

УДК: 616.12-008/009.72:575.174.015.3:616-001.26

Д. О. Білий✉, Г. В. Плєскач, О. М. Настіна, Г. В. Сидоренко, Н. В. Курсина, О. Д. Бази́ка,
О. С. Ковальов, А. А. Чумак, І. В. Абраменко

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

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДІЇ РАДІАЦІЙНИХ І НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА НОСІЙСТВА ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ *RS966221* ГЕНУ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ *4D*

Мета дослідження полягала у визначенні особливостей розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) на основі аналізу взаємодії радіаційних та нерадіаційних факторів ризику, поліморфізмів *rs966221* гену фосфодіестерази (*PDE*) *4D*.

Матеріали і методи. Обстежено 397 чоловіків з ІХС, із яких 274 – УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. та 123 неопромінені особи, вік яких складав (66 ± 10) та (69 ± 11) років відповідно. В програму дослідження входили клінічне обстеження, електрокардіографія (ЕКГ), добове моніторування ЕКГ, ЕКГ з навантажувальним тестуванням, еходопплеркардіографія, аналіз ліпідного спектру сироватки крові, полімеразна ланцюгова реакція з рестрикцією продуктів реакції, ретроспективний аналіз медичної документації. Діагноз ІХС або його підтвердження здійснювалось у відповідності зі стандартами діагностики, прийнятими в Україні. Всі УЛНА до участі в аварійних роботах не хворіли на ІХС.

Результати. Згідно з аналізом таблиць спряженості, в УЛНА і неопроміненіх осіб носійство генотипу ТТ збільшувало ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) в 2,5 раза порівняно з носіями генотипів СС та СТ. Застосування методу Каплана–Мейера показало, що половина УЛНА с генотипом ТТ захворіла на ІМ до досягнення 64 років, тоді як с іншими генотипами – до 78,7 року. В контрольній групі за умови носійства генотипу ТТ вірогідне збільшення накопиченої частки пацієнтів з ІМ починалося з 60-річного віку. В порівнянні з неопроміненіми пацієнтами УЛНА в середньому захворювали на ІХС на 9,4 року раніше. За допомогою аналізу пропорційних ризиків (регресія Кокса) було встановлено, що в УЛНА ризик розвитку ІХС був в 3,9 раза вищим, ніж у неопроміненіх осіб. Тютюнокуріння і надлишкова маса тіла мали в три рази менший, але вірогідний ризик – 1,4 і 1,3, відповідно. Носійство генотипу ТТ в порівнянні з генотипами СС та СТ гена *PDE4D* в 1,8 раза підвищувало ризик розвитку інфаркту міокарда як в УЛНА, так і в контролі.

Висновки. На ризик розвитку ІХС впливали радіаційний чинник – факт участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, а також нерадіаційні фактори – тютюнопаління та надлишкова маса тіла. На ризик розвитку ІМ в УЛНА та неопроміненіму контролі впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ гену *PDE4D*. В післяаварійному періоді в УЛНА із генотипом ТТ ІХС розвивалася на 6 років раніше, ніж у пацієнтів с генотипами СС та СТ.

Ключові слова: учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, іонізуюче випромінювання, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, поліморфізм *rs966221* гену *PDE4D*.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 204–217.

✉ Білий Давид Олександрович, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

D. Belyi✉, G. Pleskach, O. Nastina, G. Sidorenko, N. Kursina, O. Bazyka, O. Kovalev, A. Chumak, I. Abramenko

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

Features of coronary heart disease development in emergency workers of the Chernobyl accident depending on the action of radiation and non-radiation risk factors and genotypes of single nucleotide polymorphism *rs966221* of phosphodiesterase *4D* gene

Objective. This study devoted to specific features of coronary heart disease (CHD) development in emergency workers (EW) of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) based on analysis the interaction between radiation and non-radiation risk factors and single nucleotide polymorphism (SNP) *rs966221* of phosphodiesterase (*PDE*) *4D* gene.

Methods. It was examined 397 men with CHD, including 274 EW of 1986–1987 and 123 non-irradiated persons (control group) who were 66 ± 10 and 69 ± 11 years old relatively. The program studies included clinical examination, electrocardiography (ECG), ECG daily monitoring, ECG stress testing, echo-doppler-cardiography, analysis of serum lipid spectrum, polymerase chain reaction with restriction of reaction products, retrospective analysis of case histories. Diagnosis of CHD or its approval was carried out in accordance with the standards of diagnosis, accepted in Ukraine. All EW before their taking part in cleaning ChNPP territory did not suffered from CHD.

Results. According to the analysis of contingency tables, carriers of the TT genotype of *rs966221* increased the risk of myocardial infarction (MI) in 2.538 times compared with carriers of genotypes CC and CT. The use of Kaplan-Meier method showed that a half of EW with the TT genotype developed MI before 64 years old, while with the other genotypes up to 78.7 years old. In the control group statistically significant increase of cumulative proportion of patients with MI, carriers of the TT genotype, began from 60 years old. Compared to the non-irradiated patients EW fell ill with CHD on 9.4 years earlier. Using proportional hazards analysis (Cox regression), it was found that EW had 3.9 times higher risk of CHD than in non-irradiated individuals. Smoking and overweight brought three times less but significant risk – 1.37 and 1.33 respectively. The TT genotype unlike genotypes CC and CT gene *PDE4D* increased risk of MI in 1.757 times more both in EW and control group.

Conclusions. The risk of CHD development was determined by radiation factor, such as the involvement in the emergency works of the accident consequences, as well as non-radiation factors, namely smoking and overweight. Only one factor, the TT genotype of *rs966221 PDE4D* gene, determined the risk of MI occurrence in EW and non-irradiated controls. In the post-emergency period, CHD developed 6 years earlier in EW with the TT genotype than in patients with genotypes CC and CT.

Key words: emergency workers of the accident at the Chernobyl nuclear power plant, ionizing radiation, coronary heart disease, myocardial infarction, SNP *rs966221* of phosphodiesterase *4D* gene.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:204–217.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання, серед яких провідну роль відіграє ішемічна хвороба серця (ІХС), мають високу поширеність і є однією з основних причин смертності населення України, включаючи осіб, які брали участь в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) [1–4]. Хоча в сучасній кардіології іонізуюче випромінювання (ІВ) не розглядається в якості доведеного фактору ризику ІХС, епідеміологічні дослідження виявили наявність достовірних відносних ризиків смерті від ІХС у постраждалих в результаті атомного бомбарду-

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases, including coronary heart disease (CHD) playing the leading role, have a high prevalence and are a major cause of Ukrainian population mortality, including those who took part in emergency works after the accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) [1–4]. Although modern cardiology is not considered ionizing radiation (IR) as a proven risk factor for CHD, epidemiological studies have revealed the significant relative risk of death from CHD in the victims of the atomic bombing of

вання Хіросіми і Нагасакі та учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС [4–6].

Очевидно, що дію ІВ на серцево-судинну систему не можна розглядати ізольовано від впливу інших нерадіаційних чинників, тим більше, що ІХС вважається захворюванням, розвиток якого обумовлюють зовнішні впливи, спосіб життя та внутрішні фактори. До останніх відноситься генетична схильність, яка визначається поліморфними варіантами багатьох генів, що беруть участь у метаболізмі міокарду та клітин судинної стінки. Останнім часом все більший інтерес дослідників привертає поліморфізм SNP83 гена фосфодіестерази 4D (*PDE4D*), яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та визначає життєдіяльність кардіоміоцитів [7].

Встановлена кореляція між наявністю поліморфізмів *PDE4D* та розвитком ішемічного інсульту [8, 9], однак кількість досліджень, в яких проводилось вивчення асоціативних зв'язків з ризиком розвитку інфаркту міокарда (ІМ), незначна [10, 11]. Крім того, не досліджувались фенотипові прояви поліморфізмів *PDE4D* в умовах впливу на людину ІВ. Тому метою даної роботи було визначити особливості розвитку ІХС в УЛНА на ЧАЕС на основі аналізу взаємодії радіаційних та нерадіаційних факторів ризику, поліморфізмів *rs966221* гену *PDE4D*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За період з 2013 по 2015 рр. обстежено 397 чоловіків, хворих на ІХС, з яких 274 – УЛНА 1986–1987 рр., 123 – особи, які не зазнали впливу ІВ (контрольна група – КГ). Окремо в програму дослідження включили 47 УЛНА, у яких не було ознак серцево-судинної патології. Встановлення діагнозу ІХС або його підтвердження-відхилення (у тому разі, якщо ІХС було діагностовано раніше в інших медичних закладах країни) здійснювали у відповідності зі стандартами діагностики, прийнятими в Україні [12], на основі клінічного обстеження, електрокардіографії (ЕКГ), добового моніторингу ЕКГ, ЕКГ з навантажувальним тестуванням, еходоплеркардіографії, аналізу ліпідного спектру сироватки крові та ретроспективного аналізу медичної документації. Клінічна характеристика обстежених з ІХС наведена в таблиці 1.

УЛНА і хворі КГ вірогідно не розрізнялися за більшістю показників: віком, супутньою ГХ та ГПМК в анамнезі, СН різного ступеня тяжкості, наявністю кардіохірургічних втручань. Однак, у КГ була вірогідно більша частка пацієнтів з перенесеним гострим ІМ, тоді як в УЛНА частіше зустрічався ЦД

Hiroshima and Nagasaki and the emergency workers (EW) of the accident at ChNPP [4–6].

Obviously, the effect of IR on the cardiovascular system cannot be considered separately from the effects of other non-radiation factors, the more that CHD is considered a disease whose development causing external influences, lifestyle and external factors. The latter include genetic predisposition, which determined by polymorphic variants of many genes involved in the metabolism of myocardial cells and vascular wall. Recently, single nuclear polymorphism (SNP) rs966221 (SNP83) of phosphodiesterase 4D (*PDE4D*) gene began to acquire more and more interest, because *PDE4D* is involved in intracellular signaling and determines the livelihoods of cardiomyocytes [7].

The correlation between the presence of *PDE4D* polymorphisms and the development of ischemic stroke was revealed [8, 9], but the number of studies that conducted the same associative links with risk of myocardial infarction (MI) is small [10, 11]. In addition, a phenotypic manifestation of rs966221 genotypes in terms of human exposure to IR was not investigated. The purpose of this study was to determine the features of CHD in the EW based on analysis of the interaction between radiation and non-radiation risk factors and *rs966221* of *PDE4D* gene.

MATERIALS AND METHODS

During the period from 2013 to 2015 it was examined 397 men with CHD, including 274 EW of 1986–1987 and 123 persons who have not been exposed to IR (control group – CG). Separately, a research program included 47 EW who had no symptoms of cardiovascular diseases. Diagnosis of CHD or its approval or rejection (in the case if CHD were diagnosed before in other medical institutions of the country) was carried out in accordance with the standards of diagnosis accepted in Ukraine [12] on the basis of clinical examination, electrocardiography (ECG), daily ECG monitoring, ECG stress testing, echo-doppler-cardiography, analysis of lipid spectrum in blood serum and retrospective analysis of medical records. Clinical characteristics of the patients with CHD are presented in Table 1.

EW and CG patients did not differ significantly on most indicators: age, concomitant EH and stroke, FH of varying severity, presence of cardiac surgery. However, the CG had significantly greater proportion of patients with history of acute MI, while the EW had more common DM of the sec-

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених з ІХС, абс. (%)

Table 1

Clinical characteristics of the patients with CHD, abs. (%)

Показники / indexes	УЛНА / EW (n = 274)	КГ / CG (n = 123)	p
Середній вік, роки (M ± SD) на момент обстеження Mean age, years (M±SD) at the moment of examination	66,1 ± 9,5	68,9 ± 11,2	> 0,05
Супутня гіпертонічна хвороба (ГХ) Concomitant essential hypertension (EH)	251 (91,6)	106 (86,2)	> 0,05
Серцева недостатність Heart failure	(CH)1	131 (47,8)	> 0,05
	(HF)2A	68 (24,8)	> 0,05
	2Б	8 (2,9)	> 0,05
Перенесений ІМ MI in anamnesis	90 (32,8)	66 (53,7)	< 0,001
Стентування коронарних артерій Coronary artery stenting	13 (4,7)	14 (5,1)	> 0,05
Аорто-коронарне шунтування Coronary artery bypass grafting	5 (4,1)	9 (7,3)	> 0,05
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі Stroke	35 (12,8)	9 (7,3)	> 0,05
Супутній цукровий діабет (ЦД) тип 2 Concomitant diabetes mellitus (DM) type 2	75 (27,4)	16 (13,0)	< 0,001

другого типу. Доза зовнішнього опромінення була визначена тільки в 104 УЛНА і складала (22,1 ± 27,3) сГр. Середній вік УЛНА без ознак серцево-судинної патології був (56,9 ± 8,4) років, тобто особи контрольної групи були вірогідно молодшими за хворих на ІХС УЛНА (p < 0,001).

Для проведення молекулярно-генетичних досліджень зразки периферичної крові збирали у пробірки з антикоагулянтом. ДНК отримували за допомогою наборів QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія) згідно з інструкцією виробника. Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) щодо виявлення *SNP83 (rs966221)* гена *PDE4D* (Т > С) проводили за D. Saleheen та співавторами [13] на термоциклері 2720 Thermal cycler («Applied Biosystems», США). Продукти реакції візуалізували у 5 % агарозному гелі з пропідієм йодидом, після чого проводили рестрикцію рестриктазою *TaiI* («Fermentas», Латвія; сайт рестрикції ACGT) за температури 65 °С протягом 30 хв. Поліморфні варіанти гена визначали шляхом повторного електрофорезу: за наявності алеля Т рестрикція продукту реакції не відбувалася (продукт 492 пари основ (п.о.)), за наявності поліморфного алеля С — виявляли 2 фрагменти (204 п.о. та 288 п.о.) (рис. 1).

Статистична обробка всіх результатів досліджень проведена за допомогою комп'ютерної програми SPSS 19 (ознайомлювальна тріал-версія). Використовувались методи описової статистики, аналіз таблиць спряженості, порівняння середніх (t-критерій, одно-

ond type. The dose of irradiation was defined only in 104 EW and was 22.1±27.3 cGy. The average age of EW without evidence of cardiovascular disease was 56.9±8.4 years, so that persons were significantly younger than EW with CHD (p < 0.001).

For the molecular genetic studies, samples of peripheral blood were collected in tubes with anticoagulant. DNA was obtained using kits QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, UK) according to manufacturer's instructions. Polymerase chain reaction (PCR) to detect *SNP83 (rs966221)* *PDE4D* gene (T > C) was carried out by D. Saleheen et al. [13] on 2720 Thermal cycler («Applied Biosystems», United States). The reaction products were visualized in 5% agarose gel with propidium iodide and then used restriction by restrictase *TaiI* («Fermentas», Latvia; restriction site ACGT) with 65 °C temperature for 30 minutes. Polymorphic variants of the gene were determined by repeated electrophoresis: if the T allele took place product restriction reaction not occurred (a product of 492 base pairs (bp)), in the presence of polymorphic alleles C two fragments were revealed (204 bp and 288 bp) (Fig. 1).

Statistical analysis was carried out by a computer program SPSS 19 (trial version). There were used methods of descriptive statistics, analysis of contingency tables, comparison of average (t-test, one-way ANOVA), correlation

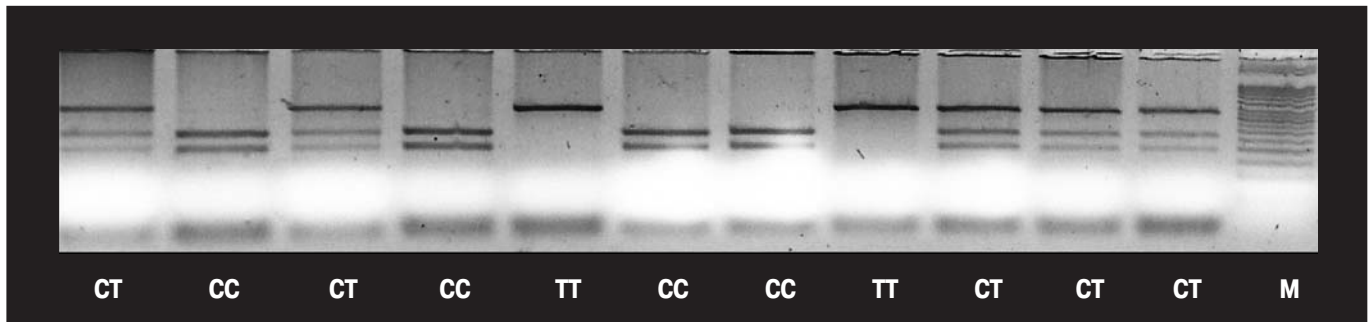


Рисунок 1. Результати визначення поліморфізму *rs966221* гена *PDE4D* методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією отриманих продуктів рестриктазою *TaiI*. М – маркери молекулярної маси.

Figure 1. The results of polymorphism *rs966221* of gene *PDE4D* determination by PCR with subsequent restriction of products by restrictase *TaiI*. M - molecular weight markers.

факторний дисперсійний аналіз), кореляційний та регресійний аналіз, аналіз виживання (таблиці виживання, метод Каплан–Майєра, регресія Кокса).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення генотипу *PDE4D* було здійснено у 206 УЛНА, включаючи осіб без кардіальної патології. Розподіл генотипів був наступним: CC – 74 особи (35,9 %), CT – 92 особи (44,7 %), TT – 40 осіб (19,4 %). Частота поліморфного алеля С склала 0,58, а доміантного алеля, відповідно, 0,42. Розподіл підпорядковувався закону Харді–Вайнберга, оскільки показник χ^2 дорівнював 1,38 і не перевищував граничну межу 3,85. Це свідчить про відсутність спеціального відбору пацієнтів за генотипами даного гену.

В КГ розподіл генотипів не відрізнявся суттєво від основної групи: CC генотип – 42 осіб (42 %), CT генотип – 40 осіб (40 %), TT генотип – 18 осіб (18 %). Частота поліморфного алеля С склала 0,62, доміантного алеля – 0,38.

Серед хворих на ІХС УЛНА і пацієнтів групи контролю частка осіб з генотипом TT була вірогідно менше ($p < 0,001$), ніж з CC і CT (рис. 2). Така ж закономірність була характерна для хворих на ІХС, але без ІМ в анамнезі. Порівняння цієї підгрупи з даними у пацієнтів, які перенесли в минулому ІМ, показало, що в КГ відносно число осіб з генотипом TT зростало ($p < 0,05$), а з генотипами CC і CT знижувалося ($p > 0,05$). Серед УЛНА було вірогідно більше пацієнтів з генотипами CC і TT, але менше з генотипом CT. В УЛНА без кардіальної патології генотип TT зустрічався рідше, ніж у пацієнтів з ІХС.

Аналіз таблиць спряженості виявив взаємозв'язок носійства генотипу TT з перенесеним ІМ порівняно з носіями двох інших генотипів: χ^2 Пірсона = 10,227, $p = 0,001$ при відсутності клітинок з очікуваним зна-

and regression analysis, survival analysis (survival table, the method of Kaplan-Meier, Cox regression).

RESULTS

Determination of genotype of *rs966221* was conducted in 206 EW, including people without cardiac diseases. The distribution of genotypes was as follows: CC – 74 persons (35.9%), CT – 92 persons (44.7%), TT – 40 persons (19.4%). The frequency of C allele was 0.58 and the frequency of T allele was 0.42. The distribution of genotypes were in Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2 = 1.38$). This shows the lack of a special selection of patients for this gene genotypes.

In the control group genotype distribution did not differ significantly from the main group: CC – 42 persons (42%), CT – 40 (40%), TT - 18 persons (18%). The frequency of C allele was 0.62 and the frequency of T allele was 0.38.

Among EW with CHD and the control group patients the proportion of persons with the TT genotype was significantly less ($p < 0.001$) than with CC and CT (Fig. 2). The same pattern was typical for patients with CHD but without history of MI. Comparison of this subgroup data with patients who had a previous MI, showed that in the CG relative number of people with genotype TT was higher ($p < 0.05$), but with genotypes CC and CT was less ($p > 0.05$). Among EW there were significantly more patients with CC and TT genotypes, but less than with CT genotype. In EW without cardiac pathology TT genotype met less frequently than in CHD patients.

The analysis of contingency tables revealed the relationship between TT genotype carriers and history of MI compared with carriers of the other two genotypes: $\chi^2 = 10.227$, $p = 0.001$ (in the absence

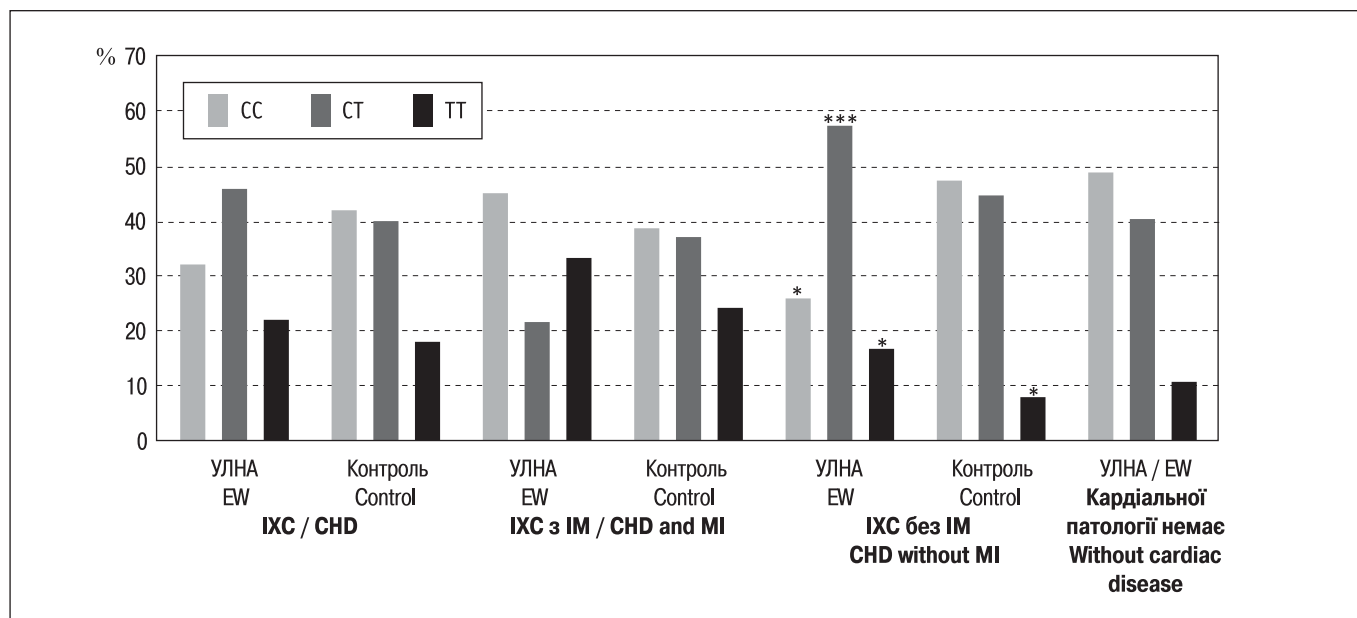


Рисунок 2. Розподіл генотипів rs966221 гена *PDE4D* у обстежених осіб залежно від наявності кардіальної патології (* – $p < 0,05$ та *** – $p < 0,001$ при порівнянні генотипів з аналогічним показником у пацієнтів з ІМ в анамнезі)

Figure 2. The distribution of genotypes *PDE4D* in the examined persons depending on the presence of cardiac disease (* – $p < 0.05$ and *** – $p < 0.001$ when compared to the same genotypes in patients with a history of MI)

ченням менше 5. Носійство генотипу ТТ збільшувало ризик розвитку ІМ (співвідношення шансів – СШ дорівнювало 2,538; 95 % довірчий інтервал – ДІ: 1,419–4,539).

Аналіз наявності того ж зв'язку окремо в УЛНА і групі неопромінених осіб показав, що у перших χ^2 Пірсона = 8,389 при $p = 0,004$ (із застосуванням точного критерію Фішера $p = 0,007$), а СШ було 2,870 (95 % ДІ: 1,381–5,963), тоді як в інших – $\chi^2 = 4,240$ при $p = 0,039$ (з критерієм Фішера $p = 0,059$), з СШ = 3,723 (95 % ДІ: 1,0–13,863). Таким чином, можна припускати, що існує більш тісний і достовірний статистичний зв'язок носійства генотипу ТТ з розвитком ІМ в УЛНА, порівняно з даними пацієнтів, які не зазнали впливу ІВ.

Аналіз виживаності за методом Каплана–Мейера, де в якості часової шкали використовувався вік пацієнта на момент здійснення події, тобто появи у нього перших клінічних ознак ІХС, показав, що основні статистичні параметри, які характеризують криві виживаності, вірогідно не відрізнялись у осіб з генотипами СС і СТ, але мали суттєві кількісні розбіжності з генотипом ТТ. Враховуючи цей факт, в подальшому аналізі генотип ТТ порівнювали з носійством відразу двох генотипів – СС і СТ.

При вивченні динаміки накопиченої частки пацієнтів з ІХС було виявлено, що це захворювання

of cells with expected value of less than 5). The presence of TT genotype increased the risk of MI (odds ratio – OR = 2.538; 95% confidence interval – CI: 1.419-4.539).

Analysis of presence the same relation in EW and non-irradiated patients showed that in EW $\chi^2 = 8.389$ ($p = 0.004$ by Pearson test; $p = 0.007$ by Fisher's exact test), and the OR was 2.870 (95% CI: 1.381-5.963), while in non-irradiated patients $\chi^2 = 4.240$ ($p = 0.039$ by Pearson test; $p = 0.059$ by Fisher criterion), with OR = 3.723 (95% CI: 1.0–13.863). Thus, we can assume a closed and reliable statistical relationship between the TT genotype and MI occurrence in EW compared with the patients who were not exposed to IR.

Analysis of survival by Kaplan-Meier method, where the patient's age at the time of CHD appearance first clinical signs was used as the time scale, showed that the basic statistical parameters that characterize the survival curves did not differ significantly in patients with genotype CC and CT, but had significant quantitative differences in carriers of the TT genotype. Given this fact, in further analysis the TT genotype compared with carriers of two genotypes – CC and CT.

Studying the dynamics of accumulated proportion of patients with CHD it was found that the

в УЛНА з генотипом ТТ розвивалося в більш молодому віці: медіана виживання (коли занедужало 50 % складу групи) склала ($56,3 \pm 3,0$) року (95 % ДІ: 50,4–62,2), а при генотипах СС і СТ – ($58 \pm 0,9$) років (95 % ДІ: 56,2–59,8), однак лог-ранговий тест не виявив статистичної значущості відмінностей: $\chi^2=0,288$ при $p = 0,591$ (рис. 3, А).

У неопромінених пацієнтів криві виживання перетиналися в точці, яка припадала на вік 67–68 років (рис. 3, Б). Даний факт свідчив про те, що до цього віку накопичення частки захворілих на ІХС відбувалося швидше у носіїв генотипів СС і СТ, а після – у осіб з генотипом ТТ. Медіани виживання практично не відрізнялися залежно від генотипу: ТТ – ($67,2 \pm 1,2$) років, СС і СТ – ($67,8 \pm 1,9$) років, лог-ранговий тест: $\chi^2=0,747$ при $p = 0,387$.

Аналогічний аналіз, проведений відносно випадків розвитку гострого ІМ, показав, що медіана виживання в УЛНА складала ($64 \pm 4,5$ років, 95 % ДІ: 65,6–72,4) при носійстві генотипу ТТ і ($78,7 \pm 4,5$ років, 95 % ДІ: 69,9–87,6) у пацієнтів з генотипами СС або СТ (лог-ранговий тест: $\chi^2=8,768$; $p = 0,003$), тобто ІМ у перших розвивався в середньому на 14,7 року раніше. Починаючи з перших випадків захворювання на гострий ІМ (генотип ТТ – 34,1 і СТ – 36,7 року), криві накопиченої частки захворілих на ІМ мали істотну розбіжність до 73-го року на шкалі часу. До цього віку число захворілих носіїв генотипу ТТ складало 58,6 % проти 36 % при генотипі СС та СТ. В подальшому останні «наздоганяли» перших за числом захворілих.

disease in EW with the TT genotype developed at a younger age: median age (when 50% of the group fell in ill) was 56.3 ± 3.0 years (95% CI: 50.4–62.2), while under genotypes CC and CT – 58 ± 0.9 years (95% CI: 56.2–59.8), but the log-rank test revealed no statistically significant differences: $\chi^2 = 0.288$ with $p = 0.591$ (Fig. 3 A).

In non-irradiated patients survival curves intersect at a point which corresponded to age 67–68 years at X axis (Fig. 3, B). This fact testified that before this age accumulation of patients with CHD proceeded more quickly in carriers of genotypes CC and CT, but after this point in patients with genotype TT. Median survival almost did not differ according to genotype: TT – 67.2 ± 1.2 years, CC and CT – 67.8 ± 1.9 years, the log-rank test: $\chi^2 = 0.747$, $p = 0.387$.

A similar analysis, conducted regarding cases of MI, showed that the median survival in EW was 64 ± 4.5 years (95% CI: 65.6–72.4) in TT genotype carriers and 78.7 ± 4.5 years (95% CI: 69.9–87.6) in patients with genotypes CC or CT (log-rank test: $\chi^2 = 8.768$, $p = 0.003$), that is the carriers of TT genotype developed MI by an average of 14.7 years earlier. Since the first cases of MI (for genotype TT it was 34.1 and CC+CT 36.7 years), the cumulative survival curves had a significant difference to 73 year on timeline. By this age, the number of TT genotype carriers, who developed MI, accounted for 58.6% against 36% for genotype CC and CT. During subsequent years, the genotype CC+CT carriers gradually became equal to the genotype NN carriers by the number of CHD cases.

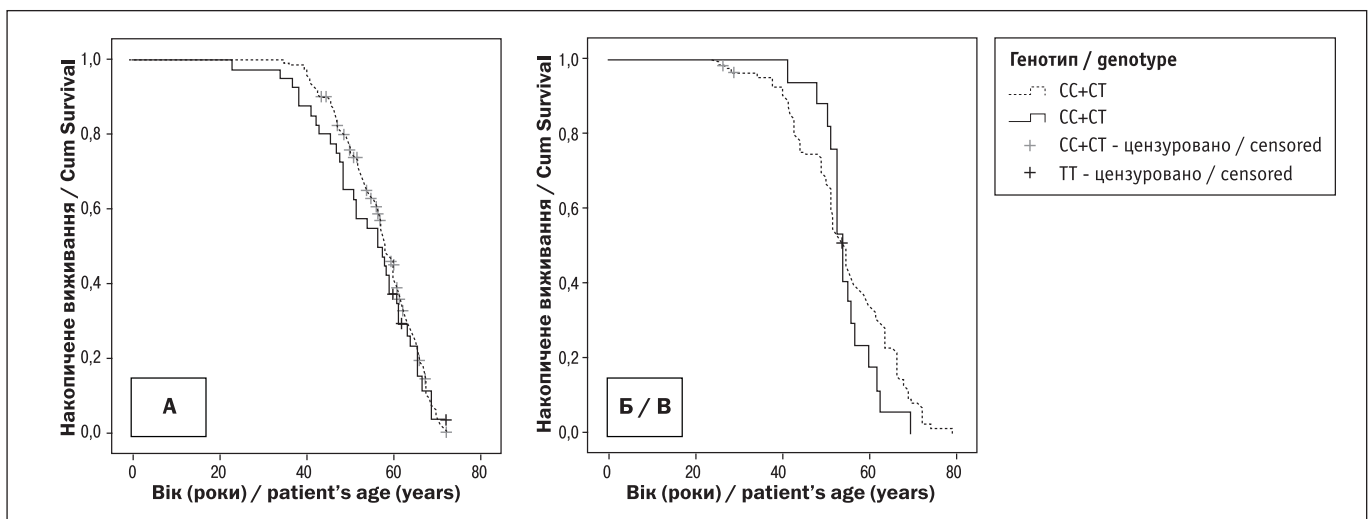


Рисунок 3. Динаміка накопиченої частки в УЛНА (А) та у неопромінених осіб (Б), яка залишалась без ознак захворювання на ІХС у процесі старіння

Figure 3. Dynamics of cumulative survival in EW (A) and non-irradiated persons (B), which remained without CHD during aging

В КГ динаміка кривих виживання хворих на ІМ, в цілому, нагадувала таку при ІХС (рис 4, Б). Медіана виживання для носіїв генотипу ТТ і СС + СТ складала відповідно ($69 \pm 1,7$) і (71 ± 3) років (95 % ДІ, відповідно, 65,6–72,4 і 65,1–76,9 років) при невірогідності відмінностей за лог-ранговим тестом. Однак, той же аналіз, проведений у осіб старше 60 років, дозволив виявити вірогідні розбіжності накопиченої частки хворих з ІМ у носіїв генотипу ТТ в порівнянні з носіями інших генотипів: медіана виживання дорівнювала (69 ± 2) та ($76,7 \pm 3$) років, відповідно ($\chi^2 = 4,318$; $p = 0,038$). Аналіз таблиць спряженості показав статистично значущий зв'язок носійства генотипу ТТ з ризиком ІМ після 60 років (χ^2 Пірсона = 4,806, $p = 0,028$, СШ = 4,133 при 95 % ДІ: 1,085–15,711).

Враховуючи те, що до участі в аварійних роботах на ЧАЕС всі обстежені не мали ознак хвороб системи кровообігу, доцільно було провести аналіз таблиць виживання, де в якості часової шкали використано час після аварії на ЧАЕС. Лог-ранговий тест показав (рис. 5) наявність статистично значущих відмінностей між динамікою накопиченої частки УЛНА з генотипом ТТ і генотипами СС + СТ хворих на ІХС ($\chi^2 = 4,353$ і $p = 0,037$), включаючи тих, хто мав ІМ в анамнезі ($\chi^2 = 10,728$ і $p = 0,001$).

Медіана виживання на ІХС, склала ($20,7 \pm 1,3$) років після опромінення для носіїв генотипів СС і СТ та ($14,7 \pm 3,2$) років для генотипу ТТ. Через 25 після-аварійних років ІМ перенесли 16,4 % УЛНА з генотипом СС і СТ та 40,2 % з генотипом ТТ.

In CG the dynamics of survival curves for MI in general looked like this in CHD (Fig. 4, B). Median survival for carriers of genotype TT and CC + CT was respectively 69 ± 1.7 (95% CI: 65.6-72.4) and 71 ± 3 (95% CI: 65.1-76.9) years at insignificant differences by log-rank test. However, the same analysis conducted in patients older than 60 years, revealed the statistically significant differences in cumulative proportion of patients with MI in TT genotype carriers compared to carriers of other genotypes. Median age was 69 ± 2 and 76.7 ± 3 years respectively ($\chi^2 = 4.318$, $p = 0.038$). The analysis of contingency tables showed a statistically significant association of the TT genotype with the risk of MI after 60 years ($\chi^2 = 4.806$, $p = 0.028$, OR = 4.133, 95% CI: 1.085–15.711).

Taking in account that everyone examined EW had no evidence of cardiovascular diseases it makes sense to analyze the survival tables, where the timeline used years pasted after the Chernobyl accident. The log-rank test showed (Fig. 5) presence of statistically significant differences between the dynamics of cumulated curves in EW with the TT genotype and genotype CC + CT who developed CHD ($\chi^2 = 4.353$, $p = 0.037$), including those with MI history ($\chi^2 = 10.728$, $p = 0.001$).

Median age for CHD was 20.7 ± 1.3 years in carriers of genotypes CC and CT and 14.7 ± 3.2 years in carriers of the TT genotype. After 25 post-accidental years MI was found in 16.4% EW with genotypes CC and CT and 40.2% with the TT genotype.

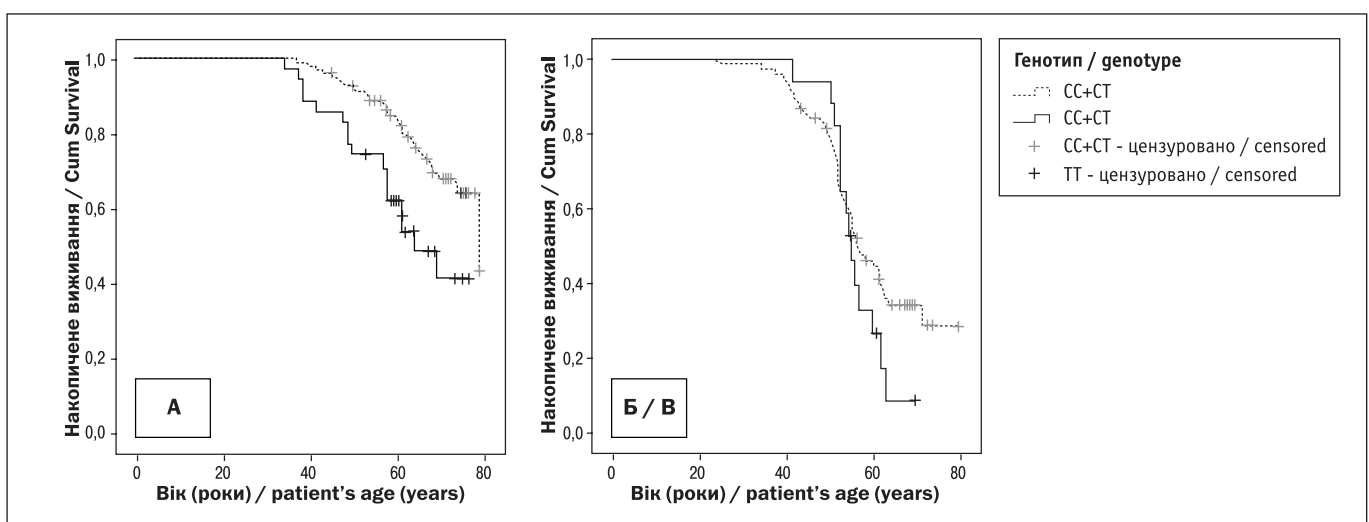


Рисунок 4. Динаміка накопиченої частки УЛНА (А) та неопромінених осіб (Б), які не захворіли на ІМ в процесі старіння

Figure 4. Dynamics of cumulative survival of EW (A) and non-irradiated persons (B), who remained without MI development during aging

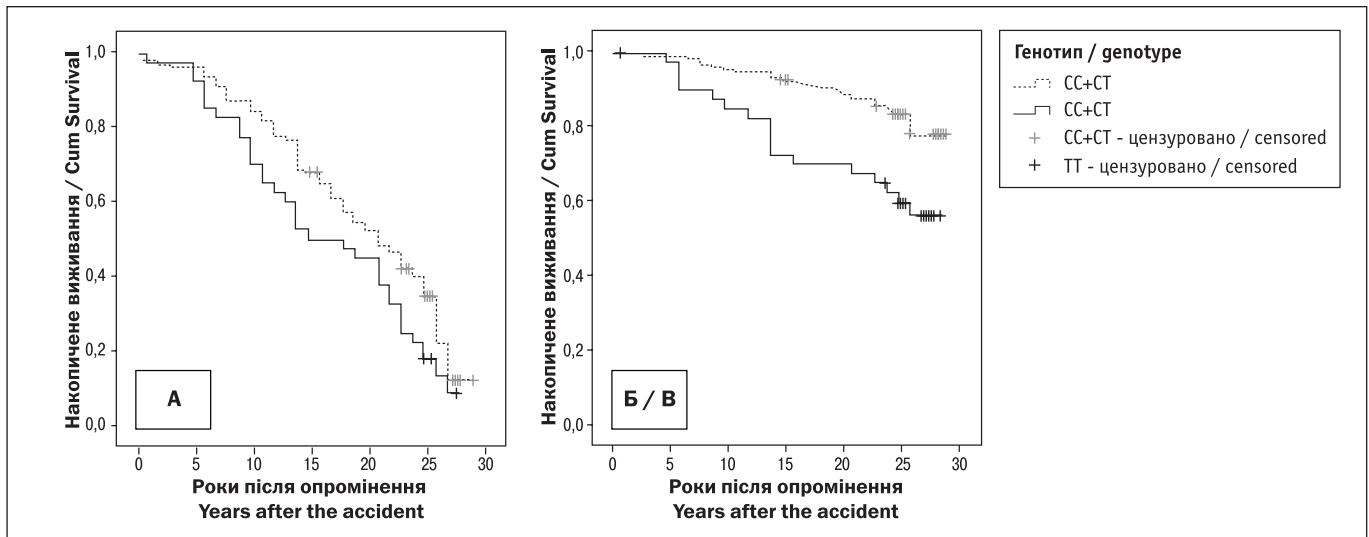


Рисунок 5. Динаміка накопиченої частки УЛНА, які залишалися без ознак захворювання на ІХС (А) та ІМ (Б), в післяаварійному періоді

Figure 5. Dynamics of cumulative survival of EW, who remained without CHD (A) MI (B) development during post-accidental period

Для оцінки впливу різних негативних чинників на розвиток ІХС та ІМ використовували модель пропорційних ризиків – регресію Кокса з методом оцінки регресії «покроковий вперед». Медіана виживання при ІХС складала 57,8 року в УЛНА і 67,2 року в КГ. Це означало, що половина пацієнтів кожної з груп захворіла на ІХС, будучи молодшими наведеного віку. Як показав лог-ранговий тест, захворювання в УЛНА розвивалося у вірогідно більш молодому віці, ніж у неопромінених осіб ($\chi^2 = 56,766$; $p = 0$). Коли УЛНА досягали віку 67 років, частка пацієнтів з ІХС серед них складала 86 %. Таким чином, отримані дані дозволяли у статистичних розрахунках використовувати факт радіаційної дії на людину як чинник, що впливає на розвиток ІХС.

В якості інших факторів ризику аналізували артеріальну гіпертензію та ЦД, які передували розвитку ІХС, тютюнокуріння, надлишкову масу тіла (НМТ), гіперхолестеринемію, вік пацієнта та поліморфізми rs966221 гену *PDE4D*.

Метод регресії Кокса відібрав три показника, що вірогідно впливали на розвиток ІХС (табл. 2): факт участі в ліквідації наслідків аварії, тютюнокуріння і НМТ. В УЛНА ризик занедужати на ІХС був в 3,9 раза вищим, ніж у неопромінених осіб. У осіб, які палять, ризик захворіти на ІХС був вищим в 1,4 раза, а підвищення індексу маси тіла на 1 одиницю збільшує цей ризик на 32,9 %.

На розвиток ІМ в УЛНА та неопромінених осіб впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ ($p = 0,011$), яке в порівнянні з генотипами СС та СТ, підвищувало ризик ІМ в 1,8 раза (95 % ДІ: 1,1–2,7).

To assess the impact of various negative factors on CHD and MI development was used the proportional hazards model – the Cox regression with regression estimation method as «step forward». Median survival for CHD was 57.8 in EW and 67.2 in CG. This meant that a half of the patients in each group became ill with CHD, being under the above age. As the log-rank test showed the disease in EW developed in significantly younger age than in non-irradiated individuals ($\chi^2 = 56.766$; $p = 0$). When EW reached the age of 67 years, the proportion of patients with CHD among them was 86%. Thus, in statistical calculations this data allows to use the fact of radiation exposure as an indicator that affects the development of CHD.

Other risk factors as hypertension and diabetes, which preceded the development of CHD, smoking, overweight, hypercholesterolemia, age of the patient and rs966221 gene *PDE4D* were also analyzed.

Cox regression method took three parameters that significantly influenced the development of CHD (Tabl. 2): the involvement in aftermath, body mass index and smoking. In EW risk to be sick with CHD was 3.9 times higher vs. non-irradiated individuals. In smokers, the CHD risk was in 1.373 times higher vs. non-smokers, and the increase of body mass index by one unit elevates this risk on 32.9%.

The development of MI in EW and non-irradiated individuals depended on the only factor – the TT genotype of rs966221 ($p = 0.011$), which increased risk of MI in 1.757 times (95% CI: 1.141–2.707) in comparison with genotypes CC and CT.

Таблиця 2

Вплив різних факторів ризику на розвиток ІХС в УЛНА та у групі контролю

Table 2

Effect of different risk factors on the developing of CHD in EW and control group

Фактори впливу Factor of influence	Коефіцієнт регресії Coefficient of regression	Помилка коефіцієнта регресії Coefficient of regression error	p	СШ OR	95 % ДІ / 95% CI	
					нижня lower bound	верхня upper bound
Участь в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС The involvement in aftermath	1,365	0,17	0	3,917	2,805	5,471
Тютюнокуріння Smoking	0,317	0,137	0,021	1,373	1,049	1,798
НМТ Body mass index	0,284	0,079	0	1,329	1,138	1,551

ОБГОВОРЕННЯ

Багаторічні дослідження показали, що захворювання серцево-судинної системи відносяться до найбільш розповсюджених у структурі непухлинної патології УЛНА на ЧАЕС [2, 14]. Встановлено підвищення частоти ІМ та інсультів серед УЛНА, які знаходяться на обліку в Державному реєстрі України [15]. Підвищення частоти ІМ та смертності від нього виявлено не тільки в УЛНА на ЧАЕС, але й у когорті чоловіків, працівників підприємства атомної енергетики «Маяк», з накопиченою дозою опромінення вище 1 Гр [16, 17].

Ці дані свідчать про те, що ІВ безперечно впливає на розвиток захворювань системи кровообігу, однак, біологічні механізми цього впливу дотепер залишаються нерозкритими [5]. Існують дослідження [18], в яких виникнення патології серцево-судинної системи пояснюється сукупним впливом факторів ризику (ФР) радіаційної і нерадіаційної природи, причому відносний ризик останніх коливається від 1,2 до 6,15, а внесок ІВ починається з діапазону доз 0,25–1 Гр. Інші автори вплив ІВ при радіаційних аваріях не розглядали як ізольований ФР, оскільки на людей, які знаходяться в зоні підвищеної радіації, впливають різні хімічні речовини, в тому числі ті, що містять важкі метали, а також стрес, ультрафіолетове випромінювання, гіпертермія та інші шкідливі фактори [19]. Тому, аналізуючи зміни стану здоров'я в УЛНА на ЧАЕС, слід оцінювати негативні ефекти не тільки залежно від дози зовнішнього опромінення, але й від самого факту участі в ліквідації наслідків аварії зі всім різноманіттям ефектів вищезгаданих шкідливих факторів.

Серед нерадіаційних ФР генетична схильність до ІХС є одним із найбільш важливих та найменш вивчених чинників. В окремих дослідженнях було пока-

DISCUSSION

Multiple of researches have shown that diseases of cardiovascular system are the most common in the structure of non-tumor pathology among EW of ChNPP [2, 14]. It was revealed the increasing frequency of MI and stroke in EW who had been included in the State Register of Ukraine [15]. Increased frequency of MI and mortality from it was found not only in EW of ChNPP, but in a male cohort who was employees of nuclear industrial «Mayak», whose accumulated radiation dose exceed 1 Gy [16, 17].

These data suggests that the IR undoubtedly influences the development of cardiovascular diseases, however, the biological mechanisms of this effect remains unsolved [5]. There are studies [18], in which the occurrence of cardiovascular system pathology is explained by the combined influence of risk factors having radiation and non-radiation nature, at that the relative risk of the last ones ranging from 1.2 to 6.15, but the IR contribution begins with doses of 0.25–1 Gy. Other authors did not consider IR as isolated risk factor, because people exposed to increased levels of radiation in accidental zone were under the influence of various chemicals, including those containing heavy metals, as well as stress, ultraviolet radiation, hyperthermia and other harmful factors [19]. Therefore, analyzing the changes in health status of EW of ChNPP it is necessary to estimate negative effects depending not only on the dose of external radiation, but also on the fact of participation in the aftermath with the variety of effects of all the above hazards.

Among the non-radiation risk factors the genetic predisposition to CHD is one of the most important and least studied factors. Some studies

зано, що пряме визначення генетичного ризику за 27 і 50 однонуклеотидними поліморфізмами (single nucleotide polymorphism – SNP) дозволяє з більшою імовірністю визначити ризик розвитку ІХС у людини, ніж вивчення його сімейного анамнезу [20].

В цьому аспекті все більшого значення набувають роботи з вивчення поліморфізму *SNP83* гена *PDE4D*, який локалізований у першому інтроні промотора гена і належить до групи поліморфізмів (*SNP41–SNP89*). В їх присутності знижується експресія довгої ізоформи ферменту фосфодіестерази – *PDE4D7* [21]. Ці дані дають підставу вважати, що у носіїв генотипу *CC* (гомозиготи за поліморфним алелем *SNP83*) активність *PDE4D7* знижена і, навпаки, у носіїв генотипу *TT* (гомозиготи за домінантним алелем *SNP83*) активність ферменту підвищена. Ізоформа *PDE4D7* має в своєму складі домен *UCR1* і *UCR2*, за допомогою яких вона взаємодіє з різними білками та контролює концентрацію вторинного месенджера циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в окремих ділянках клітини [22]. Саме цим зумовлений вплив активності фосфодіестерази на перебіг багатьох внутрішньоклітинних процесів.

При зниженій активності *PDE4D* збільшується активність цАМФ, що пригнічує запальний процес в ендотелії і захищає клітини від апоптозу через кілька механізмів [23]. Навпаки, при підвищеній активності *PDE4D* концентрація цАМФ знижена, що призводить через низку біохімічних реакцій до дисфункції ендотелію.

Відомо, що ключовими подіями атеросклеротичного процесу є ендотеліальна дисфункція, запалення і проліферація гладеньком'язових клітин судин (VSMC – vascular smooth muscle cell) [24, 25]. Було показано, що при зниженій активності фосфодіестераз, насамперед ізоформ *PDE4D*, в клітинах накопичується цАМФ, який пригнічує проліферацію VSMC [26].

В нашому дослідженні носійство генотипу *TT* гена *PDE4D* вірогідно асоціювало з ризиком розвитку ІМ в УЛНА, причому у тих, які були більш молодого віку, в порівнянні з генотипами *CC* і *CT*. У осіб, які брали участь в аварійних роботах, незалежно від поліморфізму гена, спостерігався більш ранній прояв ІХС і, особливо, ІМ. У неопромінених осіб ризик ІМ ставав статистично значущим тільки у тих, хто був старше 60 років. Даний факт дозволяє припустити, що вплив ІВ може бути тим фактором, який прискорює розвиток коронарного атеросклерозу через складний і поки що цілком незрозумілий каскад метаболічних процесів. Носійство генотипу *TT*, впливаючи на

have shown that the direct determination of genetic risk for 27 and 50 SNPs allows more likely to determine risk of CHD in humans than studying his family history [20].

In this respect, the study of polymorphism *SNP83* gene *PDE4D*, which is localized in the first intron promoter of gene and belongs to the group of SNPs (*SNP41–SNP89*), is gotten the most importance. In the presence of these SNPs the expression of the long isoforms of the enzyme phosphodiesterase (*PDE4D7*) is reduced [21]. These data give reason to believe that *PDE4D7* activity decreased in the *CC* genotype carriers and, conversely, enzyme activity increased in the *TT* genotype carriers. Isoforms of *PDE4D7* included domains *UCR1* and *UCR2*, which interact with various proteins and control the concentration of second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in some parts of cells [22]. That is what caused phosphodiesterase activity impact on the course of many intracellular processes.

At low *PDE4D* activity increased activity of cAMP suppresses inflammation in the endothelium and protects cells from apoptosis through multiple mechanisms [23]. On the contrary, at increased activity of *PDE4D* cAMP concentration is reduced, which leads to endothelial dysfunction through a series of biochemical reactions.

Well known that the key events of the atherosclerotic process is endothelial dysfunction, inflammation and proliferation of smooth muscle cells of blood vessels (VSMC – vascular smooth muscle cell) [24, 25]. It was shown that under the low activity of phosphodiesterases, especially *PDE4D* isoforms, cAMP accumulates in cells that inhibits the proliferation of VSMC [26].

In our study, the *TT* genotype of rs966221 *PDE4D* gene was likely associated with the risk of MI in EW and the age of MI in carriers of the *TT* genotype was lower compared with carriers of *CC* and *CT* genotypes. In individuals who participated in emergency work there was an earlier manifestation of CHD and, especially, MI regardless of rs966221 genotypes. In non-irradiated individuals the risk of MI became statistically significant only in those who were older than 60 years. This fact suggests that the impact of IR can be the factor that accelerates the development of coronary atherosclerosis through a difficult and yet quite incomprehensible cascade of metabolic processes. The *TT* genotype of rs966221,

активність фосфодіестерази, вносить додатковий вклад у механізм ішемії міокарда і виникнення інфаркту.

ВИСНОВКИ

1. На ризик розвитку ІХС вірогідно впливали наступні фактори: факт участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, тютюнокуріння та надлишкова маса тіла. В УЛНА на ЧАЕС ризик розвитку ІХС був в 3,9 раза вище, ніж у неопромінених осіб. Два інших фактори впливу мали в 3 рази менший ризик – 1,37 і 1,33 відповідно.
2. На ризик розвитку ІМ в УЛНА та неопромінену контролі впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ гена фосфодіестерази 4D. Його носії мали ризик в 1,8 раза вищий, ніж носії генотипів СС та СТ.
3. У осіб, які не зазнали впливу іонізуючого опромінення, ризик розвитку ІМ проявлявся тільки серед хворих-носіїв генотипу ТТ старше 60 років і складав 4,13.
4. В післяаварійному періоді в УЛНА з генотипом ТТ ІХС розвивалася на 6 років раніше, ніж у пацієнтів с генотипами СС та СТ (медіана виживання дорівнювала $14,7 \pm 3,2$ та $20,7 \pm 1,3$ відповідно). Через 25 післяаварійних років ІМ перенесли 16,4 % УЛНА з генотипом СС і СТ та 40,2 % з генотипом ТТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. European health for all database (HFA-DB), WHO/Europe, July 2016 [Internet]. – Available from: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db/offline-version>
2. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon / I. Khomazuk, Zh. Gabulavichene, O. Nastina, N. Kursina, G. Sidorenko, O. Kovalov // Health effects of the Chornobyl accident – a quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebesheko, D. Bazyka [et al.]. – Kyiv : DIA, 2011. – P. 371–391.
3. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1992–2008 гг. / В. К. Иванов, В. В. Кашеев, С. Ю. Чекин [и др.] // Радиационная гигиена. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 40–49.
4. Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дозовая зависимость и группы потенциального риска / В. К. Иванов, С. Ю. Чекин, В. В. Кашеев [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 41–48.
5. Nagataki S. Latest knowledge of radiological effects: radiation health effects of atomic bomb explosions and nuclear power plant accidents / S. Nagataki // Jpn. J. Health Phys. – 2011. – Vol. 45. – P. 370–378.
6. Епідеміологія непухлинних захворювань. Учасники ЛНА / В. О. Бузнов, В. М. Терещенко, Л. І. Краснікова [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986–2011 : монографія / за ред. А. М.

affecting the activity of phosphodiesterase, making additional contributions to the mechanism of myocardial ischemia and infarction occurrence.

CONCLUSIONS

1. The risk of CHD had the significant influence of the following factors: the involvement in an aftermath of the accident, smoking and overweight. In the Chernobyl EW risk of CHD was 3.9 times higher than in non-irradiated individuals. Two other factors increased the risk of CHD in 1.37 and 1.33 times respectively.
2. In EW and non-irradiated control the risk of MI was influenced by the only factor, namely the TT genotype rs966221 of *PHE4D* gene. Its carriers had 1.757 times higher risk than the ones with CC and CT genotypes.
3. In persons, who have not been exposed to IR, the risk of MI was equal to 4.133 and revealed only among patients with the TT genotype over 60 years old.
4. In the post-emergency period CHD developed 6 years earlier in EW with the TT genotype than with CC and CT genotypes (median ages were 14.7 ± 3.2 and 20.7 ± 1.3 respectively). In 25 years after the accident the history of MI had 16.4% EW with CC and CT genotypes and 40.2% with the TT genotype.

REFERENCES

1. European health for all database (HFA-DB), WHO/Europe, July 2016 [Internet]. Offline version available from: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db/offline-version>
2. Khomazuk I, Gabulavichene Zh, Nastina O, Kursina N, Sidorenko G, Kovalov O. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon In: Serdiuk A, Bebesheko V, Bazyka D, et al., editors. Health effects of the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. - Kyiv : DIA; 2011. p. 371-91.
3. Ivanov VK, Kashcheev W, Chekin SYu, Maksioutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, et al. [Morbidity and mortality among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1992-2008]. Radiation hygiene. 2011; 4 (2):40-9. Russian.
4. Ivanov VK, Chekin SYu, Kashcheev W, Maksioutov MA, Tumanov KA, Tsyb AF. [Mortality of the Chernobyl emergency workers: dose dependences and groups of the potential risk]. Radiats Biol Radioecol. 2011; 51 (1): 41-8. Russian.
5. Nagataki S. Latest knowledge of radiological effects: radiation health effects of atomic bomb explosions and nuclear power plant accidents. Jpn. J. Health Phys. 2011; 45: 370-78.

- Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 367–379.
7. β_2 -adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4 / C. J. Gregg, J. Steppan, D. R. Gonzalez [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 111, no. 4. – P. 870–877.
 8. Phosphodiesterase 4D gene polymorphism in relation to intracranial and extracranial atherosclerosis in ischemic stroke / J. Kalita, B. I. Somarajan, B. Kumar [et al.] // *Dis. Markers.* – 2011. – Vol. 31, no. 4. – P. 191–197.
 9. Association of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene and cardioembolic stroke in an Australian cohort / A. G. Milton, V. M. Aykanat, M. A. Hamilton-Bruce [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2011. – Vol. 6, no. 6. – P. 480–486.
 10. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study / A. I. Lynch, J. H. Eckfeldt, B. R. Davis [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2012. – Vol. 22, no. 5. – P. 355–366.
 11. PDE4D gene polymorphisms and coronary heart disease: a case-control study in a north Indian population / E. Sinha, S. Y. Meitei, P. R. Garg, K. N. Saraswathy // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2013. – Vol. 27, no. 4. – P. 297–300.
 12. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сиренка, О. С. Сичова. – Київ : МОПОН, 2016. – 192 с.
 13. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population / D. Saleheen, S. Bukhari, S. R. Haider [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 2270–2277.
 14. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies / C. Metz-Flamant, A. Bonaventure, F. Milliat [et al.] // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* – 2009. – Vol. 57, no. 5. – P. 347–359.
 15. Войчулене Ю. С. Ризики розвитку гострих форм цереброваскулярних хвороб в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Результати аналітичного епідеміологічного дослідження / Ю. С. Войчулене // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* – 2012. – Вип. 17. – С. 36–45.
 16. Показатели заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда в когорте рабочих ПО «Маяк» / Е. В. Власенко, Т. В. Азизова, М. Б. Мосеева [и др.] // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2012. – № 8. – С. 28–33.
 17. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation / A. B. Karpov, Y. V. Semenova, R. M. Takhauov [et al.] // *Health Phys.* – 2012. – Vol. 103. – P. 15–23.
 18. Красникова Л. И. Влияние радиационного и нерадиационных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Результаты эпидемиологических исследований / Л. И. Красникова, В. А. Бузунов, С. И. Солонович // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* – 2013. – Вип. 18. – С. 89–101.
 19. Петин В. Г. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды (науч-
 6. Buzunov VO, Tereshenko VM, Krasnikova LI, Voychulene YuS, Tsyprikov VA. Epidemiology of non-tumor diseases. Emergency workers. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, editors. Medical consequences of Chernobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: TDMU, Ukrmed kniga; 2011. p. 367-79. [Ukrainian].
 7. Gregg CJ, Steppan J, Gonzalez DR, Champion HC, Phan AC, Nyhan D, et al. β_2 -adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4. *Anesth Analg.* 2010; 111 (4): 870-7.
 8. Kalita J, Somarajan BI, Kumar B, Kumar S, Mittal B, Misra UK. Phosphodiesterase 4D gene polymorphism in relation to intracranial and extracranial atherosclerosis in ischemic stroke. *Dis Markers.* 2011; 31 (4): 191-7.
 9. Milton AG, Aykanat VM, Hamilton-Bruce MA, Nezc M, Jannes J, Koblar SA. Association of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene and cardioembolic stroke in an Australian cohort. *Int J Stroke.* 2011; 6 (6): 480-6.
 10. Lynch AI, Eckfeldt JH, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leiendecker-Foster C, et al. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22 (5): 355-66.
 11. Sinha E, Meitei SY, Garg PR, Saraswathy KN. PDE4D gene polymorphisms and coronary heart disease: a case-control study in a north Indian population. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27 (4): 297-300.
 12. Cardiovascular diseases. Classification, standards for diagnosis and treatment. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YuM, et al., editors. Kyiv: MORION; 2016. 192 p. Ukrainian.
 13. Saleheen D, Bukhari S, Haider SR, Nazir A, Khanum S, Shafqat S, et al. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population. *Stroke.* 2005; 36: 2270-77.
 14. Metz-Flamant C, Bonaventure A, Milliat F, Tirmarche M, Laurier D, Bernier MO. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2009; 57 (5): 347-59.
 15. Voychulene YuS. [Risks of development the acute forms of cerebrovascular diseases in emergency workers of the accident at ChNPP]. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2012; 17: 36-45. Ukrainian.
 16. Vlasenko EV, Azizova TV, Moiseeva MB, Grigorieva ES, Osovetov SV, Gergenreider SH. [Morbidity and mortality from acute myocardial infarction in a cohort of «Mayak» workers]. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2012; 8: 28-33. Russian.
 17. Karpov AB, Semenova YV, Takhauov RM, Litvinenko TM, Kalinkin DE. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. *Health Phys.* 2012; 103: 15-23.
 18. Krasnikova LI, Buzunov VO, Solonovitch SI. Radiation and non-radiation factors impact on development of cerebrovascular diseases in the Chernobyl clean-up workers. The epidemiological study results. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2013; 18: 89-101.

- ный обзор) / В. Г. Петин, И. П. Дергачева, Г. П. Жураковская // Радиация и риск. – 2001. – Вып. 12. – С. 117–134.
20. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history [Electronic resource] / H. Tada, O. Melander, J. Z. Louie [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – pii: ehv462. – Available from : <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/09/19/eurheartj.ehv462.full.pdf>.
21. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke / S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson, S. T. Reynisdottir [et al.] // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 35, no. 2. – P. 131–138.
22. Protein kinase A and phosphodiesterase-4D3 binding to coding polymorphisms of cardiac muscle anchoring protein (mAkap) / A. Rababa'h, J. W. Jr. Craft, C. S. Wijaya [et al.] // J. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 425, no. 18. – P. 3277–3288.
23. Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1 / E. Parnell, B. O. Smith, T. M. Palmer [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 166, no. 2. P. 434–446.
24. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids [Electronic source] / M. Dessi, A. Noce, P. Bertucci [et al.] // ISRN Inflamm. – 2013. Vol. 2013. – P. 191823. – Available from : <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/191823.pdf>.
25. Wildgruber M. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis / M. Wildgruber, F. K. Swirski, A. Zerneck // Theranostics. – 2013. – Vol. 3, no. 11. – P. 865–884.
26. Inhibitory effects of cilostazol on proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) through suppression of the ERK 1/2 pathway / A. R. Yoo., S-H. Koh, G. W. Cho, S. H. Kim // J. Athroscler. Thromb. – 2010. – Vol. 17, no. 10. – P. 1009–1018.
19. Petin VG, Dergacheva IP, Zhurakovskaya GP. [Combined biological effect of ionizing radiation and other hazardous environmental factors (scientific review)]. Radiation and risk. 2001; 12: 117-34. Russian.
20. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history [Internet]. Eur Heart J. 2015 [cited 2016 Nov 15]; pii: ehv462. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/09/19/eurheartj.ehv462.full.pdf>.
21. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. Nat Genet. 2003; 35 (2): 131-8.
22. Rababa'h A, Craft JW Jr, Wijaya CS, Atrooz F, Fan Q, Singh S, et al. Protein kinase A and phosphodiesterase-4D3 binding to coding polymorphisms of cardiac muscle anchoring protein (mAkap). J Mol Biol. 2013; 425 (18): 3277-88.
23. Parnell E, Smith BO, Palmer TM, Terrin A, Zaccolo M, Yarwood SJ. Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1. Br J Pharmacol. 2012; 166 (2): 434-46.
24. Dessi M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, et al. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated fatty acids [Internet]. ISRN Inflamm. 2013 [cited 2016 Nov 15]; 2013:191823. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/191823.pdf>.
25. Wildgruber M, Swirski FK, Zerneck A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. Theranostics. 2013; 3 (11): 865-84.
26. Yoo AR., Koh S-H, Cho GW, Kim SH. Inhibitory effects of cilostazol on proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) through suppression of the ERK 1/2 pathway. J Athroscler Thromb. 2010; 17: 1009-18.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2016

Received: 18.05.2016