

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ С РИСКОМ  
РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ  
ГИПОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС**

Ю.Н. ДЕРКАЧ, Е.Г. КАЛАУР, Н.Ю. ДЕРКАЧ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Реферат**

Статья посвящена изучению особенностей распределения аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты фазы 1 (CYP1A1, CYP1A2) и фазы 2 (NAT2, GSTM1, GSTT1) детоксикации ксенобиотиков у детей, перенесших в периоде новорожденности перинатальную гипоксию, болеющих острыми респираторными заболеваниями более 4-6 раз в год и не склонных к частым острым респираторным заболеваниям.

**Ключевые слова:** аллельные гены, ксенобиотики, перинатальная гипоксия, биотрансформация, цитохромы, детоксикация.

В последнее время широко проводятся исследования связи полиморфизма ферментов клеточной биотрансформации и детоксикации с риском развития некоторых патологических состояний [1,3]. Благодаря работе ферментов биотрансформации и детоксикации происходит превращение токсичных для клетки продуктов в водорастворимые нетоксичные производные в две фазы. Ферменты первой фазы связывают ксенобиотики с образованием мутагенных промежуточных метаболитов (таких, как супероксид-анион-радикал и ароматические углеводороды), которые под действием ферментов второй фазы превращаются в нетоксичные продукты и выводятся из организма [2].

К ферментам биотрансформации относят цитохромы P450. Они являются ключевыми компонентами монооксигеназ и катализируют окисление множества ксенобиотиков, включая полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), полихлорированные бифенилы и другие, которые чрезвычайно стабильны и широко распространены в окружающей среде. У человека наиболее важными в метаболизме чужеродных веществ является семейство цитохромов P450-CYP1. CYP1 семейство цитохромов P450 состоит из 2 членов - CYP 1A1 и CYP 1A2. Цитохром P450 CYP 1A2 конститутивно экспрессируется в печени человека, катализирует активацию обнаруженных в сигаретном дыме канцерогенных ариламинов, активирует гетероциклические амины-промотагены, образующиеся при пиролизе пищевых белков. Для данной группы ферментов показано существование генетического полиморфизма, что фенотипически проявляется в различном уровне их активности [4,8]. С помощью секвенирования геномной ДНК были обнаружены предполагаемые полиморфизмы гена CYP1A2 во 2 и

7 экзонах, а также в 1 интроне. Причем только полиморфизм в 1 интроне оказывает действие на индуцибельность CYP1A2 [2, 9]. На основании активности в метаболизме ряда ПАУ популяция может быть разделена на два фенотипа: интенсивные метаболиты-носители мутантного аллеля А гена CYP1A2 и слабые метаболиты-носители дикого варианта С гена CYP1A2 [4].

В настоящее время также установлено, что ключевую роль во второй фазе детоксикации ксенобиотиков играют глутатион-S-трансферазы (GSTs). Эти ферменты катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, что приводит к потере токсичности и образованию гидрофильных продуктов, которые в дальнейшем могут быть метаболитизированы и выведены из клетки. GSTs обладают также некоторой пероксидазной активностью, благодаря чему играют важную роль во внутриклеточном связывании и транспорте большого числа как эндогенных, так и экзогенных соединений. У человека выделяют четыре основных класса GSTs:  $\alpha$ (GSTA),  $\mu$ (GSTM),  $\delta$ (GSTT) и  $\pi$ (GSTP).

Наиболее интересными для исследования являются белки GSTM и GSTT, так как их гены характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. У человека встречается 3 аллельных варианта гена GSTM1: GSTM1A и GSTM1B, кодирующие белки со сходной ферментативной активностью, и GSTM10, который содержит протяженную делецию и кодирует неактивный вариант фермента (так называемый нулевой аллель). Ген GSTT1, как и ген GSTM1, может содержать обширную делецию в структурной части, и у него также существует функциональ-

но неактивный нулевой аллель. В ряде исследований была показана связь между полиморфными вариантами данных ферментов и процессами канцерогенеза, риском развития бронхиальной астмы, частых острых респираторных заболеваний - особенно в том случае, когда пациенты являются гомозиготными носителями по нулевому аллелю (генотип O/O) [1, 6]. Эти ферменты также участвуют в метаболизме различных лекарственных средств, что может иметь значение для терапии при различных заболеваниях. Комплексное воздействие при конъюгации ксенобиотиков оказывает также ариламин-М-ацетилтрансфераза (NAT). Путем переноса ацетоацила с ацетилкоэнзима А на субстраты она нейтрализует более 100 лекарственных средств, определяя их токсичность и переносимость, а также осуществляет полиморфное ацетилирование ариламинов, аминоксодержащих эндо- и экзогенных субстратов (гистамин, серотонин, лейкотриены, канцерогены) [12]. Физиологические концентрации серотонина имеют особое значение в периоде интенсивно текущих процессов онтогенеза системы новорожденного ребенка, особенно, перенесшего перинатальную гипоксию. Ариламин-М-ацетилтрансфераза имеет две формы - NAT1 и NAT2. Ген NAT2 локализован в локусе 8p21.3-23.1 [12], его бимодальный полиморфизм определяется комбинацией 8 точечных мутаций, причем 5 мутаций ведут к замене аминокислот в ферменте и уменьшению ацетиляторной способности (медленный ацетиляторный фенотип) при гомозиготном расположении аллелей. Для медленных фенотипов характерны аллели \*5A, \*5B, \*5C, \*6A, \*6B, \*7B и \* 14, при этом предполагается, что аллели группы \*5 снижают синтез протеина в печени, \*6A - продуцируют нестойкий фермент [1, 11]. Медленный генотип NAT2 (NAT2\*5/\*5 и NAT2\*4/\*4) отвечает за предрасположенность к атопии и раннюю манифестацию заболевания [1], снижает интранатальную гиббернацию плода, замедляет запуск дендритного ветвления, формирование новых сетей межнейронных связей, на базе которых формируются постнатальные функциональные системы, опосредуя риск дезадаптации в периоде новорожденности и развития функциональных отклонений в деятельности нервной системы в последующие возрастные периоды [5].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состоит в изучении особенностей распределения аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты фазы 1 (CYP1A1, CYP1A2) и фазы 2 (NAT2, GSTM1, GSTT1) детоксикации ксенобиотиков у детей, перенесших в периоде новорожденности перинатальную гипоксию, болеющих острыми респираторными заболеваниями более 4-6 раз в год и не склонных к частым острым респираторным заболеваниям.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 102 ребенка (средний возраст  $3.17 \pm 1.78$  лет), которым в периоде новорожденности был установлен диагноз гипоксически-ишемического поражения ЦНС на основании данных акушерско-гинекологического анамнеза, клинического обследования детей при рождении, оценки неврологического статуса, лабораторных и инструментальных методов обследования. Сформированы две группы детей: первая – 52 ребенка (30 девочек и 22 мальчика), болеющих более 4-6 раз в год респираторными инфекциями и вторая группа 50 детей, соответствующих по возрасту и полу первой группе, не склонных к частым заболеваниям респираторного тракта. У детей 51% матерей имел соматические заболевания, 64% - гинекологические заболевания, у 83% случаев отмечалось неблагоприятное течение беременности (угроза прерывания, токсикоз, анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность и др.). Оценку по шкале Апгар при рождении 7 баллов и менее имели 94,2% детей. У всех детей имели место нарушения неврологического статуса. Синдром угнетения ЦНС в виде снижения двигательной активности, коммуникабельности, мышечной гипотонии, гипорефлексии отмечался у 49 (48%) детей. Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (беспокойство, тремор, спонтанный рефлекс Моро, повышенный мышечный тонус) выявлена у 24 (23,5%) новорожденных. У 29 (28,5%) детей имело место сочетание синдрома угнетения с элементами возбуждения.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследованы частоты полиморфных аллелей генов CYP1A1, CYP1A2, NAT2, GSTM1, GSTT1 у всех детей.

Для проведения молекулярно-генетического анализа отбирались образцы венозной крови в количестве 5 мл. Выделение ДНК проводилось стандартным методом из лимфоцитов с использованием гуанидина. Частоты различных генотипов генов были исследованы методом ПЦР. ДНК из крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [11] и растворяли в 10 мМ Трис/1 мМ ЭДТА, рН 8,0 хранили при 4°С. Для обнаружения генетического полиморфизма в 1 интроне гена [7] использовали метод исследования полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) в комбинации с ПЦР. Смесь для амплификации объемом 15 мкл включала 0,2 мМ каждого праймера, ЮмМ трис-НС1, рН 8.3, 1,25 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ KCl, 200 мМ каждого дезоксирибонуклеотида и 0,5 ед. Taq-полимеразы и 1,5 мкл геномной ДНК. Реактивы для постановки ПЦР были синтезированы в «Силекс», Москва. ПЦР проводилась при следующих температурных условиях: 3 мин - денатурации при 95°С, за которой следовали 35 циклов амплификации в режиме 95° в течение 30 сек, 62°С - 30 сек, 72°С - 1 мин. ПЦР была терминирована при 72°С в течение 10 мин, последующим охлаждением до 4°С. Ампли-

**Таблица 1.** Распределение генотипов генов GSTM1 и GSTT1 у детей 1 и 2 групп

Генотипы	1 группа		2 группа		Критерий	
	N=52	Частота, %	N=50	Частота, %	X <sup>2</sup>	P
GSTT1 (+)	41	78,8	44	88,0	1,558	<0.25
GSTT1 0/0	11	21,2	6	12,0	1,558	<0.25
GSTM1 (+)	32	61,5	38	76,0	2,488	<0.2
GSTM1 0/0	20	38,5	12	24,0	2,488	<0.2
GSTT10/0/GSTM10/0	5	9,6	1	2	2,652	<0.2
GSTT1(+)/ GSTM10/0	15	28,9	11	22	0,634	<0.5
GSTM1(+)/GSTT10/0	6	11,5	5	10	0,060	<0.9
GSTM1(+)/ GSTT1(+)	26	50	33	66	2,675	<0.2

фицированные фрагменты смешивали с 2 ед. рестриктазы AраI. Продукты рестрикции анализировали в 6% ПААГ с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией фрагментов в проходящем УФ-свете. Для статистической обработки результатов использовали стандартный метод с поправкой на непрерывность и двусторонний критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты генотипирования генов GSTM1 И GSTT1 представлены в таблице 1. Присутствие нормального аллеля (+) определялось наличием на электрофореграмме продукта амплификации размером 271 пн для гена GSTM1 и 315 пн для GSTT1. Отсутствие соответствующих фрагментов указывало на гомозиготность индивидуума по делеционному аллелю одного из генов (генотип O/O). Таким образом, гомозиготные по нормальному аллелю и гетерозиготные по делеции в генах GSTM1 и GSTT1 лица оказывались в одной группе (генотип «+»).

Из приведенных данных видно, что в первой и второй группах были обнаружены генотипы «+» и O/O для обоих анализируемых генов. При сравнении частоты гомозигот по делеции гена GSTT1 (O/O генотип) было установлено, что в обеих исследуемых выборках она практически не отличается. В то же время при анализе

гена GSTM1 наблюдалось отличие в частоте встречаемости генотипа O/O у детей первой и второй группы – в первой группе его частота оказалась выше (38.5%) по сравнению со второй (24%). Однако данные различия не являются статистически достоверными ( $X^2 = 2.488$ ,  $p < 0.2$ ). Далее был проведен анализ частоты комбинаций различных генотипов генов GSTT1 и GSTM1 в двух выборках. В результате были обнаружены все возможные сочетания генотипов:

GSFTV(+)/GSTM1(+);  
 GSTT1 (+)/GSTM1(0/0);  
 GSTT1(0/0)/GSTM1(+)  
 GSTT1(0/0)/GSTM1 (0/0) (таблица 1).

При сравнении частот комбинаций различных генотипов в группах были выявлены две тенденции: частота комбинаций генотипов GSTT1 (0/0)/GSTM1 (0/0) была значительно выше в первой группе (9.6% против 2% во второй), а комбинация генотипов GSTT1 (+)/GSTM1 (+) встречалась чаще во второй группе (66%) по сравнению с первой группой (50%). В то же время статистический анализ не выявил каких-либо достоверных различий для наблюдаемых тенденций ( $X^2 = 2.652$ ,  $p < 0.2$  - в первом случае и  $X^2 = 2.675$ ,  $p < 0.2$  - во втором случае).

Результаты анализа частот полиморфных аллелей, копирующих ферменты 1 фазы детоксикации ксенобиотиков, представлены в табл. 2. Как следует из полученных данных, частоты аллелей и генотипов для генов CYP1A1, CYP1A2 достоверно не отличаются у детей 1 и 2 групп. Частоты мутантных аллелей для цитохромов CYP1A1, CYP1A2 не превысили 10%.

Результаты анализа аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты 2 фазы детоксикации, у детей 1 и 2 групп представлены в табл. 3. Частота гомозигот по нулевому аллелю гена GSTM1 во второй группе составила 43.2%. У детей первой группы частота гомозигот гена GSTM1 O/O (56.8%) несколько превысила популяционный уровень, однако при сравнении со второй группой достоверных различий выявлено не было.

Частота гомозигот по нулевому аллелю гена GSTT1 во второй группе оказалась несколько ниже популяционной (23.3%) и составила 15%. У детей первой группы было выявлено достоверное повышение частоты гомозигот по нулевому аллелю гена GSTT1 (табл. 3). Так, частота GSTT1 O/O у детей первой группы составила 36% и достоверно отличалась от таковой во вто-

**Таблица 2.** Распределение генотипов и аллелей генов CYP1A1, CYP1A2 у детей 1 и 2 групп

Генотипы	Частота, %	
	1 группа	2 группа
CYP1A1		
N/N	93.1	89.2
N/F	6.9	10.8
N	96.5	95
F	3.5	5
CYP1A2		
N/N	82.8	94.5
N/M	14.9	5.5
MM	2.4	0
N	90.2	95.2
M	9.8	4.8

N/N, N/F, N/M, M/M, N, M- «быстрые» и «медленные» аллели гена цитохромов CYP1A1, CYP1A2 в гомо- и гетерозиготном состоянии

**Таблица 3.** Распределение генотипов и аллелей генов GSTM1, GSTT1, NAT2 у детей 1 и 2 групп

Генотипы	Частота, %	
	1 группа	2 группа
<i>GSTM1</i>		
+	43.2	56.4
O/O	56.8	43.6
<i>GSTT1</i>		
+	64	85
O/O	36	15
$f = 5.82. p < 0.05$ OR = 3.26 (1.25 - 8.49)		
<i>NAT2</i>		
N/N	14.9	15.4
N/S	32.4	38.5
S/S	52.7	46.2
N	34.5	32.1
S	65.5	67.9

N/N, N/S, S/S, N, S («быстрые» и «медленные» аллели гена N-ацеттирования в гомо- и гетерозиготном состоянии)

рой группе ( $X^2 = 5.82; p < 0.05$ ). Риск частых острых респираторных заболеваний у детей, имеющих генотип GSTT1 O/O, увеличивается в 3.26 раза ( $C1_{5\%} = 1.25-8.49$ ).

При сравнении распределения полиморфных аллелей гена NAT2 достоверных различий между исследованными группами выявлено не было (табл. 3). При этом «медленный» аллель S доминировал как у детей первой, так и второй групп (65.5% и 67.9% соответственно).

Наиболее интересные результаты получены при суммарном анализе сочетаний генотипов по генам GSTM1, GSTT1, NAT2 (табл. 3).

Среди детей первой группы индивидуумы с генотипом GSTM1 O/O, NAT2 S/S встречались почти в 3 раза чаще, чем во второй группе (33.8% и 12.8% соответственно,  $x^2 = 5.34, p < 0.05$ ). Риск частых острых респираторных заболеваний у детей с таким генотипом возрастает в 3.5 раза ( $C1_{5\%} = 1.26-9.59$ ).

Сходная ассоциация выявлена и в отношении комплекса нулевых аллелей генов GSTM1 и GSTT1 (табл. 4). Доля гомозигот по нулевым аллелям этих генов среди детей первой группы оказалась в 4 раза больше в сравнении с детьми второй группы (21.6% и 5% соответственно,  $x^2 = 5.93, p < 0.05$ ). Риск частых респираторных заболеваний при таком сочетании

генотипов увеличивается в 5.6 раза ( $C1_{5\%} = 1.4-22.62$ ).

Анализ сочетания генов GSTT1, NAT2 выявил возрастание доли функционально неполноценных генотипов почти в 20 раз у детей первой группы по сравнению с детьми второй группы (20.3 и 2.5% соответственно,  $x^2 = 6.59, p < 0.05$ ). Риск частых острых респираторных заболеваний у детей с генотипом GSTT1 O/O, NAT2 S/S повышен в 9.7 раза ( $C1_{5\%} = 1.71-54.60$ ) (табл. 4).

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено равновесное наследование гена CYP1A2, GSTM1, GSTT1 в исследуемой группе детей. По частоте встречаемости аллелей и генотипов CYP1A2, GSTM1, GSTT1 дети первой группы не отличались от детей второй группы.
2. У детей первой группы было выявлено достоверное повышение частоты гомозигот по нулевому аллелю гена GSTT1.
3. Среди детей первой группы индивидуумы с генотипом GSTM1 O/O, NAT2 S/S встречались почти в 3 раза чаще, чем во второй группе контроля (33.8 и 12.8% соответственно,  $x^2 = 5.34, p < 0.05$ ). Риск частых острых респираторных заболеваний у детей с таким генотипом возрастает в 3.5 раза.
4. Сходная ассоциация выявлена и в отношении комплекса нулевых аллелей генов GSTM1 и GSTT1. Доля гомозигот по нулевым аллелям этих генов среди детей первой группы оказалась в 4 раза больше в сравнении с детьми второй группы (21.6% и 5% соответственно,  $x^2 = 5.93, p < 0.05$ ). Риск частых респираторных заболеваний при таком сочетании генотипов увеличивается в 5.6 раза ( $C1_{5\%} = 1.4-22.62$ ).
5. Риск частых острых респираторных заболеваний у детей с генотипом GSTT1 O/O, NAT2 S/S повышен в 9.7 раза ( $C1_{5\%} = 1.71-54.60$ ).
6. В результатах проведенного исследования не установлено влияние гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы в периоде новорожденности на формирование предрасположенности к частым острым респираторным заболеваниям у детей раннего возраста.

Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях по молекулярной эпидемиологии заболеваний.

**Таблица 4.** Частоты функционально неполноценных генотипов (фазы 2 детоксикации) у детей 1 и 2 групп

Функционально неполноценный генотип	Частота генотипа, %		$X^2$	Относительный риск
	1 группа	2 группа		
GSTM1 O/O, NAT2 S/S	33.8	12.8	5.34, $p < 0.05$	3.47 ( $C1 < 1.26-9.59$ )
GSTM1 O/O, GSTT1 O/O	21.6	5	5.93, $p < 0.05$	5.63 ( $C1 < 1.4-22.62$ )
GSTTW/O, NAT2 S/S	20.3	2,5	6,59, $p < 0.05$	9.77 ( $C1 < 1.71-54.60$ )

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилин, В. А. Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме /Вавилин В.А., Макарова СИ., Ляхович В.В. //Генетика. - 2002. -Т. 38., № 4.- С. 539-545.
2. Гуляева, Л.Ф. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом карценогенезе: Аналитический обзор/ Гуляева Л.Ф, Вавилин В.А., Ляхович В.В. //ГПНТБ СО РАН, Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН-Новосибирск, 2000.-85с.
3. Попова, С.Н. Полиморфизм глутатион-8-трансфераз М1 и М2 в ряде популяций России /Попова С.Н, Сломинский П.А., Галушкин С.Н. //Генетика.-2002.-Т.38, № 2.- С. 281-284.
4. Салимова, А.З. Изучение этнотерриториальных групп по данным полиморфизма ядерного генома /Салимова А.З., Кутуев И.А., Хусаинова Р.И. ДНК//Генетика.-2005-Т.41, № 7. С.973-980.
5. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.:МЕДпресс-информ, 2003.
6. Christiansen, L. Association between CYP1A2 polymorphism and susceptibility to porphyria cutanea tarda /Christiansen L., Vugum A, Jensen A. //Hum Genet. - 2000.-Vol. 107.- P. 612-614.
7. Cristoph, S. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene tested with caffeine/ Cristoph S., Jurgen Brockmoller, Steffen Bauer.Br//J.Clin. Pharmacol.-1999.-Vol. 47.- P.445-449.
8. MacLeod, S.L. The role of recently discovered genetic polymorphism in the regulation of the human CYP1A2 gene/ MacLeod S.L., Tang Y-M, Yokoi, et al.//Proceedings of the American Association for Cancer Research. - 1998. - Vol. 39.-P.396.
9. Michiro, Ch. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-Flanking Region and intron 1 in human CYP1A2 in the Japanese population /Michiro Ch., Tsuyoshi Yokoi, Takafumi Fukui, //J. Cancer res. - 1999. - Vol. 90. - P. 899-902.
10. Sambrook, J. Molecular cloning: a laboratory manual, 2nd ed./ Sambrook J, Fritsch E., Maniatis T. //Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1989.
11. Ревазова Ю.А., Аксенова М.Г., Сидорова И.Е., Григорьева С.А. «Изучение индивидуальной чувствительности человека к действию факторов окружающей среды молекулярно-генетическими методами». Коллективная монография ГУ НИИ ЭЧиГОС им. А.Н. Сысина к 75-летию создания института «Неинвазивные методы в оценке здоровья населения» 2006 г., с.274-282.
12. Григорьева С.А., Никитина В.А., Косякова Н.В., Кириллов А.В., Аксенова М.Г., Сидорова И.Е., Ревазова Ю.А., Чеботарев А.Н., Бочков Н.П. «Частота полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков CYP1 A1, GSTM1 и GSTT1 у жителей города Москвы». Журнал «Медицинская генетика», 2007, № 3., с.38-43.

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF GENES OF BIOTRANSFORMATION ENZYMES AND XENOBIOTICS DETOXICATION WITH THE RISK OF DEVELOPMENT OF DISEASES AMONG CHILDREN WHO HAD PERINATAL HYPOXIA DAMAGE TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

**Y.N. DERKACH, E.G. KALAU, N.Y. DERKACH**

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

**Abstract**

The article is dedicated to the study of peculiarities of allocation of allelic variants of genes which code the enzymes of phase 1 (CYP1A1, CYP1A2) and phase 2 (NAT2, GSTM1, GSTT1) xenobiotics detoxication among children who under went perinatal hypoxia during neonatal period who suffer from respiratory diseases more than 4-6 times a year and who are not prone to frequent respiratory diseases.

**Key words:** allelic genes, xenobiotics, perinatal hypoxia, biotransformation, cytochromes, detoxication