

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

О. М. Настіна, Г. В. Плескач, Н. В. Курсина, О. Д. Базика, О. М. Макаревич, І. В. Абраменко, А. А. Чумак, Д. О. Білий✉

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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ *rs966221* ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей структурно-функціонального стану серцево-судинної системи в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та різними генотипами *rs966221* гена фосфодіестерази 4D (*PDE4D*).

Матеріали і методи. Обстежено 121 УЛНА з ІХС та 63 хворих на ІХС, які не зазнали впливу іонізуючого випромінювання. Стандартизоване обстеження включало ехо-доплеркардіографічне дослідження (ЕхоКГ) з використанням Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray). Поліморфізм *rs966221 PDE4D* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією продуктів реакції.

Результати. Розподіл генотипів *PDE4D* в УЛНА був наступним: СС генотип – 42, СТ генотип – 49 та ТТ генотип – 30 осіб. В контрольній групі носіями тих же генотипів були 27, 21 та 15 осіб відповідно. Всі ЕхоКГ-показники в УЛНА та неопромінених хворих вірогідно не відрізнялись. У носіїв генотипу ТТ обох груп частка хворих зі збільшеним індексом маси міокарда була найвищою (82,9 %) в порівнянні з генотипом СС (78,4 %) та СТ (71,4%). Концентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка зустрічався у 54,9 % пацієнтів з генотипом СС, 51,8 % з СТ і 45,7 % з ТТ, а ексцентричний – у 23,5; 21,4 і 37,1%, відповідно. Відносне число осіб з підвищеним індексом кінцевого діастолічного об'єму у носіїв генотипу СС було 27,5 %, генотипу СТ – 26,8 % і генотипу ТТ – 40% ($p > 0,05$). Збільшення індексу кінцевосистолічного об'єму відзначено у 27,5; 30,4 і 28,6 %, а зниження фракції викиду – у 15,7; 23,2 і 22,9 % пацієнтів, відповідно. Найбільша кількість осіб з порушенням діастолічної функції була серед хворих на ІХС носіїв ТТ генотипу (75 %), в порівнянні з даними при генотипі СС (66,7 %) і СТ (42,9 %).

Висновки. У хворих з однаковим генотипом, як УЛНА, так і неопромінених осіб, практично були відсутні відмінності показників, що характеризують структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка. При аналізі змін структури міокарда лівого шлуночка відзначена наступна особливість: у хворих з генотипом ТТ частіше зустрічався ексцентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка, а з генотипом СС – концентричний. У третини пацієнтів з генотипами СС і СТ спостерігалось порушення систолічної функції ЛШ, у носіїв генотипу ТТ їх число досягало 40 %. Діастолічна дисфункція також виявлялася частіше у пацієнтів з генотипом ТТ в порівнянні з генотипом СС і СТ.

Ключові слова: учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, іонізуюче випромінювання, ехо-доплеркардіографічне дослідження, ішемічна хвороба серця, ген фосфодіестерази 4D.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 312–335.

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

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

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

Structural and functional state of heart left ventricle depending on polymorphism rs966221 phosphodiesterase 4D gene in emergency workers of the Chernobyl NPP suffering from coronary heart disease

Objective. This study consisted in examination the features of structural and functional state of the cardiovascular system in emergency workers (EW) of the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) who suffered from coronary heart disease (CHD) and having different genotypes due to polymorphism rs966221 phosphodiesterase 4D (*PDE4D*) gene.

Materials and methods. The study involved 121 EW and 63 non-irradiated patients with CHD. Standardized survey included echo-doppler-cardiography (EchoCG) that was done by Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray). Polymorphism rs966221 *PDE4D* determined by polymerase chain reaction followed by restriction reaction products.

Results. The distribution of genotypes *PDE4D* in EW was as follows: CC – 42, CT – 49 and TT – 30 patients. In the control group, carriers of the same genotypes were 27, 21 and 15 persons respectively. All echocardiographic parameters in EW workers and non-irradiated patients did not differ significantly. Amongst TT genotype carriers of both groups the proportion of patients with increased myocardial mass index was the highest (82.9%) compared to CC genotype (78.4%) and CT (71.4%). The concentric type of left ventricular (LV) hypertrophy was found in 54.9% of patients with CC genotype, in 51.8% with CT genotype and 45.7% with TT genotype, while the eccentric type in 23.5, 21.4 and 37.1% respectively. The relative number of people with high LV end diastolic volume (EDV) normalized by body surface area (BSA) was 27.5% in CC genotype carriers, 26.8% in CT genotype and 40% in TT genotype carriers ($p > 0.05$). The increase of BSA-indexed LV end systolic volume (ESV) was found in 27.5, 30.4 and 28.6%, and the ejection fraction in 15.7, 23.2 and 22.9% respectively. The largest number of CHD patients with inadequate diastolic function was in carriers of TT genotype (75%) compared with the data in CC (66.7%) and CT genotypes (42.9%) carriers.

Conclusions. In patients with the same genotype, both EW and non-irradiated persons there were virtually no differences in indicators of the structural and functional status of LV. The analysis of changes of LV structure the following feature was revealed: eccentric type of LV hypertrophy was more common for patients with TT genotype, but concentric type for CC genotype carriers. In one-third of patients with CC and CT genotypes and in 40% of TT genotype carriers it was observed LV systolic function disorders. Diastolic dysfunction manifested as often in patients with TT genotype compared with CC and CT genotypes carriers.

Key words: emergency workers of the Chernobyl NPP, ionizing radiation, echo-dopplercardiography, coronary heart disease, gene phosphodiesterase 4D.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:312–335.

ВСТУП

У післяаварійному періоді Чорнобильської аварії у осіб, які зазнали впливу іонізуючого опромінення, спостерігається зростання хвороб серцево-судинної системи, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 2]. В результаті епідеміологічних досліджень були визначені статистично значущі відносні ризики смерті від ІХС в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), які перевищували аналогічні показники для неопроміненого населення України [2–5]. Ще раніше такі ж дані були отримані у постраждалих від атомного бомбардування японських міст [6, 7].

INTRODUCTION

An increasing level of cardiovascular system diseases, including coronary heart disease (CHD), is evidenced in persons exposed to ionizing radiation after the Chernobyl accident [1, 2]. Epidemiological studies determined the statistically significant relative risk of death from CHD in a group of emergency workers (EW) at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP), which exceeded the corresponding indexes in non-irradiated Ukrainian population [2–5]. Earlier the same results were obtained in victims of the atomic bombing of Japanese cities [6, 7].

Дотепер біологічні механізми дії іонізуючого випромінювання (ІВ) на серцево-судинну систему розкрито не повністю. Одним із таких шляхів може бути існування генетичної схильності до ІХС, прояв якої реалізується за умови впливу зовнішніх факторів, а саме ІВ. У більш ранніх наших дослідженнях показано, що носійство генотипу ТТ гена фосфодіестерази 4D (*PDE4D*) за поліморфізмом rs966221 було асоційоване з розвитком інфаркту міокарда (ІМ) в УЛНА [8]. Це узгоджується з даними літератури стосовно того, що внесок генетичної складової в ризик розвитку ІМ досягає 40 % [9].

МЕТА

З метою продовження досліджень зв'язків поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* з розвитком ІХС було доцільним визначити особливості структурно-функціональних змін міокарда в УЛНА на ЧАЕС залежно від носійства різних генотипів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 121 УЛНА на ЧАЕС з ІХС та 63 хворих на ІХС, які не зазнали впливу ІВ (контрольна група – КГ). Всі обстежені були чоловіками, їх середній вік склав ($65,4 \pm 9,0$) і ($65,6 \pm 10,5$) років відповідно. Доза зовнішнього опромінення (ДЗО) була встановлена методом фізичної дозиметрії і підтверджена відповідною довідкою або обліковою карткою доз у військовому квитку. Її значення коливалися від 0,1 до 98 сГр, 78 осіб (62,7 %) мали ДЗО до 25 сГр, 38 (32,7 %) – 25 сГр і більше.

Еходопплеркардіографічне (ЕхоКГ) дослідження виконували за сучасними стандартами [10] за допомогою цифрової системи SA-8000Live MEDISON (Корея). В М-модальному режимі вимірювали: кінцевий діастолічний (КДР, мм) і кінцевий систолічний (КСР, мм) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд, мм), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд, мм). Визначали кінцевий діастолічний (КДО, мл), систолічний (КСО, мл) об'єми ЛШ, їх індекси (ІКДО і ІКСО, мл/м²), ударний (УО, мл) об'єм ЛШ серця, фракцію викиду (ФВ, %), відносну товщину стінки (ВТС, ум. од) ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г), її індекс (ІММ, г/м²). Допплеркардіографічне дослідження здійснювали в імпульсному режимі. Враховували максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, см/с), їх відношення (Е/А, ум. од.), час ізовольметричного розслаблення (ІВРТ, мс), час сповільнення піка Е (DTe, мс).

The biological mechanisms of ionizing radiation (IR) impact on cardiovascular system is not fully disclosed for now. A genetic predisposition to CHD can be one of them. Presentation of this phenomenon occurs under an impact of external factors, such as the IR. There was shown at earlier studies of our scientists that carriage of genotype TT gene phosphodiesterase 4D (*PDE4D*) for the polymorphism rs966221 was associated with development of myocardial infarction (MI) in EW [8]. This data is consistent with publications describing the contribution of genetic component in the risk of MI up to 40 % [9].

OBJECTIVE

Aiming to continue the research of links between polymorphism rs966221 of the gene *PDE4D* and CHD development it was rational to define the structural and functional myocardial changes in a group of EW at the ChNPP depending on different genotypes.

MATERIALS AND METHODS

It was examined 121 EW at ChNPP with CHD and 63 non-exposed to IR patients with the same diagnosis (control group – CG). All patients were male gender and 65.4 ± 9.0 and 65.6 ± 10.5 years old respectively. The irradiation dose was established by physical dosimetry and confirmed by the appropriate certificate or registration card doses in military identification card. Its value ranged from 0.1 to 98 cGy, including 78 patients (62.7%) having dose up to 25 cGy and 38 ones (32.7%) 25 cGy or higher.

Echo-doppler-cardiography (EchoCG) investigations were performed by modern standards [10] with a digital system SA-8000Live MEDISON (Korea). By M-modal mode it was measured left ventricle (LV) internal dimension diastolic (IDd, mm) and systolic (IDs, mm), interventricular septum thickness in diastole (IVSTd, mm), LV posterior wall thickness in diastole (PWTd, mm). There were determined LV end diastolic (EDV, ml), end systolic (ESV, ml) volumes and their body surface area (BSA) – normalized values namely EDV index (EDVi, ml/m²) and ESV index (ESVi, ml/m²), ejection volume (EV, ml), LV ejection fraction (EF, %), LV relative wall thickness of (RWT), LV mass (LVM, g) and LVM index (LVMI, g/m²). Doppler-cardiography was performed in pulsed mode. There were accounted: E wave (E, cm/s) and A wave (A, cm/s) deceleration time, their ratio (E/A), isovolumic relaxation time (IVRT, ms), peak E decreasing time (DTe, ms).

Для дослідження поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* зразки периферичної крові збирали в пробірки з антикоагулянтом (ЕДТА), ДНК виділяли за допомогою наборів QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія) згідно з інструкціями виробника, полімеразну ланцюгову реакцію проводили з використанням праймерів згідно з Saleheen et al. [11], як описано в роботі [8].

Статистична обробка проведена за допомогою комп'ютерної програми SPSS 19 (ознайомлювальна trial-версія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл генотипів *PDE4D* в УЛНА був наступним: СС генотип – 42, СТ генотип – 49 та ТТ генотип – у 30 осіб. В КГ носіями тих же генотипів були 27, 21 та 15 осіб, відповідно.

Для аналізу статистичної значущості змін структур міокарда у обстежених пацієнтів залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* було використано метод ANOVA (analysis of variances) (табл. 1). Він показав, що середні значення КДР і КСР у носіїв різних генотипів не виходили за межі нормальних величин (за винятком показника КСР в пацієнтів КГ з генотипом ТТ). Не перевищувала верхню межу норми середня величина ВТС в групі контролю з генотипом СС та в УЛНА з генотипом ТТ. Всі інші показники, наведені в табл. 1, перевищували нормальні значення, але відмінності як між групами пацієнтів з однаковим генотипом, так і в кожній із груп з різними генотипами, були статистично незначущими. Враховуючи цей факт, відносну кількість хворих зі зміненими показниками структурного стану міокарда ЛШ визначали в УЛНА та КГ разом.

Як показано на рис. 1, частка пацієнтів зі збільшеним КДР і КСР була вищою у носіїв генотипу ТТ, а потовщення міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки частіше зустрічалось у пацієнтів з генотипом СС. Однак, всі ці відмінності не мали статистичної вірогідності, так же як і відносно ММЛШ та ІММ, які розраховувались за формулою кубів, запропонованою Американським Товариством з Ехокардіографії [12], з використанням КДР, ТЗСЛШд та ТМШПд. Можна лише відзначити, що серед носіїв генотипу ТТ частка пацієнтів с гіпертрофією ЛШ (ГЛШ), про яку свідчить підвищений ІММ (більше за 115 г/м²), була більшою, ніж при носійстві інших двох генотипів.

To investigate the single nucleotide polymorphism (SNP) rs966221 gene *PDE4D* samples of peripheral blood collected in tubes with anticoagulant (EDTA), DNA was extracted using kits QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, UK) according to manufacturer's instructions. Polymerase chain reaction was performed by using primers according to Saleheen et al. [11] as described in [8].

Statistical analysis performed using the computer program SPSS 19 (trial version).

RESULTS AND DISCUSSION

A distribution of genotypes *PDE4D* in EW was following: 42 persons with CC genotype, 49 with CT and 30 with TT genotype. In CG the 27, 21 and 15 persons were carriers of the same genotypes accordingly.

In the groups of examined patients the statistical significance in structural changes of myocardium in dependence on polymorphism rs966221 *PDE4D* gene was estimated by the method of one-way ANOVA (analysis of variances) (table. 1). It is shown that in carriers of different genotypes the mean values of LV IDd and IDs did not go beyond the normal ranges (except LV IDs for the patients of CG with TT genotype). Mean value of RWT in CG with CC genotype and in EW with TT genotype did not exceed the upper limit of norm. All other parameters listed in table. 1, exceeded normal values, but the differences between groups of patients with the same genotype, as well as inside every group with different genotypes were statistically insignificant. Taking this fact into account, the relative number of patients with changed structural indices of LV was determined in EW and CG together.

As shown on fig. 1, part of patients with increased IDd and IDs was higher in TT genotype carriers, but hypertrophy of posterior wall and interventricular septum more often occur in patients with CC genotype. However, all these differences did not have statistical significance, as well as difference between the values of LV mass and LV mass index, that was calculated by means of cube formula, that was offered by American Society of Echocardiography [12], with the use of IDd, PWTd and IVSTd. It is possible only to mark that among TT genotype carriers the part of patients having left ventricular hypertrophy (LVH), which was testified by increased LVMI (above 115 g/m²), was higher than in carriers of other two genotypes.

Таблиця 1

Показники, які характеризують структуру міокарда у обстежених з ІХС залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* (M ± SD)

Table 1

Indices of myocardium structure in patients with CHD depending on the polymorphism rs966221 (SNP83) gene *PDE4D* (M ± SD)

Показники / indices		CC	p ₁	CT	p ₁	TT	p ₁	p ₂
КДР, мм / LVIDd (mm)	УЛНА / EW	53,5 ± 4,1	0,395	53,1 ± 5,9	0,873	54,6 ± 6,3	0,895	0,476
	КГ / CG	54,8 ± 3,0		53,4 ± 3,1		55,2 ± 6,6		
КСР, мм / LVIDs (mm)	УЛНА / EW	35,2 ± 4,7	0,279	35,9 ± 6,6	0,893	36,1 ± 7,5	0,287	0,812
	КГ / CG	37,0 ± 3,1		35,6 ± 3,3		40,2 ± 8,4		
ТЗСЛШд, мм / LV PWTd (mm)	УЛНА / EW	11,9 ± 1,6	0,189	11,7 ± 1,6	0,524	11,6 ± 1,4	0,542	0,757
	КГ / CG	11,1 ± 1,4		12,1 ± 2,2		12,0 ± 1,2		
ТМШПд, мм / IVSTd (mm)	УЛНА / EW	12,7 ± 2,2	0,568	12,6 ± 2,0	0,495	12,6 ± 1,8	0,150	0,955
	КГ / CG	12,2 ± 1,5		12,0 ± 1,7		11,2 ± 2,4		
ВТС, ум. од. / RWT (con. un.)	УЛНА / EW	0,44 ± 0,06	0,070	0,44 ± 0,07	0,771	0,42 ± 0,07	0,508	0,573
	КГ / CG	0,40 ± 0,05		0,45 ± 0,07		0,46 ± 0,09		
ММЛШ, г / LV mass (g)	УЛНА / EW	277,9 ± 75,1	0,715	272,6 ± 89,5	0,995	280,8 ± 65,9	0,602	0,897
	КГ / CG	268,2 ± 53,7		272,4 ± 76,4		264,6 ± 44,3		
ИММ, г/м ² // LV mass/BSA (g/m ²)	УЛНА / EW	139,3 ± 32,9	0,616	134,7 ± 37,9	0,932	141,8 ± 26,7	0,219	0,637
	КГ / CG	133,3 ± 27,2		136,0 ± 30,1		126,4 ± 12,7		

Примітка. p₁ – імовірність статистичної помилки між УЛНА та КГ, p₂ – імовірність статистичної помилки між носіями різних генотипів.
Note. p₁ – statistical probability of error between EW and CG, p₂ – statistical probability of error between carriers of different genotypes.

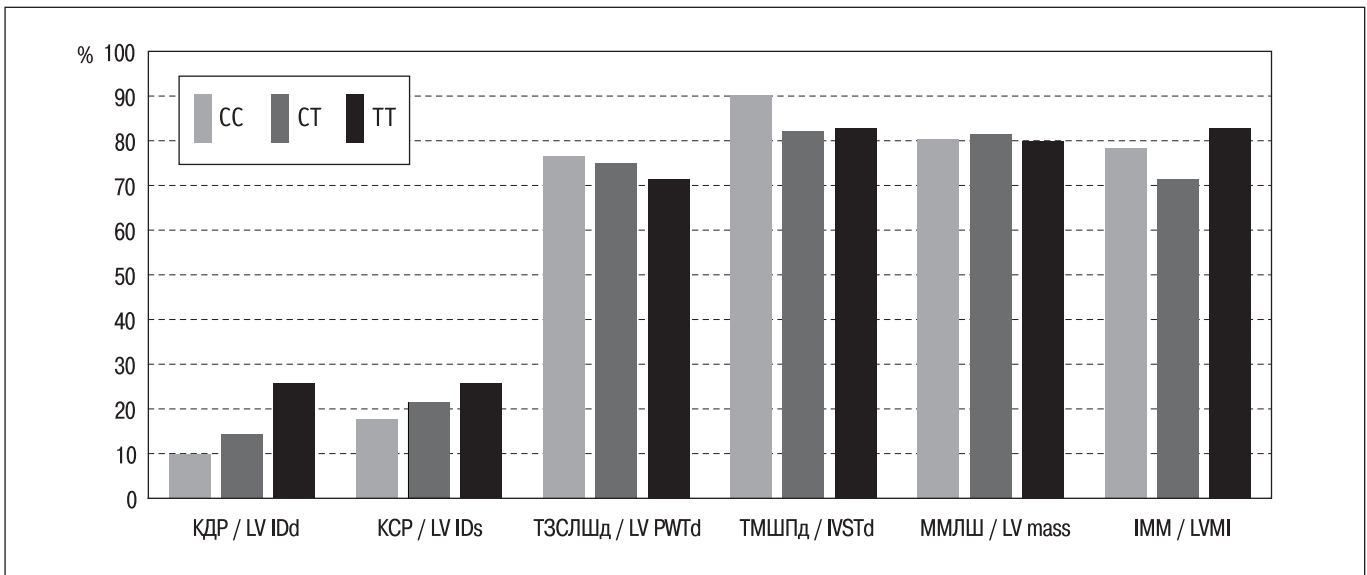


Рисунок 1. Відносна кількість обстежених зі змінами структури міокарда залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D*

Figure 1. The relative number of patients with myocardial structural changes in dependence on polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene

Встановлено, що відносна кількість пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ (коли ВТС ЛШ була вище 0,42 ум. од. при нормальному ИММ) була меншою, ніж з нормальною геометрією ЛШ (рис. 2). Концентрична ГЛШ (коли спостерігалось одночасне підвищення ВТС та ИММ ЛШ) частіше визначалась у пацієнтів з генотипом CC, хоча частка

It was founded that the relative number of patients with LV concentric remodeling (normal LV mass with increased RWT > 0.42) was lower than with normal LV geometry (Fig. 2). Concentric LVH (increased LV mass and RWT > 0.42) was more often revealed in patients with CC genotype, although relative number of CT genotype

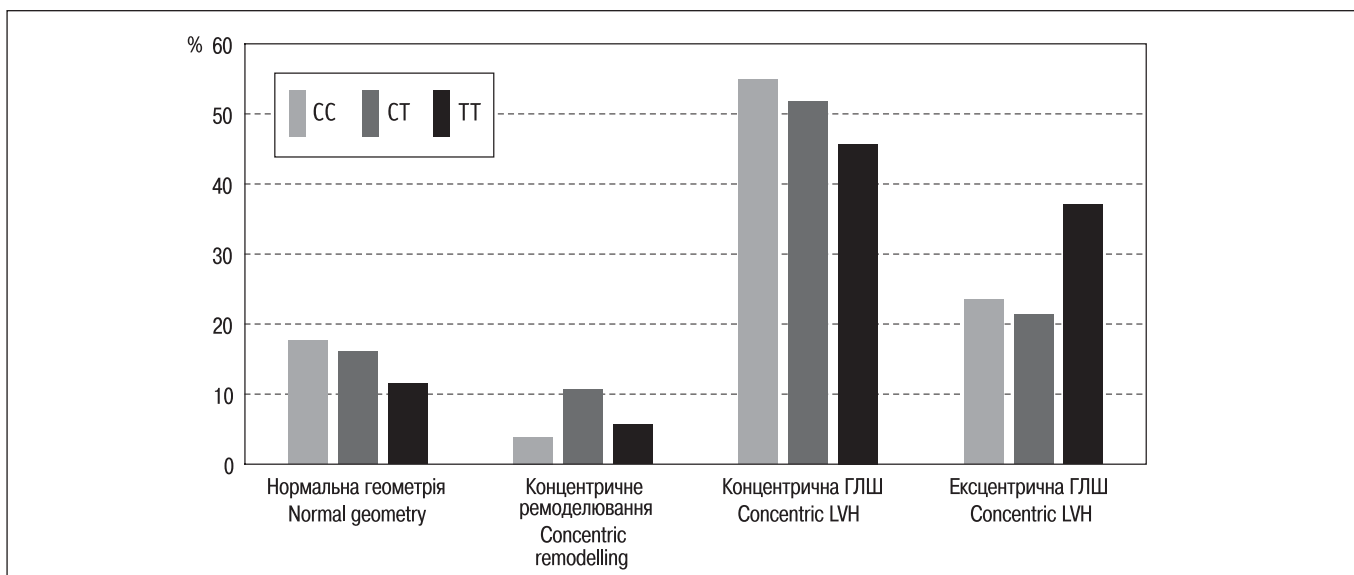


Рисунок 2. Відносна кількість обстежених зі зміненою геометрією ЛШ залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D*

Figure 2. The relative number of patients with altered left ventricular geometry depending on polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene

носіїв генотипу СТ перевищувала половину, а генотипу ТТ була 45,7 %. Ексцентрична ГЛШ (знижена ВТС при підвищеному ІММ) реєструвалась у 37,1 % хворих на ІХС с генотипом ТТ, що в 1,6–1,7 раза перевищувало аналогічний тип ГЛШ в пацієнтів з генотипами СС та СТ. Відсутність статистичної значущості відмінностей не дає можливості говорити про будь-які закономірності, а тільки про тенденцію, що намітилась і для підтвердження (або відхилення) якої треба збільшити групу обстежених.

Збільшення маси ЛШ і/або ВТС розглядається як незалежний фактор ризику загальної і серцевої смерті, а також розвитку кардіоваскулярних подій, таких як ІМ або інсульт. Вважають, що в кількісному відношенні ризик зростає від концентричного ремоделювання до ексцентричної гіпертрофії і досягає найвищих цифр при концентричній ГЛШ [12, 13].

Вважається, що концентрична та ексцентрична гіпертрофії мають самостійний механізм розвитку. В першому випадку потовщення стінки міокарда ЛШ і збільшення його маси відбуваються у відповідь на підвищення артеріального тиску і периферичного судинного опору, а в другому дилатація камери ЛШ викликана збільшенням об'єму циркулюючої крові [14, 15]. Деякі автори дотримуються думки, що ексцентричний тип структурно-геометричної перебудови міокарда ЛШ у дорослих пов'язаний з більш тривалим періодом існування захворювання, на фоні якого можна відстежити переходи одного типу геометрії в інший [16].

carriers exceeded 50% and TT genotype was 45.7%. Eccentric LVH (increased LV mass and RWT ≤ 0.42) recorded in 37.1% of patients with CHD and TT genotype, that was 1.6–1.7 times more than patients with CC and CT genotypes were. The lack of statistical significance in differences does not give an opportunity to talk about any regularity, but only on the emerging trend for confirmation (or rejection) of which should increase the group surveyed.

The increase of LV mass and/or RWT is considered as an independent risk factor of general and cardiac death, and also of development cardiovascular events such as myocardial infarction or stroke. It is believed that quantitative risk increases from concentric remodeling to eccentric hypertrophy and reaches the highest value in concentric LVH [12, 13].

It is considered that concentric and eccentric hypertrophies have an independent mechanism of development. In the first case thickening of LV wall and increased LV mass occurring in response to increased blood pressure and peripheral vascular resistance, and the second case LV chamber dilatation is caused by the increase of circulatory blood volume [14, 15]. Some authors adhere to the idea, that the eccentric type of LVH in adults is related to more protracted terms of disease where it is possible to watch passing of one type of geometry to other [16].

Враховуючи наведені дані, особливий інтерес викликав аналіз показників систолічної функції ЛШ. Однак, як видно з табл. 2, всі середні величини показників, що характеризують наповнення ЛШ в фазу діастоли і систоли, знаходилися в межах нормальних (за винятком в КГ КСО у носіїв генотипу СС і ТТ, ІКСО у носіїв ТТ, а також в УЛНА КСО з у носіїв генотипу ТТ).

Відносне число осіб з підвищеним індексом КДО у носіїв генотипу СС було 27,5 %, генотипу СТ – 26,8 % і генотипу ТТ – 40 % ($p > 0,05$). Збільшення індексу КСО відзначено в 27,5; 30,4 і 28,6 %, а зниження ФВ – у 15,7; 23,2 і 22,9 % пацієнтів, відповідно. Оскільки відмінності наведених показників були недостовірні, можна стверджувати, що у носіїв кожного з генотипів гена *PDE4D* частка осіб з порушенням систолічної функції ЛШ не перевищувала однієї третини від загального числа хворих за винятком хворих із генотипом ТТ.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за характеристиками трансмітрального потоку. Швидкість раннього Е та пізнього А наповнення і їх відношення (за винятком Е/А при генотипі СС) були в межах нормальних величин (табл. 3). Середній час ізовольметричного розслаблення (IVRT) і сповільнення раннього діастолічного наповнення шлуночків (DTe) перевищували верхню границю норми у носіїв різних генотипів, однак, без наявності статистичної значущості. Цей факт свідчив про те, що у обстежених хворих з різними генотипами спостерігалась діастолічна дисфункція.

Taking into account cited data, the special interest caused the analysis LV systole function. However, as is evidently from a table 2, all mean indexes that characterize LV filling in diastole and systole were within the normal limits (except LV ESV in CG patients having CC and TT genotypes, LV ESVi in TT genotype carriers, and also LV ESV in EW with TT genotype).

The relative number of people with high ESV index in CC genotype carriers was 27.5%, CT genotype carriers 26.8% and for genotype TT 40% ($p > 0.05$). The increase of ESV index was observed in 27.5%, 30.4% and 28.6% carriers of these genotypes, and lowering of EF in 15.7%, 23.2% and 22.9% respectively. Due to insignificant differences between those indicators it arguably that amount of persons with LV systolic function violation in each group of genotype carriers of *PDE4D* gene did not exceed 1/3 of total number of patients except for the group with TT genotype.

LV diastolic function was estimated by transmitral flow indices. The rate of early (E) and late (A) filling and their ratio (except E/A ratio in CC genotype carrier) was within normal values (Table. 3). Medium time for isovolumic relaxation (IVRT) and deceleration time early diastolic filling (DTe) exceeded the upper limit of normal rates in carriers of different genotypes, however without any statistical significance. This fact testified that the groups of examined patients with different genotypes had diastolic dysfunction.

Таблиця 2

Показники систолічної функції серця у обстежених з ІХС залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* (M ± SD)

Table 2

Indices of heart systolic function in patients with CHD depending on the polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene (M ± SD)

Показники / indices		СС	p ₁	СТ	p ₁	ТТ	p ₁	p ₂
КДО, мл / EDV (ml)	УЛНА / EW	139,6 ± 25,5	0,442	138,0 ± 37,6	0,978	147,5 ± 40,5	0,733	0,477
	КГ / CG	146,6 ± 18,9		138,4 ± 18,1		154,8 ± 62,7		0,712
КСО, мл / ESV (ml)	УЛНА / EW	53,0 ± 17,4	0,356	57,0 ± 27,6	0,756	58,2 ± 30,9	0,260	0,645
	КГ / CG	58,7 ± 12,0		53,6 ± 13,2		76,7 ± 17,7		0,292
УО, мл / EV (ml)	УЛНА / EW	86,6 ± 16,5	0,817	81,1 ± 19,5	0,626	89,3 ± 18,1	0,236	0,121
	КГ / CG	87,9 ± 9,5		84,8 ± 12,8		78,1 ± 15,8		0,541
ІКДО, мл/м ² / EDVi (ml/m ²)	УЛНА / EW	70,2 ± 11,6	0,458	68,6 ± 17,4	0,809	74,9 ± 16,3	0,848	0,244
	КГ / CG	73,4 ± 12,3		70,3 ± 11,6		73,0 ± 16,9		0,925
ІКСО, мл/м ² / ESVi (ml/m ²)	УЛНА / EW	26,5 ± 7,7	0,314	28,1 ± 12,3	0,872	29,1 ± 14,5	0,371	0,623
	КГ / CG	29,3 ± 6,9		27,3 ± 6,9		35,8 ± 19,7		0,424
ФВ, % / EF (%)	УЛНА / EW	62,4 ± 8,0	0,429	60,0 ± 9,6	0,710	62,3 ± 10,4	0,068	0,404
	КГ / CG	60,2 ± 4,1		61,4 ± 6,7		52,8 ± 11,0		0,111

Примітка. p₁ – імовірність статистичної помилки між УЛНА та КГ, p₂ – імовірність статистичної помилки між носіями різних генотипів.
Note. p₁ – statistical probability of error between EW and CG, p₂ – statistical probability of error between carriers of different genotypes.

Таблиця 3

Показники діастолічної функції серця у обстежених з ІХС залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* (M ± SD)

Table 3

Indices of heart diastolic function in patients with CHD depending on polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene (M ± SD)

Показники // indices	CC	CT	TT	ANOVA	
				F	p
E, cm/s // E (cm/s)	50,3 ± 11,1	58,9 ± 15,4	53,1 ± 13,3	2,943	0,060
A, cm/s // A (cm/s)	61,1 ± 13,7	57,9 ± 16,6	56,1 ± 15,4	0,581	0,562
E/A // E/A	0,87 ± 0,3	1,08 ± 0,3	1,01 ± 0,4	3,011	0,056
IVRT, ms // IVRT (ms)	104,4 ± 19,8	94,4 ± 23,8	109,3 ± 24,6	2,287	0,110
DTe, ms // DTe (ms)	232,4 ± 55,8	209,3 ± 33,3	232,7 ± 49,3	2,079	0,133

Найбільша кількість осіб з порушенням діастолічної функції була серед хворих на ІХС носіїв TT генотипу (рис. 3), порівняно з даними при генотипі CT відмінність статистично значима (p < 0,05). Цей факт узгоджується з даними [17], що максимальне зниження діастолічного розслаблення ЛШ має місце у хворих з ексцентричною гіпертрофією серця, а їх частка у носіїв генотипу TT в нашому дослідженні була найбільшою – 37,1 %.

The largest number of patients with diastolic dysfunction was among TT genotype carriers with CHD (Fig. 3) compared with CT genotype carriers. These difference was statistically significant (p<0.05). This fact agrees with those in publication [17] that the maximum reduction of diastolic LV relaxation occurs in patients with eccentric hypertrophy, and their relative number was the highest (37.1%) in TT genotype carriers in our study.

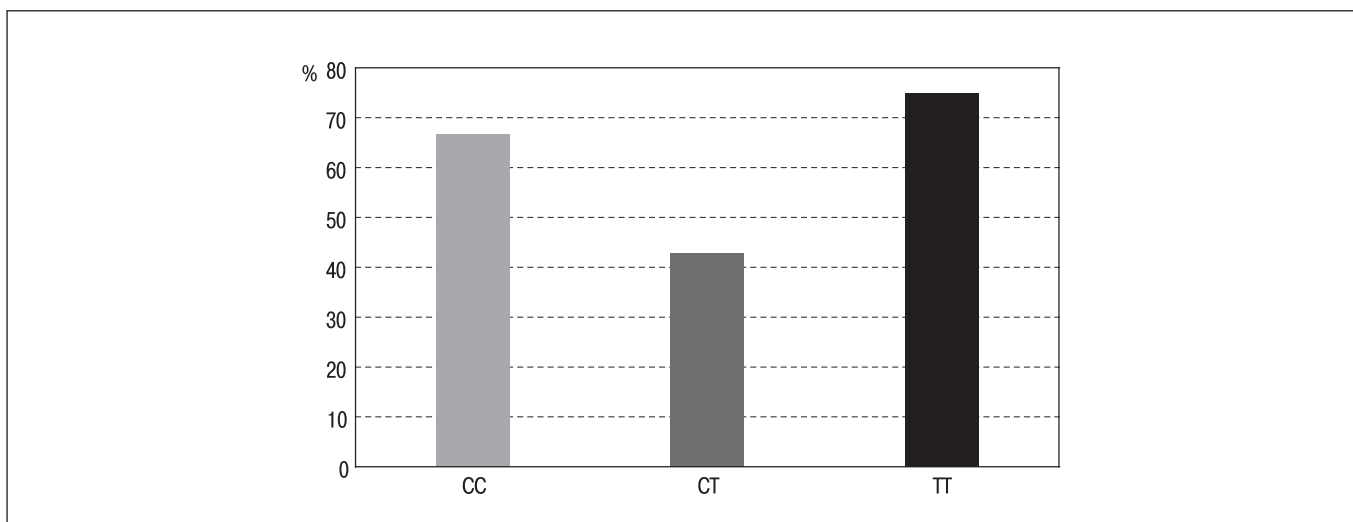


Рисунок 3. Відносна кількість обстежених зі зміненими показниками діастолічної функції ЛШ залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D*

Figure 3. The relative number of patients with altered indices of LV diastolic function depending on the polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження структури міокарда ЛШ, його систолічної і діастолічної функцій у хворих на ІХС з поліморфізмом rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* дозволяють прийти до наступних висновків:

1. У хворих з однаковим генотипом, як в УЛНА, так і неопромінених осіб, практично були відсутні

CONCLUSIONS

The provided researches of LV structure, its systolic and diastolic function in patients with CHD with polymorphism rs966221 (SNP83) of *PDE4D* gene allow propose the following conclusions:

1. There were virtually no differences in indicators of the structural and functional status of myocardi-

відмінності показників, що характеризують структурно-функціональний стан міокарда ЛШ.

2. При аналізі змін структури міокарда ЛШ відзначена наступна особливість: у хворих з генотипом ТТ частіше зустрічався ексцентричний тип ГЛШ, а з генотипом СС – концентричний.

3. У третини пацієнтів з генотипами СС і СТ спостерігалось порушення систолічної функції ЛШ, у носіїв генотипу ТТ їх число досягало 40 %. Діастолічна дисфункція також виявлялася частіше у пацієнтів з генотипом ТТ порівняно з генотипом СС і СТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiovascular diseases in Chernobyl accident clean-up workers 25 years upon / I. Khomazuk, Zh. Gabulavichene, O. Nastina, N. Kursina, G. Sidorenko, O. Kovalov // Health effects of the Chorbobyl accident - a quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebesko, D. Bazyka [et al.]. - Kyiv : DIA, 2011. - P. 371-391.
2. Епідеміологія непухлинних захворювань. Учасники ЛНА / В. О. Бузунов, В. М. Терещенко, Л. І. Краснікова [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. - С. 367-379.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 / D. L. Preston, Y. Shimizu., D. A. Pierce [et al.] // Radiat. Res. - 2003. - Vol. 160. - P. 381-407.
7. 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.
8. Асоціація поліморфізму гену фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Г. В. Плескач, О. М. Настіна, Д. О. Білий, А. А. Чумак. // Український медичний часопис. - 2014. - № 3. - P. 126-130.
9. Why we are not able to find the coronary heart disease gene - apoE as an example / R. Poledne, J. A. Hubacek, V. Stanek [et al.] // Folia Biol (Praha). - 2010. - Vol. 56, no. 5. - P. 218-222.
10. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики асоціації

um LV in patients with the same genotype both EW and non-irradiated persons.

2. It was noted the following feature of changes in LV structure: eccentric type of hypertrophy was revealed in patients with TT genotype more common, but concentric type in genotype CC carriers.

3. One-third of patients with CC and CT genotypes had violations of LV systolic function. In TT genotype carriers this number reached 40%. Diastolic dysfunction was revealed more often in patients with TT genotype comparing with CC and CT genotype carriers.

REFERENCES

1. Khomazuk I, Gabulavichene Zh, Nastina O, Kursina N, Sidorenko G, Kovalov O. Cardiovascular diseases in Chernobyl accident clean-up workers 25 years upon In: Serdiuk A, Bebesko V, Bazyka D, et al., editors. Health effects of the Chorbobyl accident – a quarter of century aftermath.– Kyiv : DIA; 2011. p. 371-91.
2. Buzunov VO, Tereshenko VM, Krasnikova LI, Voychulene YuS, Tsyprikov VA. Epidemiology of non-tumor diseases. Emergency workers. In: Serdiuk A, Bebesko V, Bazyka D, editors. Medical consequences of Chernobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: TDMU, Ukrmed kniga; 2011. p. 367-79. [Ukrainian].
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res. 2003; 160: 381-407.
7. 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.
8. Pleskach GV, Nastina OM, Belyi DA, 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. Poledne R, Hubacek JA, Stanek V, Aschermann M, Matouskova J, Veselka J, et al. Why we are not able to find the coronary heart

- кардіологів України та всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» [Електронний ресурс] / В. М. Коваленко, Ю. А. Іванів, М. М. Долженко [та ін.]. - Режим доступу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/16880>
11. 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.
12. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese / S. Wang, H. Xue, Y. Zou [et al.] // *Hypertens Res*. - 2014. - Vol. 37, no. 9. - P. 870-874.
13. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study / A. Verma, A. Meris, H. Skali [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. - 2008. - Vol. 1, No 5. - P. 582-591.
14. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *J. Hum. Hypertens*. - 2015. - Vol. 29, no. 1. - P. 1-6.
15. Devereux R. B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis / R. B. Devereux // *J Am Coll Cardiol*. - 1995. - Vol. 25, no. 4. - P. 885-887.
16. Особенности структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка на ранних этапах формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте / И. В. Плотникова, А. А. Соколов, И. А. Ковалев, В. В. Безляк // *Кардиология*. - 2012. - Т. 52, № 12. - С. 28-33.
17. Власенко О. А. Механизмы развития хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных ишемической болезнью сердца [Электронный ресурс] / О. А. Власенко // *Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. Серия «Медицина»*. - 2005. - № 10. - Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-v-postinfarktnom-periode-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-sertsya>
- disease gene – apoE as an example. *Folia Biol (Praha)*. 2010; 56 (5): 218-22.
10. Kovalenko VM, Ivaniv YA, Dolzhenko MM, Deyak SI, Potashev SV, Nosenko NM. Quantitative echocardiographic assessment of heart cavities. The draft recommendations of the working group of functional diagnostics Heart Association of Ukraine and the Ukrainian public organization «Association of Echocardiography» [Internet]. 2011 [cited 2016 Nov 15]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16880>
11. 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.
12. Wang S, Xue H, Zou Y, Sun K, Fu C, Wang H, et al. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese. *Hypertens Res*. 2014; 37 (9): 870-4.
13. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1 (5): 582-91.
14. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015; 29 (1): 1-6.
15. Devereux RB. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25 (4): 885-7.
16. Plotnikova IV, Sokolov AA, Kovalev IA, Bezlyak W. [Features of structural and geometric remodeling of left ventricular myocardium in the early stages of essential arterial hypertension development in adolescent age]. *Cardiology*. 2012; 52 (12): 28-33. Russian.
17. Vlasenko OA. Mechanisms of chronic heart failure development after myocardial infarction in patients with coronary heart disease [Internet]. *Vestnik KhNU. Series «Medicine»*. 2005; 10 [cited 2016 Nov 18]. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-v-postinfarktnom-periode-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-sertsya>

Стаття надійшла до редакції 26.05.2016

Received: 26.05.2016