експресії генів, так і на функціональну спроможність відповідних ферментів [5, 6].

Біохімічні порушення, які формуються на тлі недостатності антиоксидантного статусу і збиткового накопичення активних форм кисню (АФК) створюють у бронхолегеневій системі умови для перенапруження системи редокс-гомеостазу та ініціюють розвиток оксидативного стресу – ключового механізму для виникнення бронхолегеневої патології. Ряд досліджень підтверджують гіпотезу про те, що оксидативний стрес реалізує свої негативні впливи за допомогою таких механізмів, як пошкодження епітелію дихальних шляхів, збільшення скоротливості гладеньком'язових клітин бронхіального дерева, розвиток гіперреактивності бронхів та їх обструкції, посилення судинної проникності і клітинної ексудації – змін, які мають безпо-

bat zones. It can be represented as a single process, the «trigger mechanism» of which is a stressful impact on the body, and the consequences are determined by the degree of expressiveness of various types of compensatory reactions caused by certain genetic characteristics of the body [1, 2].

Oxidative protection mechanisms play an important role in the implementation of the consequences of ionizing radiation on the body. One of the effects of exposure to ionizing radiation is the occurrence of free radicals, which can be inducers of oxidative stress. Induction of oxidative stress in a cell through the interaction of many pathways and components can change gene expression and determine the subsequent fate of the cell. An excess of radicals can lead to single and multiple oxidative damage to deoxyribonucleic acid (DNA). These damages, in the case of ineffective repair, can lead to cell death or cause mutation, genetic instability, and cell malignancy. In addition to DNA damage, radicals are capable of inhibiting enzymes, oxidizing membrane lipids (triggering lipid peroxidation), thereby disrupting the functional activity of cells [3, 4]. Maintaining a balance between the processes of formation and utilization of active radicals – redox balance – is an important aspect of the life of a cell and the organism as a whole. Cells maintain redox balance with the help of various agents that utilize free radicals, such as glutathione, vitamins C and E, antioxidant enzymes catalase, superoxide dismutase, and peroxidase. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding factors involved in maintaining redox balance can affect the degree of gene expression and the functional capacity of the corresponding enzymes [5, 6].

Biochemical disorders that form against the background of insufficient antioxidant status and harmful accumulation of reactive oxygen species (ROS) create conditions in the bronchopulmonary system for overstraining the redox homeostasis system and initiate the development of oxidative stress – a key mechanism for the occurrence of bronchopulmonary pathology. A number of studies confirm the hypothesis that oxidative stress realizes its negative effects with the help of such mechanisms as damage to the epithelium of the respiratory tract, increased contractility of smooth muscle cells of the bronchial tree, the development of bronchial hyperreactivity and their obstruction, increased vascular permeability and cellular exudation – changes that have directly related to the molecular and biochemical

середнє відношення до молекулярно-біохімічних механізмів патогенезу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легенів та інших бронхолегеневих захворювань [6–8].

Дослідження сурфактантної системи і процесів вільнорадикального окислення (ВРО) в експерименті та клініці свідчать про те, що при гострому і хронічному опроміненні спостерігалось підвищення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Відмічалися фазові зміни антиоксидантної системи: як підвищення, так і зниження її активності [9, 10].

Одним із ранніх проявів патології з боку органів дихання у дітей, які мешкають за умов тривалого надходження  $^{137}\text{Cs}$  до організму, можна вважати бронхіальну гіперреактивність – неспецифічну реакцію бронхолегеневої системи на різного типу подразники (продукти інтенсифікованого вільнорадикального окислення в органах дихання, хімічні речовини тощо). З цієї точки зору особливий інтерес становить виявлення частоти бронхоспазму (бронхіальної гіперреактивності), як провідної ознаки, що характеризує ранні порушення вентиляційної спроможності легенів [10].

Супероксидні аніонні радикали не тільки мають пошкоджуючу дію на епітеліальні клітини дихальних шляхів, але й здатні швидко вступати в реакцію з NO-радикалом з утворенням не менш токсичного пероксинітриду. В детоксикації аніонних радикалів беруть участь супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонпероксидаза [11]. Супероксиддисмутаза 2 типу (SOD-2) – мітохондріальний фермент, що каталізує реакцію взаємодії двох молекул супероксидного аніонного радикала з водню з утворенням пероксиду водню і молекулярного кисню, які згодом елімінуються ферментом каталазою. SOD-2 складається з 4 субодиниць з молекулярною масою 20 кДа. Поліморфний варіант *T201C* гена *SOD-2* виражається в амінокислотній заміні *V16A(rs4880)* в сигнальній частині пептиду, яка порушує альфа-спіраль білка SOD-2; мутантний білок має знижену на 30–40 % активність, підвищуючи схильність клітини до оксидативного стресу [12].

Визначенню ролі поліморфізму *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази у розвитку бронхолегеневої патології присвячені лише окремі повідомлення [13]. Такі дослідження у дітей – мешканців РЗТ та дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу не проводилися.

mechanisms of the pathogenesis of bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and other bronchopulmonary diseases [6–8].

Studies of the surfactant system and free radical oxidation (FRO) processes in experiments and clinical studies indicate that acute and chronic irradiation was accompanied by an increase in the level of lipid peroxidation products (LPO). Phase changes in the antioxidant system were noted: both an increase and a decrease in its activity [9, 10].

One of the early manifestations of pathology from the respiratory system (on the part of the respiratory organs) in children living (under conditions of long-term exposure to  $^{137}\text{Cs}$  in the body) with prolonged exposure to  $^{137}\text{Cs}$  can be considered bronchial hyperreactivity – a non-specific reaction of the bronchopulmonary system to various types of irritants (products of intensified free radical oxidation in the respiratory system (organs), chemicals, etc.). From this point of view, of particular interest is the identification of the frequency of bronchospasm (bronchial hyperreactivity), as the leading sign characterizing early disturbances in the ventilation lung capacity.

Superoxide anion radicals not only have a damaging effect on the epithelial cells of the respiratory tract, but are also capable of quickly reacting with the NO radical to form the no less toxic peroxy-nitrite. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase are involved in the detoxification of anionic radicals [11]. Superoxide dismutase 2 (SOD-2) is a mitochondrial enzyme that catalyzes the reaction of the interaction of two molecules of superoxide anion radical with hydrogen to form hydrogen peroxide and molecular oxygen, which are subsequently eliminated by the enzyme catalase. SOD-2 consists of 4 subunits with a molecular weight of 20 kDa. The polymorphic variant *T201S* of the *SOD-2* gene is expressed in the amino acid substitution *V16A (rs4880)* in the signal part of the peptide, which disrupts the alpha helix of the SOD-2 protein; the mutant protein has a 30–40 % reduced activity, increasing the cell's susceptibility to oxidative stress [12]. Only a few reports are devoted to determining the role of the *Val16Ala-SOD2* gene polymorphism in the development of bronchopulmonary pathology [13]. Such studies have not been conducted in children-residents of the RCA and in children exposed to stressful life events during the wartime period.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення розподілу генотипів генетичного поліморфізму супероксиддисмутази марганцю та оцінка вентиляційної спроможності легенів у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій та дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 42 дитини шкільного віку (від 10 до 17 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці ННЦРМГО.

Серед них були виділені: I група – 18 дітей – мешканців РЗТ. Обстежені діти цієї групи постійно (з моменту народження) проживали на радіоактивно забруднених територіях Житомирської, Рівненської та Київської областей зі щільністю забруднення ґрунтів  $^{137}\text{Cs}$  від 18 кБк/м<sup>2</sup> до 235 кБк/м<sup>2</sup>. В лабораторії лічильників випромінювання людини відділу дозиметрії ННЦРМГО, за допомогою лічильника випромінювання людини (ЛВЛ) «Скринер 3М» виробництва Інституту екології людини, проводили вимірювання вмісту  $^{137}\text{Cs}$  у тілі цих дітей, та здійснювали розрахунок індивідуальних середньорічних накопичених доз внутрішнього опромінювання. Вміст  $^{137}\text{Cs}$  в організмі дітей коливався від 74 до 140 Бк. II група – 24 дитини переміщені із зон бойових дій, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу.

Як референтні значення використовували результати обстеження 167 практично здорових осіб – мешканців Середнього Сходу (III група) [15].

Всі обстежені діти не мали клінічних ознак патології органів дихання. У них були виявлені функціональні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, які супроводжувалися вегетативною дисфункцією. З вогнищ хронічної інфекції виявлялися хронічний компенсований тонзиліт та карієс зубів. Частота виявленої патології у дітей I та II груп суттєво не відрізнялася.

Поліморфний маркер *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази досліджували в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референт-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Проведенню молекулярно-генетичного дослідження передувало виділення ДНК із цільної венозної крові за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Miniprep Plus Kit» («Zymo Research», США). Визначення генотипів за варіантом rs4880 (T201C або Val16Ala) гена *SOD2* проводили з використанням методу ПЛР і наступним аналізом

## OBJECTIVE

Determination of the distribution of genotypes of genetic polymorphism of manganese superoxide dismutase and assessment of the ventilation lung capacity in children-residents of radioactively contaminated areas and children exposed to stressful life events during the wartime period.

## MATERIALS AND METHODS

There were examined 42 school-age children (aged from 10 to 17 years) who were hospitalized for inpatient treatment at the NRCRMHO Clinic. Among them, the following groups were selected: Group I – 18 children-residents of the RCA. Surveyed children of this group permanently (from the moment of birth) lived in radioactively contaminated areas of the Zhytomyr, Rivne, Kyiv regions with soil contamination density of  $^{137}\text{Cs}$  from 18 kBq/m<sup>2</sup> to 235 kBq/m<sup>2</sup>. The level of  $^{137}\text{Cs}$  in the body of children ranged from 74 Bq to 8806 Bq. In the laboratory of human radiation counters of the dosimetry department of the NRCRMHO, using the human radiation counter (HRC) «Skinner 3M» manufactured by the Institute of Human Ecology, measured the  $^{137}\text{Cs}$  content in the bodies of these children and calculated individual average annual accumulated doses of internal radiation. The level of  $^{137}\text{Cs}$  in the body of children ranged from 74 Bq to 140 Bq. Group II - 24 children were relocated from combat zones that were exposed to stressful life events during the wartime period.

We used the results of a survey of 167 apparently healthy individuals from the Middle East as reference values [15].

All examined children had no clinical signs of respiratory pathology. They were found to have functional disorders of the gastrointestinal tract, accompanied by autonomic (vegetative) dysfunction. Chronic compensated tonsillitis and dental caries were detected among the foci of chronic infection. The frequency of the detected pathology in children of groups I and II did not differ significantly.

The polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene was studied in the molecular genetic laboratory of the State Institution «Reference-centre for molecular diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine».

The molecular genetic study was preceded by DNA extraction from whole venous blood using the commercial Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, USA). Determination of genotypes for the rs4880 variant (T201C or Val16Ala) of the *SOD2* gene was performed using the PCR method and subse-

поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки гена ампліфікували з використанням комерційного набору «DreamTaq Green PCR MasterMix» («Thermo Scientific», США) та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина). Послідовності праймерів і співвідношення реактивів, яке визначалося згідно з інструкцією виробника до застосованого комерційного набору. Реакція ампліфікації проводилася в термоциклері «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК підлягали подальшому гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції BsuRI («Thermo Scientific», США). Реакцію рестрикції ампліфікованих фрагментів гена *SOD2* проводили в мікротермостаті при температурі 37 °C протягом 12 годин. Розмір рестрикційних фрагментів аналізували в 3 % агарозному гелі (агароза фірми «Clever Scientific», Великобританія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran. Результати інтерпретували відповідно до наявності або відсутності рестрикційних фрагментів з відомою молекулярною вагою [14].

Поліморфізм *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази у дітей – мешканців РЗТ та дітей, що зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу порівнювали з такими у референтній групі з 167 практично здорових осіб – мешканців Середнього Сходу [15].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили методом комп'ютерної спірометрії за даними аналізу петлі «потік–об'єм» на пневмотахографі автоматизованому ПТА–1 вітчизняного виробництва. Визначали об'єм форсованого видиху за 1 сек, ОФВ1 (Forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>), форсовану життєву ємність легень, ФЖЄЛ (Forced vital capacity, FVC), коефіцієнт ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ (FEV<sub>1</sub>/FVC). Аналіз показників проводили у відсотках від належних. Належні величини показників, а також їхні співвідношення з вимірними, автоматично розраховувалися залежно від статі, віку та зросту обстежуваного мікропроцесором приладу ПТА–1 згідно з програмним забезпеченням з еталонними рівняннями для створення прогнозованих значень для кожного пацієнта. Оцінку ступеня виявлених порушень за обструктивним (FEV<sub>1</sub>) та рестриктивним (FVC) типом проводили за рекомендаціями Американського торакального товариства (ATS) та Європейського респіраторного товариства (ERS) [16, 17].

quent analysis of restriction fragment length polymorphism. The studied gene regions were amplified using the commercial Dream Taq Green PCR Master Mix kit (Thermo Scientific, USA) and specific oligonucleotide primers (Metabion, Germany). The primer sequence and reagent ratio were determined according to the manufacturer's instructions for the commercial kit used. The amplification reaction was carried out in a Flex Cycler BU thermal cycler (Analytik Jena, Germany). The amplification products of DNA fragments were subjected to further hydrolytic cleavage using the restriction endonuclease Bsu RI (Thermo Scientific, USA). The restriction reaction of amplified fragments of the *SOD2* gene was carried out in a microthermostat at a temperature of 37 °C for 12 hours. The size of restriction fragments was analyzed in a 3 % agarose gel (agarose from Clever Scientific, UK) with the addition of ethidium bromide, the molecular weight marker Gene Ruler 50 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, USA) and subsequent visualization using the computer Vitran program. The results were interpreted according to the presence or absence of restriction fragments with a known molecular weight [14].

The *Val16Ala-SOD2* polymorphism in children – residents of the RCA and children exposed to stressful life events during the wartime period were compared with those in a reference group of 167 practically healthy individuals – residents of the Middle East [15].

The studies of the ventilation lung capacity were carried out using the method of computer spirometry based on the data of the flow-volume loop analysis on the automated pneumotachograph PTA-1 of domestic production. The forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were determined. The analysis of indicators was carried out as a percentage of the due ones. The appropriate values of the indicators, as well as their ratio with the measured ones, were automatically calculated depending on the sex, age and height of the person being examined by the microprocessor of the PTA-1 device according to the software with reference equations for creating predicted values for each patient. The assessment of the degree of detected disorders by obstructive (FEV<sub>1</sub>) and restrictive (FVC) types was carried out according to the recommendations of the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) [16, 17].

Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і не прихованого бронхоспазму) проводили бронхолітичний тест. Після проведення спірометрії пацієнт отримував  $\beta_2$ -агоніст короткої дії (сальбутамол) – 200 мкг (2 вдихи) для дітей до 12 років, 200–400 мкг (2–4 вдихи) для дітей старше 12 років. Через 15–30 хвилин після інгаляції бронхолітика повторювали спірометричне дослідження. Тест вважався позитивним у випадку приросту показника  $FEV_1 > 12\%$ . За рекомендаціями [17] у дітей середнього шкільного віку приріст  $FEV_1$  в межах 5–11% також розцінювався як позитивний результат тесту [17].

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 [18].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* проведено у 42 дітей. З них 18 дітей – мешканці РЗТ, 24 дитини зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу. Серед обстежених дітей – мешканців РЗТ (І група) виявлено такі частоти генотипів за маркером *Val16Ala* гена *SOD2*: *CC*-генотип – у 3 дітей (16,7%), *CT*-генотип – у 11 дітей (61,1%), *TT*-генотип – у 4 дітей (22,2%), частота розповсюдження *C*-алеля – 47,2%, *T*-алеля – 52,8% (табл. 1). Серед обстежених дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу (ІІ група) виявлено такі частоти генотипів за маркером *Val16Ala* гена *SOD2*: *CC*-генотип – у 5 дітей (20,8%), *CT*-генотип – у 14 дітей (58,3%), *TT*-генотип – у 5 дітей (20,8%) частота розповсюдження *C*-алеля – 50,0%, *T*-алеля – 50,0% (табл. 1).

Як референтні значення ми використовували результати обстеження 167 практично здорових осіб – мешканців Середнього Сходу (ІІІ група) [15]. За даними [15] у групі практично здорових осіб (референтні значення) виявлено 58 (34,7%) гомозиготних носіїв *C*-алеля (*CC*-генотип); 75 осіб (44,9%) цієї групи були гетерозиготами (генотип *CT*); 34 особи (20,4%) були гомозиготними носіями *T*-алеля. Розповсюдженість *C*-алеля поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* склала 57,2%, *T*-алеля – 42,8% (табл. 1).

To identify early changes in the ventilation lung capacity – bronchial hyperreactivity (latent and not latent bronchospasm), a bronchodilator test was performed. After spirometry, the patient received a short-acting  $\beta_2$ -agonist (salbutamol) – 200 mcg (2 breaths) for children under 12 years of age, 200–400 mcg (2–4 breaths) for children over 12 years of age. The spirometric study was repeated 15–30 minutes after inhalation of the bronchodilator. The test was considered positive if the  $FEV_1$  indicator increased by  $> 12\%$ . According to recommendations [17], in middle school-aged children, an increase in  $FEV_1$  within 5–11% was also regarded as a positive test result [17].

Statistical processing of the obtained data was performed using standard programs by a personal computer with the software package Stat Soft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 [18].

## RESULTS AND DISCUSSIONS

The study of genotypes and alleles of the polymorphic marker *Val16Ala* – *SOD2* gene was conducted in 42 children. Of them, 18 children were residents of the RCA, 24 children were affected by stressful life events during the wartime period. Among the examined children – residents of the RCA, the following frequencies of genotypes for the *Val16Ala* marker of the *SOD2* gene were identified: *CC* genotype – in 3 children (16.7%), *CT* genotype – in 11 children (61.1%), *TT* genotype – in 4 children (22.2%), the frequency of distribution of the *C* allele was 47.2%, *T* allele – 52.8% (Table 1). Among the examined children exposed to stressful life events during the wartime period, the following genotype frequencies were identified according to marker of *Val16Ala-SOD2* gene: *CC* genotype – in 5 children (20.8%), *CT* genotype – in 14 children (58.3%), *TT* genotype – in 5 children (20.8%), the frequency of distribution of the *C* allele was 50.0%, the *T* allele was 50.0% (Table 1).

We used the results of a survey of 167 apparently healthy individuals from the Middle East as reference values [15]. According to data [15], in a group of practically healthy individuals (reference values), 58 (34.7%) homozygous carriers of the *C* allele (*CC* genotype) were identified; 75 people (44.9%) of this group were heterozygotes (*CT* genotype); 34 individuals (20.4%) were homozygous carriers of the *T* allele. The prevalence of the *C* allele of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene was 57.2%, the *T* allele – 42.8% (Table 1).

**Таблиця 1**

Показники частоти генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* у дітей – мешканців РЗТ (I група) та дітей, що зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу (II група), які не мали патології бронхів та легенів в порівнянні з показниками практично здорових мешканців Середнього Сходу (III група)

**Table 1**

Indicators of the frequency of genotypes and alleles of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene in children – residents of the RCA (group I) and children who were affected by stressful life events during the wartime period (group II) who did not have bronchial and lung pathology compared to the indicators of practically healthy residents of the Middle East (group III)

Генотипи / алелі Genotypes / alleles	I група / Group I		II група / Group II		III група* / Group III*	
	абс. кількість / n	%	абс. кількість / n	%	абс. кількість / n	%
CC	3	16,7	5	20,8	58	34,7
CT	11	61,4	14	58,3	75	44,9
TT	4	22,2	4	20,8	34	20,4
Алель C / C allele	17	47,2	24	50,0	191	57,2
Алель T / T allele	19	52,8	24	50,0	143	42,8

Примітка. \*За даними A.M.T. Gusti et al. [15]  
Note. \*According to A.M.T. Gusti et al. [15]

В групі дітей – мешканців РЗТ (I група) в порівнянні з контролем відмічалася тенденція до зниження частоти *CC*-генотипу (16,7 % і 34,7 %,  $p > 0,05$ ). При цьому мала місце тенденція до підвищення порівняно з контролем частоти *CT*-генотипу (61,1 % і 44,9 %,  $p > 0,05$ ) і *TT*-генотипу (22,2 % і 20,4 %,  $p > 0,05$ ), до зниження частоти розповсюдження *C*-алеля (47,2 % і 57,2 %,  $p > 0,05$ ) і до підвищення частоти розповсюдження *T*-алеля (52,8 % і 42,8 %). Аналогічні за спрямованістю тенденції до змін порівняно з контролем визначалися в групі дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу (II група). В цій групі була виявлена тенденція до зниження частоти генотипу *CC* (20,8 % і 34,7 %,  $p > 0,05$ ), до підвищення частоти генотипу *CT* (58,3 % і 44,9 %,  $p > 0,05$ ) і генотипу *TT* (20,8 % і 20,4 %,  $p > 0,05$ ), до зниження частоти розповсюдженості *C*-алеля (50,0 % і 57,2 %,  $p > 0,05$ ) і до підвищення частоти розповсюдженості *T*-алеля (50,0 % і 42,8 %,  $p > 0,05$ ) (табл. 1).

У дітей I групи в порівнянні з дітьми II групи спостерігалася тенденція до зниження частоти *CC* генотипу (16,7 % і 20,8 %,  $p > 0,05$ ), до підвищення частоти *CT* генотипу (61,1 % і 58,3 %,  $p > 0,05$ ) і *TT* генотипу (22,2 % і 20,8 %,  $p > 0,05$ ), до зниження розповсюдженості *C*-алеля (47,2 % і 50,0 %,  $p > 0,05$ ) і до підвищення розповсюдженості *T*-алеля (52,8 % і 50,0 %,  $p > 0,05$ ).

Отримані нами результати досліджень частоти генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* знаходять певне підтверд-

In the group of children – residents of the RCA (Group I), compared to the control, there was a tendency towards a decrease in the frequency of the *CC* genotype (16.7 % and 34.7 %,  $p > 0.05$ ). In this case, there was a tendency towards an increase in the frequency of the *CT* genotype (61.1 % and 44.9 %,  $p > 0.05$ ) and *TT* genotype (22.2 % and 20.4 %,  $p > 0.05$ ) compared to the control, a decrease in the frequency distribution of the *C* allele (47.2 % and 57.2 %,  $p > 0.05$ ) and an increase in the frequency distribution of the *T* allele (52.8 % and 42.8 %). Similar trends in direction of changes compared to the control were determined in the group of children exposed to stressful life events during the wartime period (Group II). In this group, a tendency was revealed towards a decrease in the frequency of the *CC* genotype (20.8 % and 34.7 %,  $p > 0.05$ ), an increase in the frequency of the *CT* genotype (58.3 % and 44.9 %,  $p > 0.05$ ) and the *TT* genotype (20.8 % and 20.4 %,  $p > 0.05$ ), a decrease in the frequency (in the prevalence) of the *C* allele (50.0 % and 57.2 %,  $p > 0.05$ ) and an increase in the frequency prevalence of the *T* allele (50.0 % and 42.8 %,  $p > 0.05$ ) (Table 1).

In children of group I vs. children of group II, there was a tendency towards a decrease in the frequency of the *CC* genotype (16.7 % and 20.8 %,  $p > 0.05$ ), an increase in the frequency of the *CT* genotype (61.1 % and 58.3 %),  $p > 0.05$  and *TT* genotype (22.2 % and 20.8 %,  $p > 0.05$ ), a decrease in the prevalence of the *C* allele (47.2 % and 50.0 %,  $p > 0.05$ ) and an increase in the prevalence of the *T* allele (52.8 % and 50.0 %,  $p > 0.05$ ).

The obtained results of studies of the frequency of genotypes and alleles of the polymorphic marker of



ження в роботах ряду авторів. Так, за повідомленням [8] частота С-алеля серед європейської, африканської та американської популяції становила 30–60 % і 10–17 % серед азійської та японської популяції. Порівняльний аналіз розповсюдженості поліморфізму *Val16Ala* гена *SOD2* у деяких вивчених популяціях вказує на диференціацію частотних характеристик алеля С. Показники європейських популяцій, які представляють три мовні групи становила: балтійська (литовці) – 56,3 %, фінська (фіни) – 47,5 %, німецька (шведи) – 40,7 % [19, 20]. За даними [23] визначено, що за частотою алелів і генотипів поліморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* етнічні групи росіян і татар суттєво не відрізняються між собою і від представників європейських популяцій. Так, в етнічній групі росіян частота генотипу *CC* становила 26,90 %, генотипу *CT* – 56,26 %, генотипу *TT* – 16,84 %, частота С-алеля склала 55,03 %, Т-алеля – 44,97 %. В етнічній групі татар частота генотипу *CC* становила 33,09 %, генотипу *CT* – 47,35 %, генотипу *TT* – 19,56 %, частота С-алеля склала 56,77 %, Т-алеля – 43,23 %.

Для встановлення ймовірного впливу поліморфного маркера *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази (*rs 4880*) на функціональний стан системи дихання групи дітей – мешканців РЗТ (І група) і дітей, що зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу (ІІ група) були розподілені на дві підгрупи залежно від наявності або відсутності бронхіальної гіперреактивності.

Серед мешканців РЗТ були виділені 10 дітей (1 підгрупа) з наявністю бронхіальної гіперреактивності і 8 дітей (2 підгрупа) з її відсутністю. При цьому в обох виділених підгрупах середні показники прохідності дихальних шляхів достовірно не відрізнялися і знаходилися в межах фізіологічних коливань. Так, показники, що інтегрально характеризують прохідність дихальних шляхів, становили  $FEV_1/HFEV_1$  % відповідно –  $(81,3 \pm 5,9)$  і  $(85,6 \pm 6,4)$ ,  $p > 0,05$ . Не спостерігалось суттєвих відмінностей показника еластичності й розтяжності легеневої тканини та дихального апарату грудної клітки  $FVC/HFVC$  % –  $(84,6 \pm 5,9)$  і  $(89,5 \pm 7,2)$ ,  $p > 0,05$ .  $FEV_1/FVC$  % –  $(82,71 \pm 3,8)$  і  $(84,12 \pm 4,4)$ . Після бронхолітичного тесту середній показник  $FEV_1/HFEV_1$  % у дітей 1 підгрупи зріс на 11,2 %, у дітей 2 підгрупи на 2,8 %. Бронхіальна гіперреактивність виявлена у 10 з 18 обстежених дітей – мешканців РЗТ (55,6 %).

Серед дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу, також були виділені

*Val16Ala-SOD2* gene find some confirmation in the works of a number of authors. Thus, according to the report [8], the frequency of the C allele among the European, African and American populations was 30–60 % and 10–17 % among the Asian and Japanese ones. Comparative analysis of the prevalence of *Val16Ala-SOD2* gene polymorphism in some studied populations indicates differentiation in the frequency characteristics of the C allele. Indicators of European populations representing three language groups were: Baltic (Lithuanians) – 56.3 %, Finnish (Finns) – 47.5 %, German (Swedes) – 40.7 % [19, 20]. According to data [23], it was determined that, in terms of the frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus *4880* of the *SOD2* gene, the ethnic groups of Russians and Tatars do not differ significantly from each other or from representatives of European populations. Thus, in the ethnic group of Russians, the frequency of the *CC* genotype was 26.90 %, the *CT* genotype was 56.26 %, the *TT* genotype was 16.84 %, the frequency of the C allele was 55.03 %, and the T allele was 44.97 %.

To establish the probable influence of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* (*rs 4880*) on the functional state of the respiratory system of children – residents of the RCA (Group I) and children exposed to stressful life events during the wartime period (Group II), they were divided into two subgroups depending on the presence or absence of bronchial hyperreactivity.

Among the residents of the RCA, 10 children (subgroup 1) were identified with the presence of bronchial hyperreactivity and 8 children (subgroup 2) without it. At the same time, in both selected subgroups, the average characteristics of airway patency did not differ significantly and were within the range of physiological fluctuations. Thus, the indicators that integrally characterize airway patency, the patency of the airways (patency of the respiratory tract) were  $FEV_1/HFEV_1$  %, respectively –  $(81.3 \pm 5.9)$  and  $(85.6 \pm 6.4)$ ,  $p > 0.05$ . There were no significant differences in the index of elasticity and distensibility (extensibility) of the lung tissue and the respiratory apparatus of the chest  $FVC/HFVC$  % –  $(84.6 \pm 5.9)$  and  $(89.5 \pm 7.2)$ ,  $p > 0.05$ .  $FEV_1/FVC$  % –  $(82.71 \pm 3.8)$  and  $(84.12 \pm 4.4)$ . After the bronchodilator test, the average  $FEV_1/HFEV_1$  % in children of one subgroup 1 increased by 11.2 %, in children of subgroup 2 – by 2.8 %. Bronchial hyperreactivity was detected in 10 out of the 18 examined children – residents of the RCA (55.6 %).

Among children exposed to stressful life events during the wartime period, 14 children (subgroup 1)

14 дітей (1 підгрупа) з наявністю бронхіальної гіперреактивності і 10 дітей (2 підгрупа) з її відсутністю. Середні інтегральні показники прохідності дихальних шляхів також достовірно не відрізнялися і знаходилися в межах фізіологічних коливань. Досліджувані показники становили відповідно:  $FEV_1/HFEV_1$  % –  $(81,7 \pm 4,8)$  і  $(83,9 \pm 5,7)$ ,  $p > 0,05$ ;  $FVC/HFVC$  % –  $(81,8 \pm 5,0)$  і  $(86,3 \pm 6,9)$ ,  $p > 0,05$ .  $FEV_1/FVC$  % –  $(85,11 \pm 4,9)$  і  $(88,24 \pm 5,3)$ . Після бронхолітичного тесту середній показник  $FEV_1/HFEV_1$  % дітей 1 підгрупи зріс на 9,8 %, у дітей 2 підгрупи на 3,5%. Бронхіальна гіперреактивність виявлена у 14 з 24 обстежених дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу (58,3 %).

Аналіз розподілу генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* проведено у 18 дітей – мешканців РЗТ (I група) за наявності (у 10 дітей) або відсутності (у 8 дітей) бронхіальної гіперреактивності (табл. 2). Встановлено, що у дітей – мешканців РЗТ, у яких була виявлена бронхіальна гіперреактивність, частота *CC*-генотипу становила – 10,0 % (1 дитина), *CT*-генотипу – 70,0 % (7 дітей), *TT*-генотипу – 20,0 % (2 дитини), розповсюдженість *C*-алеля – 45,0 %, *T*-алеля – 55,0 %. У дітей без бронхіальної гіперреактивності виявлено наступні частоти генотипів і алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2*: *CC*-генотип – 25,0 % (2 дитини), *CT*-генотип – 50,0 % (4 дитини), *TT*-генотипу – 25,0 % (2 дитини), розповсюдженість *C*-алеля – 50,0 %, *T*-алеля – 50,0 % (табл. 2).

Порівняльний аналіз показав, що за наявності бронхіальної гіперреактивності в порівнянні з її відсутністю у дітей – мешканців РЗТ мала місце, тенденція до зниження частоти зустрічальності генотипу *CC* (10,0 % і 25,0 %,  $p > 0,05$ ), до підвищення частоти зустрічальності генотипу *CT* (70,0 % і 50,0 %,  $p > 0,05$ ) і до зниження частоти *TT*-генотипу (20,0 % і 25,0 %,  $p > 0,05$ ), розповсюдженість алеля *C* мала тенденцію до зниження (45,0 % і 50,0 %,  $p > 0,05$ ), а алеля *T* – тенденцію до підвищення (55,0 % і 50,0 %,  $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Аналіз розподілу генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* проведено у 24 дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу (II група), за наявності (у 14 дітей) або відсутності (у 10 дітей) бронхіальної гіперреактивності (табл. 2). Встановлено, що у дітей II групи, у яких була виявлена бронхіальна гіперреактивність, частота *CC*-генотипу становила

з бронхіальною гіперреактивністю і 10 дітей (subgroup 2) without it were also identified. The average integral characteristics of airway patency also did not differ significantly and were within the limits of physiological fluctuations. The studied parameters were, respectively:  $FEV_1/HFEV_1$  % –  $(81.7 \pm 4.8)$  and  $(83.9 \pm 5.7)$ ,  $p > 0.05$ ;  $FVC/HFVC$  % –  $(81.8 \pm 5.0)$  and  $(86.3 \pm 6.9)$ ,  $p > 0.05$ .  $FEV_1/FVC$  % –  $(85.11 \pm 4.9)$  and  $(88.24 \pm 5.3)$ . After the bronchodilator test, the average  $FEV_1/HFEV_1$  % of children in subgroup 1 increased by 9.8 %, and in children in subgroup 2 – by 3.5 %. Bronchial hyperreactivity was observed in 14 out of 24 examined children who experienced stressful life events during the wartime period (58.3 %).

An analysis of the distribution of genotypes and alleles of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene was carried out in 18 children – residents of the RCA (Group I) in the presence (in 10 children) or absence (in 8 children) of bronchial hyperreactivity (Table 2). It was established that in children – residents of the RCA, in whom bronchial hyperreactivity was detected, the frequency of the *CC* genotype was 10.0 % (1 child), the *CT* genotype – 70.0 % (7 children), the *TT* genotype – 20.0 % (2 children), the prevalence of the *C* allele was 45.0 %, and the *T* allele – 55.0 %. In children without bronchial hyperreactivity, the following frequencies of genotypes and alleles of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene were detected: *CC* genotype – 25.0 % (2 children), *CT* genotype – 50.0 % (4 children), *TT* genotype – 25.0 % (2 children), the prevalence of the *C* allele was 50.0 %, the *T* allele – 50.0 % (Table 2).

Comparative analysis showed that the presence of bronchial hyperreactivity compared to its absence in children – residents of the RCA took place, a tendency to a decrease in the frequency of occurrence of the *CC* genotype (10.0 % and 25.0 %,  $p > 0.05$ ) to an increase in the frequency of occurrence of the *CT* genotype (70.0 % and 50.0 %,  $p > 0.05$ ) and to a decrease in the frequency of the *TT* genotype (20.0 % and 25.0 %,  $p > 0.05$ ), the prevalence of the *C* allele tended to decrease (45.0 % and 50.0 %,  $p > 0.05$ ), and the *T* allele tended to increase (55.0 % and 50.0 %,  $p > 0.05$ ) (Table 2).

An analysis of the distribution of genotypes and alleles of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene was carried out in 24 children exposed to stressful life events during the wartime period (Group II), in the presence (in 14 children) or absence (in 10 children) of bronchial hyperreactivity (Table 2). It was established that in children of group II, in whom bronchial hyperreactivity was detected, the frequency of the *CC*

**Таблиця 2**

Частота генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* у дітей – мешканців РЗТ (І група) та дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу (ІІ група), які не мали патології бронхів та легенів в залежності від наявності, або відсутності бронхіальної гіперреактивності

**Table 2**

Frequency of genotypes and alleles of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene in children – residents of the RCA (Group I) and children exposed to stressful life events during the wartime period (Group II), who did not have pathology of the bronchi and lung pathology, depending on the presence or absence of bronchial hyperreactivity

Генотипи / алелі Genotypes / alleles	І група / Group I				ІІ група / Group II			
	з бронхіальною гіперреактивністю with bronchial hyperreactivity N = 10		без бронхіальної гіперреактивності with no bronchial hyperreactivity N = 8		з бронхіальною гіперреактивністю with bronchial hyperreactivity N = 14		без бронхіальної гіперреактивності with no bronchial hyperreactivity N = 10	
	абс. / n	%	абс. / n	%	абс. / n	%	абс. / n	%
CC	1	10,0	2	25,5	2	14,3	3	30,0
CT	7	70,0	4	50,0	9	64,3	5	50,0
TT	2	20,0	2	25,0	3	21,4	2	20,0
Алель C / C allele	9	45,0	8	50,0	13	46,4	11	55,0
Алель T / T allele	11	55,0	8	50,0	15	53,6	9	45,0

ла – 14,3 % (2 дитина), *CT*-генотипу – 64,3 % (9 дітей), *TT*-генотипу – 21,4 % (3 дитини), розповсюдженість *C*-алеля – 46,4 %, *T*-алеля – 53,6 %. У дітей з відсутністю бронхіальної гіперреактивності виявлено такі частоти генотипів і алелів: *CC*-генотип – 30,0 % (3 дитини), *CT*-генотип – 50,0 % (4 дитини), *TT*-генотип – 20,0 % (2 дитини), розповсюдженість *C*-алеля – 55,0 %, *T*-алеля – 45,0 % (табл. 2).

Порівняльний аналіз показав, що за наявності бронхіальної гіперреактивності в порівнянні з її відсутністю у дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу, мала місце тенденція до зниження частоти зустрічальності генотипу *CC* (14,3 % і 30,0 %,  $p > 0,05$ ), до підвищення частоти генотипу *CT* (64,3 % і 50,0 %,  $p > 0,05$ ) та генотипу *TT* (21,4 % і 20,0 %,  $p > 0,05$ ), до зниження розповсюдженості алеля *C* (46,4 % і 55,0 %,  $p > 0,05$ ), та тенденцію до підвищення алеля *T* (53,6 % і 45,0 %,  $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таким чином, дослідження розподілу генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala* гена *SOD2* у дітей – мешканців РЗТ (І група) та дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу (ІІ група), виявило в обох групах у осіб з наявністю бронхіальної гіперреактивності порівняно з особами з її відсутністю тенденцію до зниження частоти генотипу *CC*, до підвищення частоти генотипу *CT* та *TT*, тенденцію до зниження частоти алеля *C* і до підвищення розповсюдже-

genotype was 14.3 % (2 children), the *CT* genotype was 64.3 % (9 children), the *TT* genotype was 21.4 % (3 children), the prevalence of the *C* allele was 46.4 %, and the *T* allele was 53.6 %. In children without bronchial hyperreactivity, the following frequencies of genotypes and alleles were identified: *CC* genotype – 30.0 % (3 children), *CT* genotype – 50.0 % (4 children), *TT* genotype – 20.0 % (2 children), prevalence of *C* allele – 55.0 %, *T* allele – 45.0 % (Table 2).

Comparative analysis showed that in the presence of bronchial hyperreactivity compared to its absence in children exposed to stressful life events during the wartime period, there was a tendency to a decrease in the frequency of the *CC* genotype (14.3 % and 30.0 %,  $p > 0.05$ ), an increase in the frequency of the *CT* genotype (64.3 % and 50.0 %,  $p > 0.05$ ) and the *TT* genotype (21.4 % and 20.0 %,  $p > 0.05$ ), a decrease in the prevalence of the *C* allele (46.4 % and 55.0 %,  $p > 0.05$ ), and a tendency to an increase in the *T* allele (53.6 % and 45.0 %,  $p > 0.05$ ) (Table 2).

Thus, the study of the distribution of genotypes and alleles of the polymorphic marker *Val16Ala-SOD2* gene in children – residents of the RCA (Group I) and children exposed to stressful life events during the wartime period (Group II) revealed in both groups in individuals with bronchial hyperreactivity compared to individuals without it a tendency to a decrease in the frequency of the *CC* genotype, an increase in the frequency of the *CT* and *TT* genotypes, a tendency to a decrease in the *C* allele and an increase in the preva-

ності алеля *T*. Як серед дітей – мешканців РЗТ, так і дітей, які зазнали стресових життєвих подій у період воєнного часу, у *CT*-гетерозигот поліморфізму *Val16Ala* гена *SOD* спостерігалася тенденція до підвищення частоти бронхіальної гіперреактивності в порівнянні з *CC*-гомозиготами.

Отримані нами дані можуть знаходити певне підтвердження у повідомленнях ряду дослідників. За даними А.В. Полоникова і співавторів [8] поліморфізм *Val16Ala* гена *SOD* характеризується амінокислотними змінами в сигнальній частині пептиду. Фермент, який кодується даним варіантом, відрізняється зниженням активності на 30–40 %. За повідомленням [2], при бронхіальній астмі (БА) визначено зниження активності *SOD-2*. За спостереженням В.В. Синенко [5] гетерозиготні мутації фрагментів ДНК, що відповідають за функціональний стан *SOD-2*, є прогностично несприятливими факторами, предикторами більш частого розвитку респіраторних захворювань (ГРВІ, гострих бронхітів).

Згідно з результатами досліджень [20] генотип *TT SOD-2* значно збільшує ризик депресії та психологічного стресу незалежно від статі, віку, попередніх захворювань і показників здоров'я. На думку авторів, це може розглядатися як підтвердження гіпотези про те, що генетично індукований дисбаланс супероксиддисмутази може бути пов'язаний з підвищеним ризиком депресії та психологічного стресу. В деяких повідомленнях [21–23] надана інформація про взаємозв'язок між психологічним стресом, стрес-індукованими реакціями респіраторної системи і БА у дітей. Окремі дослідження присвячені визначенню взаємозв'язків психологічних розладів і функціональних розладів респіраторної системи у дітей і дорослих [23–26].

## ВИСНОВКИ

1. При дослідженні генотипів та алелів поліморфного маркера *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази у дітей – мешканців РЗТ та дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу не виявлено достовірних відмінностей між показниками частотного розподілу генотипів та алелів у порівнянні з референтними значеннями показників контрольної групи, яку склали практично здорові мешканці Середнього Сходу.
2. У дітей – мешканців РЗТ та дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу, не виявлено суттєвих відмінностей частотного розподілу алелів *C* і *T* поліморфного маркера

of the *T* allele. Both among children – residents of the RCA and children exposed to stressful life events during the wartime period, a tendency to an increase in the frequency of bronchial hyperreactivity was observed in *CT* heterozygotes of the *Val16Ala-SOD* gene polymorphism compared to *CC* homozygotes.

The data we obtained may be confirmed by reports from a number of researchers. According to A.V. Polonikov et al. [8], the *Val16Ala-SOD* gene polymorphism is characterized by amino acid changes in the signal portion of the peptide. The enzyme encoded by this variant is characterized by a 30–40 % decrease in activity by 30–40 %. According to [2], a decrease in *SOD-2* activity was determined in bronchial asthma (BA). According to the observations of V.V. Sinenko [5], heterozygous mutations of DNA fragments responsible for the functional state of *SOD-2* are prognostically unfavorable factors, predictors of more frequent development of respiratory diseases (ARVI, acute bronchitis).

According to research results [20], the *TT SOD-2* genotype significantly increases the risk of depression and psychological stress regardless of gender, age, previous diseases and health indicators. According to the authors, this can be seen as support for the hypothesis that genetically induced superoxide dismutase imbalance may be associated with an increased risk of depression and psychological stress. Some reports [21–23] provide information on the relationship between psychological stress, stress-induced respiratory responses of the respiratory system and BA in children. Some studies are devoted to determining the relationship between psychological disorders and functional disorders of the respiratory system in children and adults [23–26].

## CONCLUSIONS

1. When studying the genotypes and alleles of the polymorphic marker of *Val16Ala-SOD2* gene in children – residents of the RCA and children exposed to stressful life events during the wartime period, no significant differences were found between the indicators of the frequency distribution of genotypes and alleles in comparison with the reference values of the indicators of the control group that consisted of practically healthy residents of the Middle East.
2. In children – residents of the RCA and children exposed to stressful life events during the wartime period, no significant differences were found in the frequency distribution of the *C* and *T* alleles of the

*Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази в порівнянні з іншими представниками європеоїдної раси (литовці, фіни, німці).

3. Серед дітей – мешканців РЗТ порівняно з дітьми, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу, спостерігалася тенденція до зниження частоти зустрічальності гомозигот з генотипом *CC* і до підвищення частоти зустрічальності гетерозигот з генотипом *CT*.

4. Серед дітей – мешканців РЗТ і дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу, у *CT* гетерозигот поліморфізму *Val16Ala-SOD2* гена супероксиддисмутази спостерігалася тенденція до підвищення частоти бронхіальної гіперреактивності в порівнянні з *CC*-гомозиготами.

5. Аналіз частотного розподілу алельних варіантів поліморфізму *Val16Ala-SOD2* у дітей – мешканців РЗТ та дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу, визначив, що за наявності бронхіальної гіперреактивності мала місце тенденція до підвищення розповсюдженості алеля *T* і зниження розповсюдженості алеля *C*.

#### Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Робота виконана в рамках планової НДР «Дослідження ролі генетичного поліморфізму супероксиддисмутази марганцю, маркерів оксидативного і психологічного стресу та їх взаємозв'язків в патогенезі розвитку бронхообструктивного синдрому у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій та дітей, які зазнали впливу стресових життєвих подій у період воєнного часу», № держреєстрації: 0124U001480, шифр роботи № 648.

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Health consequences of Chernobyl disaster in children exposed to ionizing radiation and children born to exposed parents / E. Stepanova, V. Vdovenko, I. Kolpakov, E.R. Svendsen et al. *Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath*. Kyiv : DIA, 2016. P. 484-496.
2. Медико-психологічні проблеми дітей, переміщених з зони АТО / Є. І. Степанова, Д. А. Бази́ка, В. А. Позниш та ін. *Меди́чне забез-*

*Val16Ala-SOD2* gene polymorphic marker compared to other representatives of the Caucasian race (Lithuanians, Finns, Germans).

3. Among children residents of the RCA, compared to children exposed to stressful life events during the wartime, there was a tendency toward a decrease in the frequency of homozygotes with the *CC* genotype and an increase in the frequency of heterozygotes with the *CT* genotype.

4. Among children – residents of the RCA and children exposed to stressful life events during the wartime period, in the *CT* of heterozygotes of the *Val16Ala-SOD2* gene polymorphism, a tendency towards an increase in the frequency of bronchial hyperreactivity was observed compared to *CC* homozygotes.

5. Analysis of the frequency distribution of allelic variants of the *Val16Ala-SOD2* polymorphism in children – residents of the RCA and children exposed to stressful life events during the wartime period determined that in the presence of bronchial hyperreactivity there was a tendency to an increase in the prevalence of the *T* allele and a decrease in the prevalence of the *C* allele.

#### Funding information

Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine.

The work was carried out within the framework of the planned NDR «Investigation of the role of genetic polymorphism of manganese superoxide dismutase, markers of oxidative and psychological stress and their interrelationships in the pathogenesis of the development of broncho-obstructive syndrome in children – residents of radioactively contaminated areas and children who were affected by stressful life events during wartime», state registration # 0124U001480, work code No. 648.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Stepanova E, Vdovenko V, Kolpakov I, Svendsen ER, Kondrashova V, McMahon D M, Litvynets O, Zygalo V, Karmaus WJJ. *Health consequences of Chernobyl disaster in children exposed to ionizing radiation and children born to exposed parents*. In: Bazyka D, Sushko V, Chumak A, Chumak V, Yanovych L, editors. *Health effects of the Chernobyl accident - thirty years aftermath*. Kyiv: DIA; 2016. P. 484-496.

- печення антитерорестичної операції. Науково-організаційні та медико соціальні аспекти : зб. наук. праць. Київ, 2016. С. 193-199.
3. Гороть І. В., Ткаченко М. М. Особливості ультраструктурної організації і метаболізму реактивних форм кисню та азоту в серцево-судинній системі за постійної дії іонізуючого випромінювання у низьких дозах. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2017. Вип. 22. С. 184-201.
  4. The impact of oxidative stress on adipose tissue energy balance / P. M. Masschelin, A. R. Cox, N. Chernis, S. M. Hartig. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 1638. doi: 10.3389/fphys.2019.01638.
  5. Синенко В. В. Генетические маркеры антиоксидантной защиты у детей, рождённых благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 12-15.
  6. Горовенко 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.
  7. Мостовой Ю. М., Слєпченко Н. С., Дмитрієв К. Д. Влияние генетических факторов на развитие та перебіг хронічного обструктивного захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2018. № 3. С. 52-58.
  8. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы / А. В. Полоников, В. П. Иванов, А. Д. Богомазов и др. *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61, Вып. 4. С. 427-439.
  9. Reduced lung function in children associated with cesium-137 body burden / E. R. Svendsen, I. E. Kolpakov, W. J. Karmaus et al. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol. 12(7). P. 1050-1070. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-432OC.
  10. 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. 531-543. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-531-542.
  11. Limon-Pacheco J., Gonsebatt M. E. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat. Res.* 2009. Vol. 674, no. 1-2. P. 137-147. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.015.
  12. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates iron accumulation in human hepatoma cells / P. Nahon, N. Charnaux, V. Friand et al. *Free. Radic. Biol. Med.* 2008. Vol. 45, no. 9. P. 1308-1317. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.011.
  13. Ritz T., Simon E., Trueba A. F. Stress-induced respiratory pattern changes in asthma. *Psychosom. Med.* 2011. Vol. 73, no. 6. P. 514-521. doi: 10.1097/PSY.0b013e318222050d.
  14. Association of superoxide dismutase 2 polymorphism Rs4880 and open-angle glaucoma in a greek patients' cohort / A. Lavaris, M. Gazouli, G. Kitsos et al. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2016. Vol. 7. P. 285. doi: 10.4172/2157-7412.1000285.
  2. Stepanova EI, Bazyka DA, Poznysh VA, et al. [Medical and psychological problems of children displaced from the ATO zone]. *Medical support of an anti-terrorist operation. Scientific-organizational and medical-social aspects*. Kyiv; 2016. P. 193-199. Ukrainian.
  3. Horot IV, Tkachenko MM. Peculiarities of the ultrastructural organization and metabolism of reactive forms of oxygen and nitrogen in the cardiovascular system under constant action of ionizing radiation in low doses. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2017. Vol. 22. P. 184-201.
  4. Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. The impact of oxidative stress on adipose tissue energy balance. *Front Physiol.* 2020;10:1638. doi: 10.3389/fphys.2019.01638.
  5. Sinenko V. V. [Genetic markers of antioxidant protection in children born through assisted reproductive technologies]. *Current issues in pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2017. No. 1. P. 12-15. Russian.
  6. Horovenko NH, Podolska SV, Chernyuk NV. [Determination of molecular genetic markers of hereditary predisposition to chronic obstructive pulmonary disease occurrence]. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2009;(4):13-16. Ukrainian.
  7. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmitriyev KD. [Influence of genetic factors on the development and course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2018; (3):52-58. Ukrainian.
  8. 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. Russian.
  9. 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): 1050-1070. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-432OC.
  10. 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.
  11. Limyn-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009;674(1-2):137-147. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.015.
  12. Nahon P, Charnaux N, Friand V, Prost-Squarcioni C, Ziol M, Liivre N, et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates iron accumulation in human hepatoma cells. *Free Radic Biol Med.* 2008 Nov 1;45(9):1308-1317. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.011.
  13. Ritz T, Simon E, Trueba AF. Stress-induced respiratory pattern changes in asthma. *Psychosom Med.* 2011;73(6):514-521. doi: 10.1097/PSY.0b013e318222050d.
  14. Lavaris A, Gazouli M, Kitsos G, Brouzas D, Moschos MM. Association of Superoxide Dismutase 2 polymorphism Rs4880 and open-angle glaucoma in a Greek patients' cohort. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2016;7:285. doi:10.4172/2157-7412.1000285.

15. Antioxidants-related superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione-S-transferase (GST), and nitric oxide synthase (NOS) gene variants analysis in an obese population: A preliminary case-control study / A. M. T Gusti, S. Y. Qusti, E. M. Alshammari. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, no. 4. P. 595. doi: 10.3390/antiox10040595.
16. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / L. Brian, J. Graham et al. *Respir. Crit. Care. Med.* 2019. Vol. 200, no. 15. P. e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
17. Речкіна О. О., Руденко С. М., Кравцова О. М. Спирометрія у дітей. Основні положення та особливості. *Астма та алергія*. 2023. № 3. С. 63-73.
18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : Медиа-сфера. 2014. 312 с
19. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity / S. A. Comhair, W. Xu, S. Ghosh et al. *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 166, no. 3. P. 663-674. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62288-2.
20. Superoxide imbalance triggered by Val16Ala-SOD2 polymorphism increases the risk of depression and self-reported psychological stress in free-living elderly people / I. E. da Cruz Jung, I. B. Manica da Cruz, F. Barbisan et al. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2020. Vol. 8, no. 2. P. 1080. doi: 10.1002/mgg3.1080.
21. Stress-induced disorders / R. G. Esin, O. R. Esin, A. R. Khakimova. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2020. Vol. 120, no. 5. P. 131-137.
22. Daily global stress is associated with nocturnal asthma awakenings in school-age children / C. C. Horner, C. Dula, L. B. Bacharier et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 138, no. 4. P. 1196-1199. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.054.
23. Wehry A. M., Beesdo-Baum K., Hennelly M. M. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015. Vol. 17, no. 7. P. 52. doi: 10.1007/s11920-015-0591-z.
24. Bloomberg G. R., Chen E. The relationship of psychologic stress with childhood asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2005. Vol. 25, no. 1. P. 83-105. doi: 10.1016/j.iac.2004.09.001.
25. Niggemann B. How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21, no. 6. P. 895-899. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01060.x.
26. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease / S. Singh, S. K. Verma, S. Kumar et al. *Scand. J. Immunol.* 2017. Vol. 85, no. 2. P. 130-137. doi: 10.1111/sji.12498.
15. Gusti AMT, Qusti SY, Alshammari EM, Toraih EA, Fawzy MS. Antioxidants-related superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione-S-transferase (GST), and nitric oxide synthase (NOS) gene variants analysis in an obese population: A preliminary case-control study. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 13;10(4):595. doi: 10.3390/antiox10040595.
16. Brian L, Graham J. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Respir. Crit. Care. Med.* 2019. Vol. 200, no. 15. P. e70-e88.
17. Rechkina OO, Rudenko SM, Kravtsova OM. [Spirometry in children. Main provisions and peculiarities]. *Asthma Allergy*. 2023. No. 3. P. 63-73. Ukrainian.
18. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA]. Moskva: Media sfera; 2014. 312 p. Russian.
19. Comhair SA, Xu W, Ghosh S, Thunnissen FB, Almasan A, Calhoun WJ, et al. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. *Am J Pathol.* 2005;166(3):663-674. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62288-2.
20. da Cruz Jung IE, da Cruz IBM, Barbisan F, Trott A, Houenou LJ, Osmarin Turra B, et al. Superoxide imbalance triggered by Val16Ala-SOD2 polymorphism increases the risk of depression and self-reported psychological stress in free-living elderly people. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(2):e1080. doi: 10.1002/mgg3.1080.
21. Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Stress-indutsirovannyye rasstroistva [Stress-induced disorders]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2020;120(5):131-137. Russian. doi: 10.17116/jnevro2020120051131.
22. Horner CC, Dula C, Bacharier LB, Garbutt JM, Gonzalez C, Deych E, et al. Daily global stress is associated with nocturnal asthma awakenings in school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(4):1196-1199.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.054.
23. Wehry AM, Beesdo-Baum K, Hennelly MM, Connolly SD, Strawn JR. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(7):52. doi: 10.1007/s11920-015-0591-z.
24. Bloomberg GR, Chen E. The relationship of psychologic stress with childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(1): 83-105. doi:10.1016/j.iac.2004.09.001.
25. Niggemann B. How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(6):895-899. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01060.x.
26. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh SK, Dixit RK. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol.* 2017;85(2):130-137. doi: 10.1111/sji.12498.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Колпаков Ігор Євгенович**, доктор медичних наук, завідувач відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спад-

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Igor Ye. Kolpakov**, MD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and

кової патології, Інституту клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-7265>

**Зигало Віктор Миколайович**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інституту клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-5887>

**Кондрашова Валентина Григорівна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, вчений секретар Інституту клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9875-7981>

**Позниш Вікторія Анатоліївна**, лікар-психолог відділення радіаційної педіатрії, Клініка ННЦРМГО, м. Київ, Україна

**Леонович Олена Семенівна**, завідувачка відділення вродженої та спадкової патології, Клініка ННЦРМГО, м. Київ, Україна

Hereditary Pathology, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-7265>

**Victor M. Zyhalo**, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-5887>

**Valentina H. Kondrashova**, MD, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Scientific Secretary of the Institute of Clinical Radiology, NSCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9875-7981>

**Victoria A. Poznysh**, Resident Psychologist, Department of Radiation Pediatrics, Clinic of NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

**Olena S. Leonovych**, Head Congenital and Hereditary Pathology Department, NRCRMHO Clinic, Kyiv, Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 03.10.2024*

*Received: 03.10.2024*