

УДК: 612.6.057:616.12-008/009.72:575.174.015.3

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

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

ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ І ПОЛІМОРФІЗМ *rs966221* ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D

Мета дослідження: визначення особливостей розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) і неопромінених осіб залежно від статі та генотипу поліморфізму *rs966221* гена фосфодіестерази 4D (*PDE4D*).

Матеріали та методи. За період з 2013 по 2018 рр. обстежено 515 чоловіків-УЛНА (УЛНА-ч) і 145 жінок-УЛНА (УЛНА-ж) 1986–1987 рр., а також 162 чоловіків та 120 жінок контрольної групи (КГ), які не зазнали радіаційного впливу (відповідно КГ-ч і КГ-ж). У дослідження ввійшли особи, які не мали ознак ГХ та ІХС до аварії на ЧАЕС.

Результати. Аналіз таблиць виживання за Капланом-Мейєром показав, що за показником медіани виживання ГХ розвивалась в УЛНА-ч та УЛНА-ж в більш молодому віці ($47,5 \pm 0,6$) та ($50,7 \pm 0,7$) років порівняно з КГ-ч ($54,9 \pm 1,1$ років) та КГ-ж ($54,4 \pm 1,1$ років); те ж саме стосувалось ІХС, де медіана дорівнювала ($56,8 \pm 0,5$), ($61,2 \pm 0,8$), ($61,6 \pm 1,0$) та ($64,2 \pm 1,4$) років відповідно. Аналіз накопиченої захворюваності на ГХ та ІХС не виявив асоціації поліморфізму *rs966221* гена *PDE4D* з цими захворюваннями. Носійство генотипу ТТ в порівнянні з СС та СТ підвищувало ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у 2,9 раза в УЛНА-ч, у 4 рази в КГ-ч та у 5,5 раза – у КГ-ж ($p < 0,05$). В УЛНА-ж носійство будь-якого генотипу не асоціювало з ІМ. Настання менопаузи призводило до підвищення захворюваності на ГХ порівняно з чоловіками.

Висновки. Учасники ЛНА на ЧАЕС чоловічої та жіночої статі занедужували на ГХ та ІХС у більш молодому віці порівняно з відповідним неопроміненим контролем. У чоловіків-УЛНА в порівнянні з жінками-УЛНА накопичена частота захворюваності на ІМ була вища у будь-якому віковому діапазоні, на ІХС – з 23 до 74 років, а на ГХ – з 25 до 53 років. У чоловіків і жінок, як в УЛНА, так і в групах неопроміненого контролю, ГХ розвинулася значно раніше ІХС. Носійство генотипу ТТ поліморфізму *rs966221* гена *PDE4D* збільшує ризик розвитку ІМ у чоловіків-УЛНА будь-якого віку, а в неопроміненому контролі – з 65 років у чоловіків і з 60 років у жінок. Для жінок-УЛНА не отримано даних про асоціацію генотипу даного поліморфізму з ІМ.

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

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2018. Вип. 23. С. 263–282. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-263-282.

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

D. O. Bilyi✉, O. M. Nastina, G. V. Sydorenko, N. I. Bilous, N. V. Kursina, G. V. Pleskach,
O. D. Bazyka, O. M. Makarevych, O. S. Kovaliov, A. A. Chumak, I. V. Abramenko

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

GENDER DISPARITIES OF CIRCULATORY DISEASE PROGRESS IN THE CHORNOBYL ACCIDENT CLEAN-UP WORKERS AND PHOSPHODIESTERASE 4D GENE *rs966221* POLYMORPHISM

Objective. Evaluation of the hypertensive disease (HD) and coronary heart disease (CHD) progress in the Chernobyl NPP (ChNPP) accident clean-up workers (ACUW) and persons not exposed to ionizing radiation depending on gender and genotype of the phosphodiesterase 4D (*PDE4D*) gene *rs966221* polymorphism.

Materials and methods. There were male ACUW (ACUWm; n=515) and female ACUW (ACUWf; n=145) involved in the study since 2013 till 2018. Participation in the clean-up works took place in 1986–1987. The control group included male (CGm; n=162) and female (CGf; n=120) persons not exposed to ionizing radiation. All study subjects have had neither signs nor symptoms of HD or CHD before the ChNPP accident.

Results. Review of the Kaplan-Meier survival tables indicated that according to median survival the HD emerged in ACUWm and ACUWf in a younger age (47.5 ± 0.6 and 50.7 ± 0.7 years old, respectively) vs. CGm or CGf (54.9 ± 1.1 and 54.4 ± 1.1 years, respectively). The same was true for CHD where the median values were (56.8 ± 0.5), (61.2 ± 0.8), (61.6 ± 1.0) and (64.2 ± 1.4) years respectively. Review of cumulative incidence of HD and CHD revealed no association of the *PDE4D* gene *rs966221* polymorphism with the diseases of concern. The TT gene carrier state compared to the CC or CT genes features an increased risk of myocardial infarction (MI) 2.9 times in ACUWm, 4-fold in CGm, and 5.5 times in CGf ($p < 0.05$). No any gene carrier state was associated with MI in the ACUWf. Onset of menopause was followed by an increase in HD incidence vs. males.

Conclusions. The male and female ChNPP ACUW were developing HD and CAD at a younger age compared with corresponding non-irradiated control. In male ACUW in comparison with female ACUW the cumulative morbidity rate for MI was higher in any age range, whereas for CAD it was higher from 23 to 74 years, and for HD from 25 to 53 years of age. In male and female ACUW as well as in non-irradiated control the HD developed much earlier than CHD. The carrier state of TT genotype of *PDE4D* gene *rs966221* polymorphism increases the risk of MI in males of all ages, in the non-irradiated controls it is increased in 65 years for men and in 60 years for women. No data on association of the genotype of the described gene polymorphism with MI were found in female ACUW.

Key words: Chernobyl accident clean-up workers, ionizing radiation, arterial hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, gender disparities, *PDE4D* gene *rs966221* polymorphism.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2018;23:263-282. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-263-282.

ВСТУП

В індустріально розвинених країнах серцево-судинні захворювання (ССЗ) є справжньою епідемією століття. У 2015 році в Європі було визначено 11,28 млн нових випадків серцево-судинних захворювань: 5,84 млн серед жінок і 5,44 млн серед чоловіків. На долю України припадало 0,83 млн випадків і серед жінок їх було значно більше (0,47 млн), ніж серед чоловіків (0,36 млн) [1]. Суттєві відмінності існують між показниками смертності від ССЗ у чоловіків і жінок [1, 2], клінічного перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії [2, 3], поширеності факторів ризику та ступеня їх впливу на розвиток кардіоваскулярних подій, наявності коморбідної патології [4].

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is a real epidemic of the century in the industrially developed countries. The 11.28 million new cases of cardiovascular disease were identified in Europe in 2015 with 5.84 million in women and 5.44 million in men. Ukraine accounted for 0.83 million cases among them with considerably more (0.47 million) in women than in men (0.36 million) [1]. There are significant disparities between males and females in CVD death rates [1, 2], clinical course of coronary heart disease (CHD) and hypertensive disease (HD) [2, 3], prevalence of risk factors and their role in development of cardiovascular events, and presence of comorbidities [4].

Стан серцево-судинної системи у осіб жіночої статі досить широко вивчався, але це не стосувалось жінок, які зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), не проводилось порівняння їх здоров'я з чоловіками, в першу чергу учасниками ліквідації наслідків аварії (УЛНА). У жінок-УЛНА практично не вивчалась генетична прихильність до хвороб серцево-судинної системи, хоча такі дослідження проводились у жінок загальної популяції [5, 6] та чоловіків-УЛНА. У останніх оцінювали асоціацію SNP83-rs966221 (single nucleotide polymorphism) гена фосфодіестерази 4D (*PDE4D*) з ризиком розвитку інфаркту міокарда (ІМ) [7, 8].

МЕТА

Визначити особливості розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) та ІХС в УЛНА на ЧАЕС і неопромінених осіб залежно від статі та генотипу поліморфізму rs966221 гена *PDE4D*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За період з 2013 по 2018 рр. обстежено 515 чоловіків-УЛНА (група 1, УЛНА-ч) і 145 жінок-УЛНА (група 2, УЛНА-ж) 1986–1987 рр., а також 162 чоловіки та 120 жінок, які не зазнали радіаційного впливу (відповідно групи 3 і 4, КГ-ч і КГ-ж). Як УЛНА, так і неопромінені пацієнти потрапляли в клініку за зверненням. У дослідження ввійшли всі, хто звернувся, якщо вони не мали ознак серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема гіпертонічної хвороби (ГХ) та ІХС, до аварії на ЧАЕС. Діагноз ССЗ встановлювали у відповідності до стандартів діагностики, прийнятих в Україні [9] на основі клініко-лабораторного обстеження, електрокардіографічного дослідження (ЕКГ), добового моніторингу ЕКГ, ЕКГ з навантажувальним тестуванням, еходопплеркардіографії та ретроспективного аналізу медичної документації. В дослідження не включали осіб, хворих на ревматизм та інші системні захворювання, гіпо- та гіпертиреоз, з гемодинамічно значущими вадами серця, а також тих, хто одержував хіміо- та радіотерапію з приводу онкологічних захворювань.

Електрокардіограму реєстрували на багатоканальному електрокардіографі Bioset 6000 (Німеччина). Для добового моніторингу ЕКГ використовували систему моніторингу ЕКГ «DiaCard-II» фірми «Сольвейг» (Україна). Ультразвукове дослідження серця виконували за допомогою системи Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray). Молекулярно-

The cardiovascular health in females has been studied extensively, but this was not the case for women who were exposed to ionizing radiation after the Chornobyl NPP (Chernobyl Nuclear Power Plant) accident. Either there were no comparisons of their health with men, primarily with the accident clean-up workers (ACUW). Genetic predisposition to cardiovascular disease was almost not studied in female ACUW, although such studies were conducted in the general population [5, 6] and male ACUW. In the latter, the association of 4D phosphodiesterase gene (*PDE4D*) SNP83-rs966221 (single nucleotide polymorphism) with the risk of myocardial infarction (MI) was evaluated [7, 8].

OBJECTIVE

Evaluation of the HD and CHD progress in the ChNPP ACUW and persons not exposed to ionizing radiation depending on gender and genotype of the *PDE4D* gene rs966221 polymorphism.

MATERIALS AND METHODS

Male ACUW (ACUWm; Group 1; n=515) and female ACUW (ACUWf; Group 2; n=145) were involved in the study since 2013 till 2018. They have participated in the clean-up works in 1986–1987. The control group included male (CGm; Group 3; n=162) and female (CGf; Group 4; n=120) persons not exposed to ionizing radiation. Both the ACUW subjects and non-irradiated patients were admitted to the clinic when seeking a medical care. The study included all those who applied if they had no signs of CVD with HD and CHD in particular before the ChNPP accident. The CVD was diagnosed in accordance with diagnostic standards adopted in Ukraine [9] on the basis of clinical and laboratory examination, electrocardiography (ECG) data, daily ECG monitoring pattern, ECG loading test, Doppler echocardiography and retrospective review of medical records. No individuals with rheumatic fever or any other systemic diseases, hypothyroidism or hyperthyroidism, hemodynamically relevant heart defects, otherwise receiving chemotherapy and/or radiotherapy for cancer were included in the study.

Electrocardiogram was recorded on a multi-channel electrocardiograph Bioset 6000 (Germany). The ECG monitoring system «DiaCard-II» of Solveig (Ukraine) was used for the daily ECG monitoring. Heart ultrasound examination was performed using the Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray). Molecular genetic

генетичні дослідження проводили згідно з методикою, описаною в [10].

Статистична обробка результатів досліджень проведена за допомогою комп'ютерної програми SPSS 22 (ознайомлювальна версія). Використовувались методи описової статистики, аналіз таблиць спряженості, порівняння середніх (t-критерій, однофакторний дисперсійний аналіз), а також кореляційний та регресійний аналізи, аналіз виживання (таблиці виживання, метод Каплана–Мейєра).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групи обстежених хворих достовірно не розрізнялися за віком на 26 квітня 1986 року – дату аварії на ЧАЕС, крім УЛНА-ч і КГ-ч (табл. 1). УЛНА-ж і КГ-ч були достовірно старші від УЛНА-ч на момент останнього обстеження. Використання складних методів аналізу при статистичній обробці даних дозволило вирівняти ці вікові відмінності. Із числа всіх осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії (ЛНА), доза зовнішнього випромінювання визначена у 268 чоловіків і 47 жінок і в обох групах показники не підпорядковувались закону нормального розподілу за тестом Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Вилка. Використання непараметричних методів порівняння не виявило достовірної різниці середніх показників (Z Колмогорова–Смірнова = 1,217, $p = 0,103$), хоча доза у чоловіків-УЛНА була вдвічі більшою, ніж у жінок-УЛНА.

Аналіз змін стану серцево-судинної системи, розвитку ГХ та ІХС не виявив вірогідного закономірного зв'язку з дозою зовнішнього опромінення ані у чоловіків, ані у жінок.

У жінок-УЛНА, частіше, ніж у чоловіків-УЛНА, виявляли ГХ, ІХС і поєднання ГХ з ІХС. В КГ-ч доля пацієнтів з ГХ була достовірно нижча, ніж у УЛНА-ч. Коливання частот такої клінічної форми ІХС, як стенокардія напруги, не мали достовірних розбіжностей в групах. Серед жінок як УЛНА, так і КГ, не було випадків виявлення стенокардії першого функціонального класу (ФК), але у жінок-УЛНА була достовірно більша відносна кількість осіб зі стенокардією ФК II в порівнянні з неопроміненим контролем і чоловіками-УЛНА. Водночас у останніх частіше зустрічається стенокардія ФК III, а її найвища частота зафіксована у жінок КГ. У чоловіків групи 1 і групи 3 кількість пацієнтів з перенесеним ІМ була вищою, ніж у жінок груп 2 та 4, в той же час у жінок-УЛНА постінфарктний кардіосклероз зустрічався достовірно рідше порівняно з відповідним контролем.

studies were performed according to the method described in [10].

Statistical processing of all the research results was carried out using the SPSS 22 software (trial version). Methods of descriptive statistics, review of contingency tables, comparison of averages (t-criterion, single-factor dispersion analysis), as well as correlation and regression analysis, survival analysis (survival tables, Kaplan–Meier method) were used.

RESULTS

There was no significant difference between the groups of patients by age on April 26, 1986 i.e. the date of the ChNPP accident, except for ACUWm and CGm (Table 1). The ACUWf and CGf were significantly older than ACUWm at a time of last examination. Application of the complex review methods in statistical processing of data allowed aligning these age differences. External radiation dose was determined in 268 men and 47 women from the total number of persons involved in ACUW. In both groups at that the values were not subject to the normal distribution law by the Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk normality test. Application of nonparametric comparison methods revealed no significant difference in the mean values (Z value by Kolmogorov–Smirnov = 1.217, $p = 0.103$), although the dose in male clean-up workers was twice as high as in female ones.

Review of changes in cardiovascular health, of the progress of HD and CHD revealed no significant regular relationship with the dose of external radiation in either men or women.

The HD, CHD, and their comorbidity were more often diagnosed in ACUWf vs. ACUWm. The proportion of HD patients was significantly lower in the CGm vs. in the ACUWm. Variation of frequency of angina pectoris as a clinical form of CHD were of no significant difference in the groups. There were no cases of angina pectoris of the first functional class (FC) among ACUWf and CGf, but there was a significantly higher relative number of people with angina pectoris FC II in ACUWf vs. unexposed control and ACUWm. At the same time, the angina pectoris FC III was more often found in the latter, and its highest frequency was recorded in CGf. The number of patients with previous MI was higher in men from both Groups 1 & 3 vs. in women of Groups 2 & 4, while at the same time, the post-infarction cardiosclerosis was significantly less frequent in female ACUW vs. the corresponding control.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів, $M \pm SD$ та абс.

Table 1

Clinical characteristics of examined patients, $M \pm SD$ and n (%)

Показники Indices	УЛНА ACUW		Неопромінені особи Non-irradiated persons		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₄
	група/group 1	група/group 2	група/group 3	група/group 4			
Середній вік на момент аварії, роки Mean age at the moment of accident, years	37,9±8,9	39,5±7,4	36,0±10,6	38,9±7,9	>0,05	<0,05	>0,05
Середній вік при останньому обстеженні, роки Mean age at a moment of last examination, years	64,0±11,0	68,9±7,5	65,4±10,6	68,4±8,0	<0,05	<0,001	>0,05
Поглинута доза опромінення, сГр сGy Absorbed radiation dose, cGy	54,0±103,2 (n=268)	23,0±21,5 (n=47)	-	-	>0,05	-	-
ГХ / HND	477 (92,6)	141 (97,2)	140 (86,4)	116 (96,7)	<0,01	<0,05	>0,05
ІХС / CHD	415 (80,6)	130 (89,7)	139 (85,8)	101 (84,2)	<0,01	>0,05	>0,05
ГХ з ІХС / HD with CHD	377 (73,2)	126 (86,9)	117 (72,2)	97 (80,8)	<0,001	>0,05	>0,05
ІХС, стенокардія стабільна CHD, stable angina pectoris	292 (56,7)	73 (50,3)	88 (54,3)	49 (40,8)	>0,05	>0,05	>0,05
ФК / FC I	12 (4,1)	0	3 (3,4)	0	<0,001	>0,05	-
II	178 (61,0)	56 (76,7)	63 (71,6)	30 (61,2)	<0,001	<0,05	<0,01
III	97 (33,2)	17 (23,3)	19 (21,6)	18 (36,3)	<0,05	<0,01	<0,05
Кардіосклероз постінфарктний Post-infarction cardiosclerosis	136 (26,4)	12 (8,3)	37 (22,8)	22 (18,3)	<0,001	>0,05	<0,05
Серцева недостатність / heart failure	342 (66,4)	127 (87,6)	121 (74,7)	102 (85,0)	<0,001	<0,05	>0,05
ФК / FC I	227 (66,4)	99 (78,0)	84 (69,4)	70 (68,6)	<0,01	>0,05	>0,05
IIA	103 (30,1)	26 (20,5)	28 (23,1)	28 (27,5)	<0,05	>0,05	>0,05
IIB	12 (3,5)	2 (1,6)	9 (7,4)	4 (3,9)	>0,05	>0,05	>0,05
Порушення ритму серця / arrhythmia	226 (43,9)	38 (26,2)	95 (58,6)	47 (39,2)	<0,001	<0,001	<0,05
Блокади ніжок пучка Гіса, Blockade of His bundles branches	78 (15,1)	17 (11,7)	39 (24,1)	15 (12,5)	>0,05	<0,05	>0,05
в тому числі повні including complete blockage	16 (3,1)	4 (2,8)	13 (8,0)	2 (1,7)	>0,05	<0,05	>0,05
АВ-блокади / AV-blockade	50 (9,7)	8 (5,5)	17 (10,5)	4 (3,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Супутний цукровий діабет, тип 2 Comorbid type 2 DM	128 (24,9)	40 (27,6)	38 (23,5)	39 (32,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі Cerebrovascular accident in a history	48 (9,3)	14 (9,7)	8 (4,9)	10 (8,3)	>0,05	<0,05	>0,05

Серцеву недостатність (СН) частіше діагностували у УЛНА-ж в порівнянні з УЛНА-ч, але і в тих, і в інших вона зустрічалась рідше, ніж у чоловічій та жіночій КГ. В УЛНА-ч була більша частка хворих з тяжчою СН ІІА, ніж в УЛНА-ж, а в останніх – з СН І. Не було виявлено достовірних розходжень у частоті СН ІІБ серед пацієнтів усіх досліджених груп.

Серед чоловіків-УЛНА було більше пацієнтів з порушеннями ритму у вигляді надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол, пароксизмальної та постійної фібриляції передсердь, ніж у жінок-УЛНА, але і у тих, і в інших частота цієї патології зустрічалась рідше порівняно з неопроміненим контролем. Блокади ніжок пучка Гіса та АВ-блокади достовірно не відрізнялися у чоловіків і жінок, які брали участь

Heart failure (HF) was more often diagnosed in ACUWf vs. ACUWm, being however less frequent in both than in CGm and CGf. There was a greater proportion of patients with more severe HF FC ІІА in the ACUWm vs. ACUWf. In the latter a HF FC І was diagnosed more often. There was no significant difference in the frequency of HF FC ІІВ among the patients of all studied groups.

There were more patients with heart rhythm disorders featuring supraventricular and ventricular extrasystoles, paroxysmal and permanent atrial fibrillation among the male ACUW, than in female clean-up workers. These disorders however were less frequent compared to non-irradiated control. The bundle-branch blocks and AV blocks were not much different between male and female clean-up

в ЛНА, те ж саме стосується і таких супутніх захворювань як цукровий діабет і гостре порушення мозкового кровообігу.

Як видно з табл. 1, у жінок, як УЛНА, так і групи неопроміненого контролю, частота ГХ, ІХС і СН була вища, ніж у чоловіків обох груп, проте у останніх ІХС характеризувалась більш тяжким клінічним перебігом, що проявлялося більшою частотою гострого ІМ в анамнезі, порушеннями ритму і провідності, СН високого ступеня.

Аналіз розвитку ГХ після Чорнобильської аварії в УЛНА і в контролі у чоловіків і жінок із застосуванням методу Каплана–Мейера показав, що більш швидке накопичення нових випадків ГХ і, відповідно, зменшення частки людей без ознак цього захворювання, визначили в УЛНА-ч (рис. 2А). Ці дані ще раз підтвердили результати, отримані 2 роки тому в дослідженні з меншим числом обстежених осіб [11]. ГХ розвинулася в УЛНА-ч у більш молодому віці порівняно з УЛНА-ж та КГ-ч, про що свідчили показники медіани виживання, тобто вік, при якому накопичена захворюваність складала 0,5 (табл. 2). У віковому діапазоні від 53 до 75 років накопичена частота захворюваності на ГХ в УЛНА-ж була вище, ніж в УЛНА-м. Лог-ранговий критерій показав відсутність достовірних відмінностей кривих виживання в УЛНА чоловічої та жіночої статі ($\chi^2 = 0,736$, $p = 0,391$), тоді як критерій Бреслоу (в його основі використовується інший алгоритм розрахунку) свідчить про достовірний розвиток ГХ у групі УЛНА-ж на 2–3 роки пізніше в порівнянні з УЛНА-ч ($\chi^2 = 4,298$, $p = 0,038$). У опромінених чоловіків і жінок медіана виживання була на 7,4 і 3,7 року менша, ніж у відповідних контрольних групах (табл. 2). Розрізнялися порівнювані групи й за показниками середнього виживання. Лог-ранговий тест показав наявність достовірних різниць кривих накопиченої захворюваності як між УЛНА-ч та КГ-ч ($\chi^2 = 28,407$, $p = 0,000$), так і між УЛНА-ж та КГ-ж ($\chi^2 = 5,483$, $p = 0,019$).

Накопичена частота ІХС в УЛНА-ч в діапазоні віку від 23 до 74 років була найвищою порівняно з іншими групами (рис. 1Б, табл. 3). Медіана виживання в УЛНА-ч була на 4,8 і 4,4 року менша, ніж у КГ-ч і УЛНА-ж відповідно, а в останніх – на 3 роки менша, ніж в КГ-ж. У порядку збільшення значень середнього рівня виживання групи розташувалися наступним чином: УЛНА-ч, КГ-ч, УЛНА-ж і КГ-ж. За результатами лог-рангового тесту динаміка кривих накопиченої хвороби мала достовірні відмінності між УЛНА-ч і УЛНА-ж ($\chi^2 = 19,172$, $p = 0,000$), УЛНА-ч і КГ-ч

workers. The same is relevant to comorbidities such as diabetes mellitus and acute cerebrovascular accidents.

As can be seen from Table 1, the incidence of HD, CHD and HF was higher in ACUWf and CGf than that ACUWm and ACUWf. In the latter however the CHD was characterized by a more severe clinical course, manifested through the higher incidence of acute MI in a history, heart rhythm disorders, heart conductivity abnormalities, and high-grade HF.

Review of HD development after the ChNPP accident in the ACUW and in control of both men and women (with the Kaplan-Meier method applied) showed a more rapid increase of the new cases of HD and, accordingly, a decrease in the proportion of people without signs of this disease in the ACUWm (Fig. 2A). These data reaffirmed the results obtained two years ago in a study in a smaller number of subjects [11]. The HD cases had occurred and developed in the ACUWm at a younger age vs. in ACUWf and CGm. It was evidenced by the median survival, that is, the age at which the cumulative morbidity was 0.5 (Table 2). In the age range of 53 to 75 years the cumulative incidence rate of HD was higher in ACUWf than in the ACUWm. The log-rank criterion indicated no significant difference in survival curves of the males and females ($\chi^2 = 0.736$, $p = 0.391$), while the Breslow criterion (based on another calculation algorithm) indicated a reliable development of HD in the ACUWf group for the 2–3 years later vs. ACUWm ($\chi^2 = 4.298$, $p = 0.038$). The median survival in the irradiated men and women was 7.4 and 3.7 years lower than in the corresponding control groups (Table 2). The study groups were different in the average survival rates. The log-rank test showed presence of reliable differences in cumulative morbidity curves both between the ACUWm and the CGm ($\chi^2 = 28.407$, $p = 0.000$), and between the ACUWf and CGf ($\chi^2 = 5.4883$, $p = 0.019$).

Cumulative frequency of CHD cases in the ACUWm in the age range from 23 to 74 years was the highest in comparison with other groups (Fig. 1B, Table 3). Median survival rate in the ACUWm was 4.8 and 4.4 years less than in the CGm and ACUWf, respectively. In the latter it was 3 years less than in the CGf. In ascending order of the average survival rates the groups were as follows: ACUWm, CGm, ACUWf and CGf. According to the log-rank test results the time course of the curves of the cumulated disease featured a significant difference between the ACUWm and ACUWf ($\chi^2 = 19.172$, $p = 0.000$),

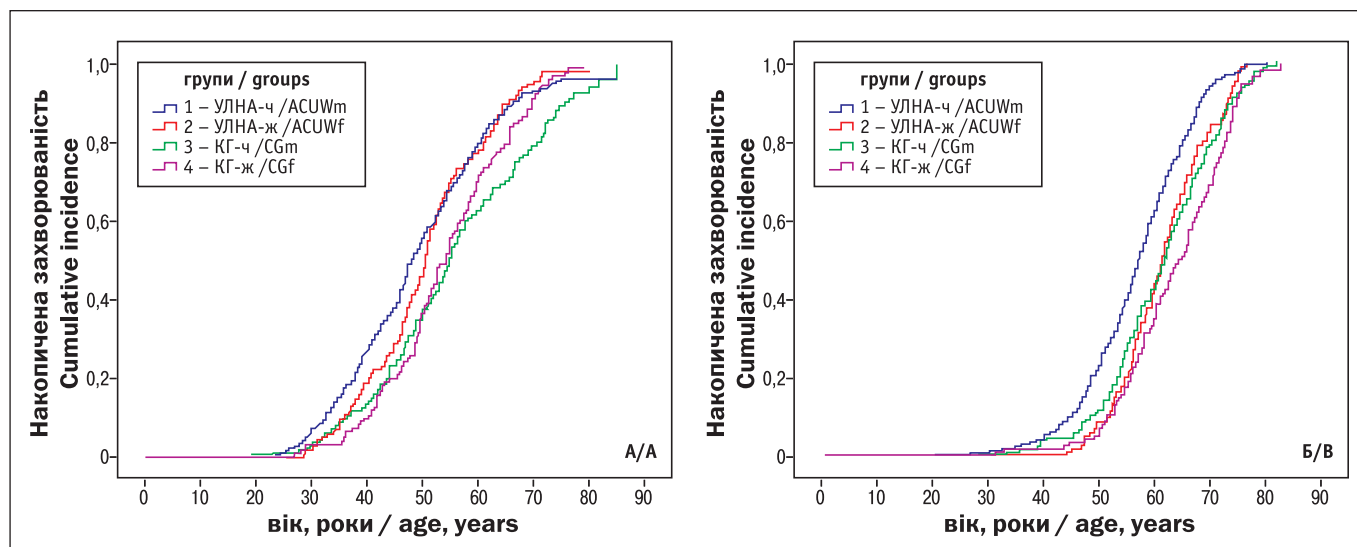


Рисунок 1. Накопичена захворюваність на ГХ (А) та ІХС (Б) в УЛНА і КГ чоловічої та жіночої статі в залежності від віку

Figure 1. Cumulative incidence for HD (A) and CHD (B) in ACUW and control group of both genders depending on age

Таблиця 2

Середня і медіана (показник ± стандартна помилка) часу виживання (вік пацієнта) при розвитку ГХ в УЛНА і КГ чоловічої та жіночої статі

Table 2

Mean and median (value ± standard error) for HD survival time (patient's age) in ACUW and control group of both genders

Групи / groups	Середня / mean	95% ДІ / CI ¹	Медіана / median	95% ДІ / CI
1	48,7 ± 0,6	47,6 – 49,9	47,5 ± 0,6	46,3 – 48,7
2	50,7 ± 0,9	48,9 – 52,6	50,7±0,7	49,4 – 52,0
3	56,1 ± 1,2	53,7 – 58,4	54,9±1,1	52,7 – 57,1
4	54,1 ± 1,0	52,4 – 56,4	54,4 ± 1,1	52,3 – 56,7

Примітка. ¹В даній та інших таблицях та текстах ДІ – довірчий інтервал.
Note. ¹In this and following tables and text CI is the confidence interval.

($\chi^2 = 27,323, p = 0,000$) і УЛНА-ж і КГ-ж ($\chi^2 = 7,024, p = 0,008$).

Якщо використати 70-річний вік як контрольну точку, то з його досягненням в групі УЛНА-ч накопичена частота ГХ була 92,5 %, а ІХС – 93,6 %. Серед УЛНА-ж ці дані склали відповідно 94,6 % і 84,2 %, в КГ-ч – 78,9 % та 79,1 %, а в КГ-ж – 91,0 % і 69 %.

Проведений аналіз показав, що, в цілому, пацієнти всіх груп захворіли на ГХ раніше, ніж на ІХС. Так, УЛНА-ч, досягали накопиченої частоти захворювання на ГХ рівної 0,5 (50 %) на 9,3 року раніше, ніж ІХС, УЛНА-ж – на 10,5 року, пацієнти КГ-ч – на 6,7 року і КГ-ж – на 9,8 року.

Враховуючи, що в ряді оглядових публікацій було показано збільшення частоти ССЗ після настання менопаузи [2, 3, 12], нами проведено аналіз

ACUWm and CGm ($\chi^2 = 27.332, p = 0.000$), ACUWf and CGf ($\chi^2 = 7,024, p = 0,008$).

If taking the age of 70 as a control point, then when reaching it the cumulative incidence of HD was 92.5%, and of CHD was 93.6% in the ACUWm group. In its turn these values were 94.6% and 84.2% respectively among the ACUWf, 78.9% and 79.1% in CGm, 91.0% and 69% in CGf groups.

The data review showed that, in general, patients of all groups have got HD earlier than CHD. Specifically the ACUWm reached the cumulated HD frequency of 0.5 (50%) 9.3 years earlier than CHD, ACUWf 10.5 years earlier, subjects in the CGm 6.7 years before, and CHF patients 9.8 years before.

Given that a number of review publications showed an increase in CVD incidence upon menopause [2, 3, 12], we analyzed some values to determine any possi-

показників для визначення можливого впливу менопаузи на розвиток ГХ та ІХС. В дослідження увійшли 87 жінок-УЛНА і 84 жінки з групи контролю, у яких факт і час настання менопаузи було підтверджено обстеженням у гінеколога. Середній вік настання менопаузи був практично однаковий в групі УЛНА-ж і КГ-ж, відповідно ($49,2 \pm 5,7$) і ($49,6 \pm 5,6$) років. Середній вік, при якому розвинулася ГХ, був вірогідно нижчим ($p = 0,019$) в УЛНА-ж ($48,2 \pm 10,3$) років) в порівнянні з КГ-ж ($52,1 \pm 10,6$) років. В УЛНА-ж розвиток ГХ випереджав настання менопаузи у 39 жінок (47,0 %), а в КГ – у 29 жінок (36,3 %). В обох групах ГХ взагалі не розвилася у 4 осіб. Оскільки вік настання менопаузи у жінок обох груп не підкорявся закону нормального розподілу, відповідно до тесту Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Віллка, то для порівняння часу настання менопаузи і розвитку ГХ застосовували непараметричний метод Вілкоксона. Середня різниця в УЛНА складала 0,9 року і була недостовірною (Z Вілкоксона склала -0862, $p = 0,388$), тоді як в неопромінену контроль менопауза достовірно наставала в середньому на 2,6 року раніше розвитку ГХ (Z Вілкоксона -2,032, $p = 0,042$).

Що стосується ІХС, то тільки у 9,2 % УЛНА-ж і 8,7 % КГ-ж вона розвивалася раніше настання менопаузи. В постменопаузу це захворювання так і не було діагностовано у 12 УЛНА-ж та 15 жінок КГ. В УЛНА-ж ІХС з'явилась в середньому через 10,6 року (Z Вілкоксона -6,840, $p = 0,000$), а в КГ-ж – через 11,8 року після менопаузи (Z Вілкоксона -6,222, $p = 0,000$).

Лінії накопиченої захворюваності ІМ у всіх чотирьох групах розташовані на графіку таким чином, що фактично не перетиналися у віковому діапазоні від 40 до 80 років (рис. 2). Найбільш істотна різниця виявлена між УЛНА-ч і УЛНА-ж (лог-ранговий тест: $\chi^2 = 28,022$, $p = 0,000$) і між УЛНА-ж та КГ-ж ($\chi^2 = 6,566$,

ble effect of menopause on the HD and CHD development. The study included 87 female ACUW and 84 women in the control group, in which the fact and the onset of menopause were confirmed by a gynecological examination. The average age of menopause onset was almost the same in the ACUWf and CGf groups, namely (49.2 ± 5.7) and (49.6 ± 5.6) years, respectively. The average age when the HD developed was significantly lower ($p = 0.019$) in ACUWf (48.2 ± 10.3 years) vs. CGf (52.1 ± 10.6 years). In ACUWf the HD development was in advance to the onset of menopause in 39 women (47.0%), and in CG in 29 women (36.3%) respectively. In both groups there was no HD at all in 4 people. Since the age of menopause onset in women of both groups was not corresponded to the law of normal distribution according to the Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro-Wilk normality test, the non-parametric Wilcoxon test was used to compare the time of menopause onset and the HD development. The mean difference in the ACUW was 0.9 years being insignificant (Z -value from Wilcoxon test was -0862, $p = 0.388$), whereas in non-irradiated control the menopause occurred on average 2.6 years before the development of HD (Z -value from Wilcoxon test -2.032, $p = 0.042$).

With regard to CHD, only 9.2% of the ACUWf and 8.7% of the CGf had developed it before the onset of menopause. In postmenopause this disease was not diagnosed in 12 ACUWf and 15 women in the CG. The CHD occurred on average 10.6 years (Z -value from Wilcoxon test -6.840, $p = 0.000$) after menopause in ACUWf, and 11.8 years later in CGf (Z -value from Wilcoxon test -6,222, $p = 0.000$).

Lines of cumulated incidence of MI in all four groups are located on the chart in such a way that they did not actually overlap in the age range of 40 to 80 years (Fig. 2). The most significant difference was found between the ACUWm and ACUWf (log-rank test: $\chi^2 = 28.022$, $p = 0.000$) and between

Таблиця 3

Середня і медіана (показник \pm стандартна помилка) часу виживання (вік пацієнта) при розвитку ІХС в УЛНА і КГ чоловічої та жіночої статі

Table 3

Mean and median (value \pm standard error) for CHD survival time (patient's age) in ACUW and control group of both genders

Групи / groups	Середня / mean	95% ДІ / CI	Медіана / median	95% ДІ / CI
1	56,4 \pm 0,4	55,6 – 57,3	56,8 \pm 0,5	55,8 – 57,8
2	61,4 \pm 0,7	60,1 – 62,7	61,2 \pm 0,8	59,6 – 62,8
3	61,2 \pm 0,8	59,6 – 62,8	61,6 \pm 1,0	59,6 – 63,6
4	63,6 \pm 0,9	61,9 – 65,4	64,2 \pm 1,4	61,5 – 66,9

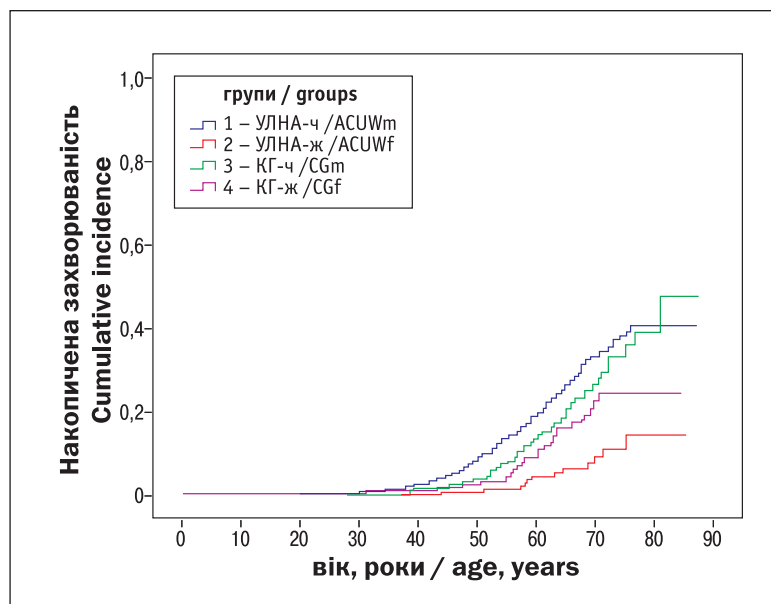


Рисунок 3. Накопичена захворюваність на ІМ УЛНА і КГ чоловічої та жіночої статі в залежності від віку

Figure 3. Cumulative incidence for MI in ACUW and control group of both genders depending on age

$p = 0,010$). Незважаючи на візуальні відмінності динаміки кривих УЛНА-ч і КГ-ч, результати лог-рангового тесту були недостовірними ($\chi^2 = 1,355$, $p = 0,244$).

При аналізі розвитку ІМ показник медіани виживання не розраховували, оскільки в жодній групі накопичена частота захворюваності не досягла рівня 0,5. Показник середнього виживання в групі УЛНА-ч був на 6,4 року менше, ніж у УЛНА-ж, і на 1,8 року менше, ніж у КГ-ч (табл. 4). Хоч в УЛНА-ж медіана свідчила про більш ранній розвиток ІХС (табл. 3), ніж в КГ-ж, у відношенні ІМ спостерігалася зворотня картина: середня виживаність у неопромінених жінок була на 3,9 року меншою, ніж у опромінених, тобто в останніх ІМ розвивався в більш старшому віці. Необхідно враховувати, що показник накопиченого виживання або накопиченої захворюваності (останній вираховується як 1-накопичене виживання) є фактично кумулятивною вірогідністю настання події [13]. Якщо за певний часовий відрізок (у нашому випадку за 1 рік життя) частина пацієнтів вибула із спостереження (померли або більше не з'явилися

the ACUWf and CGfh ($\chi^2 = 6.566$, $p = 0.01$). Despite the visual differences in the ACUWm and CGm curves, the log-rank test results were unreliable ($\chi^2 = 1.355$, $p = 0.244$).

In the review of the MI development no medians of survival were calculated, since in one group the cumulated incidence rate did not reach the level of 0.5. The average survival rate in the ACUWm group was 6.4 years less than in the ACUWf, and 1.8 years less than in the CGm (Table 4). Although the median value in ACUWf indicated an earlier development of CHD (Table 3) than in the CGf, there was a reverse pattern for the MI, namely the average survival rate for non-irradiated women was 3.9 years shorter vs. irradiated ones, that is, MI developed in the last at an older age. It should be taken into account that the value of cumulated survival or cumulated morbidity (the latter is calculated as 1-cumulated survival) is actually a cumulative probability of occurrence of the event [13]. If for a certain time interval (in our case for 1 year of life) there were some drop-outs from the study (death or other reasons of no more visits for

Таблиця 4

Середня (показник \pm стандартна помилка) часу виживання (вік пацієнта) при розвитку ІМ в УЛНА і КГ чоловічої та жіночої статі

Table 4

Mean (index \pm standard error) for MI survival time (patient's age) in ACUW and control group of both genders

Групи / groups	Середня / mean	95% CI
1	75,8 \pm 0,8	74,3 – 77,4
2	82,2 \pm 0,8	80,7 – 83,7
3	77,6 \pm 1,4	74,9 – 80,3
4	78,3 \pm 1,1	76,1 – 80,5

на медичне обстеження) до того часу, як у них розвинулася хвороба (у нашому випадку ІМ), то згідно з алгоритмом розрахунку за Капланом–Мейєром вважається, що у половини з них подія реалізувалась, а у другої половини – ні. Звідси, з роками кумулятивна захворюваність зростає, навіть якщо немає інформації про перенесені ІМ у когось із пацієнтів. Чим менше осіб вибуває із спостереження до розвитку подій, тим більший збіг реальної середньої величини (у нашому випадку з віком пацієнта) з отриманою при аналізі таблиць виживання. В нашому дослідженні максимальний вік пацієнта становив 87,5 року, тому всі ті, хто не досяг цих років і не переніс ІМ, вважалися вибулими із спостереження з 50-процентною вірогідністю його розвитку.

Дійсний середній вік розвитку ІМ в УЛНА-ч склав $(55,3 \pm 10,6)$ років, УЛНА-ж – $(61,8 \pm 9,0)$, КГ-ч – $(59,8 \pm 10,4)$ і КГ-ж – $(58,6 \pm 9,3)$ років.

Аналіз розвитку ГХ і ІХС залежно від поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* був проведений в 198 УЛНА-ч, 61 УЛНА-ж, 51 КГ-ч і 75 КГ-ж. Розподіл генотипів поліморфізму rs966221 у групах пацієнтів представлений в табл. 5. У всіх групах переважала частка пацієнтів з генотипом СТ, за винятком КГ-ч, тоді як найменше визначався генотип ТТ.

У всіх обстежених не виявлено достовірних розбіжностей у розвитку ГХ та ІХС залежно від генотипу. Найменші медіани накопиченої захворюваності ГХ відповідали такому віку: в УЛНА-ч – $(48,5 \pm 1,2)$ років, у КГ-ч – $(60,5 \pm 2,4)$ років і в КГ-ж – $(60,4 \pm 12,2)$ років – всі є носіями генотипу ТТ, і в УЛНА-ж $(46,1 \pm 2,4)$ років, які є носіями генотипу СТ. Ці показники при ІХС склали $(56,3 \pm 3,0)$ років в УЛНА-ч та $(59,5 \pm 2,0)$ років в УЛНА-ж, в обох групах – носіїв генотипу ТТ, $(53,8 \pm 1,5)$ і $(54,6 \pm 2,4)$ років в КГ-ч і КГ-ж відповідно, в обох групах – носіїв генотипу СТ.

Аналіз накопиченої захворюваності на ІМ залежно від SNP83-rs966221 гена *PDE4D* показав, що у

examination) before they have got a disease (the MI in this case), it is assumed according to the Kaplan-Meyer calculation algorithm that in a half of them the event was realized, and in the second half it was not. Hence, over the years the cumulative morbidity increases, even if there is no information about previous MI in any of the patients. The fewer people go from observation before the events occur, the greater is the coincidence of real average value (in our case with the patient's age) with the obtained from the survival tables. The maximum age of the patient in our study was 87.5 years, so all those who did not reach these years and have got no MI were considered being excluded from observation with a 50% probability of disease development.

Real average age of MI onset in ACUWm was (55.3 ± 10.6) years, in ACUWf (61.8 ± 9.0) years, in CGm (59.8 ± 10.4) years, and in CGf (58.6 ± 9.3) years.

The HD and CHD development depending on *PDE4D* gene rs966221 polymorphism was studied in the 198 ACUWm, 61 ACUWf, 51 CGm, and 75 CGf. Allocation of the rs966221 polymorphism genotypes in study groups is shown in Table 5. Share of patients with CT genotype was prevalent in all groups except CGm, the TT genotype was the least revealed.

No significant differences were found in HD and CHD development depending on genotype. The least median values of the HD cumulated morbidity corresponded to the following age: (48.5 ± 1.2) years in ACUWm, (60.5 ± 2.4) years in CGm, (60.4 ± 12.2) years in CGf with all being the TT genotype carriers, and (46.1 ± 2.4) years in ACUWf being the ST genotype carriers. These values in CHD were (56.3 ± 3.0) years in ACUWm and (59.5 ± 2.0) years in ACUWf being the TT genotype carriers in both groups, (53.8 ± 1.5) and (54.6 ± 2.4) years in CGm and CGf respectively, being the SS genotype carriers in both groups.

Review of cumulated MI morbidity depending on SNP83-rs966221 of *PDE4D* gene showed the lowest

Таблиця 5

Розподіл генотипів за SNP83 (rs966221) в групах обстежених пацієнтів, абс (%)

Table 5

Allocation of genotypes by SNP83 (rs966221) in the groups of examined patients, abs. (%)

Групи / groups	Генотип / genotype		
	СС	СТ	ТТ
1 (n=198)	70 (35,4)	88 (44,4)	40 (20,2)
2 (n=61)	18 (29,5)	28 (45,9)	15 (24,6)
3 (n=97)	40 (41,2)	39 (40,2)	18 (18,6)
4 (n=75)	29 (38,7)	35 (46,6)	11 (14,7)

носіїв генотипу ТТ в порівнянні з генотипами СС і СТ найменші значення середньої виживання відповідали віку ($65,5 \pm 2,4$) років в УЛНА-ч, ($71,0 \pm 2,2$) років у КГ-ч і ($76,9 \pm 4,1$) років у КГ-ж. В групі УЛНА-ж найменші значення середньої виживання реєстрували у носіїв генотипу СТ у віці ($78,8 \pm 2,4$) років.

У носіїв генотипу ТТ ІМ розвивався частіше, ніж у сумарного поєданого числа пацієнтів з генотипами СС і СТ (рис. 3). Винятком стала група УЛНА-ж, у яких використання таблиць спряженості не виявило достовірного зв'язку ІМ з носійством генотипу СС та СТ проти носіїв генотипу ТТ (χ^2 Пірсона = 0,225 при $p = 1,000$, тут і далі, з використанням точного тесту Фішера). В УЛНА-ч, пацієнтів КГ-ч і КГ-ж виявлено достовірний взаємозв'язок генотипу ТТ з розвитком ІМ: χ^2 Пірсона = 8,620 при $p = 0,007$ для перших, $\chi^2 = 4,760$ при $p = 0,034$ для других та $\chi^2 = 5,917$ при $p = 0,034$ – для третіх. У пацієнтів цих груп з генотипом ТТ ризик розвитку ІМ був вищим порівняно з носіями генотипів СС або СТ. В УЛНА-ч показник ризику або співвідношення шансів (СШ) складав 2,933 (95 % ДІ 1,404–6,130), в КГ-ч – СШ = 4,0 (95 % ДІ 1,074–14,896) і в КГ-ж – СШ = 5,524 (95 % ДІ 1,247–24,473).

Динаміка кривих накопиченої захворюваності на ІМ у пацієнтів з генотипом ТТ і СС + СТ істотно розрізнялася в групах УЛНА-ч (рис.4А) і КГ-ж (рис.4Г): лог-ранговий тест – $\chi^2 = 8,495$ при $p = 0,004$ та $\chi^2 = 6,977$ при $p = 0,010$ відповідно. В КГ-ж видимі відмінності в розташуванні ліній на графіку починаються після віку 60 років. Із 10 випадків ІМ

mean survival values in the carriers of TT genotype compared with SS and CT genotypes corresponding to the age of (65.5 ± 2.4) years in ACUWm, (71.0 ± 2.2) years in CGm, and (76.9 ± 4.1) years in the CGf. The lowest mean survival values in the ACUWf group were recorded in the carriers of CT genotype at the age of (78.8 ± 2.4) years.

In carriers of TT genotype the MI developed more often than in the total combined number of patients with SS and ST genotypes (Fig. 3). The ACUWf group was an exception, in which the use of contingency tables revealed no reliable association between the MI and SS or CT genotype carrier state against the carriers of TT genotype (χ^2 by Pearson = 0.225 at $p = 1,000$, here and below, using the exact Fisher test). A reliable correlation of TT genotype with the development of MI was found in the ACUWm, CGm and CGf patients: χ^2 by Pearson = 8.620 at $p = 0.007$ for the first, $\chi^2 = 4.760$ at $p = 0.034$ for the second and $\chi^2 = 5.917$ at $p = 0.034$ for the third. The risk of MI in cases with these TT genotypes was higher vs. the SS or CT genotype carriers. The risk value or odds ratio (OR) in ACUWm was 2.933 (95% CI 1.404–6.130), in CGm the OR = 4.0 (95% CI 1.074–14.896), and in CGf the OR = 5.524 (95% CI 1.247–24.473).

The curves of cumulated MI morbidity in cases of TT and SS + CT genotype differed significantly in the ACUWm (Fig. 4A) and CGf (Fig. 4G): log-rank test $\chi^2 = 8.495$ at $p = 0.004$ and $\chi^2 = 6.977$ at $p = 0.010$, respectively. In CGf the apparent differences on the graph begin after the age of 60. In this group the 4 cases of MI out of 10 occurred in the TT genotype

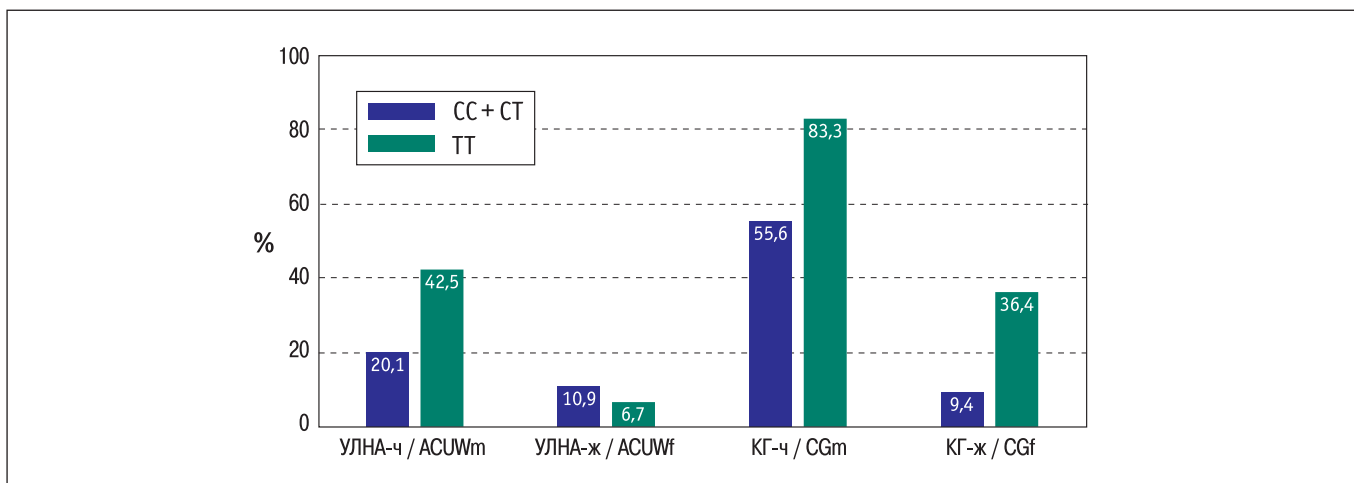


Рисунок 3. Частота носійства генотипу ТТ та СС+СТ за поліморфізмом rs966221 в УЛНА та КГ чоловічої та жіночої статі, у яких розвинувся ІМ

Figure 3. Incidence rate of TT and CC+CT genotypes carrier state by the rs966221 polymorphism in male and female ACUW having got MI

в цій групі 4 розвинулися у носіїв генотипу ТТ і по 3 випадки у жінок з генотипом СС і СТ. Всі носії генотипу СС перенесли ІМ у віці до 60 років, а генотипу ТТ – після 60 років. У двох пацієнок з генотипом СТ ІМ був діагностований до 60 років, а у однієї – після. В УЛНА-ж після 60 років ІМ розвинувся в одного носія генотипу СС, двох – СТ і одного – ТТ та двох жінок з генотипом СТ до 60 років. У цій групі не виявлено достовірної динаміки кривих накопиченої захворюваності на ІМ (рис. 4Б) відповідно до лог-рангового тесту ($\chi^2 = 0,134$, $p = 0,714$). Аналіз таблиць спряженості в УЛНА-ж також не виявив зв'язку генотипу ТТ з розвитком ІМ у віці після 60 років, але в групі КГ-ж цей зв'язок був вірогідним ($\chi^2 = 14,090$ при $p = 0,003$ відповідно до точного тесту Фішера), а ризик склав 17,714 (95 % ДІ 2,734–114,780).

carriers and in 3 cases of the SS and ST genotypes. All the SS genotype carriers have got MI under the age of 60 and the TT genotype carriers after 60 years. In 2 patients with CT genotype the MI was diagnosed before 60 years of age, and in 1 – after 60. The ACUWf aged over 60 years have got 1 case of MI in the SS genotype carrier, 2 cases in the CT genotype carriers, 1 case in the CT genotype carrier, and in 2 women with the CT genotype at the age up to 60. No significant difference of curves of cumulated MI morbidity (fig.4B) was revealed by the log-rank test ($\chi^2 = 0.134$, $p = 0.714$). Review of the contingency tables revealed no relationship between the TT genotype and MI development after the age of 60 in the ACUWf, but in the CGf this association was significant ($\chi^2 = 14.090$ at $p = 0.003$, Fischer's exact test), and the risk value was 17.714 (95% CI 2.734–114.780).

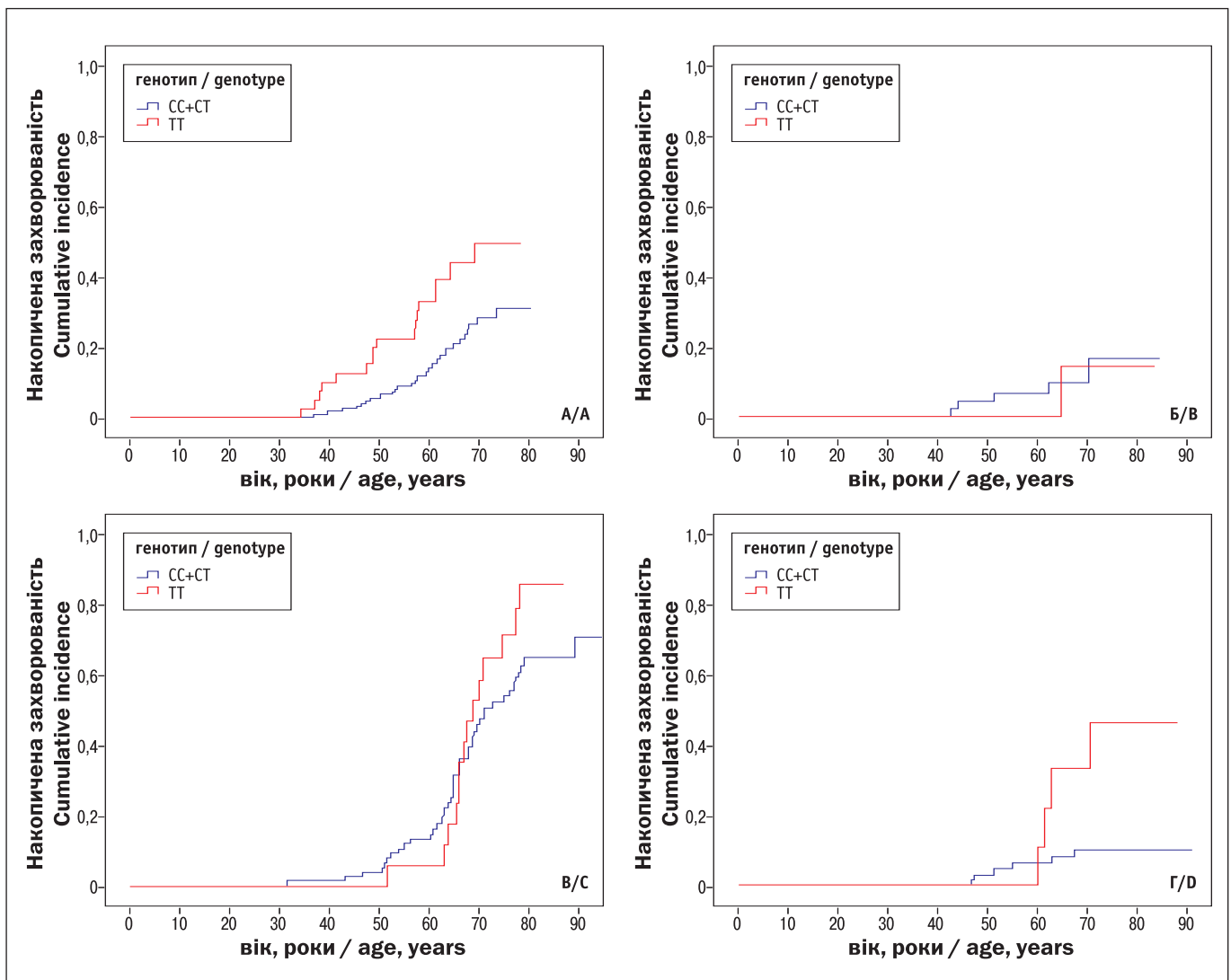


Рисунок 4. Накопичена захворюваність на ІМ в залежності від віку в УЛНА-ч (А), УЛНА-ж (Б), КГ-ч (В) і КГ-ж (Г) з різним генотипом SNP83 гена *PDE4D*

Figure 4. Cumulative incidence of MI depending on age in ACUWm (A), ACUWf (B), CGm (C), and CGf (D) with different SNP83 genotypes of *PDE4D* gene

У чоловіків контрольної групи динаміка накопиченої захворюваності на ІМ у носіїв генотипу ТТ і СС + СТ істотно не розрізнялася (лог-ранговий тест: $\chi^2 = 1,425$, $p = 0,233$), але на графіку (рис. 4В) видно, що після 65 років у пацієнтів з генотипом ТТ показник накопиченої захворюваності збільшувався швидше, ніж при генотипах СС і СТ. Достовірність цих розбіжностей на віковому відрізьку після 65 років підтвердив лог-ранговий тест: $\chi^2 = 6,535$ при $p = 0,011$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як правило, оцінку наслідків радіаційного впливу здійснюють за принципом «доза–ефект», якщо було зроблене визначення дози або її розрахунки. Однак, вважається, що дозиметричний контроль в УЛНА на ЧАЕС був незадовільним: по-перше, була відсутня індивідуальна дозиметрія [14, 15]; по-друге, навіть при розрахунково-груповому методі дозиметрії, який використовувався для військовослужбовців, у половини військових пенсіонерів–ліквідаторів доза опромінення не була визначена [16]; по-третє, у переважній більшості УЛНА 1986 р. значення індивідуальних доз γ -випромінювання за довідками, виданими різними міністерствами і відомствами, були викривлені [17], що підтверджувалося даними цитогенетичних досліджень [18, 19]. Враховуючи вищевикладене, ефекти радіаційного впливу оцінювали за фактом участі пацієнтів в аварійних роботах, порівнюючи стан здоров'я УЛНА та неопроміненого контролю. При цьому є присутнім розуміння, що дія іонізуючого випромінювання поєднувалася з можливим, але не обов'язковим, впливом хімічних речовин, ультрафіолетового випромінювання, стресу та інших неврахованих чинників [20].

У публікаціях, що містять оглядовий матеріал з вивчення серцево-судинної патології у чоловіків і жінок, показано, що різниця стосується не тільки основних епідеміологічних показників, але й клінічного перебігу більшості ССЗ, а також впливу на них факторів ризику [2, 4, 12, 21]. Однак, дослідження, на які посилаються автори, виконані на загальній популяції жінок, які не зазнали радіаційного впливу. В опублікованих роботах Національного центру радіаційної медицини (ННЦРМ) [22–24] наведено результати багаторічного вивчення онкологічної патології у жінок, які в тому чи іншому ступені постраждали в результаті Чорнобильської аварії. Аналіз неонкологічних захворювань проводився у великих когортах жінок або евакуйованих із зони аварії, або мешканців забруднених територій, але не в учас-

In men of the control group, the time pattern of cumulated MI morbidity in the TT and SS + CT genotype carriers did not differ significantly (log-rank test: $\chi^2 = 1.425$, $p = 0.233$), but on the graph (Figure 4B) it appears that after age of 65 the rate of cumulated morbidity increased faster in case of TT genotype than in SS and ST genotypes. Validity of these discrepancies in the age range after 65 years was confirmed by the log-rank test ($\chi^2 = 6.535$ at $p = 0.011$).

DISCUSSION

As a rule, an assessment of radiation exposure effects is carried out on the basis of the «dose-effect» principle, if the radiation dose was assayed or calculated. However, the dosimetric control in the ChNPP ACUW is considered unsatisfactory as firstly, there was no individual dosimetry [14, 15], secondly, even with the group-calculation method of dosimetry applied for the military servicemen the radiation dose was not estimated in a half of retired military liquidators [16], thirdly, in the vast majority of ACUW of 1986 period the values of individual γ -radiation doses in certificates issued by various ministries and departments were distorted [17]. The latter was confirmed by cytogenetic study results [18, 19]. In consideration of the foregoing the effects of radiation exposure were assessed on a fact of participation of patients in emergency work, comparing the health of ACUW and non-irradiated control subjects. At the same time, there is an understanding that the effect of ionizing radiation was combined with possible, but not obligatory, exposure to chemicals, ultraviolet radiation, stress, and other unrecognized factors [20].

In the review publications on data from the studies of cardiovascular disease in men and women, the differences were shown not only in the main epidemiological values, but also in clinical progress of the most CVD, as well as the impact of risk factors on them [2, 4, 12, 21]. However, the studies referred to by the authors were performed in the general population of women who were not exposed to ionizing radiation. The published works from the National Research Center for Radiation Medicine (NRCRM) [22-24] present the results of a long-term study of cancer disease in women who to any extent have suffered or were wronged as a result of the ChNPP accident. The review of non-cancer disease was carried out in large cohorts of women evacuated from the accident zone or living

ників ЛНА. В окремих публікаціях [8], присвячених жінкам-УЛНА, вивчаються ризики захворюваності та смертності від солідних раків. Можливо, відсутність довгострокових програм вивчення здоров'я жінок-УЛНА пов'язана з їх значно меншим числом порівняно з чоловіками – 8,7 % від загальної кількості УЛНА [25].

У даному дослідженні акцент робився на аналізі появи нових випадків ГХ та ІХС у групах чоловіків і жінок залежно від віку, тобто по мірі старіння пацієнтів. Показник накопиченої захворюваності на ГХ швидше зростає в УЛНА-ч порівняно з усіма іншими групами, тобто чоловіки-УЛНА захворіли на ГХ в більш молодому віці. Звертає на себе увагу поведінка кривої накопиченої захворюваності на ГХ в УЛНА-ж (рис. 1А): до віку 53 років, тобто в ранньому постменопаузальному періоді, у жінок цієї групи, вона знаходилася нижче аналогічної кривої УЛНА-ч, а починаючи з 53 років, вона, фактично, розташовувалася вище. Після настання менопаузи у жінок з групи контролю також відзначалось розходження кривих накопиченої захворюваності у КГ-ч і КГ-ж. Отримані результати відповідають даним інших авторів про те, що збільшення захворюваності на артеріальну гіпертензію спостерігається у жінок в постменопаузі [3, 26–28].

Показники накопиченої захворюваності на ІХС в УЛНА-ч у віці до 74 років були вищими, ніж у інших групах, а в УЛНА-ж, за показником медіани і середньої, відповідали групі неопроміненого чоловічого контролю. У жінок-учасниць ЛНА накопичення нових випадків ІХС зі збільшенням віку відбувалося достовірно швидше, ніж у КГ-ж, незважаючи на практично однаковий середній вік настання менопаузи. Таким чином, якщо в УЛНА, чоловіків та жінок, ГХ та ІХС розвиваються швидше, ніж у відповідному контролі, то це, вірогідніше, пов'язано з опроміненням та іншими шкідливими факторами при виконанні аварійних робіт. Той факт, що в постменопаузі накопичена захворюваність на ГХ в УЛНА-ж була співставною з УЛНА-ч, а у жінок контрольної групи навіть почала випереджати таку ж в чоловічому контролі, говорить про значний внесок гормональної перебудови жіночого організму в розвиток артеріальної гіпертензії.

Відомі дані, що ризик розвитку ІМ у жінок, які захворіли на ІХС у віці до 45 років, в 2 рази менший, ніж у чоловіків [27]. У нашому дослідженні лише в одній жінки-УЛНА і двох з групи неопроміненого контролю ІМ розвинувся до 45-річного віку. Найвища накопичена частота ІМ була в УЛ-

on contaminated territories, but not in the ACUW members. Some publications [8] describe studies of solid cancer morbidity and mortality risks in female ACUW. It is possible that the lack of long-term programs of health studies in female ACUW is due to their much lesser number compared with men, i.e. 8.7% of the total number of ACUW [25].

This study was focused at a review of the emergence of new HD and CHD cases in male and female groups depending on age, that is, along with aging of the patients. The rate of cumulated HD morbidity increased faster in ACUWm compared with all other groups, in other words male ACUW have got HD at a younger age. Attention is drawn to the pattern of HD cumulated morbidity curve in the ACUWf (Fig. 1A). Specifically, up to the age of 53 years, that is in early postmenopausal period it was below the similar curve of the ACUWm, and since 53 years it was in fact located above. A difference in the curves of cumulated morbidity in CGm and CGf also appeared after the onset of menopause. The obtained results are consistent with those of other authors featuring an increase in the incidence of arterial hypertension observed in postmenopausal women [3, 26–28].

Values of cumulated CHD incidence in the ACUWm before the age of 74 were higher than in other groups. In the ACUWf both median and mean values corresponded to the group of non-irradiated male control. Cumulation of the new CHD cases with age increased significantly faster in female ACUW than in the CGf despite the almost identical average age of menopause. Thus, if the HD and CHD develop more rapidly in male and female ACUW than in a corresponding control, then it is more likely to be related to radiation exposure and other harmful factors when performing the emergency work. The fact that cumulated HD morbidity in postmenopause in the ACUWf was comparable to ACUWm, and in women of the control group even began to be in advance to that in male control, indicates to the significant contribution of hormonal transformation in females to the development of arterial hypertension.

There is enough evidence that the MI risk in women having got CHD under the age of 45 is 2 times lower than that in men [27]. In our study, only one female ACUW and two subjects among the non-irradiated controls have got MI before the age of 45. The highest cumulated MI incidence

НА-ч, а найнижча – в УЛНА-ж, нижча, ніж у контрольній групі жінок. Цей факт важко піддається поясненню, але, ймовірно, це пов'язано як з малою частотою ІМ у групі жінок-УЛНА, так і з їх зверненням за медичною допомогою переважно до територіальних установ, але не до поліклініки ННЦРМ. Розширення чисельності групи жінок-УЛНА, які перенесли ІМ, дозволить отримати більш точні статистичні дані.

Широко вивчалася генетична схильність до розвитку ССЗ серед населення різних країн залежно від статевої та расової приналежності. Були виявлені поліморфні варіації різних генів, які асоціювали з ГХ і ІХС. SNP83-rs966221 гена фосфодіестерази 4D відноситься до одного з них. Його зв'язок з ішемічним інсультом доведений в низці досліджень [29–32], тоді як дані про асоціації цього поліморфізму з ІХС та ІМ мали суперечливий характер. Так, в роботах [33, 34] не виявлено впливу даного поліморфізму на ІХС, хоча виявлено його зв'язок з вмістом сироваткового тригліцериду ($p \leq 0,05$) [34], який автори розглядали як фактор ризику ІХС. На противагу цим даним, спеціалісти ННЦРМ встановили наявність асоціації SNP83 гена *PDE4D* з ризиком розвитку ІМ у чоловіків [7], включаючи тих, хто брав участь у ЛНА [35].

В даному дослідженні, в жодній з порівнюваних груп не було виявлено достовірних розбіжностей накопиченої захворюваності на ГХ та ІХС залежно від поліморфізму rs966221 гена *PDE4D*, але встановлено високий вірогідний ризик розвитку ІМ у носіїв генотипу ТТ в групах УЛНА-ч, КГ-ч та КГ-ж. Аналіз таблиць виживання за Капланом–Мейєром виявив високу достовірну відмінність показника накопиченої захворюваності на ІМ у осіб з генотипом ТТ у групі УЛНА-ч при будь-якому віці пацієнта, у КГ-м, починаючи з 65-річного віку, і в КГ-ж, починаючи з 60 років і більше. Привертає увагу той факт, що у всіх жінок-носіїв генотипу ТТ, як серед УЛНА, так і в КГ, ІМ розвинувся лише після 60 років.

Інтерес до поліморфних варіантів гену *PDE4D* і, зокрема, до SNP83, пояснюється тією роллю в метаболізмі людини, яку відіграє фермент фосфодіестерази 4D. PDE4D селективно інактивує вторинний посередник – циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), перетворюючи його в АМФ [36].

Вторинний месенджер цАМФ разом з циклічним гуанінмонофосфатом регулює велику кількість клітинних функцій і морфологічних процесів у серці, включаючи інотропізм, хронотропізм, апоп-

was in the ACUWm, and the lowest was in ACUWf being lower than in female control group. It is difficult to explain this fact, but it is probably due both to the low incidence of MI in the group of female ACUW, and with their healthcare seeking mainly at the territorial institutions, but not at the Clinic of the NRCRM. Increase in the number of female ACUW having got the MI will allow for a more accurate statistics.

Genetic predisposition to the development of CVD among population of different countries, depending on gender and ethnicity was studied extensively. Polymorphic variations of various genes associated with HD and CHD, were detected. The SNP83-rs966221 of *PDE4D* gene belongs to one of them. Its association with ischemic stroke has been proved in a number of studies [29–32], while data on its association with CHD and MI were controversial. Thus, in [33, 34] the effect of this polymorphism on CHD was not detected, although its association with the serum triglyceride content ($p \leq 0.05$) [34], which was considered by the authors as a risk factor for CHD, was revealed. In contrast to these data, the NRCRM experts have identified an association of the SNP83 of *PDE4D* gene with the risk of MI in men [7], including those who participated in ACUW [35].

No any significant differences between the compared groups were showed in this study in the cumulated incidence of HD and CHD depending on the rs966221 polymorphism of the *PDE4D* gene, but a high probability of developing MI was found in carriers of the TT genotype in the groups of ACUWm, CGm and CGf. Review of the Kaplan-Meier survival tables revealed a high reliable difference in the rate of cumulated MI morbidity in individuals with TT genotype in the ACUWm group at any age of the patient, in CGh from the age of 65, and in the CGf beginning from 60 years old and above. There was a notable fact that all female carriers of the TT genotype, both among the ACUW and in CG, have got MI only after 60 years of age.

Concern about the polymorphous variants of the *PDE4D* gene, and in particular to the SNP83 is due to the role of phosphodiesterase 4D in human metabolism. PDE4D selectively inactivates the secondary messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP), converting it into AMP [36].

The cAMP as a secondary messenger, along with cyclic guanine monophosphate regulating a wide range of cellular functions and morphological processes in a heart, including inotropism, chro-

тоз та гіпертрофію [37]. Він здатен інгібувати проліферацію гладеньком'язових клітин [38], а тому його низький рівень у гладеньком'язових клітинах судинної стінки призводить до посилення їх проліферації та міграції. Можна очікувати, що підвищення активності *PDE4D* і, відповідно, зниження вмісту цАМФ у зазначених клітинах, призведуть до розвитку атеросклеротичної бляшки або її нестабільності [29, 39]. Необхідно також відзначити, що атеросклеротичне ураження артеріальної стінки прискорюється під дією прозапальних цитокінів, які спричиняють підвищену проникність ендотелію, накопичення рідини в екстравааскулярному просторі та адгезію лейкоцитів і моноцитів в ендотелії. Циклічний АМФ обмежує дію цитокінів і знижує проникність ендотеліального шару [40]. Однак слід враховувати, що високий вміст цАМФ при низькій активності *PDE4D*, з одного боку, гальмує прогресування атеросклеротичної бляшки, але з іншого боку, призводить до посилення скорочення міокарду [37], що в умовах його ішемії може закінчитися розвитком ІМ.

У наукових публікаціях не представлені дані про те, з пониженим чи підвищеним вмістом *PDE4D* асоціюється генотип ТТ поліморфізму rs966221, а, отже, неможливо дійти висновку, з яким патогенетичним механізмом пов'язаний розвиток ІМ у обстежених УЛНА і осіб контрольної групи. Відповіді на ці питання лежать в площині перспективних досліджень.

Також перспективним є перерахунок доз зовнішнього опромінення в УЛНА, чоловіків і жінок, який здійснюють у відділі дозиметрії та радіаційної гігієни за методикою RADRUE [41].

ВИСНОВКИ

1. Учасники ЛНА на ЧАЕС чоловічої та жіночої статі занедужували на ГХ та ІХС у більш молодому віці порівняно з відповідним неопроміненим контролем. У чоловіків-УЛНА в порівнянні з жінками-УЛНА накопичена частота захворюваності на ІМ була вища в будь-якому віковому діапазоні, на ІХС – з 23 до 74 років, а на ГХ – з 25 до 53 років.
2. У чоловіків і жінок, як в УЛНА, так і в групах неопроміненого контролю, ГХ розвинулася значно раніше ІХС.
3. В постменопаузі накопичена захворюваність на ІХС у жінок-УЛНА та групи неопроміненого контролю залишалася нижчою, ніж у чоловіків відповідних груп, а показник накопиченої частоти ГХ став вищим.

notropism, apoptosis and hypertrophy [37]. It is able to inhibit the proliferation of smooth muscle cells [38], and therefore its low level in the smooth muscle cells of vascular wall leads to an increase in their proliferation and migration. It can be expected that an increase in the activity of *PDE4D* and, consequently, a decrease in the cAMP content in these cells, will lead to the development of an atherosclerotic plaque or its instability [29, 39]. It should also be noted that atherosclerotic lesion of the arterial wall is accelerated by the effects of proinflammatory cytokines that induce an increased endothelial permeability, accumulation of fluid in extravascular space, and adhesion of leukocytes and monocytes on endothelium. Cyclic AMP limits the effect of cytokines and reduces the permeability of endothelial layer [40]. However, it should be noted that the high content of cAMP along with low activity of *PDE4D*, on the one hand inhibits the progression of atherosclerotic plaques, but on the other hand leads to amplified myocardial contraction [37], which in the presence of its ischemia can result in MI.

No data is provided in scientific publications about any association of TT genotype of rs966221 polymorphism with elevated or lowered *PDE4D* content, and therefore it is impossible to come to any conclusion about which pathogenetic mechanism is involved in development of MI in the examined ACUW and controls. The answers to these questions can be received in the field of advanced research.

It is promising to recalculate the external radiation doses in male and female ACUW using the RADRUE method implemented in the NRCRM Dosimetry and Radiation Hygiene Department [41].

CONCLUSIONS

1. The ChNPP ACUW of the male and female gender have got HD and CHD at a younger age compared with non-irradiated control. The cumulated MI morbidity rate was higher in male ACUW in comparison with female ACUW in any age range, the cumulated CHD morbidity rate was higher from 23 to 74 years, and the CHD from 25 to 53 years.
2. Both male and female ACUW and subjects in the non-irradiated control groups have got the HD much earlier than CHD.
3. The cumulated CHD incidence in female ACUW and the group of non-irradiated controls remained in postmenopause lower than that in men in corresponding groups. The cumulated HD incidence was becoming higher at that.

4. Носійство генотипу ТТ поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* збільшує ризик розвитку ІМ у чоловіків-УЛНА будь-якого віку, а в неопромінену контроль — з 65 років у чоловіків і з 60 років у жінок. Для жінок-УЛНА не отримане даних про асоціацію генотипу даного поліморфізму з ІМ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. European cardiovascular disease statistics 2017 / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe [et al.]. Brussels: European Heart Network, 2017. 192 p.
2. Шамес А. Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин. М. : БИНОМ, 2013. 176 с.
3. Бобров В. А., Давыдова И. В., Медведенко О. И. Сердечно-сосудистые заболевания у женщин. *Therapia. Український медичний вісник*. 2006. № 12. С. 40–45.
4. Дворецкий Л. И., Гибрадзе Н. Т., Черкасова Н. А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. *Русский медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 79–83.
5. Яковлева Н. Ф. Генетические детерминанты развития хронической сердечной недостаточности и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. Новосибирск : Новосиб. гос. мед. ун-т, 2008. 23 с.
6. Association between APOE, SCARB1, PPAR α polymorphisms and serum lipids in a population of Lithuanian adults / A. Smalinskiene, J. Petkeviciene, D. Luksiene et al. *Lipids Health Dis*. 2013. Vol. 12. P. 120. doi: 10.1186/1476-511X-12-120.
7. Асоціація поліморфізму rs966221 гена фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда / Г. В. Плєскач, А. А. Чумак, А. В. Зелінська, Л. І. Шеденко. *Лікарська справа*. 2012. № 8. С. 42–46.
8. Асоціація поліморфізму гена фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Г. В. Плєскач, О. М. Настіна, Д. О. Білий, А. А. Чумак. *Український медичний часопис*. 2014. № 3. С. 126–130.
9. 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.
10. 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/ D. Belyi, G. Pleskach, O. Nastina et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol*. 2016. Vol. 21. P. 204–217.
11. Особливості розвитку хвороб системи кровообігу в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії / О. М. Настіна, Г. В. Сидоренко, Н. В. Курсіна та ін. *Журнал НАМН України*. 2016. Т. 22, № 2. С. 179–186.
12. Ливенцева М. М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские новости*. 2012. № 9. С. 11–14.
13. Bland M. An introduction to medical statistics. New York : Oxford University Press Inc., 1995. 396 p.

4. Carriage of TT genotype of rs966221 polymorphism of the *PDE4D* gene increases the risk of MI in male ACUW of all ages, and in non-irradiated control down to the age of 65 for men and 60 for women. No data were received in female ACUW on the association of this polymorphism genotype with MI.

REFERENCES

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. Brussels: European Heart Network; 2017. 192 p.
2. Shames AB. [Coronary heart disease at women]. Moscow: Publishing house «BINOM». 2013. 176 p. Russian.
3. Bobrov VA, Davydova IV, Medvedenko OI. [Cardiovascular diseases in women]. *Therapia. Ukrainian Medical Bulletin*. 2006;12:40-5. Russian.
4. Dvoretzky LI, Gibradze NT, Cherkasova N.A. [Coronary heart disease at women]. *Russian medical Journal*. 2011;2:79-83. Russian.
5. Yakovleva NF. Genetic determinants of chronic heart failure and the severity of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and arterial hypertension [PhD dissertation thesis]. Novosibirsk; 2008. 23 p. Russian.
6. Smalinskiene A, Petkeviciene J, Luksiene D, Jureniene K, Klumbiene J, Lesauskaite V. Association between APOE, SCARB1, PPAR α polymorphisms and serum lipids in a population of Lithuanian adults. *Lipids Health Dis*. 2013;12:120. doi: 10.1186/1476-511X-12-120.
7. Pleskach HV, Chumak AA, Zelin'ska AV, Shedenko LI. [Association of rs966221 phosphodiesterase 4D gene's polymorphism with risk of myocardial infarction]. *Likarska Sprava*. 2012;8:42-6. Ukrainian
8. Pleskach HV, Nastina OM, Belyi DO, Chumak AA. [Association of phosphodiesterase 4D polymorphism with risk of myocardial infarction development in clean-up workers of Chernobyl NPP accident]. *Ukrainian Medical Journal*. 2014;3:126-30. Ukrainian.
9. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YM, Sychov OS, editors. [Cardiovascular disease. Classification, standards of diagnosis and treatment]. Kyiv: MORION; 2016. 192 p. Ukrainian.
10. Belyi D, Pleskach G, Nastina O, Sidorenko G, Kursina N, Bazyka O, et al. 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. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2016;21:204-17.
11. Nastina OM, Sidorenko GV, Kursina NV, Bazyka OD, Makarevich OM, Kruglova VO, et al. [Features of cardiovascular diseases onset in liquidators of the Chernobyl accident]. *Journal of National Academy of Medical Sciences*. 2016;22(2):179-86. Ukrainian.

14. Короленко С. С., Курята О. В. Клініко-гемодинамічні та психологічні особливості перебігу гіпертонічної хвороби у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС. *Лікарська справа*. 1997. № 1. С. 10–14.
15. Коваленко О. М. Умови опромінення та радіаційні чинники. *Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи)*. Київ : Іван Федоров, 1998. С. 12–13.
16. Особливості діагностики стану здоров'я військовослужбовців, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС / О. В. Горішна, В. П. Печиборщ, О. М. Іванько та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3, вип. 4. С. 114–117.
17. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986-1987 гг. и верификации дозиметрических данных / Л. А. Ильин, В. П. Крючков, Д. П. Осанов, Д. А. Павлов. *Радиобиология*. 1995. Т. 35, вып. 6. С. 803–828.
18. Цитогенетический эффект в лимфоцитах периферической крови человека под действием факторов Чернобыльской аварии / М. А. Пилинская, А. М. Шеметун, Д. В. Редько, А. М. Черкасская. *Авария на Чернобыльской АЭС: радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения* : Информационный бюллетень. Киев, 1992. Вып. 2, Т. 2. С. 86–94.
19. Генотоксические эффекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А. М. Никифоров, С. Г. Щербак, А. В. Першин и др. «Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья». *Материалы Всемирной организации здравоохранения. Международная программа по изучению медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС (IPHECA)*. М. : ИздАТ, 1995. С. 71–77.
20. Петин В. Г., Держачева И. П., Жураковская Г. П. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды (научный обзор). *Радиация и риск*. 2001. Вып. 12. С. 117–134.
21. Ковальова О. М., Амбросова Т. М. Гендерні особливості перебігу серцево-судинних захворювань: фокус на гормони. *Кровообіг і гемостаз*. 2012. № 3. С. 45–50.
22. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. Київ : ДІА, 2007. 800 с.
23. Health effects of the Chernobyl accident: a quarter of century aftermath / A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita, editors. Kyiv : DIA, 2011. 648 p.
24. Health effects of the Chornobyl accident: thirty years aftermath / D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych, editors. Kyiv : DIA, 2016. 524 p.
25. Стан здоров'я потерпілого населення України та ресурси охорони здоров'я через 15 років після Чорнобильської катастрофи (статистично-аналітичний довідник у двох частинах) / під ред. В. Ф. Москаленко, О. В. Бобильової. Кіровоград : Вид-во НДВП «Техмедкол», 2001.
26. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза / В. В. Скибицкий, Ю. Н. Медведева, Е. Л. Шухардина, С. В. Скибицкая. *Проблемы женского здоровья*. 2007. Т. 2, № 3. С. 21–28.
12. Liventseva MM. [Gender features of cardiovascular diseases]. *Medical News*. 2012;9:11-14. Russian.
13. Bland M. An introduction to medical statistics. New York: Oxford University Press Inc.; 1995. 396 p.
14. Korolenko SS, Kuriata OV. [The clinico-hemodynamic and psychological characteristics of the course of hypertension in those who cleaned up the aftermath of the accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant]. *Likarska Sprava*. 1997;1:10-4. Ukrainian.
15. Kovalenko OM. [Irradiation conditions and radiation factors]. In: Kovalenko OM, editor. *Acute radiation sickness (medical consequences of the Chernobyl catastrophe)*. Kyiv: Publishing House «Ivan Fedorov»; 1998. p. 12-13. Ukrainian.
16. Gorishna OV, Pechiborshch VP, Ivanko OM, Babienko W., Kosarchuk W. [Features of diagnosis of health of servicemen who participated in the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant]. *Bulletin of Biology and Medicine*. 2014;3(4):114-7. Ukrainian.
17. Ilyin LA, Kryuchkov VP, Osanov DP, Pavlov DA. [Exposure levels of clean-up workers of the Chernobyl accident in 1986-1987 and verification of dosimetry data]. *Radiobiology*. 1995;35(6):803-28. Russian.
18. Piliinskaya MA, Shemetun AM, Redko DV, Cherkasskaya A M. [Cytogenetic effect in human peripheral blood lymphocytes under the influence of the Chernobyl accident factors]. In: *The accident at Chernobyl Nuclear Power Plant: radiation monitoring, clinical problems, socio-psychological aspects, the demographic situation, small doses of ionizing radiation*. Informational bulletin. Kyiv. 1992;2(2):86-94. Russian.
19. Nikiforov AM, Shcherbak SG, Pershin AV, Zagumenny W, Melnichuk VI, Podmankov II, et al. [Genotoxic effects of the consequences of Chernobyl accident]. In: «Liquidators of the consequences of Chernobyl NPP accident. State of health». *Materials of the World Health Organization. International program on study of medical consequences of the Chernobyl accident*. Moscow: IzdAT; 1995. p. 71-7. Russian.
20. 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.
21. Kovaleva OM, Ambrosova TM. [Gender characteristics of the course of cardiovascular diseases: the focus on hormones]. *Circulation & Haemostasis*. 2012;3:45-50. Ukrainian.
22. Vozianov OF, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. *Medical consequences of the accident at Chernobyl Nuclear Power Plant*. Kyiv: DIA; 2007. 800 p. Ukrainian.
23. Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. *Health effects of the Chernobyl accident - a quarter of century aftermath*. Kyiv: DIA; 2011. 648 p.
24. Bazyka D, Sushko V, Chumak A, Chumak V, Yanovych L, editors. *Health effects of the Chornobyl accident - thirty years aftermath*. Kyiv: DIA; 2016. 524 p.

27. Питецька Н. І., Ковальова О. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: гендерні особливості. *Медицина транспорту України*. 2011. № 4. С. 83–89.
28. Показатели заболеваемости артериальной гипертензией в когорте работников атомной промышленности / К. В. Кузнецова, Т. В. Азизова, М. В. Банникова и др. *Артериальная гипертензия*. 2016. Т. 22, № 3. С. 299–308.
29. 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.
30. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistani population / D. Saleheen, S. Bukhari, S. R. Haider et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36, no. 10. P. 2275–2277.
31. Phosphodiesterase 4D polymorphisms and the risk of cerebral infarction in a biracial population: the Stroke Prevention in Young Women Study / Q. Song, J. W. Cole, J. R. O'Connell et al. *Hum. Mol. Genet.* 2006. Vol. 15, no. 16. P. 2468–2478.
32. Phosphodiesterase 4 D 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. doi: 10.3233/DMA-2011-0810.
33. Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population / I. Banerjee, U. Pandey, O. M. Hasan et al. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2009. Vol. 27, no. 1. P. 88–94.
34. 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. doi: 10.1002/jcla.21601.
35. Медицинские радиологические последствия среди участниц ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Часть 1. Прогнозные оценки / В. К. Иванов, А. Н. Меньяло, В. В. Кашеев и др. *Радиация и риск*. 2011. Т. 20, № 3. С. 16–39.
36. Houslay M. D., Adams D. R. PDE4 cAMP phosphodiesterases: modular enzymes that orchestrate signalling cross-talk, desensitization and compartmentalization. *Biochem. J.* 2003. Vol. 370. P. 1–18.
37. Rao Y. J., Xi L. Pivotal effects of phosphodiesterase inhibitors on myocyte contractility and viability in normal and ischemic hearts. *Acta Pharmacol. Sin.* 2009. Vol. 30, no. 1. P. 1–24. doi: 10.1038/aps.2008.1.
38. Distinct role of cAMP and cGMP in the cell cycle control of vascular smooth muscle cells: cGMP delays cell cycle transition through suppression of cyclin D1 and cyclin-dependent kinase 4 activation / S. Fukumoto, H. Koyama, M. Hosoi et al. *Circ. Res.* 1999. Vol. 85, no. 11. P. 985–991.
39. Lentiviral-mediated shRNA silencing of PDE4D gene inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of rat aortic smooth muscle cells / L. Liu, X. Xu, J. Li et al. *Stroke Res. Treat.* 2011. Vol. 2011. Art. ID: 534257. doi: 10.4061/2011/534257.
40. 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. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01808.x.
25. Moskalenko VF, Bobilyova OV, editors. A state of health of the affected population of Ukraine and health resources after 15 years after the Chernobyl catastrophe (statistical and analytical directory in two parts). Part 1. Kirovograd: Publishing house NDVP «Technedekol»; 2001. Ukrainian.
26. Skibitsky W, Medvedeva YN, Shukhardina EL, Skibitskaya SV. [Risk factors and the structure of cardiovascular pathology in women in the climax of various origins]. *Problems of Women's Health*. 2007;2(3):21-8. Russian.
27. Pitetskaya NI, Kovaleva OM. [Cardiovascular risk factors: gender features]. *Transport Medicine of Ukraine*. 2011;4:83-9. Ukrainian.
28. Kuznetsova KV, Azizova TV, Bannikova MV, Bagaeva YP, Fotyeva NP, Azizova EV. [Arterial hypertension incidence rates in a cohort of nuclear workers]. *Arterial Hypertension*. 2016;22(3):299-308. Russian.
29. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic. *Nat Genet*. 2003;35(2):131-8.
30. Saleheen D, Bukhari S, Haider SR, Nazir A, Khanum S, Shafqat S, et al. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistani population. *Stroke*. 2005;36(10):2275-7.
31. Song Q, Cole JW, O'Connell JR, Stine OC, Gallagher M, Giles WH, et al. Phosphodiesterase 4D polymorphisms and the risk of cerebral infarction in a biracial population: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Hum Mol Genet*. 2006;15(16):2468-78.
32. 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. doi: 10.3233/DMA-2011-0810.
33. Banerjee I, Pandey U, Hasan OM, Parihar R, Tripathi V, Ganesh S. Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(1):88-94.
34. 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. doi: 10.1002/jcla.21601.
35. Ivanov VK, Menyaylo AN, Kashcheev W, Chekin SYu, Maksioutov MA, Pryakhin EA, et al. [Health effects of the accident at the Chernobyl NPP female cohort of the emergency accident workers. Part 1. Prognosis estimates]. *Radiation and Risk*. 2011;20(3):16-39. Russian.
36. Houslay MD., Adams DR. PDE4 cAMP phosphodiesterases: modular enzymes that orchestrate signalling cross-talk, desensitization and compartmentalization. *Biochem J*. 2003;370:1-18.
37. Rao YJ, Xi L. Pivotal effects of phosphodiesterase inhibitors on myocyte contractility and viability in normal and ischemic hearts. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(1):1-24. doi: 10.1038/aps.2008.1.
38. Fukumoto S, Koyama H, Hosoi M, Yamakawa K, Tanaka S, Morii H, et al. Distinct role of cAMP and cGMP in the cell cycle

41. RADRUE method for reconstruction of external photon doses to Chernobyl liquidators in epidemiological studies / V. Kryuchkov, V. Chumak, E. Maceika et al. *Health Phys.* 2009. Vol. 97, no. 4. P. 275–298. doi: 10.1097/HP.0b013e3181ac9306.
- control of vascular smooth muscle cells: cGMP delays cell cycle transition through suppression of cyclin D1 and cyclin-dependent kinase 4 activation. *Circ Res.* 1999;85(11):985-91.
39. Liu L, Xu X, Li J, Li X, Sheng W. Lentiviral-mediated shRNA silencing of PDE4D gene inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of rat aortic smooth muscle cells. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:534257. doi: 10.4061/2011/534257.
40. 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. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01808.x.
41. Kryuchkov V, Chumak V, Maceika E, Anspaugh LR, Cardis E, Bakhanova E, et al. RADRUE method for reconstruction of external photon doses to Chernobyl liquidators in epidemiological studies. *Health Phys.* 2009;97(4):275-98. doi: 10.1097/HP.0b013e3181ac9306.

Стаття надійшла до редакції 26.07.2018

Received: 26.07.2018