

УДК: 616.132.2:616.13.002.2-004.6:616.127-005.8:576.316.24

Д. О. Білий✉, І. М. Ільєнко, О. М. Настіна, Г. В. Сидоренко, Ж. М. Габулавичене,
Н. В. Курсіна, О. Д. Базика, В. В. Білая, О. С. Ковальов, Д. А. Базика

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

ВІДНОСНА ДОВЖИНА ТЕЛОМЕР ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ ЗІ СТЕНОЗУЮЧИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Мета дослідження: провести аналіз відносної довжини теломер (ВДТ) лімфоцитів периферичної крові в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій залежно від структурно-функціонального стану міокарда.

Матеріали та методи. В дослідженні обстежені 60 УЛНА на ЧАЕС 1986 року і 25 неопромінених осіб (контроль-група – КГ) чоловічої статі з ІХС. Всі УЛНА та пацієнти КГ до аварії були практично здоровими. За період 2016–2021 рр. вони пройшли комплексне клініко-лабораторне обстеження, еходопплеркардіографічне дослідження і визначення ВДТ методом флуоресцентної гібридизації *in situ* за допомогою лазерної проточної цитометрії.

Результати. За своєю клінічною характеристикою, наявністю факторів ризику, показниками систолічної і діастолічної функцій серця, а також за ВДТ УЛНА практично не відрізнялися від КГ. Проведений дисперсійний аналіз показав, що на ВДТ впливав факт опромінення в поєднанні з ожирінням ($p = 0,020$). При нормальній масі тіла середнє значення ВДТ в КГ було достовірно вищим, ніж в УЛНА ($p = 0,023$). За результатами ієрархічного кластерного аналізу двох змінних – ВДТ та індексу кінцево-діастолічного об'єму, УЛНА і пацієнти КГ були розподілені на дві підгрупи. Перша підгрупа (1-й кластер) відрізнялася від другої (2-й кластер) вірогідно більшими середніми показниками кінцево-діастолічного об'єму і кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ) та їхніх індексів, маси міокарда ЛШ та його індексу, зниженою фракцією викиду (ФВ). У пацієнтів 1-го кластеру теломери були вірогідно коротші, ніж у 2-го ($10,0 \pm 1,7$ проти $14,3 \pm 2,0$ при $p = 0,000$). Збільшення маси міокарда і товщини стінок ЛШ обумовлювало розвиток його гіпертрофії. Число осіб з гіпертрофією ЛШ було достовірно вище серед пацієнтів 1-го кластеру (91,6 % проти 67,2 %, $p < 0,001$) за рахунок ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Відповідно серед пацієнтів 2-го кластеру частіше зустрічалась концентрична гіпертрофія ЛШ (24,6 % проти 4,2 % при $p < 0,01$). Для пацієнтів 1-го кластеру був характерний більш тяжкий перебіг серцевої недостатності.

Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, які зазнали опромінення 30–35 років тому, з нормальною масою тіла спостерігалось скорочення теломер. Ієрархічний кластерний аналіз показав себе гарним інструментом, що дозволяє серед хворих з однаковою патологією за показниками ВДТ та індексу кінцево-діастолічного об'єму відокремити групу пацієнтів з найбільш тяжким клінічним перебігом ішемічної хвороби серця і порушенням систолічної функції ЛШ.

Ключові слова: учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, радіаційний вплив, ішемічна хвороба серця, стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, інфаркт міокарда, відносна довжина теломер, кінцево-діастолічний об'єм.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 319–338. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-319-338

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

D. O. Belyi✉, I. Pyenko, O. Nastina, G. Sydorenko, Z. Gabulavichene, N. Kursina, O. Bazyka, V. Bilaya, O. Kovaliov, D. Bazyka

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

RELATIVE TELOMERE LENGTH OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN CLEAN-UP WORKERS OF THE CHORNOBYL ACCIDENT WHO SUFFERED FROM STENOTIC CORONARY ATHEROSCLEROSIS

The **objective** was to analyze the relative telomere length (RTL) of peripheral blood lymphocytes depending on myocardium structural and functional state in emergency workers (EW) of the Chernobyl accident who suffered from coronary arteries stenotic atherosclerosis.

Materials and methods. There were examined 60 male EW who operated at the Chernobyl nuclear power plant at 1986 and 25 male non-irradiated persons (control group – CG) with coronary heart disease (CHD). Everyone EW and CG patients were almost healthy before the accident. During the period 2016–2021, they underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, echodopplercardiographic examination and determination of RTL by fluorescent hybridization in situ using laser flow cytometry.

Results. EW almost did not differ from CG according to its clinical characteristics, the presence of risk factors, indices of systolic and diastolic heart functions, as well as RTL. The analysis of variance showed that RTL was influenced by the fact of irradiation in combination with obesity ($p = 0.020$). At normal body weight, RTL average value in CG was significantly higher than in EW ($p = 0.023$). According to the results of hierarchical cluster analysis of two variables as RTL and end-diastolic volume normalized by body surface area (EDV/BSA), EW and CG patients together were divided into two subgroups. The first subgroup (1st cluster) differed from the second (2nd cluster) by significantly larger average values of left ventricle (LV) EDV and end-systolic volume (ESV) as well as EDV/BSA and ESV/BSA, LV myocardial mass (MM) and MM/BSA, reduced ejection fraction (EF). In patients of the 1st cluster telomeres were significantly shorter than in the 2nd one (10.3 ± 1.7 vs. 14.3 ± 2.0 at $p = 0.000$). The increase of myocardial mass and LV wall thickness caused the development of its hypertrophy. The number of people with hypertrophy LV was significantly higher among patients of the 1st cluster (91.6 vs. 67.2 %, $p < 0.001$) due to eccentric hypertrophy LV. Accordingly, concentric hypertrophy LV was more common among patients in the 2nd cluster (24.6 vs. 4.2 % at $p < 0.01$). Patients of the 1st cluster was characterized by a more severe course of heart failure.

Conclusions. In patients who suffered from CHD with stenotic atherosclerosis of the coronary arteries and were exposed to radiation 30–35 years earlier, having normal body weight, there was a reduction in telomere. Hierarchical cluster analysis proved to be a good tool that allows by the value of RTL and EDV/BSA to separate the group of patients with the most severe clinical course of CHD and LV systolic dysfunction among patients with the same pathology.

Key words: emergency workers of the accident at the Chernobyl NPP, radiation exposure, coronary heart disease, stenotic atherosclerosis of the coronary arteries, myocardial infarction, relative telomere length, end-diastolic volume.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:319-338. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-319-338

ВСТУП

Одним з провідних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань є процес природнього біологічного старіння [1, 2]. Воно супроводжується гормональною, метаболічною і структурно-функціональною перебудовою організму, що в клініці внутрішніх хвороб проявляється поліморбідністю.

INTRODUCTION

One of the leading risk factors for the development of cardiovascular disease is the process of natural biological aging [1, 2]. It is accompanied by hormonal, metabolic, structural and functional restructuring of human organism, which in the clinic of internal medicine is manifested by polymorbidity. At

✉ David O. Belyi, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

На клітинному рівні відображенням старіння організму є скорочення довжини теломер (ДТ) – кінцевих ділянок хромосом, які складаються зі змінного числа TTAGGG повторів [3–5].

Довжина теломер (ДТ) залежить від багатьох факторів, які умовно можна поділити на екзогенні (вплив способу життя, екології, соціуму) і ендогенні (спадковість, стан імунної системи, різні хвороби, активність репаративних генів) [6]. В низці публікацій повідомлялося, що у здорових людей теломери довші, ніж у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [7–9]. Більш короткі теломери асоціюють з підвищеним ризиком інфаркту міокарда (ІМ) і кардіальної смерті [10–12]. У людей без клінічно вираженої патології виявлена негативна кореляція ДТ з віком [5], ожирінням і/або палінням [13–15], психологічним стресом [16].

Ще одним фактором, з яким пов'язують більш швидкий темп укорочення кінцевих ділянок хромосом в процесі старіння, є радіація. Так, у жертв атомного бомбардування Хіросіми і Нагасакі [17, 18], учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС [19, 20], працівників підприємства «Маяк» з виробництва плутонію [21] ДТ була коротша в порівнянні з неопроміненим контролем такого ж віку і статі.

Незважаючи на існуючий інтерес до впливу іонізуючого випромінювання на ДТ лейкоцитів людини та можливості використати цей показник як маркер радіаційного старіння, існує дефіцит даних про те, як співвідносяться між собою ДТ, опромінення і кардіальна патологія та, зокрема, ішемічна хвороба серця (ІХС) залежно від тяжкості її клінічних проявів і структурно-функціонального стану міокарда. Вивченню цього питання присвячена дана робота.

МЕТА

Провести аналіз відносної ДТ (ВДТ) лімфоцитів периферичної крові в УЛНА на Чорнобильській АЕС зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій залежно від структурно-функціонального стану міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідженні обстежено 60 УЛНА на ЧАЕС 1986 року і 25 неопромінених осіб (контрольна група – КГ) чоловічої статі. Всі УЛНА та особи КГ до аварії були практично здоровими людьми та не перебували на диспансерному обліку. Пацієнти обох груп проходили обстеження і лікування в кардіологічному відділенні клініки ННЦРМ в період з 06.2016 по 05.2021

the cellular level, the reflection of the human body aging is a reduction of telomeres length (TL) are the terminal chromosomes regions, which consist of a variable number of TTAGGG repeats [3–5].

The TL depends on many factors, which can be divided into exogenous (lifestyle, ecology, society) and endogenous (heredity, immune system, various diseases, the activity of reparative genes) [6]. A number of publications have reported that telomeres are longer in healthy people than in patients with cardiovascular disease or diabetes mellitus (DM) type 2 [7–9]. Shorter telomeres are associated with an increased risk of myocardial infarction (MI) and cardiac death [10–12]. In people without clinically pronounced pathology, a negative correlation of TL with age [5], obesity and / or smoking [13–15], psychological stress [16] are revealed.

Another factor associated with a faster rate of chromosomes end sections shortening during aging is radiation. Thus, the victims of Hiroshima and Nagasaki atomic bombing [17, 18], emergency workers (EW) of the Chernobyl accident [19, 20], employees of the company «Mayak» that produced plutonium [21] had shorter TL if compare with non-irradiated people of the same age and sex.

Despite the existing interest what the effects of ionizing radiation on human leukocyte TL and the possibility of using this indicator as a marker of radiation aging, there is a lack of data on the relationship between TL, irradiation and cardiac pathology and, in particular, coronary heart disease (CHD) depending on the severity of its clinical manifestations and myocardium structural and functional state. This work is devoted to the study of this issue.

OBJECTIVE

The aim of this research was to analyze the relative TL (RTL) of peripheral blood lymphocytes in dependence of myocardium structural and functional state in EW of the Chernobyl accident who suffered from stenotic atherosclerosis of coronary arteries.

MATERIALS AND METHODS

There were examined 60 male EW, who took part in elimination the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1986, and 25 non-irradiated males (control group – CG). Everyone EW and CG persons before the accident were practically healthy people and were not registered at the dispensary. Patients of both groups underwent exami-

рр. з приводу ІХС, яка була основною патологією. Головними критеріями відбору були: (1) звертання хворого за медичною допомогою в зв'язку з тяжкістю стану здоров'я, тобто відбір був випадковий, проте спрямований на хворих з тяжким і середньої тяжкості клінічним перебігом ІХС; (2) ознаки стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, що підтверджені даними коронароентрикулографії (КВГ) або перенесеним гострим ІМ; (3) відсутність в анамнезі ревматизму та інших системних захворювань, гіпо- та гіпертиреозу, гемодинамічно значущих вад серця, онкологічних захворювань. Всі учасники дали письмову інформовану згоду перед кожним обстеженням.

Оцінку результатів КВГ здійснювали за класифікацією G.C. Friesinger і співавт. [22], описану в статті [23]. В дослідження включали осіб, в яких звуження просвіту хоча б однієї коронарної артерії складало 68–99 або 100 %, що відповідало 4 і 5 балам. УЛНА і пацієнти КГ були ідентичні за віком як на дату Чорнобильської аварії, так і на момент обстеження (табл. 1). Інформацію про дозу опромінення мали 21 УЛНА, в яких вона була визначена розрахунково-груповим методом дозиметрії. Діапазон доз складав 2–1011 сГр.

Не знайдено достовірних статистичних відмінностей між групами у відносному числі пацієнтів із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) і з постінфарктним кардіосклерозом. Клінічні та ехокардіографічні ознаки серцевої недостатності (СН) виявляли у всіх УЛНА і пацієнтів КГ. Групи статистично не відрізнялись за числом хворих із СН I, СН ІА і СН ІБ стадіями та зі стенокардією напруги різних функціональних класів (ФК).

В обох групах не встановлено достовірних відмінностей в частоті випадків з аритміями, блокадами ніжок пучка Гіса та АВ-блокадами. Найбільш частою аритмією була фібриляція передсердь (ФП). У незначного числа хворих обох груп реєстрували шлуночкові (ШЕ) і суправентрикулярні (СЕ) екстрасистоли. У двох УЛНА була пароксизмальна форма ФП і в періоди відновлення синусового ритму реєстрували СЕ. АВ-блокада I ступеня зареєстрована на електрокардіограмі тільки в УЛНА.

Серед УЛНА було достовірне менше курців порівняно з КГ, які покинули курити після перенесеного ІМ.

За числом пацієнтів з ожирінням, супутнім ЦД 2 типу і наявністю гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі групи також вірогідно не відрізнялись.

nation and treatment in NRCRM hospital cardiology department during the period from 06.2016 to 05.2021 due to CHD, which was the main pathology. The main selection criteria were (1) patient's visit to a doctor due to the severity of his health condition, i.e. the selection was random, but aimed at patients with severe and moderate clinical course of CHD; (2) signs of coronary arteries stenotic atherosclerosis confirmed by coronary ventriculography (CVG) or acute myocardial infarction in the past; (3) absence of rheumatism and other systemic diseases, hypo- and hyperthyroidism, hemodynamically significant heart defects, oncological diseases in anamnesis. Every participant gave written informed consent before each survey.

Evaluation of CVG results was performed according to the classification of G.C. Friesinger et al. [22], described in the paper [23]. The study included individuals in whom the narrowing of the lumen of at least one coronary artery was 68–99 or 100 % that corresponded to 4 and 5 points. EW and CG patients were identical in age at the date of the Chornobyl accident and at the time of the survey (Table 1). Only 21 EW had the documented information on the radiation dose, which was determined by the calculation-group method of dosimetry. The dose range was 2–1011 cGy.

No significant statistical differences were found between the groups in the relative number of patients with concomitant hypertensive heart disease (HHD) and postinfarction cardiosclerosis. Clinical and echocardiographic signs of heart failure (HF) were found in every EW and CG patients. The groups did not differ statistically by the number of patients with HF of different severity and with angina pectoris of different functional classes (FC).

Both groups did not significantly differ by the frequency of cases with arrhythmias, His bundle branch block and AV-blockade. The most common arrhythmia was atrial fibrillation (AF). Ventricular (VE) and supraventricular (SE) extrasystoles were registered in a small number of patients of both groups. Two EW had a paroxysmal form of AF and during periods of restoration of sinus rhythm SE was registered. AV-blockade of the I degree is registered on the electrocardiogram only in EW.

There were significantly fewer smokers among EW, who quit smoking after MI, in comparison with CG.

The number of patients with obesity, concomitant DM and the presence of stroke in the anamnesis also did not differ significantly in groups.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів, M ± SD та абс. / (%)

Table 1

Clinical characteristics of examined patients, M ± SD and persons (%)

Показники / Indices	УЛНА / EW n = 60	КГ / CG n = 25	p ₁₋₂
Вік на момент аварії, роки / Mean age at the moment accident, years	34,0 ± 7,0	31,6 ± 9,9	> 0,05
Вік на момент останнього обстеження, роки / Mean age at a moment of the last examination, years)	67,2 ± 7,1	65,0 ± 10,0	> 0,05
Поглинута доза опромінення, сГр / Absorbed dose of irradiation, cGy (n = 21)	26,4 ± 29,2	–	–
ГХ / ННД	58 (96,7)	22 (88,0)	> 0,05
ІМ в анамнезі / Acute MI in anamnesis	53 (88,3)	22 (88,0)	> 0,05
Серцева недостатність / Heart failure	60 (100)	25 (100)	> 0,05
> I / As NYHA I–II	30 (50,0)	11 (44,0)	> 0,05
> ІІА / As NYHA III	30 (50,0)	11 (44,0)	> 0,05
> ІІБ / As NYHA III–IV	0	3 (12,0)	> 0,05
Стенокардія / Angina pectoris	47 (78,3)	18 (72,0)	> 0,05
> ФК I	1 (1,7)	0	> 0,05
> ФК II	24 (40,0)	9 (36,0)	> 0,05
> ФК III	22 (36,7)	9 (36,0)	> 0,05
Порушення ритму серця / Arrhythmias	29 (48,3)	13 (52,0)	> 0,05
> ФП / Atrial fibrillation	11 (18,3)	6 (24,0)	> 0,05
> ЖЭ / VE	5 (8,3)	4 (16,0)	> 0,05
> СЭ / SE	8 (13,3)	2 (8,0)	> 0,05
> ЖЭ и СЭ / VE and SE	7 (11,7)	1 (4,0)	> 0,05
Блокади ніжок пучка Гіса / His bundles branches block	13 (21,7)	2 (8,0)	> 0,05
> в тому числі повні / including complete block	6 (10,0)	1 (4,0)	> 0,05
АВ-блокади / AV-block	5 (8,3)	0	> 0,05
Ожиріння / Obesity	49 (81,7)	22 (88,0)	> 0,05
Тютюнопаління в анамнезі / Smoking earlier	28 (46,7)	18 (72,0)	< 0,05
Супутній ЦД, тип 2 / Concurrent DM	16 (26,7)	9 (36,0)	> 0,05
ГПМК в анамнезі / Acute impairment of cerebral circulation in anamnesis	8 (13,3)	3 (12,0)	> 0,05

Примітка. NYHA – New-York Heart Association.

Note. NYHA – New-York Heart Association.

Таким чином, за віком і клінічними показниками тяжкості ІХС УЛНА та КГ були практично ідентичні.

Ультразвукове дослідження серця виконували за допомогою системи Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray) згідно з рекомендованою методикою [24] в М і В-режимі. Основними вимірювальними параметрами були кінцевий діастолічний (КДР, мм) і кінцевий систолічний (КСР, мм) розміри лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя в діастолу (ЛП, мм), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, мм) в діастолу. Розраховували кінцевий діастолічний (КДО, мл), систолічний (КСО, мл) об'єми ЛШ серця, фракцію викиду (ФВ, %), масу міокарда ЛШ (ММ, г), об'єм ЛП (мл), відносну товщину стінки ЛШ (ВТС, см). До розрахункових параметрів за формулою Тейхольця (Teichholz) також відносились індекси КДО (ІКДО, мл/м²), КСО (ІКСО, мл/м²), маси міокарда (ІММ, г/м²) як відношення відповідного показника до площі поверхні

Thus, by the age and clinical severity of CHD EW and CG were almost identical.

Ultrasound examination of the heart was performed using the Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray) according to the recommended method [24] in M and B modes. The main measuring parameters were the end diastolic (EDD, mm) and end systolic (ESD, mm) dimensions of left ventricle (LV), the dimension of left atrium in diastole (LA, mm), the thickness of the interventricular septum (IVS, mm) and the posterior wall thickness (PWT, mm) in diastole. It was calculated the end diastolic (EDV, ml), end systolic (ESV, ml) volumes of LV, ejection fraction (EF, %), LV myocardial mass (MM, g), LA volume (ml), LV relative wall thickness (RWT, cm). The calculated parameters according to the Teichholz formula also included body surface area (BSA)-indexed some parameters as EDV (iEDV, ml/m²), ESV

тіла. Кількісну ехокардіографічну оцінку порожнин серця здійснювали відповідно до рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging) [25].

За результатами доплерехокардіографічного дослідження визначали максимальну швидкість раннього (E, см/с) і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (A, см/с), їх відношення (E/A, ум. од.), час ізоволюметричного розслаблення (isovolumic relaxation time – IVRT, мс), час ізоволюметричного скорочення ЛШ (isovolumic contraction time – IVCT, мс), час прискорення швидкості потоку у фазу раннього діастолічного наповнення ЛШ (acceleration time – AT, мс), час сповільнення піка E (DTe, мс). Ознаки діастолічних порушень також визначали за рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging) [26].

Визначення відносної довжини теломер проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі FACSCalibur (BD, США) за допомогою flow-FISH (проточно-цитометрична флуоресцентна гібридизація *in situ*) методу з реагентами Telomere PNA Kit/FITC (Dako Cytomation, Denmark), як це було описано в статті [19].

Статистичне опрацювання всіх результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерної програми SPSS 22 (ознайомлювальна версія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

УЛНА, будучи порівнянними з пацієнтами КГ за віком, клінічними показниками і деякими факторами ризику, мали відмінну рису у вигляді радіаційного впливу 30–35-річної давнини. Однак фактор опромінення не вплинув на ВДТ і вона практично не відрізнялась в групах: $12,9 \pm 2,7$ в УЛНА проти $13,2 \pm 2,7$ у пацієнтів КГ ($p = 0,649$).

Кореляційний аналіз показав, що із різноманіття факторів: антропометричних (вік, індекс маси тіла – ІМТ), клінічних (вміст загального холестерину в сироватці крові, наявність стенокардії, СН, аритмій, блокад, ЦД, а також вік пацієнтів на період розвитку у них ГХ, ІХС та ІМ), факторів ризику ІХС (ожиріння, гіперхолестеринемія, тютюнокуріння), ВДТ мала достовірний зворотний зв'язок з наявністю ожиріння у пацієнтів КГ. За величиною коефіцієнта кореляції зв'язок вважався середнім (r від 0,3 до 0,69). Оскільки кореляція була відсутня в УЛНА, виникало припущення, що ВДТ може залежати відразу від двох параметрів – факту опромінення, тобто приналежності до

(iESV, ml/m²), myocardial mass (iMM, g/m²). Quantitative echocardiographic evaluation of heart cavities was performed in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Society of Cardiovascular Imaging [25].

According to the results of Doppler echocardiography there were determined the maximum rate of early (E, cm/s) and late diastolic filling of LV (A, cm/s), their ratio (E/A), isovolumic relaxation time (IVRT, ms), time of isovolumic contraction time (IVCT, ms), acceleration time (AT, ms) of a flow rate in a phase of LV early diastolic filling, time of E peak deceleration (DTe, ms). Signs of diastolic disorders were also determined according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Society of Cardiovascular Imaging [26].

Determination of relative telomere length (RTL) was performed on a laser flow cytometer FACSCalibur (BD, USA) using flow-FISH (flow cytometric fluorescence hybridization *in situ*) method with reagents Telomere PNA Kit / FITC (Dako Cytomation, Denmark), as described in [19].

Statistical processing of all research results was performed using the computer program SPSS 22 (trial version).

RESULTS

EW, being comparable to CG patients in age, clinical indicators and some risk factors, had a distinctive feature in the form of radiation exposure 30–35 years ago. However, the irradiation factor did not affect RTL and their did not differ in groups: 12.9 ± 2.7 in EW against 13.2 ± 2.7 in CG patients ($p = 0.649$).

Correlation analysis was done for RTL and a variety of factors such as anthropometric (age, body mass index – BMI), clinical (total cholesterol in serum, angina, HF, arrhythmias, blockade, DM, as well as patient age at onset of HHD, CHD and MI), and CHD risk factors (obesity, hypercholesterolemia, smoking). It showed that RTL had a statistically significant feedback only with the presence of obesity in CG patients. The magnitude of the correlation coefficient was considered average (r from 0.3 to 0.69). As this correlation was absent in EW, there was an assumption that RTL can depend at once on two parameters, namely the fact of irra-

Таблиця 2

Кореляція ВДТ лімфоцитів периферичної крові з деякими антропометричними і клінічними показниками та ризик-факторами ІХС в УЛНА та пацієнтів КГ

Table 2

Correlation of peripheral blood lymphocytes RTL with some anthropometric and clinical indices and risk factors for CHD in EW and CG patients

Показники / Indices	УЛНА / EW (n = 60)			КГ / CG (n = 25)		
	r^1	r^2	p	r^1	r^2	p
Вік на момент обстеження / Age at a moment of examination	-0,221		0,089	-0,172		0,411
ІМТ / BMI	0,119		0,364	-0,271		0,191
Ожиріння / Obesity		0,013	0,905		-0,444	0,026
Тютюнопаління в анамнезі / Smoking earlier		0,190	0,083		0,284	0,169
Загальний холестерин / Cholesterol	-0,060		0,657	0,173		0,407
Гіперхолестеринемія / Hypercholesterolemia		-0,033	0,766		0,182	0,358
Вік розвитку ГХ / Age of NHD onset	-0,097		0,462	-0,006		0,979
Вік розвитку ІХС / Age of CHD onset	-0,188		0,151	-0,043		0,842
Вік розвитку ІМ / Age of MI onset	-0,224		0,085	-0,198		0,390
Стенокардія / Angina pectoris		0,081	0,470		0,090	0,675
СН / HF		-0,165	0,137		-0,333	0,104
Аритмії / Arrhythmias		-0,140	0,217		0,020	0,928
Блокади ніжок пучка Гіса / His bundles branches block		-0,098	0,389		-0,359	0,093
ЦД / DM		-0,076	0,497		-0,266	0,199

Примітки. r^1 – коефіцієнт кореляції Пірсона; r^2 – коефіцієнт кореляції Спірмена.
Notes. r^1 – Pearson correlation coefficient; r^2 – Spearman correlation coefficient.

УЛНА, і ожиріння. Для перевірки цього припущення використовували багатофакторний аналіз як це описано в [27, 28].

В якості залежної змінної виступала ВДТ. Ця змінна формально підкорялася закону нормального розподілу ($p = 0,064$ згідно з одновибірковим тестом Колмогорова–Смірнова), тому застосування дисперсійного аналізу було прийнятним. Використовували налаштування однорідної загальної спільної лінійної моделі, зокрема, для обчислення суми квадратів використовували тип III.

Результати тесту Левене (Levene's test of equality of error variances) – $F = 0,133$, $df1 = 3$, $df2 = 80$, $p = 0,270$ – виявилися статистично недостовірними, що стало підставою не сумніватися в коректності застосування дисперсійного аналізу.

Як видно з підсумкової таблиці 3, змінні group (значення 1 відповідало УЛНА, 0 – КГ) і inc_bmi ($IMT \geq 25$ kg/m^2 дорівнювала 1, < 25 kg/m^2 – 0) окремо не виявляли самостійного впливу на ВДТ, хоча стосовно змінної group помилка була достатньо близька до 0,05. Однак, знайдена спільна достовірна взаємодія цих змінних на високому рівні статистичної значущості.

Рис. 1 дає розуміння впливу змінних group та inc_bmi на ВДТ: при нормальній масі тіла середнє значення ВДТ в КГ ($16,1 \pm 0,8$; $n = 3$) було достовірно вище ($p = 0,023$), ніж в УЛНА ($12,2 \pm 2,6$; $n = 11$).

diation, i.e. patient is attributed to EW, and obesity. Multivariate analysis as described in [27, 28] was used to test this assumption.

RTL acted as a dependent variable. This variable was formally subject of normal distribution ($p = 0.064$ according to the one-sample Kolmogorov-Smirnov test), so the use of analysis of variance was acceptable. The settings of a homogeneous general common linear model were used, in particular, type III was used to calculate the sum of squares.

The results of Levene's test of equality of error variances ($F = 0.133$, $df1 = 3$, $df2 = 80$, $p = 0,270$) were statistically insignificant, which was a reason not to doubt the correctness of analysis of variance usage.

As can be seen from the final table 3, the variables «group» (value 1 corresponded to EW, 0 to CG) and «inc_bmi» ($BMI \geq 25$ kg/m^2 was equal to 1, < 25 kg/m^2 to 0) separately did not show an independent effect on RTL, although in relation to variable «group» error was close enough to 0.05. However, a common reliable interaction of these variables was found at a high level of statistical significance.

Fig. 1 gives an understanding of the influence of «group» and «inc_bmi» variables on RTL: at normal body weight, the average value of RTL in CG (16.1 ± 0.8 , $n = 3$) was significantly higher ($p = 0.023$)

Таблиця 3
Оцінка ефектів міжгрупових факторів

Table 3
Between-subjects effects dependent variable

Джерело / Source	Сума квадратів типу III Type III Sum of Squares	Ступінь свободи df	Середнє значення квадрата Mean Square	F	p
Скоригована модель / Corrected Model	37,132	3	12,377	2,126	0,133
Вільний член / Intercept	6010,968	1	931,963	84,270	0,000
group	23,899	1	3,705	3,103	0,058
inc_bmi	10,558	1	1,637	2,188	0,204
group * inc_bmi	36,645	1	5,682	4,662	0,020
Помилка / Error	515,984	80			
Всього / Total	14916,788	84			
Скоригований підсумок / Corrected Total	553,116	83			

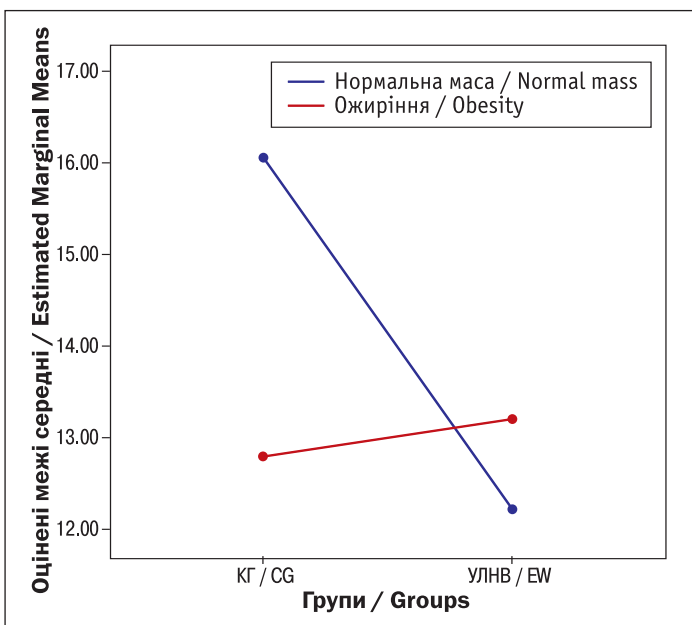


Рисунок 1. Оцінені середні для ВДТ

Figure 1. Estimated marginal means for RTL

У осіб з ожирінням середні значення ВДТ в КГ ($12,8 \pm 2,7$; $n = 22$) і в УЛНА ($13,2 \pm 2,5$; $n = 49$) мали незначні відмінності (різниця середніх $0,4$ при $p = 0,534$). Між даними в УЛНА з надлишковою і нормальною масою тіла відмінності середніх величин ВДТ були статистично незначними ($13,2 \pm 2,5$; $n = 48$ проти $12,2 \pm 2,6$; $n = 11$; $p = 0,251$).

За результатами дисперсійного аналізу можна зробити припущення, що при нормальній масі тіла пацієнта опромінення впливало на скорочення теломер, але при ожирінні, яке саме по собі є чинником впливу на ДТ, внесок опромінення нівелювався. Дана гіпотеза потребує подальшої перевірки шляхом збільшення розмірів вибірки, що підвищить статистичну потужність тесту.

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда не виявив достовірних розходжень показників систолічної (табл. 4) і діастолічної (табл. 5) функцій ЛШ в УЛНА і пацієнтів КГ. В обох групах більш ніж

vs. EW (12.2 ± 2.6 , $n = 11$). In obese individuals, the mean values of RTL in CG (12.8 ± 2.7 , $n = 22$) and EW (13.2 ± 2.5 , $n = 49$) had slight differences (difference of average 0.4 at $p = 0.534$). Differences between mean RTL values were statistically insignificant between data in EW with excess and normal body weight (13.2 ± 2.5 , $n = 48$ vs 12.2 ± 2.6 , $n = 11$, $p = 0.251$).

According to the results of analysis of variance, it can be assumed that irradiation affected the reduction of telomeres at normal body weight of a patient, but in obesity, which itself is a factor of the impact on TL, the contribution of radiation was leveled. This hypothesis requires further testing by increasing the sample size, which will increase the statistical power of the test.

Analysis of myocardium structural and functional state did not reveal significant differences in systolic (Table 4) and diastolic (Table 5) LV functions in EW and CG patients. In both groups, more than half of

Таблиця 4

Показники систолічної функції міокарду в УЛНА та пацієнтів КГ

Table 4

Indices of myocardial systolic function in EW and CG patients

Показники / Indices	УЛНА / EW n = 60	КГ / CG n = 25	ANOVA	
			F	p
ЛП, мм / LA, mm	43,5 ± 5,4	44,6 ± 6,3	0,700	0,405
КДР, мм / EDD, mm	56,3 ± 6,1	57,5 ± 8,4	0,609	0,437
КСР, мм / ESD, mm	40,6 ± 6,3	42,4 ± 10,5	0,954	0,332
ТЗСЛШ, мм / PWT, mm	10,8 ± 1,3	10,9 ± 1,3	0,023	0,881
ТМШП, мм / IVS, mm	12,2 ± 1,8	11,8 ± 1,7	0,899	0,346
КДО, мл / EDV, ml	157,8 ± 39,6	168,0 ± 59,6	0,861	0,356
ІКДО, мл/м ² / iEDV, ml/m ²	77,7 ± 19,6	84,6 ± 28,7	1,644	0,203
КСО, мл / ESV, ml	75,1 ± 28,3	87,5 ± 56,7	1,822	0,181
ІКСО, мл/м ² / iESV, ml/m ²	37,0 ± 14,1	43,9 ± 27,7	2,318	0,132
ФВ, % / EF, %	53,1 ± 9,4	51,3 ± 12,9	0,507	0,478

Таблиця 5

Показники діастолічної функції міокарду в УЛНА та пацієнтів КГ

Table 5

Indices of myocardial diastolic function in EW and CG patients

Показники / Indices	УЛНА / EW n = 51	КГ / CG n = 19	ANOVA	
			F	p
IVRT, мс / ms	94,0 ± 48,4a	80,2 ± 52,3c	1,365	0,246
IVCT, мс / ms	69,7 ± 16,8b	71,1 ± 22,0d	0,069	0,794
E, см/с / cm/s	57,7 ± 17,6	55,0 ± 17,5	0,327	0,569
A, см/с / cm/s	65,7 ± 17,6	62,0 ± 15,6	0,643	0,426
E/A	0,99 ± 0,66	1,01 ± 0,69	0,013	0,910
AT, мс / ms	89,8 ± 16,7	97,6 ± 20,0	2,717	0,104
DT, мс / ms	247,0 ± 99,3	229,2 ± 56,1	0,547	0,462

Примітки: a – n = 58, b – n = 43, c – n = 25, d – n = 17.

Notes: a – n = 58, b – n = 43, c – n = 25, d – n = 17.

у половини хворих індивідуальні показники систолічної функції перевищували верхню межу норми, тому й середні величини показників були вищі від нормативних значень. Так, збільшення ІКДО виявлено в 45,0 % УЛНА і 56,0 % осіб КГ, ІКСО – 56,7 % і 56,0 %, ТЗСЛШ – 66,7 % і 68,0 %, ТМШП – 85,0 % і 80 %, зниження ФВ – у 53,3 % і 52,0 %, відповідно.

Отримані результати порівняння клінічних і ехокардіографічних показників в УЛНА і хворих КГ показали, що обидві групи були практично ідентичні, тому ми вважали доцільним провести кореляційний аналіз в об'єднаній групі УЛНА і неопромінених хворих для збільшення статистичної значущості одержуваних результатів, тим більше, що окремо в УЛНА і КГ не вдалося виявити достовірний зв'язок ВДТ з жодним ехокардіографічним показником.

В об'єднаній групі УЛНА з неопроміненим контролем (n = 85) була виявлена кореляція ВДТ з ІКДО (r = -0,315, p = 0,004) і з ІММ (r = -0,274,

the patients had individual systolic function values above the upper normal limit, so the average values were higher than the normative values. Thus, an increase in iEDV was detected in 45.0 % of EW and 56.0 % of CG, iESV – 56.7 % and 56.0 %, PWT – 66.7 % and 68.0 %, IVS – 85.0 % and 80 %, reduction of EF in 53.3 % and 52.0 % respectively.

The results of comparison the clinical and echocardiographic parameters in EW and CG patients showed that both groups were almost identical, so we considered it appropriate to conduct a correlation analysis in the combined group of EW and non-irradiated patients to increase the statistical significance of the results, especially taking in account that EW and CG did not demonstrate failed a reliable association of RTL with any echocardiographic parameters.

In the combined group EW plus non-irradiated control (n = 85) RTL correlated with iEDV (r = -0.315, p = 0.004) and with iMM (r = -0.274, p = 0.012).

$p = 0,012$). На рис. 2 представлена діаграма розсіювання, на якій координатами крапок є ВДТ і ІКДО. З рис. 2 видно, по-перше, що крапки, які належать КГ, розподілені по всій площині діаграми між крапками УЛНА; по-друге, у верхній лівій частині графіка крапки групуються більш компактно, займана ними площа має форму кола, тоді як у нижній частині крапки розташовані більш вільно на більшій площі витягнутої форми.

Візуальний аналіз діаграми дозволяє припустити, що достовірна кореляція ВДТ та ІКДО не була елементом статистичного казусу і, що УЛНА і пацієнтів КГ можна умовно розділити як мінімум на 2 підгрупи, одна з більш довгими теломерами та ІКДО в межах норми або незначним його перевищенням, друга – з укороченими теломерами та ІКДО, що змінюються від нормального до сильно підвищеного.

Щоб уникнути емпіричного розподілу пацієнтів на підгрупи, як це показано на рис. 2, був використаний метод ієрархічного кластерного аналізу в програмі SPSS 22. Методом кластеризації був обраний внутрішньогруповий зв'язок (Within-groups linkage), тобто дистанція між двома кластерами розраховувалася на підставі всіх можливих пар спостережень, що належать обом кластерам, причому враховувалися також і пари спостережень, що утворюються всередині кластерів. Як захід відмінності використовували косинус, тобто метод вимірювання близькості, який заснований на косинусах значень [27, 28].

За результатами аналізу всі значення були розподілені між двома кластерами (рис. 3А), які відрізнялися від емпіричних тим, що частина крапок нижнього емпіричного кластера увійшла в другий кластер, визначений SPSS. Використовуючи нумерацію кластерів як нових підгруп, був перевірений розподіл значень залежності ВДТ від ІКДО (рис. 3Б).

The Fig. 2 demonstrates a scattering diagram in which the coordinates of the points are RTL and iEDV. It is shown, first, that the points belonging to the CG are distributed over the entire plane of the diagram between the points of EW; secondly, in the upper left part of the graph the points are grouped more compactly, the area occupied by them has the shape of a circle, while in the lower part the points are located more freely on a larger area of the elongated shape.

Visual analysis of the diagram suggests that a significant correlation between RTL and iEDV was not an element of statistical casus and that EW and CG patients can be divided into at least two subgroups, one with longer telomeres and iEDV within normal limits or slightly exceeding it, the second with shortened telomeres and iEDV, varying from normal to severely elevated.

To avoid empirical division of patients into subgroups, as shown in Fig. 2, the method of hierarchical cluster analysis was used by the help of the SPSS 22 program. The within-group linkage connection was chosen as the clustering method, i.e. the distance between the two clusters was calculated on the basis of all possible pairs of observations belonging to both clusters, and the pairs of observations formed within the clusters were also taken into account. As a measure of difference cosine was used, i.e. the method of measuring proximity, which is based on the cosines of the values [27, 28].

According to the analysis results all values were distributed between the two clusters (Fig. 3A), which differed from the empirical ones in that part of the points of the lower empirical cluster entered the second cluster defined by SPSS. Using the numbering of clusters as new subgroups, the distribution of RTL dependence on iESV was checked

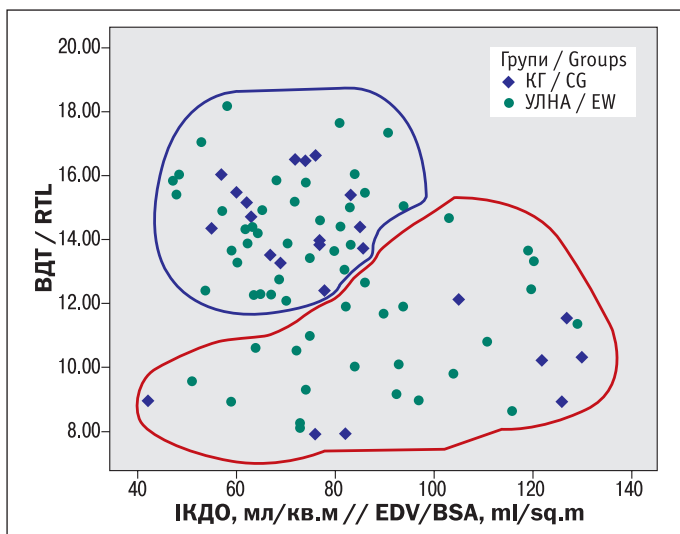


Рисунок 2. Діаграма залежності ВДТ від ІКДО в УЛНА та пацієнтів КГ (синім та червоним кольорами обведені передбачувані підгрупи пацієнтів)

Figure 2. Diagram of RTL in dependence of EDV index by BSA in EW and CG patients (presumed subgroups of patients are drawn out by blue and red color)

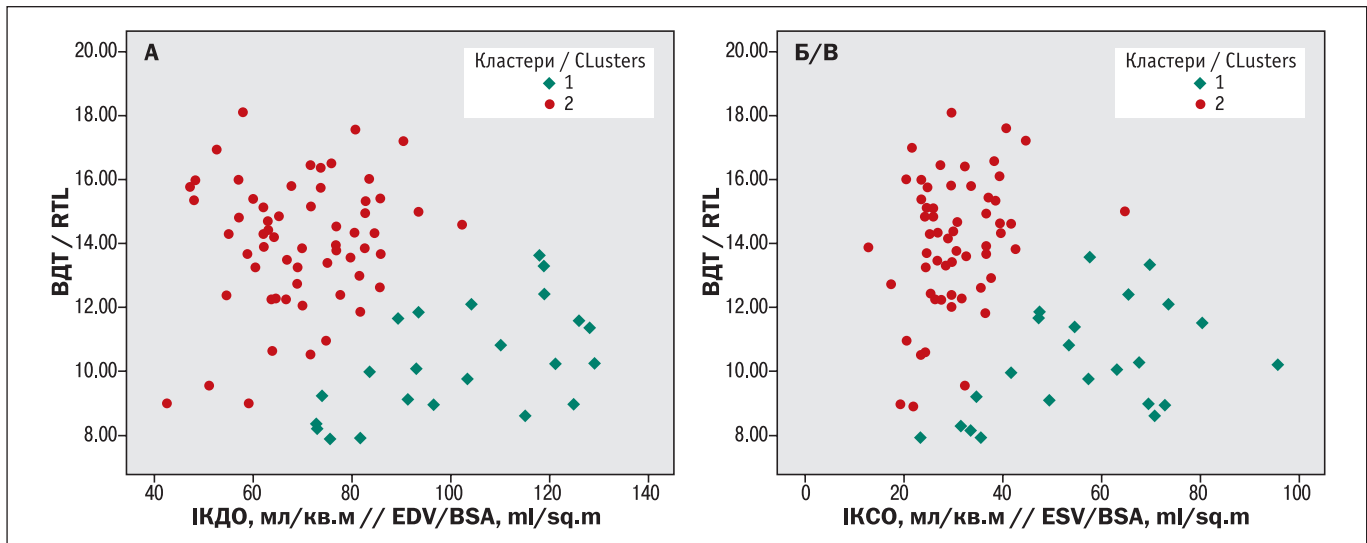


Рисунок 3. Діаграма залежності ВДТ від ІКДО та ІКСО в УЛНА та пацієнтів КГ за результатами ієрархічного кластерного аналізу

Figure 3. Diagram of RTL in dependence of EDV and ESV index by BSA based on hierarchical cluster analysis)

За формою і належністю значень до різних кластерів обидві діаграми були схожі.

У пацієнтів 1-го кластеру ВДТ була вірогідно коротша порівняно з обстеженими 2-го кластеру (ANOVA: $10,3 \pm 1,7$ проти $14,1 \pm 2,0$ при $F = 63,603$ і $p = 0,000$). Вивчення структурно-функціонального стану міокарда в групі обстежених осіб за результатами кластерного аналізу виявило, що у пацієнтів 1-го кластеру всі показники, які характеризують розміри та об'єми порожнин міокарда, а також масу міокарда ЛШ, були вірогідно вищі порівняно з пацієнтами 2-го кластеру як методом ANOVA, так і з застосуванням непараметричного критерію Колмогорова–Смірнова (табл. 6). Статистично достовірні відмінності були відсутні тільки між показниками товщини задньої стінки і міжшлуночкової перетинки.

Різниця між показниками діастолічної функції ЛШ у пацієнтів обох кластерів була статистично недостовірною як із застосуванням параметричних, так і непараметричних критеріїв.

Відносне число пацієнтів 1-го кластеру зі збільшенням об'ємів ЛШ та його маси перевищувало 80–90 %, вірогідно відрізняючись від пацієнтів 2-го кластеру (рис. 4). Внаслідок зміни КДО, КСО та їхніх індексів, число хворих зі зниженою ФВ також було більшим в 1-му кластері.

Збільшення маси міокарда і товщини стінок ЛШ обумовлювало розвиток його гіпертрофії. Число осіб з гіпертрофією ЛШ було достовірно більше у пацієнтів 1-го кластеру (91,6 % проти 67,2 %, $p < 0,001$) за рахунок ексцентричної гіпертрофії, яка характеризу-

(Fig. 3B). Both diagrams were similar by form and belonging of values to different clusters.

In the 1st cluster patients RTL was significantly shorter compared to those of the 2nd cluster members (ANOVA: 10.3 ± 1.7 vs. 14.1 ± 2.0 at $F = 63.603$ and $p = 0.000$). The study of the myocardium structural and functional state in the group of subjects according to the results of cluster analysis revealed that in the 1st cluster patients all indices characterizing the size and volume of myocardial cavities and LV myocardial mass were significantly higher compared with the 2nd cluster patients revealed both by the ANOVA method and using the nonparametric Kolmogorov-Smirnov criterion (Table 6). There were no statistically significant differences only between the indicators of posterior wall thickness and the interventricular septum.

The difference between LV diastolic function in patients of both clusters was statistically insignificant using both parametric and nonparametric criteria.

The relative number of the 1st cluster patients with an increased LV volumes and mass exceeded 80–90 %, significantly differing from the 2nd cluster patients (Fig. 4). Due to changes in EDV, iEDV, ESV and iESV the number of patients with low EF was also higher in the 1st cluster.

The increase of myocardial mass and LV wall thickness caused the development of its hypertrophy. The number of people with hypertrophy LV was significantly higher in the 1st cluster patients (91.6 % vs. 67.2 %, $p < 0.001$) due to eccentric hy-

Таблиця 6

Показники структурно-функціонального стану міокарда у обстежених пацієнтів залежно від результатів ієрархічного кластерного аналізу

Table 6

Indices of structural and functional myocardial state in examined patients based on hierarchical cluster analysis

Показники / Indices	1 кластер Cluster 1 n = 24	2 кластер Cluster 2 n = 61	ANOVA		Тест Колмогорова–Смірнова Kolmogorov–Smirnov test	
			F	p	Z	p
ЛП, мм / LA, mm	46,5 ± 6,1	42,5 ± 5,0	9,344	0,003	1,138	0,150
КДР, мм / EDD, mm)	63,0 ± 5,7	53,9 ± 4,7	55,603	0,000	2,742	0,000
КСР, мм / ESD, mm	48,6 ± 7,2	37,9 ± 4,4	67,879	0,000	2,851	0,000
ТЗСЛШ, мм / PWT, mm	11,0 ± 1,4	10,9 ± 1,2	0,115	0,735	0,331	1,000
ТМШП, мм / IVS, mm	11,8 ± 2,0	12,3 ± 1,6	1,293	0,259	0,709	0,696
КДО, мл / EDV, ml	204,0 ± 41,3	142,2 ± 28,9	59,322	0,000	2,742	0,000
ІКДО, мл/м ² / iEDV, ml/m ²	102,5 ± 19,8	69,9 ± 12,7	78,798	0,000	2,810	0,000
КСО, мл / ESV, ml	113,3 ± 37,5	62,6 ± 17,7	69,732	0,000	2,851	0,000
ІКСО, мл/м ² / iESV, ml/m ²	56,8 ± 17,9	30,8 ± 8,2	82,781	0,000	2,946	0,000
ФВ, % / EF, %	45,4 ± 11,1	56,0 ± 7,7	24,023	0,000	1,994	0,000
ММ, г / MM	330,3 ± 81,5	257,4 ± 53,1	22,927	0,000	2,051	0,000
ІММ, г/м ² / MM/BSA, g/m ²	165,5 ± 36,2	126,4 ± 23,7	33,109	0,000	2,319	0,000
ВТС, см / RWT, cm	0,35 ± 0,05	0,40 ± 0,06	15,050	0,000	1,888	0,002

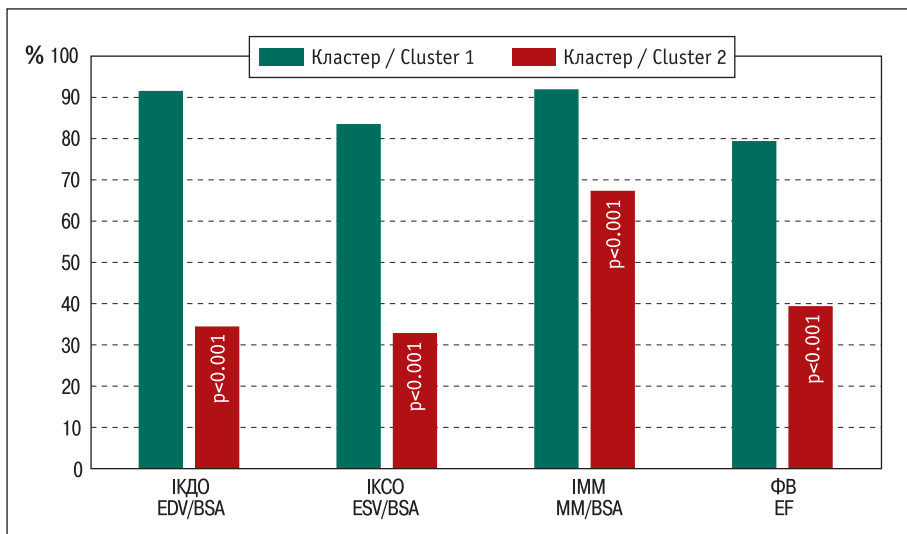


Рисунок 4. Відносне число пацієнтів 1-го та 2-го кластерів з підвищеним ІКДО, ІКСО, ІММ та зниженою ФВ

Figure 4. Relative number of patients of the 1st and 2nd clusters with increased EDV, ESV and MM indexes by BSA and decreased EF

валася розширенням розмірів порожнини ЛШ і потоншенням його стінок (рис. 5). Відповідно у пацієнтів 2-го кластеру частіше зустрічалася концентрична гіпертрофія ЛШ.

Всі пацієнти 1-го і 2-го кластерів перенесли в минулому ІМ, у всіх 75,0 % пацієнтів 1-го кластеру і 75,4 % 2-го кластеру основною клінічною формою ІХС була стенокардія I–II ФК. Однак, клінічний перебіг ІХС був тяжчим у хворих 1-го кластеру через СН (рис. 6): якщо у 38 пацієнтів 2-го кластеру (62,3 %) мала місце СН I, то у 20 осіб 1-го кластеру (83,3 %) – СН ІА–ІБ.

За результатами доплерехокардіографії був проведений аналіз діастолічної функції ЛШ. Нормальна діастолічна функція частіше зустрічалася у пацієнтів 2-го кластеру, але без достовірних роз-

pertrophy, which was characterized by enlargement of the LV cavity and thinning of its walls (Fig. 5). Accordingly, the 2nd cluster patients were more likely to have concentric hypertrophy LV.

Everyone the 1st and 2nd clusters patients suffered from MI in the past, in all 75.0 % of the 1st cluster patients and 75.4 % of the 2nd cluster ones the main clinical form of CHD was angina pectoris FC I–II. However, the clinical course of CHD was more severe in the 1st cluster patients due to HF (Fig. 6): if 38 patients of the 2nd cluster (62.3 %) had HF as NYHA I, then 20 people of the 1st cluster, 83.3 %) HF as NYHA III–IV.

According to the results of Doppler echocardiography, an analysis of LV diastolic function was performed. Normal diastolic function was more common in the 2nd cluster patients, but without significant

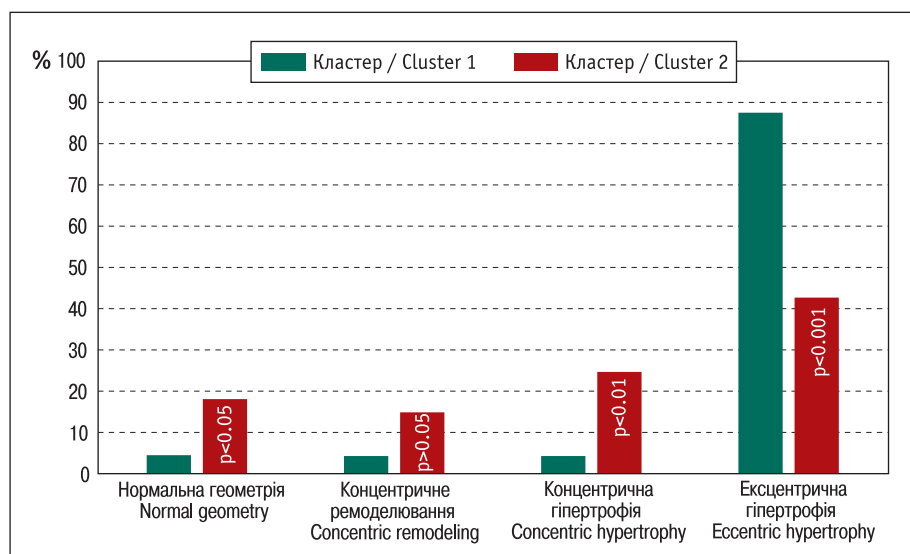


Рисунок 5. Відносне число пацієнтів 1-го та 2-го кластерів з гіпертрофією ЛШ

Figure 5. Relative number of patients of the 1st and 2nd clusters with hypertrophy LV

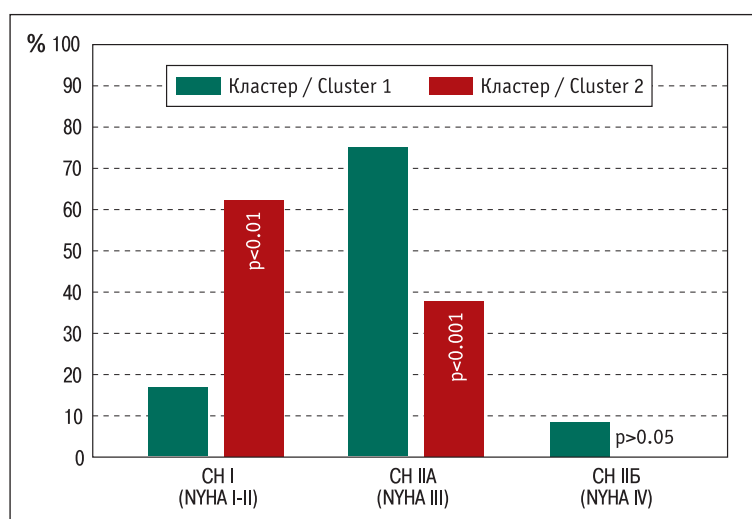


Рисунок 6. Відносне число пацієнтів 1-го та 2-го кластерів з серцевою недостатністю різних стадій

Figure 6. Relative number of patients of the 1st and 2nd clusters with heart failure of different stages

ходжень з 1-м (рис. 7). В обох кластерах найпоширенішою була діастолічна дисфункція (ДД) тип I (порушення релаксації). Більш тяжку ДД, тип II (псевдонормалізація) і тип III (рестриктивний), частіше діагностували у хворих 1-го кластеру, однак відмінності були статистично незначущими порівняно з 2-м кластером.

Слід зазначити, що у пацієнтів 1-го кластеру сумарна тяжкість супутньої патології була вища, про що свідчив загальний бал шкали сукупної оцінки захворюваності (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS) [29]. Оскільки змінні загального балу і бальної оцінки категорії «серце» не були нормально розподілені, хоч це не було перешкодою для проведення однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), оскільки F-критерій, достатньо стійкий до відхилення змінних від нормальності [30], для статистичної перевірки вірогідності відмінностей ми також використовували непараметричний критерій Колмогорова–Смірнова.

Так, при рівності балів у категорії «серце» (1-й кластер $2,57 \pm 0,5$ і 2-й кластер $2,51 \pm 0,6$ при $F = 0,150$,

differences from the 1st (Fig. 7). In both clusters, the most common was type I diastolic dysfunction (DD). More severe DD, type II (pseudonormalization) and type III (restrictive), were more often diagnosed in patients of the 1st cluster, but the differences were statistically insignificant if compare with the 2nd cluster.

It should be noted that in the 1st cluster patients the total severity of concomitant pathology was higher, as evidenced by the overall score of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [29]. Because the variables of the total score and the score of the «heart» category were not normally distributed, although this was not an obstacle to one-way analysis of variance (ANOVA), as the F-test is sufficiently resistant to deviations from normal [30], to statistically check the probability differences, we also used the nonparametric Kolmogorov-Smirnov criterion.

Thus, when the score is equal in the «heart» category (1st cluster 2.57 ± 0.5 and 2nd cluster 2.51 ± 0.6

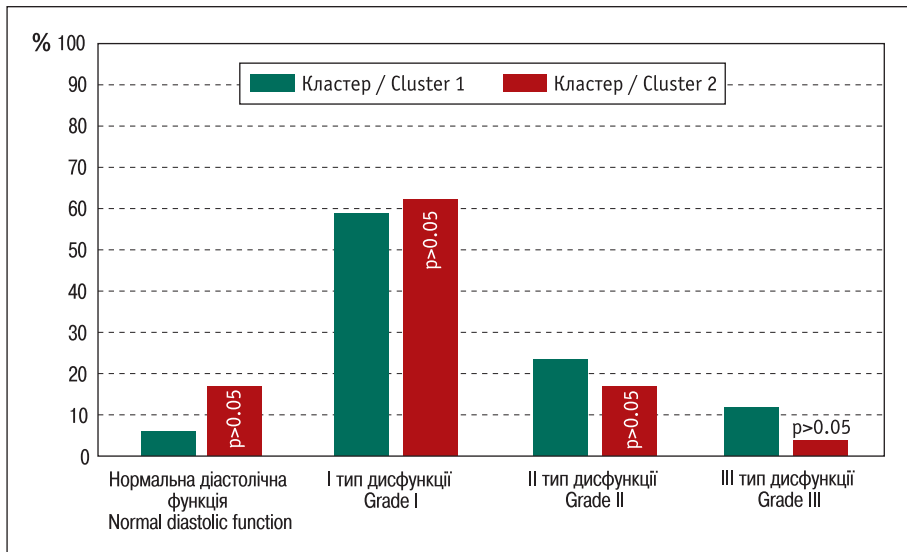


Рисунок 7. Відносне число пацієнтів 1-го та 2-го кластерів з порушеннями діастолічної функції ЛШ

Figure 7. Relative number of patients of the 1st and 2nd clusters abnormal LV diastolic function

$p = 0,699$, Z Колмогорова-Смірнова – $0,207$, $p = 1,000$), загальний бал CIRS дорівнював $12,96 \pm 3,6$ для 1-го кластеру і $11,02 \pm 2,0$ для 2-го, при $F = 9,616$ і $p = 0,003$, $Z = 1,523$ і $p = 0,019$.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати нашого дослідження показали, що при зіставних даних щодо віку, клінічної картини ІХС і поширеності факторів ризику, наявність радіаційного впливу, який мав місце 30–35 років тому, не асоціює зі зміною ВДТ. Зі всіх аналізованих показників тільки ожиріння мало достовірну негативну кореляцію з ВДТ і тільки у пацієнтів КГ. Виникало припущення, що саме відсутність факту опромінення «дозволяло» реалізацію цього зв'язку. Для перевірки подібної гіпотези найбільш підходящою статистичною моделлю був дисперсійний аналіз, завданням якого є дослідження впливу однієї або декількох незалежних змінних на одну залежну [27].

Дисперсійний аналіз показав, що саме взаємодія двох факторів – наявності–відсутності опромінення і наявності–відсутності ожиріння, мала достовірний вплив на ВДТ.

Що стосується ожиріння, А. М. Valdes і співавт. [13] досліджували 1122 жінки у віці 18–76 років і знайшли, що довжина теломер неухильно зменшувалася з віком в середньому на 27 пар нуклеотидів (п. н.) на рік. Теломери жінок з ожирінням були на 240 п. н. коротші, ніж теломери худих жінок ($p = 0,026$). Якщо ожиріння вносило вагомий вклад у скорочення теломер, то за його відсутності, тобто при нормальній масі тіла, вплив на ДТ інших факторів повинен ставати помітнішим. У нашому випадку це могло означати скорочення теломер як результат давнього опромінення.

at $F = 0.150$, $p = 0.699$, Z Kolmogorov-Smirnov – 0.207 , $p = 1,000$), the total CIRS score was 12.96 ± 3.6 for the 1st cluster and 11.02 ± 2.0 for the 2nd one, at $F = 9.616$ and $p = 0.003$, $Z = 1.523$ and $p = 0.019$.

DISCUSSION

The results of our study showed that at the same age, clinical picture of CHD and the prevalence of risk factors, the fact of radiation exposure, which took place 30–35 years earlier, is not associated with RTL changes. From all the analyzed indices, only obesity had a significant negative correlation with RTL and only in CG patients. There was an assumption that the absence of irradiation «allowed» realization of this communication. To test this hypothesis, the most appropriate statistical model was analysis of variance, the task of which is to study the influence of one or more independent variables on one dependent [27].

Analysis of variance showed that the interaction of two factors as the presence-absence of irradiation and the presence-absence of obesity, had a significant effect on RTL.

As for obesity, A. M. Valdes et al. [13] studied 1122 women aged 18–76 years and found that TL steadily decreased with age by an average of 27 nucleotide pairs (np) per year. The telomeres of obese women were 240 np. shorter than the telomere of lean women ($p = 0.026$). If obesity has made a significant contribution to the telomeres reduction, then in its absence, i.e. at normal body weight, the effect on TL of other factors should become more noticeable. In our case, this could mean telomeres reduction in as a result of bygone irradiation.

A. Lustig і співавт. [18] виявили, що в осіб, які вижили після атомного бомбардування Хіросіми, через 50–68 років після радіаційного впливу ДТ лейкоцитів зворотно корелювала з дозою опромінення ($p = 0,008$), і цей ефект був особливо виражений у тих, кому на момент опромінення не виповнилося 12 років ($p = 0,0004$). Автори вважають, що їхні результати показали згубний вплив іонізуючого випромінювання на ДТ лейкоцитів, який зберігався впродовж всього періоду після опромінення. Можливо, це справедливо й для нашого випадку. Однак, ми не виключаємо інший сценарій – випадковий характер результатів дисперсійного аналізу через мале число спостережень пацієнтів КГ з нормальною масою тіла ($n = 3$). В будь-якому випадку дослідження в цьому напрямку будуть тривати із залученням до обстеження нових осіб.

Вивченню зв'язку ВДТ з деякими ехокардіографічними параметрами присвячена низка досліджень, виконаних як на здорових добровольцях, так і пацієнтах із серцево-судинними захворюваннями. J. Collerton і співавт. [31] вимірювали ДТ у мононуклеарних клітинах периферичної крові і проводили ехокардіографію в групі 85-річних суб'єктів, набраних з місцевого населення в рамках дослідження Newcastle 85+ Study. Не було ніякого зв'язку між ДТ і статтю, теперішнім палінням, ІМ та інсультом в анамнезі, гіпертонією, діабетом, використанням звичайних серцево-судинних препаратів, вимірюваним артеріальним тиском і ІММ ЛШ. Мітральне співвідношення Е/А і ступінь ДД різних типів також не корелювали з ДТ. Однак, теломерам, які на одне стандартне відхилення були довші середньої величини, відповідала ФВ, яка складала 105 % від середньої [31].

В іншому дослідженні [32] у 150 здорових людей виявлено слабкий, але достовірний зв'язок ДТ із ІММ ($r = -0,21$, $p < 0,01$) і товщиною МШП ($r = -0,25$, $p = 0,01$); зв'язок був відсутнім із КДО ($r = 0,10$, $p > 0,05$) і КСО ($r = 0,12$, $p > 0,05$). В осіб з короткими теломерами був вищим ризик розвитку ДД. Результатом нашої роботи також була негативна кореляція ВДТ з ІММ і з ІКДО у групі хворих на ІХС, що складалась з УЛНА та осіб КГ. Зв'язок ВДТ з ІКДО ми вважали більш простим і зрозумілим, оскільки КДО та його індекс розраховувалися за формулою Тейхольця, де використовувалися тільки значення КДР, тоді як обчислення ММ та ІММ робили за трьома параметрами: КДР, ТЗСЛШ і ТМШП.

Велика площа розкиду крапок на діаграмі розсіювання з координатами ВДТ та ІКДО та різна щільність їх розташування в різних частинах діаграми,

Lustig A. et al. [18] found that in survivors of the atomic bombing of Hiroshima, 50–68 years after radiation exposure, the leukocyte DT was inversely correlated with the radiation dose ($p = 0.008$), and this effect was particularly pronounced in those who at the time of irradiation was younger than 12 years ($p = 0.0004$). The authors believe that their results showed a detrimental effect of ionizing radiation on TL of leukocytes, which persisted throughout the period after irradiation. Perhaps this is also true for our case. However, we do not rule out another scenario as the random nature of the results of analysis of variance due to the small number of CG patients with normal body weight ($n = 3$). In any case, research in this area will continue with the involvement of new people in the survey.

A number of studies performed on both healthy volunteers and patients with cardiovascular disease are devoted to analysis of the relationship between RTL and some echocardiographic parameters. J. Collerton et al. [31] measured TL in peripheral blood mononuclear cells and performed echocardiography in a group of 85-year-old subjects recruited from the local population as part of the Newcastle 85+ Study. There was no association between TL and gender, current smoking, history of MI and stroke, hypertension, diabetes, use of conventional cardiovascular drugs, measured blood pressure, and iMM. The mitral ratio E / A and the degree of DD of different types also did not correlate with TL. However, telomeres, which were one standard deviation longer than the mean, corresponded to EF, which was 105 % of the mean [31].

Another study [32] found in 150 healthy people a weak but reliable relationship of TL with iMM ($r = -0.21$, $p < 0.01$) and the IVS thickness ($r = -0.25$, $p = 0.01$); communication was absent with EDV ($r = 0.10$, $p > 0.05$) and ESV ($r = 0.12$, $p > 0.05$). People with short telomeres had a higher risk of developing DD. The result of our work was also a negative correlation of RTL with iMM and iEDV in the group of patients with CHD, which consisted of EW and CG. We considered the connection between RTL and iEDV to be simpler and clearer, because EDV and its index were calculated according to the Teichholtz formula, where only EDD values were used, while MM and iMM calculations were performed according to three parameters: EDD, PWT and IVS thickness.

The large area of scatter points on the scattering diagram with RTL and iEDV coordinates and their different density in different parts of the diagram,

навели на думку не випадкового характеру такого розподілу. Для рішення цього питання був застосований ієрархічний кластерний аналіз, суть якого полягала в розбивці вихідних даних на групи таким чином, щоб елементи, які входять в одну групу, були максимально «схожими», а елементи з різних груп були максимально «відмінними» один від одного. Кластерний аналіз – досить рідко застосовуваний статистичний метод у медицині. Його використовують для того, щоб уникнути помилок, які неминуче виникають при емпіричному розподілі спостережуваних об'єктів на підгрупи. Так у публікації А. Кузык та співавт. [33], ієрархічний кластерний аналіз застосовували для класифікації нейробластом залежно від ступеня дисфункції теломер, і застосований розподіл на кластери дозволив запропонувати нові варіанти класифікації нейробластом.

У нашому випадку кластерний аналіз дозволив середній однорідній за клінічним станом групі пацієнтів відокремити дві підгрупи хворих, одна з яких характеризувалася вираженим збільшенням розмірів і об'ємів ЛШ, маси міокарда і зниженням ФВ, наявністю ексцентричної гіпертрофії ЛШ, більш коротких теломер. Проведені дослідження, водночас потребують подальшого розвитку зі збільшенням числа суб'єктів у групах та застосуванням критерію дози.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІХС зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, УЛНА і неопромінених пацієнтів однакового віку, зі схожою клінічною характеристикою та однаковою поширеністю факторів ризику, ВДТ вірогідно не відрізнялася, також як і середні показники структурно-функціонального стану міокарда.
2. Результати дисперсійного аналізу показали вплив факту опромінення на ВДТ: оскільки в УЛНА з нормальною масою тіла теломери були вірогідно коротші, ніж у неопромінених пацієнтів, цей ефект можна віднести на рахунок радіаційного впливу 30–35-річної давнини. За наявності ожиріння, яке саме по собі призводить до скорочення теломер, внесок опромінення нівелювався і ВДТ не відрізнялася в УЛНА та групі неопроміненого контролю.
3. В об'єднаній групі УЛНА з КГ кластерний аналіз відокремив дві підгрупи пацієнтів за ВДТ та ІКДО, які демонстрували достовірну зворотну кореляцію. Перша підгрупа (1-й кластер) відрізнялася від другої (2-й кластер) вірогідно більшими середніми показниками розмірів (КДР, КСР) і об'ємів (КДО, ІКДО, КСО, ІКСО) ЛШ, ММ та ІММ ЛШ, меншими ФВ і ВТС ЛШ. У пацієнтів 1-го кластеру теломери були вірогідно коротші ($10, \pm 1,7$ проти $14,3 \pm 2,0$ при $p = 0,000$).

suggested the non-random nature of this distribution. To address this issue, a hierarchical cluster analysis was used, the essence of which was to break the source data into groups so that the elements belonging to one group were as «similar» and the elements from different groups were as «different». Cluster analysis is a rather rarely used statistical method in medicine. It is used in order to avoid errors that inevitably occur in the empirical division of observed objects into subgroups. So in the publication of A. Kuzyk et al. [33], hierarchical cluster analysis was used to classify neuroblastomas depending on the degree of telomere dysfunction, and the applied cluster division allowed to propose new variants of neuroblastoma classification.

In our case, cluster analysis allowed to separate two subgroups of people within a homogeneous group of patients, one of which was characterized by a marked increase of LV size and volume, myocardial mass and decreased EF, the presence of eccentric LV hypertrophy, shorter telomeres. The studies, however, need to be further developed with an increase in the number of subjects in the groups and the application of the dose criterion.

CONCLUSION

1. In patients with CHD with stenotic atherosclerosis of the coronary arteries, EW and non-irradiated patients of the same age, with similar clinical characteristics and the same prevalence of risk factors, RTL significantly did not differ, as well as average structural and functional myocardial status.
2. The results of analysis of variance showed the effect of radiation on RTL: because in EW with normal body weight telomeres were significantly shorter than in non-irradiated patients, this effect can be attributed to radiation exposure 30–35 years ago. In the presence of obesity, which itself leads to a reduction of telomeres, the contribution of radiation was leveled and RTL did not differ in EW and non-irradiated control group.
3. In the combined EW group with CG, cluster analysis separated two subgroups of patients with RTL and iEDV, which showed significant inverse correlation. The first subgroup (1st cluster) differed from the second (2nd cluster) significantly larger average sizes (EDD, ESD) and LV volumes (EDV, iEDV, ESV, iESV), MM and iMM, smaller EF and RWT. In patients of the 1st cluster telomeres were significantly shorter (10.3 ± 1.7 vs. 14.3 ± 2.0 at

Товщина стінок ЛШ не відрізнялася між кластерами, як і показники діастолічної функції.

4. У пацієнтів 1-го кластеру було достовірно більше хворих з гіпертрофією ЛШ (91,6 % проти 67,2 %, $p < 0,001$) за рахунок ексцентричної гіпертрофії (87,4 % проти 42,6 %, $p < 0,001$). Серед пацієнтів 2-го кластеру переважала концентрична гіпертрофія (24,6 % проти 4,2 %, $p < 0,01$).

5. Ієрархічний кластерний аналіз є гарним інструментом, що дозволяє серед хворих з однаковою патологією за показниками ВДТ та ІКДО, вірогідно взаємозалежними між собою, відокремити групу пацієнтів з найбільш тяжким клінічним перебігом ІХС і порушенням систолічної функції ЛШ.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР: «Вивчення патогенетичних особливостей розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС за 35-річний період після опромінення», № держреєстрації: 0119U100640, за фінансування НАМН України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Стахів О., Шемедюк Н. П. Теломерна теорія старіння клітини. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*. 2016. Т. 18, № 3. С. 109–111.
2. Yeh J.-K., Wang C.-Y. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes*. 2016. Vol. 7, no. 9. P. 58. doi: 10.3390/genes7090058.
3. von Zglinicki T., Martin-Ruiz C. M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr. Mol. Med.* 2005. Vol. 5, no. 2. P. 197–203. doi: 10.2174/1566524053586545.
4. Shammass M. A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2011. Vol. 14, no. 1. P. 28–34. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1.
5. Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. atomic veterans / M. J. McKenna, E. Robinson, L. Taylor et al. *Radiat. Res.* 2019. Vol. 191, no. 4. P. 311–322. doi: 10.1667/RR15240.1.
6. Брянцева О. В., Прощаев К. И. Медицинские аспекты преждевременного старения: современное состояние проблемы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011. Вып. 13/1, № 4(99). С. 23–27.
7. Останина Ю. О., Яхонтов Д. А. Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. *Вестник современной клинической медицины*. 2018. Т. 11, вып. 1. С. 44–49.
8. Differences in leukocyte telomere length between coronary heart disease and normal population: a multipopulation meta-analysis / X. Xu, H. Hu, Y. Lin et al. *Biomed. Res. Int.* 2019. Vol. 2019. P. 5046867. doi: 10.1155/2019/5046867.

$p = 0.000$). LV wall thickness did not differ between clusters, as well as diastolic function.

4. Patients of the 1st cluster had significantly more patients with hypertrophy LV (91.6 % vs. 67.2 %, $p < 0.001$) due to eccentric hypertrophy (87.4 % vs. 42.6 %, $p < 0.001$). Concentric hypertrophy predominated among patients in the 2nd cluster (24.6 % vs. 4.2 %, $p < 0.01$).

5. Hierarchical cluster analysis is a good tool that allows among patients with the same pathology by the indices of RTL and iEDV, essentially interdependent, to separate the group of patients with the most severe clinical course of coronary heart disease and LV systolic dysfunction.

Funding

The study was performed within the research work «The study of pathogenetic features of development and progression of coronary heart disease in clean-up workers of the Chernobyl accident for the 35-year period after irradiation», state registration #0119U100640, funded by NAMS of Ukraine.

REFERENCES

1. Stakhiv O, Shemediuk N. [Telomeric theory of cell aging]. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*. 2016;18(3):109-111. Ukrainian.
2. Yeh J-K, Wang C-Y. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes*. 2016;7(9):58. doi: 10.3390/genes7090058.
3. von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med*. 2005;5(2):197-203. doi: 10.2174/1566524053586545.
4. Shammass MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(1):28-34. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1.
5. McKenna MJ, Robinson E, Taylor L, Tompkins C, Cornforth MN, Simon SL, Bailey SM. Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. atomic veterans. *Radiat Res*. 2019;191(4):311-322. doi: 10.1667/RR15240.1.
6. Bryantseva OV, Prashchayev KI. [Medical aspects of premature ageing: modern condition of the problem]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Serija: Medicina. Farmacija. 2011;13(4):23-27. Russian.
7. Ostanina JO, Yakhontov DA. [Telomere length in patients of different age with coronary heart disease]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2018;11(1):44-49. Russian.
8. Xu X, Hu H, Lin Y, Huang F, Ji H, Li Y et al. Differences in leukocyte telomere length between coronary heart disease and normal population: a multipopulation meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5046867. doi: 10.1155/2019/5046867.

9. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева, М. В. Шестакова и др. *Сахарный диабет*. 2014. Т. 3. С. 31–38.
10. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older / R. M. Cawthon, K. R. Smith, E. O'Brien et al. *Lancet*. 2003. Vol. 361, no. 9355. P. 393–395. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7.
11. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death / M. Weischer, S. E. Bojesen, R. M. Cawthon et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, no. 3. P. 822–829. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.237271.
12. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / P. C. Haycock, E. E. Heydon, S. Kaptoge et al. *BMJ*. 2014. Vol. 349. g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
13. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women / A. M. Valdes, T. Andrew, J. P. Gardner et al. *Lancet*. 2005. Vol. 366, no. 9486. P. 662–664. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5.
14. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study / C. J. O'Donnell, S. Demissie, M. Kimura et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28, no. 6. P. 1165–1171. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.154849.
15. Оценка изменения длины теломер хромосом как критерий продолжительности жизни в бариатрической практике / Ф. К. Бекмурзинова, О. Б. Оспанов, А. Р. Акильжанова и др. *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т. 17, № 2. С. 125–129.
16. Accelerated telomere shortening in response to life stress / E. S. Epel, E. H. Blackburn, J. Lin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2004. Vol. 101, no. 49. P. 17312–17315. doi: 10.1073/pnas.0407162101.
17. Long-term effects of radiation exposure and metabolic status on telomere length of peripheral blood T cells in atomic bomb survivors / K. Yoshida, M. Misumi, Y. Kubo et al. *Radiat. Res.* 2016. Vol. 186. P. 367–376. doi: 10.1667/RR14389.1.
18. Long-term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors / A. Lustig, I. Shterev, S. Geyer et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, no. 26. P. 38988–38998. doi: 10.18632/oncotarget.8801.
19. Ilyenko I., Lyaskivska O., Bazyka D. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation. *Exp Oncol*. 2011. Vol. 33, no. 4. P. 235–238.
20. Функціональний стан бронхолегеневої системи та відносна довжина теломер в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому післяаварійному періоді / Л. І. Швайко, К. Д. Базика, В. О. Сушко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019. Вип. 24. С. 503–515.
21. Telomere length in aged Mayak PA nuclear workers chronically exposed to internal alpha and external gamma radiation / H. Scherthan, N. Sotnik, M. Peper et al. *Radiat. Res.* 2016. Vol. 185. P. 658–667. doi: 10.1667/RR14271.1.
9. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Shestakova MV, Brailova NV, Strazhesko ID, Akasheva DU et al. [Telomere length and vascular wall in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet*. 2014;3: 31-38. Russian.
10. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361(9355):393-395. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7.
11. Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, Freiberg JJ, Tybje?rg-Hansen A, Nordestgaard BG. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):822-829. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.237271.
12. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349.g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
13. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662-664. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5.
14. O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, Levy D, Gardner JP, White C et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1165-1171. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.154849.
15. Bekmurzinova FK, Ospanov OB, Akilzhanova AR, Kozhamkulov UA, Rakhimova SE. [The evaluation of chromosome telomere length change as a criterion of life expectancy in bariatric practice]. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):125-129. Russian.
16. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(49):17312-17315. doi: 10.1073/pnas.0407162101.
17. Yoshida K, Misumi M, Kubo Y, Yamaoka M, Kyoizumi S, Ohishi W et al. Long-term effects of radiation exposure and metabolic status on telomere length of peripheral blood T cells in atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2016;186:367-376. doi: 10.1667/RR14389.1.
18. Lustig A, Shterev I, Geyer S, Shi A, Hu Y, Morishita Y et al. Long term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors. *Oncotarget*. 2016;7(26):38988-38998. doi: 10.18632/oncotarget.8801.
19. Ilyenko I, Lyaskivska O, Bazyka D. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation. *Exp Oncol*. 2011;33(4):235-238.
20. Shvaiko LI, Bazyka KD, Sushko VO, Ilyenko IM, Bazyka DA. Lung function and telomere relative length in clean-up workers of Chernobyl NPP accident in a remote post-accident period. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2019;24:503-515.
21. Scherthan H, Sotnik N, Peper M, Schrock G, Azizova T, Abend M. Telomere length in aged Mayak PA nuclear workers chronically exposed to internal alpha and external gamma radiation. *Radiat Res*. 2016;185:658-667. doi: 10.1667/RR14271.1.

22. Friesinger G. C., Page E. E., Ross R. S. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1970. Vol. 83. P. 78–92.
23. Retrospective angiographic study to determine the effect of atherosclerotic stenoses of upstream arteries on the degree of atherosclerosis in distal vascular territories / R. Rehwald, J. Petersen, A. Gratl et al. *BMJ Open.* 2016. Vol. 6. e010704. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010704.
24. Шиллер Н. Б., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М. : МЕДпресс-информ, 2018. 344 с.
25. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 16. P. 233–271. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
26. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 17, no. 12. P. 1321–1360. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
27. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / пер. с нем. СПб. : ООО «ДиаСофт», 2001. 608 с.
28. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб. : Питер, 2013. 416 с.
29. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968. Vol. 16, no. 5. P. 622–626.
30. Дисперсионный анализ. Statsoft. Портал знаний (<http://statistica.ru/theory/dispersionnyy-analiz-article/>)
31. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study / J. Collerton, C. Martin-Ruiz, A. Kenny et al. *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28, no. 2. P. 172–176. doi: 10.1093/eurheartj/ehl437.
32. Age-related left ventricular changes and their association with leukocyte telomere length in healthy people / D. U. Akasheva, E. V. Plokhova, O. N. Tkacheva et al. *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10, no. 8. e0135883. doi: 10.1371/journal.pone.0135883.
33. Kuzyk A., Gartner J., Mai S. Identification of neuroblastoma subgroups based on three-dimensional telomere organization. *Transl. Oncol.* 2016. Vol. 9, no. 4. P. 348–356. doi: 10.1016/j.tranon.2016.07.001.
22. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians.* 1970;83:78-92.
23. Rehwald R, Petersen J, Gratl A, Zoller H, Mader A, Loizides A et al. Retrospective angiographic study to determine the effect of atherosclerotic stenoses of upstream arteries on the degree of atherosclerosis in distal vascular territories. *BMJ Open.* 2016;6:e010704. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010704.
24. Shiller NB, Osipov MA. [Clinical echocardiography]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 344 p. Russian.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-271. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
26. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-1360. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
27. Buhl A., Zofel P. SPSS Version 10: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Munchen: Addison-Wesley; 2000. 734 S.
28. Nasledov A. [IBM SPSS Statistics 20 and AMOS: professional statistical data analysis]. St. Petersburg: Piter; 2013. 416 p. Russian.
29. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16(5):622-626.
30. Dispersion analysis. Statsoft. Knowledge portal (<http://statistica.ru/theory/dispersionnyy-analiz-article/>)
31. Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, Barrass K, von Zglinicki T, Kirkwood T, Keavney B. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J.* 2007;28(2):172-176. doi: 10.1093/eurheartj/ehl437.
32. Akasheva DU, Plokhova EV, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Dudinskaya EN, Kruglikova AS et al. Age-related left ventricular changes and their association with leukocyte telomere length in healthy people. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0135883. doi: 10.1371/journal.pone.0135883.
33. Kuzyk A, Gartner J, Mai S. Identification of neuroblastoma subgroups based on three-dimensional telomere organization. *Transl Oncol.* 2016;9(4):348-356. doi: 10.1016/j.tranon.2016.07.001.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Білий Давид Олександрович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділенням кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦПМ, Київ, ORCID: 0000-0002-2416-2800

Ільєнко Ірина Миколаївна, доктор біологічних наук, старший дослідник, завідувач лабораторії імуніто-

INFORMATION ABOUT AUTHORS

David O. Belyi, MD, Doctor of Medical Sciences, PhD, the Head of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-2416-2800

Irina M. Ilyenko, MD, Doctor of Biological Sciences, PhD, senior researcher, the Head of Immunocytology

логії відділу клінічної імунології, Київ, ORCID: 0000-0003-4405-0328

Настіна Олена Михайлівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ

Сидоренко Геннадій Васильович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ

Габулавічене Жанна Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділення кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ

Курсіна Наталія Вікторівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ

Базика Олександр Дмитрович, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділення кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦРМ, ORCID: 0000-0002-6408-0797

Білая Вікторія Вікторівна, лікар відділення радіаційно-індукованої соматичної патології клініки Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ

Ковальов Олександр Сергійович, кандидат медичних наук, завідувач відділенням радіаційної кардіології клініки Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ

Базика Дмитрій Анатолійович, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної імунології Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ, ORCID: 0000-0001-9982-5990

Laboratory attached to Clinical Immunology Department, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-4405-0328

Olena M. Nastina, MD, PhD, Leading Researcher of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine

Gennadiy V. Sydorenko, MD, PhD, Senior Researcher of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine

Zhanna M. Gabulavichene, MD, PhD, Senior Researcher of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine

Nataly V. Kursina, MD, PhD, Senior Researcher of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine

Olexander D. Bazyka, MD, PhD, Researcher of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-6408-0797

Victoria V. Bilaya, MD, physician of Department for Radiation Induced Somatic Pathology, Hospital of Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine

Olexander S. Kovaliov, MD, PhD, the Head of Radiation Cardiology Department, Hospital of Institute of Clinical Radiology, Kyiv, Ukraine

Dimitry A. Bazyka, MD, Doctor of Medical Sciences, Phd, Academician of Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Professor, the Head of Clinical Immunology Department, Director General of National Research Center for Radiation Medicine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-9982-5990

Стаття надійшла до редакції 28.08.2021

Received: 28.08.2021