

© Островская С. С., Шаторная В. Ф.

УДК 616.648.4:616.1 – 037

Островская С. С., Шаторная В. Ф.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепропетровск)

ostr_2011@mail.ru

Данная работа является фрагментом научной темы кафедры «Развитие и морфофункциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и людей в норме, в онтогенезе под влиянием внешних факторов, № государственной регистрации 0111U009598.

Вступление. Эффекты ионизирующего излучения (ИИ) на живые организмы являются в последние десятилетия предметом исследований ведущих научных центров во многих странах мира. Пристальное внимание уделяется выявлению механизмов повреждающего воздействия радиации на сосуды и сердце, поскольку сердечно-сосудистая система (ССС) является одной из критических систем организма и смертность от повреждающего воздействия на неё токсических факторов окружающей среды, среди которых ИИ занимает одно из ведущих мест, продолжает оставаться высокой. Для жителей регионов, пострадавших от аварии на ЧАЭС, эта проблема остается актуальной, поэтому особое внимание в предлагаемом обзоре литературы уделяется результатам исследования отдаленных последствий радиационных рисков для СССР.

В серии совместных украинско-английских исследований оценивалось влияние ИИ на тяжесть клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) у ликвидаторов аварии (ЛА) на ЧАЭС. Использовались данные клинко-эпидемиологического реестра ННЦРМ за период с 1992 по 2013 гг. Было обследовано 376 ЛА (а также 123 жителя города Киева в качестве контрольной группы). Все обследованные были разделены по возрасту и полу. Несмотря на то, что клиническая характеристика функционального состояния СССР и сопутствующие заболевания у ЛА были почти аналогичны тем, что наблюдались в контрольной группе, начало ИБС у них наступало значительно раньше – в 55,9 лет, против 59,8 лет в контрольной группе [7].

Показано также, что у ЛА в возрасте от 40 лет и старше на момент аварии облучение в дозах 0,5-0,99 Гр. вызывало развитие ИБС. Статистически значимые риски для рассматриваемой болезни были выявлены в отношении таких нерадиационных факторов как курение, неблагоприятные условия труда, болезни и т. д., возрастные и психоэмоциональные перенапряжения. Однако именно облучение являлось наиболее значимой причиной развития ИБС [2].

Было установлено, что доля пациентов с инфарктом миокарда в возрасте до 45 лет (данные

525 мужчин ЛА) была увеличена в первые 10 лет после аварии. Кроме того, заболеваемость ожирением и гиперхолестеринемией среди мужчин ЛА была также выше, чем в контрольной группе жителей мужского пола г. Киева [8].

В исследованиях, проведенных в период с 1992 года по 2010 годы, показано, что статистически значимые радиационные риски были созданы для хронических форм цереброваскулярной болезни у ЛА при дозах облучения 0,5 Гр и выше [3].

Исследовали функциональный резерв иммунитета у ЛА (49 мужчин в возрасте от 44 до 52 лет) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). По сравнению с контрольными группами у ЛА в периферической крови отмечалось значительное снижение абсолютного числа CD8+ и CD20+ лимфоцитов, увеличение количества клеток с экспрессией FAS-антигена, изменение количества одноядерных клеток, спонтанно синтезирующих и вырабатывающих цитокины, а также снижение содержания белков в нейтрофилах. Цитохимические показатели нейтрофилов у ЛА демонстрировали ту же реакцию, которую наблюдали в нейтрофилах из образцов крови в контрольных группах в ответ на облучение *in vitro*, которая свидетельствовала о наличии изменений компенсационной и адаптивной природы в иммунной системе в ответ на сложные факторы радиационного воздействия [6].

Изучен вклад иммуногенетических компонентов в формировании пост-радиационных эффектов в отдаленном периоде после облучения на уровне иммунного ответа человека в качестве прогностического критерия для оценки рисков радиационно-соматических заболеваний. Результаты исследований показали, что реализация HLA-генетической предрасположенности к болезни является одним из радиационно-ассоциированных многофакторных путей патологии, и в присутствии радиочувствительных маркеров в фено/генотипе повышается риск реализации патологического процесса при облучении [1].

Проведена также эпидемиологическая оценка уровня смертности от болезней системы кровообращения у жителей радиоактивно загрязненных территорий Украины в результате аварии на ЧАЭС в период 1988-2010 годы. В зависимости от параметров накопленных доз суммарного радиационного облучения с учетом пола и возраста жители радиоактивно загрязненных территорий были stratифицированы на две когорты: лица с дозой облу-

чения в диапазонах 5,6-20,99 мЗв (86787 женщин, 68805 мужчин) и 21,00-50,99 мЗв (52 640 женщин, 46 190 мужчин). Уровень смертности у лиц с более высокими дозами облучения был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у лиц с более низкими дозами облучения. Самый высокий уровень смертности был у лиц в возрасте 40-60 лет, наименьший уровень смертности отмечен у лиц до 18 лет. Основными причинами смертности от болезней системы кровообращения в исследуемых когортах являлись ИБС, цереброваскулярные болезни, артериальная гипертензия, болезни артерий, артериол и капилляров [4,5].

В последнее десятилетие в клинике и в эксперименте интенсивно исследуются клеточные, молекулярные и генетические механизмы, лежащие в основе развития радиационно-индуцированных ССЗ, которые часто связаны с лучевой терапией, применяемой для лечения рака органов грудной клетки, и которые являются причиной смертности с десятилетним латентным периодом.

Показано, что облучение грудной клетки приводит к развитию кальциевого аортального стеноза, при этом в патогенез кальциноза вовлекаются интерстициальные клетки, которые являются основным типом клеток в аортальных клапанах человека. Эти клетки подвергаются изменению от миофибробластического фенотипа к остеобластическому. Остеогенная трансформация характеризуется производством остеогенных факторов, таких как костный морфогенетический белок BMP-2, необходимый для образования костной ткани, остеоопонтин, важный для ремоделирования кости, щелочная фосфатаза – фермент минерализации костей и фактор транскрипции Runx2, который также необходим для формирования костной ткани [26].

С целью лечения радиационно-индуцированного сердечного фиброза, изучали влияние таншинон IIA натрия сульфоната (TSN-SS), выделенного из шалфея краснокорневищного (*Salvia miltiorrhiza*), который высоко ценится в китайской медицине, на культивируемые фибробласты сердца (КФС) [30]. Культуры клеток облучали рентгеновскими лучами в дозах 1 Гр и 2 Гр. Показано, что экспрессия трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) и коллагена I (Col-1) увеличивалась в клетках, указывая на то, что низкие дозы ИИ способствовали развитию фиброза. Повреждение сопровождалось морфологическими изменениями, а также увеличением экспрессии стрессовых молекул, таких как GRP78 и CHOP в эндоплазматическом ретикулуме КФС. Воздействие TSN-SS снижало продукцию активных форм кислорода (АФК), экспрессию Col-1, TGF- β 1, p-Smad2/3, GRP78 и CHOP в облученных КФС, что ослабляло негативное действие фиброза, радиационно-индуцированного стресса и было связано, очевидно, с его антиоксидантным действием, способностью ингибировать стресс и TGF- β 1-Smad пути. TSN-SS, таким образом, имеет перспективу быть использованным в профилактике и лечении радиационно-индуцированного сердечного фиброза в клинике и применения традиционной китайской медицины в западной медицине.

Широко исследуются рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR альфа), которые регулируют транскрипцию липидного обмена в сердечной ткани и связаны с развитием ССЗ. Изучали индуцированные радиацией повреждения сердца в целом и роль PPAR-альфа в этом процессе, в частности. [23]. Мышей линии C57BL/6 в возрасте 8 недель подвергали рентгеновскому облучению локально в области сердца дозами 8 Гр и 16 Гр, затем умерщвляли через 16 недель после облучения. Изменения в сердечном протеоме были количественно исследованы с помощью изотопного метода с последующей масс-спектрометрией и использованием программного обеспечения. Значительные нарушения наблюдались в статусе белков, участвующих в метаболизме липидов и окислительном фосфорилировании. ИИ заметно изменяло процессы фосфорилирования и убиквитинирования PPAR-альфа. Это нашло свое отражение в снижении экспрессии целевых генов, участвующих в метаболизме энергии и дыхательной цепи митохондрий (МХ). Данные свидетельствовали о том, что постоянная перестройка сердечного метаболизма в связи с нарушением активности PPAR-альфа способствует сердечной патологии после облучения.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что дети и молодые люди особенно восприимчивы к ССЗ, индуцированным радиацией. В связи с этим изучали долгосрочные последствия облучения путем анализа сердечного протеома мышей после воздействия низких и умеренных доз. Мышей линии NMRI подвергали общему гамма-облучению (^{60}Co) на 10-й день после рождения и забивали через 7 месяцев спустя. Изменения в экспрессии сердечных белков были количественно изучены с помощью масс-спектрометрии. Показано наличие значительного количества дерегулированных белков (32, 31, 66 и 34 после воздействия доз 0,02, 0,1, 0,5 и 1,0 Гр соответственно), большинство из которых принадлежали к набору, связанному с обменными процессами, воспалительными реакциями и структурой цитоскелета, при этом нарушение функции PPAR- альфа было причиной возникновения дерегулируемых белков. Таким образом, адаптивные и неадекватные ответы, инициированные изначально облучением, сохраняются в зрелом возрасте и свидетельствуют о долгосрочных последствиях радиационного поражения, вызывающего изменения в развитии неонатального сердца [18].

Ядерные катастрофы приводят к загрязнению окружающей среды неизвестного уровня, при этом радиационно-индуцированные биологические реакции организма вызывают процессы, ведущие к неблагоприятным последствиям для здоровья десятилетия спустя. Известно, что реакция эукариотических клеток на воздействие ИИ приводит к продукции АФК и активных форм азота (АФА) в течение нескольких минут после облучения. Индуцированное увеличение продукции АФК/АФА зависит, в первую очередь, от дисфункции транспорта электронов в МХ и наблюдается в нескольких типах клеток, в том числе в кардиомиоцитах (КМ). Были изучены ранние изменения в сердечной ткани мышей

линии C57BL/6, после общего гамма-облучения в дозе 3 Гр. Комплексный анализ лизатов белков тканей сердца через 5 ч и 24 ч после воздействия ИИ показал индукцию таких биологических реакций как воспаление, антиоксидантная защита и реорганизация структурных белков, при этом белки МХ были наиболее чувствительны к облучению. Белки, участвующие в процессах начального повреждения, имели несколько функциональных категорий, связанных с кардиотоксичностью, что свидетельствовало о процессах, приводящих к увеличению риска ССЗ после воздействия ИИ [29].

Поскольку функция сердца напрямую зависит от энергии, получаемой в результате реакций окислительного метаболизма, она легко нарушается дисфункцией МХ, поскольку последние играют центральную роль в обмене веществ и в выработке энергии в клетке [14]. МХ составляют примерно 40% от общего клеточного объема КМ [20], при этом около 90% клеточной энергии в КМ поставляется из МХ [31]. В многочисленных биохимических и функциональных исследованиях показано, что нарушение окислительного метаболизма в КМ было непосредственно связано с развитием ССЗ [10,22]. Потеря контроля над сокращением и окислительными процессами в МХ приводит к нарушению метаболического гомеостаза и увеличению производства АФК таких как перекиси, супероксиды и гидроксильные радикалы. Избыток АФК способен нанести ущерб многим клеточным компонентам в КМ, включая липиды. Окислительный стресс также вносит известный вклад в сосудистые заболевания и дисфункцию ЭК и потенциально может привести к дальнейшему повреждению ССС [11]. Наоборот, более низкие концентрации АФК стимулируют клеточные сигнальные пути, экспрессию генов, модулирующих сосудистую функцию и играющих важную роль в кардиопротекции [12]. В связи с этим более подробно исследовали статус МХ сердца после облучения.

Мыши линии C57BL/6N в возрасте 8 недель подвергались локальному рентгеновскому облучению сердца в дозах 0,2 Гр и 2 Гр, при этом учитывалось, что высокая доза (эквивалентная 2 Гр) часто используется в качестве однократной дозы в лучевой терапии. Для выявления первых постоянных патологических изменений в ответ на действие ИИ, через 4 и 40 недель после облучения сердечные МХ были выделены и протестированы на наличие протеомических и функциональных изменений. Кроме того, были протестированы в общей сложности 25 внутриклеточных белков. Показано нарушение трех основных биологических категорий обмена веществ в сердце: окислительного фосфорилирования, обмена пирувата и изменение структуры цитоскелета. После воздействия ИИ в дозе 2 Гр функциональные нарушения в МХ нашли отражение в частичной деактивации Комплекса I (на 32%) и Комплекса III (на 11%) дыхательной цепи переноса электронов, в снижении сукцинат-зависимого дыхания (на 13%), в повышении уровня АФК и в реакциях окисления белков. Происходила также активация структурных белков в клетках сердечной мышцы: актина, миозина-6, десмина

и виментина. Поскольку внутриклеточные волокна, образованные виментином и десмином, участвуют в структурной организации, передаче сигналов, позиционировании органелл, а также в поддержании морфологии, организации и функции МХ, повышение активности структурных белков после облучения может быть объяснено усилением ассоциации между цитоскелетом и МХ. Через 40 недель дыхательная пропускная способность сердечных МХ была значительно снижена. Эти процессы могут являться первой стадией в этиологии ССЗ, вызванных облучением. После действия ИИ в дозе 0,2 Гр были отмечены нарушения только в обмене пирувата и структурных белков. На основании полученных данных авторы цитируемых исследований предполагают, что начальная дисфункция МХ приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу в сердце, при этом МХ наиболее чувствительны к радиации, являясь прямой целью воздействия ИИ. Измененное состояние окислительно-восстановительного потенциала в долгосрочной перспективе приводит к повышенной уязвимости сердца в случаях дополнительного воздействия стресса [17,25].

Для уточнения потенциального вклада МХ в развитии радиационных заболеваний сердца в долгосрочном периоде более детально рассматривали динамику эффектов ИИ. Крыс-самцов линии Sprague-Dawley подвергали рентгеновскому облучению дозами 3 Гр и 21 Гр локально в области сердца. Исследовали левый желудочек и изолированные МХ левого желудочка сердца. Через 6 часов, 2 недели и через 9 месяцев после воздействия ИИ анализировали уровни Вах, Vcl-2 белков и апоптоз, определяли зависимость от дозы облучения открытия пор перехода митохондриальной проницаемости (mPTP) и набухания МХ, величины потенциала внутренних мембран МХ, их массы, а также экспрессии медиаторов PTEN индуцированной протеинкиназы PINK-1 и белка Parkin, участвующих в контроле деления, митофагии, дыхания и уровня сукцинатдегидрогеназы А (SDHA) в МХ. Локальное облучение сердца вызвало увеличение соотношения Вах/Vcl-2 белков и усиление апоптоза, индуцированных уже через 6 ч после облучения. Потенциал внутренних мембран МХ снижался через 2 недели, кальций-индуцированное открытие mPTP было увеличено через 6 ч и продолжало оставаться таковым через 9 месяцев после облучения. Увеличение массы МХ вместе с уровнем белка Parkin, предполагающих усиление процесса митофагии, не происходило. Через 2 недели и 9 месяцев после облучения в МХ наблюдалось значительное снижение активности сукцинат-зависимого дыхания (Комплекса II), что совпадало с уменьшением уровня сукцинатдегидрогеназы А. Из полученных результатов следует, что местное облучение сердца вызывает долгосрочные изменения в функции мембран сердечных МХ, уровня SDHA и статуса дыхания. Независимо от периода после облучения, сердечные МХ являются более склонными к открытию mPTP. Эти изменения делают сердце восприимчивым к вторичным стрессам, таким как кальциевая перегрузка или ишемии / реперфузии [27].

Сонные артерии часто получают значительные дозы радиации при лечении злокачественных заболеваний, в том числе рака шеи, молочной железы и лимфомы. Сосудистая травма после лечения может привести к стенозу сонной артерии с повышенным риском неврологических осложнений, таких как инсульт и транзиторная ишемическая атака. Длинный латентный интервал от лечения к развитию клинических осложнений затрудняет исследование этого процесса. Тем не менее, существуют убедительные доказательства того, что клиническое облучение способствует атеросклерозу сонных артерий. Так, толщина интимы-медиа сонной артерии увеличилась после радиотерапии на 18-40%, при этом частота инсульта была значительно увеличена у пациентов, получавших радиотерапию в области шеи [13,28].

Эпидемиологические данные из радиотерапии больных о повреждающем действии ИИ на сердце и сосуды указывают на эндотелиальные клетки (ЭК) как на основную мишень радиационного повреждения, что является важнейшей причиной развития сердечной травмы. Поскольку дисфункция ЭК как основного структурно-функционального компонента сосудов является определяющим фактором в развитии ССЗ, особое внимание уделяется исследованию молекулярных механизмов, лежащих в основе эффектов старения ЭК сосудов человека, вызванного облучением [15].

Исследовалась этиология ССЗ после хронического воздействия малых доз ИИ [24,32]. Показано, что мощность дозы облучения 2,4 мГр/ч способна вызвать преждевременное старение ЭК пупочной вены человека, о чем, в первую очередь, свидетельствует потеря потенциала роста ЭК и появление в них ассоциированных с процессом старения маркеров Я-галактозидазы (SA-Я-gal), белка p21 и инактивированного PI3K / Akt / mTOR сигнального пути. Однако доза 1,4 мГр/ч не вызывала ингибирования роста ЭК. Поскольку возрастные заболевания, в том числе ССЗ, связываются с ускоренным старением ЭК, эти исследования способствуют пониманию повышенного риска ССЗ в популяциях, подвергающихся хроническому облучению низкими дозами ИИ [32].

Предыдущие данные дополняют исследования, проведенные на 10-недельных мышах линии C57BL/6, получавших локальное рентгеновское облучение сердца в дозах 8 Гр и 16 Гр. Животных забивали через 16 недель после облучения. Из ткани сердца выделяли ЭК микрососудов, лизировали их и для количественного определения метили белки изотопом. Данные протеомики были подтверждены с помощью инструментов биоинформатики, целевой транскриптомики, иммуноблотинга и иммуногистохимии. Радиационно-индуцированная дисфункция ЭК характеризовалась нарушением энергетического обмена и расстройством инсулин / IGF-PI3K-Akt сигнального пути. Эти факторы также вызывали преждевременное старение ЭК, увеличение окислительного стресса, снижение проницаемости сосудов и воспаление, что являлось причиной долгосрочной сосудистой дисфункции. Полученные

данные молекулярных механизмов радиационного повреждения сосудов играют важную роль в понимании стратегии противолучевой терапии, которые должны минимизировать сердечно-сосудистые осложнения [16].

Изучали ЭК коронарных артерий свиньи в процессе культивирования *in vitro* в течение 4 недель. Проводили геномные и протеомные исследования культивируемых ЭК. После 4-го пассажа в ЭК наблюдали дисфункцию и старение, что находило отражение в изменении нескольких сигнальных путей, таких как IFN / STAT, IGF, TGF- β , в нарушении липидного обмена, в перегруппировке цитоскелета и в снижении пролиферативной способности. Эти процессы сочетались с активацией окислительного стресса, с увеличением продукции белка p53 и с активацией NF-kB сигнального пути [19].

Поскольку важнейшее свойство внутриклеточного транскрипционного фактора NF-kB (англ.: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) заключается в способности защищать клетку от апоптоза, он выступает в роли ключевого механизма в антиапоптотической транскрипции, способствуя росту опухолевых клеток, ангиогенезу и развитию метастазов. Показано, что NF-kB сигнальный путь постоянно активирован в раковых клетках из-за деактивности IKK γ -киназы (NEMO) – регуляторной субъединицы, которая является важным модулятором NF-kB. Открытый недавно фактор PS1145 ингибирует NEMO и эффективно подавляет базовую и индуцированную активность NF-kB в раковых клетках, что в свою очередь ингибирует их пролиферацию и способствует их апоптозу [21].

Изучали механизм радиационного старения и его влияние на ангиогенез в ЭК пупочной вены человека. Культуры ЭК перед облучением дозой 8 Гр предварительно обрабатывали или не обрабатывали (контроль) фактором PS1145. Через 5 дней после облучения в культурах, которые не были обработаны фактором PS1145, наблюдалось увеличение числа стареющих ЭК, т. е. происходила активация ядерного фактора NF-kB, ингибирующего гибель поврежденных ЭК. В культурах с предварительной обработкой фактором PS1145 имело место значительное ослабление индукции старения ЭК по сравнению с контролем, что означало усиление апоптоза и гибель поврежденных ЭК. Таким образом, предварительная обработка культур фактором PS1145 подавляла индуцированную ИИ активацию NF-kB в ЭК. Серия функциональных анализов показала, что индуцированное облучением старение ЭК в культурах, обработанных PS1145, сопровождалось нарушением миграции, инвазии и образования капиллярно-подобных структур по сравнению с культурами, не обработанными фактором PS1145. Взятые вместе, эти данные показывают, что ИИ вызывает в ЭК сосудов фенотип старения через / NEMO / NF-kB-сигнальные пути и NEMO и таким образом может быть критическим переключателем, который регулирует старение ЭК и апоптоз, вызванный воздействием ИИ, что также открывает новые возможности для клинического использования комбинации лучевой терапии и ингибиторов ангиогенеза [21].

Экспериментальные данные получили подтверждение при обследовании людей [9]. Определяли экспрессию воспалительных белков в ЭК сосудов периферической вены 24 молодых (23 ± 1 год) и 36 пожилых (63 ± 1 год) здоровых мужчин и женщин с использованием количественной иммунофлуоресценции. Пожилые испытуемые имели более высокие концентрации в плазме крови С-реактивного белка и окисленных липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$). Транскрипция генов провоспалительных факторов была выше ($p < 0,05$) в ЭК у пожилых людей. Экспрессия в ЭК ингибитора ядерной транслокации NF- κ B (I κ B- α) была ниже у пожилых ($p < 0,05$), в то время как активность I κ B-киназы (I κ B β) не отличалась от показателей молодых. Результаты приведенного исследования показывают, что нарушение функции ЭК, ускоряющее их старение у здоровых людей, связано, во-первых, с увеличением общей экспрессии NF- κ B p65 и с большим содержанием этого белка в ядрах; во-вторых, большее содержание NF- κ B p65 в ядрах ЭК связано с редукцией экспрессии I κ B α -белка при отсутствии изменений I κ B β -белка. И, наконец, очевидно, активация и большая ядерная транслокация NF- κ B в ЭК сосудов у пожилых людей связаны с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и хемокина MCP-1. В целом, эти результаты подтверждают концепцию о том, что дисфункция ЭК при старении вызвана увеличением активации NF- κ B и селективных провоспалительных белков,

что играет ключевую роль в этиологии возрастного сосудистого воспаления и ССЗ.

Выводы

Суммируя выше изложенные факты о радиационно-индуцированных ССЗ, можно сделать вывод о том, что воздействие средних и низких доз ИИ имеет долгосрочную перспективу, о чем убедительно свидетельствуют данные о развитии ИБС, инфаркта миокарда, цереброваскулярной болезни среди ЛА и повышение уровня смертности от болезни системы кровообращения у жителей радиоактивно загрязненных территорий Украины спустя десятилетия после Чернобыльской катастрофы.

Патологические процессы, которые развиваются в ССС после облучения обусловлены, прежде всего, дисфункцией ЭК сосудов и КМ, при этом МХ является главной мишенью ИИ. Их повреждение вызывает окислительный стресс и снижает энергообеспечение клеток, что наиболее значимо для КМ. Молекулярно-генетические последствия воздействия ИИ находят также отражение в нарушении функции внутриклеточных сигнальных путей, в том числе в активации NF- κ B сигнального пути, ингибирующего апоптоз поврежденных облучением ЭК, что ускоряет их старение.

Приведенные результаты исследований и целый ряд других фактов, которые не нашли отражение в данном обзоре, способствуют всё более полному пониманию механизмов лучевой болезни, что позволяет снижать радиационные риски для ССС.

Литература

1. Значення генетичних маркерів радіочутливості і радіорезистентності в формуванні онкогематологічної та серцево-судинної патології у опромінених після Чорнобильської аварії / Ж. М. Мінченко, І. С. Дягіль, О. О. Дмитренко [та ін.] // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2013. – Вип. 18. – С. 220-231.
2. Краснікова Л. І. Вплив радіаційного й нерадіаційних факторів на розвиток ішемічної хвороби серця в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Результати епідеміологічних досліджень / Л. І. Краснікова, В. О. Бузунов // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2014. – Вип. 19. – С. 67-79.
3. Краснікова Л. І. Вплив радіаційного та нерадіаційних чинників на розвиток цереброваскулярних захворювань у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Результати епідеміологічних досліджень / Л. І. Краснікова, В. А. Бузунов, С. І. Солонович // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2013. – Вип. 18. – С. 89-101.
4. Смертність від хвороб системи кровообігу мешканців радіоактивно забруднених територій внаслідок аварії на ЧАЕС за 1988-2010 роки спостереження залежно від доз радіаційного опромінення і статі / В. О. Бузунов, К. Є. Прикащикова, І. Г. Губіна [та ін.] // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2013. – Вип. 18. – С. 50-58.
5. Смертність від хвороб системи кровообігу мешканців радіоактивно забруднених територій України внаслідок аварії на ЧАЕС залежно від доз радіаційного опромінення та віку. 1988-2010 роки спостереження / В. О. Бузунов, К. Є. Прикащикова, Т. Є. Домашевська [та ін.] // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2014. – Вип. 19. – С. 59-66.
6. Тимошевский А. А. Состояние иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на чернобыльской АЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / А. А. Тимошевский, Н. М. Калинина, А. Н. Гребенюк // Радиаци. Биол. Радиозкол. – 2011. – Т. 51. – № 1 – С. 178-184.
7. Фактори радіаційної і нерадіаційної природи та їх вплив на перебіг ішемічної хвороби серця у учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії / Д. О. Білий, О. М. Настіна, Ж. М. Габулавічене [та ін.] // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2014. – Вип. 19. – С. 213-222.
8. Чумак А. А. Аналіз деяких факторів ризику інфаркту міокарда в когорті учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС (за даними клініко-епідеміологічного реєстру) / А. А. Чумак, Г. В. Плєскач // Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол. – 2013. – Вип. 18. – С. 289-298.
9. Aging is associated with greater nuclear NF κ B, reduced I κ B α , and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans / A. J. Donato, A. D. Black, K. L. Jablonski [et al.] // Aging Cell. – 2008. – V. 7. – № 6. – P. 805-812.
10. Ballinger S. W. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease / S. W. Ballinger // Free. Radic. Biol. Med. – 2005. – V. 38. – № 10. – P. 1278-1295.
11. Coyle C. H. Mechanisms of H₂O₂-induced oxidative stress in endothelial cells exposed to physiologic shear stress / C. H. Coyle, K. N. Kader // Asaio. J. – 2007. – V. 53. – № 1. – P. 17-22.
12. Cardioprotective signaling to mitochondria. / K. D. Garlid, A. D. Costa, C. L. Quinlan [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2009. – V. 46. – № 6. – P. 858-866.
13. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis / D. M. Gujral, B. N. Shah, N. S. Chahal [et al.] // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) – 2014. – V. 26. – № 2. – P. 94-102.

14. Davidson S. M. Endothelial mitochondria and heart disease / S. M. Davidson // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – № 88. – P. 58–66.
15. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – V. 23. – № 2. – P. 168–175.
16. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction / O. Azimzadeh, W. Sievert, H. Sarioglu [et al.] // *J. Proteome. Res.* – 2015. – V. 14. – №2. – P. 1203–1219.
17. Ionising radiation induces persistent alterations in the cardiac mitochondrial function of C57BL/6 mice 40 weeks after local heart exposure / Z. Barjaktarovic, A. Shyla, O. Azimzadeh [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013. – V. 106. – № 3. – P. 404–410.
18. Long-term effects of acute low-dose ionizing radiation on the neonatal mouse heart: a proteomic study / M. V. Bakshi, Z. Barjaktarovic, O. Azimzadeh [et al.] // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2013. – V. 52. – № 4. – P. 451–461.
19. Lee M. Y. Senescence of cultured porcine coronary arterial endothelial cells is associated with accelerated oxidative stress and activation of NF- κ B / M. Y. Lee, Y. Wang, P. M. Vanhoutte // *J. Vasc. Res.* – 2010. – V. 47. – № 4. – P. 287–298.
20. Mitochondria: A mirror into cellular dysfunction in heart disease / M. Y. White, A. V. Edwards, S. J. Cordwell [et al.] // *Proteomics Clin. Appl.* – 2008. – № 2. – P. 845–861.
21. NEMO modulates radiation-induced endothelial senescence of human umbilical veins through NF- κ B signal pathway / X. Dong, F. Tong, C. Qian [et al.] // *Radiat. Res.* – 2015. – V. 183. – № 1. – P. 82–93.
22. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes / M. K. Misra, M. Sarwat, P. Bhakuni [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2009. – V. 15. – № 10. – P. 209–219.
23. PPAR alpha: a novel radiation target in locally exposed Mus musculus heart revealed by quantitative proteomics / O. Azimzadeh, W. Sievert, H. Sarioglu [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2013. – V. 12. – № 6. – P. 2700–2714.
24. Quantitative proteomic analysis reveals induction of premature senescence in human umbilical vein endothelial cells exposed to chronic low-dose rate gamma radiation / R. Yentrapalli, O. Azimzadeh, Z. Barjaktarovic [et al.] // *Proteomics.* – 2013. – V. 13. – №7. – P. 1096–1107.
25. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays / Z. Barjaktarovic, D. Schmaltz, A. Shyla [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – V. 6 – № 12: e27811.
26. Radiation induces osteogenesis in human aortic valve interstitial cells / N. A. Nadlonek, M. J. Weyant, J. A. Yu [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – V. 144. – № 6. – P. 1466–1470.
27. Radiation-induced alterations in mitochondria of the rat heart / V. Sridharan, N. Aykin-Burns, P. Tripathi [et al.] // *Radiat. Res.* – 2014. – V. – 181. – № 3. – P. 324–334.
28. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis / D. M. Gujral, N. Chahal, R. Senior [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013. – V. 110. – №1. – P. 3–38.
29. Rapid proteomic remodeling of cardiac tissue caused by total body ionizing radiation / O. Azimzadeh, H. Scherthan, H. Sarioglu [et al.] // *Proteomics.* – 2011. – V. 11. – № 16. – P. 3299–3311.
30. Sodium tanshinone IIA sulfonate attenuates radiation-induced fibrosis damage in cardiac fibroblasts / J. Gu, H. L. Li, H. Y. Wu [et al.] // *J. Asian. Nat. Prod. Res.* – 2014. – V. 6. – № 9. – P. 941–952.
31. Schlattner U. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease / U. Schlattner, M. Tokarska-Schlattner, T. Wallimann // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – V. 1762. – № 2. – P. 164–180.
32. The PI3K/Akt/mTOR pathway is implicated in the premature senescence of primary human endothelial cells exposed to chronic radiation / R. Yentrapalli, O. Azimzadeh, A. Sriharshan [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – V. 18. – № 8: e70024.

УДК 616.648.4:616.1 – 037

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНІ УШКОДЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (огляд літератури)

Островська С. С., Шаторна В. Ф.

Резюме. В огляді наведені факти про віддалені наслідки іонізуючого випромінювання на серцево-судинну систему. Вплив середніх і низьких доз іонізуючого випромінювання має довгострокову перспективу, про що свідчать дані про розвиток ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, цереброваскулярну хворобу тощо серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС (1986 рік) і підвищення рівня смертності від хвороб системи кровообігу в жителів радіоактивно забруднених територій за десятиліття після аварії.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, серцево-судинні захворювання, віддалені наслідки.

УДК 616.648.4:616.1 – 037

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)

Островская С. С., Шаторная В. Ф.

Резюме. В обзоре приведены факты об отдаленных последствиях ионизирующего излучения на сердечно-сосудистую систему. Воздействие средних и низких доз ионизирующего излучения имеет долгосрочную перспективу, о чем свидетельствуют данные о развитии ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, цереброваскулярной болезни и др. среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС (1986 год) и повышение уровня смертности от болезней системы кровообращения у жителей радиоактивно загрязненных территорий спустя десятилетия после аварии.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, сердечно-сосудистые заболевания, отдаленные последствия.

UDC 616.648.4:616.1 – 037

LESIONS OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEMS INDUCED BY RADIATION (literature survey)

Ostrovska S. S. Shatorna V. F.

Abstract. Effects of ionizing irradiation (II) on the living organisms are the subject of the investigation of the leading research centers in many countries of the world in the last decades. Intent attention is given to revealing mechanisms of damaging impact of II on the vessels and heart, as radiation risks for the cardio-vascular system (CVS) remain high.

This problem is topical for the residents of the regions suffered from Chernobyl catastrophe, that is why a special attention in the presented literature survey is paid to the data covering long-term effects (20-215 years) of radiation impact on the CVC. Due to cooperation of researches of various countries there was performed evaluation of II impact on the severity of clinical manifestations of ischemic heart disease (IHD) in liquidators of Chernobyl disaster. It was determined that onset of IHD in them begins much more earlier, at the age of 55,9 years, versus 59,8 years in the control group of research. Statistically significant risks for IHD were also revealed in relation to such non-radiation factors as smoking, adverse working conditions, diseases, etc. However, namely II was the most significant cause of IHD development. It was also determined that proportion of patients with myocardial infarct at the age before 45 years increased in the first 10 years after the accident (data of 525 liquidators of Chernobyl disaster have been analyzed). Over the period from 1988 to 2010 years there was performed epidemiologic analysis of lethality from CVS diseases in residents living on polluted regions of Ukraine, regarding total volume of combined effective doses and age at the moment of Chernobyl accident. Investigation of the role of radio-sensitive and radio-resistant genetic markers in the development of cardio-vascular diseases in the sufferers from Chernobyl accident showed that realization of HLA-susceptibility to the disease is one of radiation-associated multifactor ways of pathology, and presence of radio-sensitive markers in the phenotype increases risk of realization of pathologic process in irradiation. This fact and a number of other ones presented in this literature survey makes it possible to draw a conclusion that ever-growing understanding of radiation disease mechanisms makes it possible to lower radiation risks for cardio-vascular diseases.

Keywords: ionizing irradiation, cardio-vascular diseases, long-term effects.

Рецензент – проф. Почерняєва В. Ю.

Стаття надійшла 23.10.2015 року