

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Илья Сергеевич Греков^{1✉}, Евгений Александрович Селезнёв²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Россия

²Амвросиевская центральная районная больница, Амвросиевка, Россия

¹ilya.grekov.1998@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0002-6140-5760>

²evgen.seleznyov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2413-8843>

Аннотация. Цель – обзор научной литературы, посвященной патогенетическим механизмам поражения эндотелия ионизирующим излучением при лучевой терапии у пациентов онкологического профиля. **Материалы и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по ключевым словам: эндотелий, радиация, лучевая терапия. **Результаты.** Большинство негативных эффектов, вызванных воздействием радиации, связано с развитием эндотелиальной дисфункции. Так, нарушение эндотелиального гомеостаза приводит к развитию провоспалительного фенотипа с последующим включением ряда патогенетических механизмов, которые обуславливают развитие целого комплекса клинических проявлений, прежде всего – кардиоваскулярной патологии. Данная проблема является актуальной в силу прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в популяции таких больных, что ухудшает течение основного заболевания и нередко становится самостоятельной причиной летального исхода. В обзоре рассмотрены и обобщены последние сведения о механизмах патогенеза радиационно-индуцированных повреждений эндотелия, последний его дисфункции, имеющих большое значение для разработки превентивной стратегии у пациентов, получающих курсы лучевой терапии.

Ключевые слова: эндотелий, радиация, апоптоз, лучевая терапия, сосуды

Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Греков И. С., Селезнёв Е. А. Радиационно-индуцированное поражение эндотелия // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 46–53. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-46-53.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день онкологическая патология занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения во всем мире. Вместе с тем активное внедрение и использование современных методов радиотерапии позволило в значительной мере увеличить выживаемость и благоприятный исход у таких больных. Однако отдаленные прогнозы и качество жизни таких пациентов может значительно ухудшаться в силу развития негативных последствий ионизирующего излучения, которые выражаются в формировании стойких патологических фенотипов. Патогенез многих патологических процессов и развития заболеваний связаны с нарушением эндотелиального гомеостаза. Эндотелий представляет собой однослойный пласт эпителия, выстилающий кровеносные и лимфатические сосуды изнутри. По современным представлениям, роль эндотелия заключается не только в обеспечении барьерной функции, но и осуществлении иммунной, тромборезистентной, вазомоторной и эндокринной функций. Это обуславливает важность понимания поведения эндотелиальных клеток как в норме, так и патологии.

Эффекты радиации на эндотелий зависят непосредственно от дозы и морфофункционального типа самих эндотелиальных клеток. Говоря о чувствительности сосудистого русла к ионизирующему излучению, необходимо отметить, что наиболее чувстви-

тельными к радиационному воздействию являются капилляры, что обусловлено особенностью их гистологического строения – капиллярные структуры выстланы лишь однослойным пластом эндотелиальных клеток. Воздействие радиации на сосуды микроциркуляторного русла в отличие от сосудов более крупного калибра вызывает не только развитие эндотелиальной дисфункции, но и непосредственное нарушение целостности сосудистой стенки, что клинически проявляется развитием петехиальных кровоизлияний [1].

Цель – обзор научной литературы, посвященной патогенетическим механизмам поражения эндотелия ионизирующим излучением при лучевой терапии у пациентов онкологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: эндотелий, радиация, лучевая терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патофизиологии сосудистого ответа на действие ионизирующего облучения лежит «активация» самих эндотелиальных клеток, как правило, такие процессы заканчиваются старением или апоптотической гибелью последних [1, 2]. Радиационно-ин-

дуцированная активация характеризуется экспрессией целого ряда цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов, которые способствуют формированию так называемого провоспалительного клеточного фенотипа. Экспрессируемые молекулы привлекают в очаг поражения иммунные клетки, в частности лейкоциты, которые высвобождают собственные воспалительные факторы – фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), еще более усиливающих активацию эндотелия [2]. Если в целом воспалительная активация является процессом, направленным на защиту от действия различных экзогенных и/или эндогенных патогенов, то при действии ионизирующего излучения развивается асептическое воспаление, поэтому включение защитных реакций происходит альтернативным способом [1, 3].

Так, основной причиной возникновения воспалительной реакции после воздействия радиации является активация пути генотоксического стресс-индуцированного ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B). Генотоксический стресс при этом ведет к последствиям, эквивалентным естественному старению клеток, что сопровождается снижением антиоксидантного потенциала и еще большим окислительным повреждением.

NF- κ B представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, который осуществляет генетический контроль реализации клеточного цикла и апоптотической гибели. В физиологических условиях NF- κ B находится в цитоплазме в виде неактивного комплекса. В случае наличия повреждений молекулы ДНК, например, при радиоактивном воздействии, происходит активация протеина ATM (мутированного гена атаксии телеангиэктазии), который инициирует присоединения другого ядерного комплекса (комплекс

NEMO) к NF- κ B с последующей его активацией. Многие проведенные исследования доказывают, что гамма-лучи или рентгеновское излучение в дозе 8–10 гр способно запускать генотоксический стресс-индуцированный путь NF- κ B в незрелом эндотелии. Кроме того, было обнаружено, что сигнализация NF- κ B повышается в облученных артериях пациентов, получавших лучевую терапию, спустя месяцы после завершения лечения [4].

Другой важной причиной радиационно-индуцированного воспаления является окислительный стресс. Помимо взаимодействия с клеточными структурами, активные формы кислорода (АФК) способны к прямой активации редокс-чувствительных факторов транскрипции, важнейшим из которых является ядерный фактор NRF2, белок-активатор 1, а также описываемый выше NF- κ B. В этом случае окислительные стимулы активируют ряд ферментов-киназ (митоген-активированная протеинкиназа – MAPK, I κ B-киназа, протеинкиназа C и фосфатидилинозитол 3-киназа), которые путем фосфорилированно-опосредованной дегградации I κ B-участка активируют ядерный фактор «каппа-би». Активированный NF- κ B транслицируется в ядро и индуцирует экспрессию широкого спектра генов, регулирующих провоспалительные медиаторы TNF- α , IL-8, IL-1, индуцибельную синтазу оксида азота и циклооксигеназу-2. В эндотелиальных клетках NF- κ B участвует в регуляции транскрипции большинства цитокинов и молекул адгезии [1, 4, 5]. Основные эффекты, оказываемые радиацией на сосудистый эндотелий, сводятся к клеточному повреждению (которое выражается клеточным старением и/или апоптозом и/или митохондриальной дисфункцией с последующей гибелью), нарушению проницаемости и тонуса сосудов, а также опосредованной лучевой коагулопатии [1, 6].

Review article

RADIATION-INDUCED ENDOTHELIAL DAMAGE

Ilya S. Grekov^{1✉}, Evgenii A. Seleznev²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

²State Budgetary Institution Amvrosievsky Central Hospital, Amvrosievka, Russia

¹ilya.grekov.1998@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0002-6140-5760>

²evgen.seleznyov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2413-8843>

Abstract. The study aims to review the scientific literature on the pathogenetic mechanisms of ionizing radiation damage to endothelium during radiation therapy in cancer patients. **Materials and methods.** The scientific literature was searched in the Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed and RSCI databases using such keywords as endothelium, radiation, and radiation therapy. The search depth was 10 years. **Results.** Most of the negative effects of radiation exposure are associated with the development of endothelial dysfunction. Thus, a disruption in endothelial homeostasis results in the development of a pro-inflammatory phenotype, which is followed by the inclusion of a number of pathogenetic mechanisms that cause the emergence of a variety of clinical conditions, including cardiovascular pathology. This problem occurs due to the progression of cardiovascular diseases in cancer patients, which worsens the course of the underlying disease and often leads to death. This article reviews and summarizes the latest data on the mechanisms and pathogenesis of radiation-induced endothelial damage, as well as the consequences of endothelial dysfunction. The data obtained will help develop a preventive strategy for patients undergoing radiation therapy.

Keywords: endothelium, radiation, apoptosis, radiation therapy, blood vessels

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Grekov I. S., Seleznev E. A. Radiation-Induced Endothelial Damage // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 46–53. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-46-53.

Эндотелиальное повреждение. Изменение эндотелиальных клеток под действием радиации было впервые изучено на микроциркуляторном русле капилляров кожи. Электронно-микроскопический анализ образцов показал, что в облученных капиллярах через 1–7 дней после воздействия ионизирующего излучения происходит ряд морфологических изменений – набухание эндотелиоцитов с уменьшением и частичной гибелью органелл, расширение мембранных везикул и накопление ядерного хроматина [2]. Однако последующее детальное изучение механизмов радиоиндуцированного повреждения показало, что учитывая гетерогенность эндотелия даже в пределах одного сосудистого русла, подобные изменения весьма неспецифичны и зависят от многих факторов. Радиация активирует различные молекулярные пути сигнализации, результат которой зависит непосредственно от степени зрелости клеток, их гистофункциональных особенностей, а также мощности и величины поглощенной дозы [7, 8]. Поэтому эффекты клеточных реакций во многом различаются. Это было продемонстрировано на культуре незрелых эндотелиальных клеток пуповины и зрелых эндотелиоцитов сосудов печени *in vitro*. Так, при кратковременном воздействии дозы радиации, эквивалентной 3 гр, в обеих культурах наблюдали незначительную апоптотическую активность, но при постепенном увеличении дозы облучения до 10 гр клетки незрелого эндотелия интенсивно окрашиваются аннексином V, что свидетельствует о повышенной апоптотической активности, зрелые же клетки интенсивно окрашиваются бетта-галактозидазой, что отражает преобладание процессов клеточного старения. В других исследованиях также было продемонстрировано, что и в молодых клетках при воздействии 3–4 гр повышается окрашивание бетта-галактозидазой, однако процессы апоптотической гибели все равно превалируют [1, 6].

Клеточное старение. Большинство соматических клеток при достижении предела Хейфлика (около 50 митотических делений) подвергаются естественному старению. Стареющие клетки остаются метаболически активными, но имеют измененную экспрессию генов и белков, т. е. приобретают секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Senescence-associated secretory phenotype – SASP), а также демонстрируют изменения межклеточных взаимодействий и устойчивость к апоптозу. Присутствие стареющих клеток в поврежденных тканях является существенной проблемой, поскольку их накопление может изменить структуру и функцию ткани, способствуя воспалению и онкогенезу [1].

В целом, клеточное старение является следствием укорочения теломерных участков хромосом (так называемое репликативное старение), повышенной экспрессии онкогена и/или повреждения молекулы ДНК. Однако старение, вызванное радиацией, отличается от старения как естественного биологического процесса, при этом повреждение эндотелиоцита приводит к секреции ряда факторов, вызывающих дисфункцию соседних клеток и/или способствующих хроническому воспалению [7–9].

Кроме того, такое старение эндотелия ассоциируется с развитием ранней кардиоваскулярной патологии в условиях отсутствия других факторов риска. Например, в экспериментах *in vitro* облучение коронарных артерий человека приводит к увеличению

экспрессии маркера CD44 и повышенной адгезии моноцитов к интиму, что является возможным фактом развития атеросклеротического процесса. Эти наблюдения следует трактовать с осторожностью, ведь идентификация стареющих эндотелиальных клеток предполагает ассоциацию с атеросклерозом, но не может быть использована для доказательства причинно-следственной связи между старением эндотелия и развитием или прогрессированием атеросклероза у больных после облучения. Большое значение во всем этом отводится повреждению митохондриально-аппарата клетки [6, 10].

Дисфункция митохондрий. Вообще митохондриальная дисфункция рассматривается как одна из ведущих причин нарушения эндотелиального гомеостаза и развития различных сердечно-сосудистых заболеваний. Выступая главными «энергетическими станциями», эти органеллы являются неотъемлемым компонентом почти всех эукариотических клеток. Вместе с тем их функция, точнее ее нарушение в контексте радиационного воздействия до настоящего времени остается плохо изученной. Известно, что митохондрии, подвергшиеся воздействию гамма-излучения в дозе, эквивалентной 10 гр, увеличивают содержание АФК в течении последующий двух-трех суток, приводящих к снижению и нарушению кальциевого потока, изменению передачи сигналов окислительного стресса и инициации клеточной гибели [10, 11].

Как известно, кальций играет большую роль в активации ферментов класса дегидрогеназ и увеличении продуктивности АТФ-синтазы, при этом предполагается, что именно нарушение концентраций этого иона в митохондриях приводит к развитию ряда патологических состояний. Например, при сахарном диабете высокие уровни глюкозы повышают митохондриальный уровень кальция в эндотелиальных клетках человека, тем самым способствуя продукции свободных радикалов. Также в экспериментах *in vitro* митохондриальный кальций регулировал интенсивность TNF- α -индуцированного воспаления в системе микроциркуляторного русла легочных капилляров [11]. Однако вопрос относительно вклада кальция в развитие радиоиндуцированной дисфункции эндотелия по-прежнему остается открытым. Вместе с тем хорошо известно, что радиация значительно изменяет его концентрацию в этих органеллах. Дозозависимый эффект наблюдался при облучении 1,3 гр, при этом восстановление исходных уровней фиксировались в среднем через 5–7 дней. Более высокие уровни ионизирующего излучения уже способствовали стойкому и необратимому повреждению митохондрий. Так, другие исследования демонстрировали, что в облученном миокарде дозой до 2 гр уже наблюдалось более длительное снижение митохондриальной функции на протяжении последующих 10 месяцев, а при воздействии на нервную ткань всего лишь 0,5 гр отмечалось снижение активности митохондрий на протяжении нескольких недель. Очевидно, что подобные эффекты зависят не только от поглощенной дозы, но и гистофункциональных характеристик самой ткани [6, 11].

Поскольку митохондрии являются важным клеточным источником АФК, они тесно связаны с сигнализацией окислительного стресса. Кислород, который участвует в реакциях окислительного фосфорилирования, частично подвергается восстановлению с образо-

ванием его активных форм [12]. Обычно эти активные молекулы подвергаются воздействию фермента SOD2 с образованием пероксида водорода. При повышенном содержании АФК активируются редокс-чувствительные факторы транскрипции – NRF2, AP-1 и NF-κB. Считается, что NRF2 является основным регулятором клеточной резистентности к прооксидантам, поскольку регулирует экспрессию множества зависимых генов, включая SOD2. Поэтому неудивительно, что фактор NRF2 активно синтезируется как в нормальных, так и в опухолевых клетках после облучения. Высокие дозы ионизирующего излучения подавляют антиоксидантную систему клетки, и поэтому окислительный стресс вызывает повреждение митохондрий с развитием их полной или частичной дисфункции. Интересно и то, что NRF2 также обуславливает общую клеточную радиорезистентность [12, 13].

Важно отметить, что митохондрии также являются центральными «исполнителями» апоптоза. В нормальном состоянии антиапоптотические белки семейства В-клеточной лимфомы (Bcl-2), расположенные на наружной митохондриальной мембране, ингибируют проапоптотические эффекторные белки, такие как Bcl-2-ассоциированный белок X и гомологичный антагонист Bcl-2-киллер. Однако радиационный стресс провоцирует активацию этих протеинов, которые, образуя олигомеры, опосредуют высвобождение цитохрома С. Далее цитохром способствует активации каспазы 9 (фактор активации апоптотической протеазы 1 (APAF1), который в свою очередь активирует эффекторные каспазы) и индукцию гибели клеток [1, 10, 14].

Апоптотическая гибель эндотелия. На молекулярном уровне физиологическое старение инициируется и совместно контролируется генами p53 и p16. Однако в эндотелии происходит независимое взаимодействие этих двух генов. При этом следует отметить, что ген p53 контролирует и самостоятельный апоптотический процесс, который значительно отличается от клеточного старения [1, 10, 12].

В целом, радиационно-индуцированная апоптотическая гибель клеток может быть реализована двумя патогенетическими механизмами, а именно p53-опосредованным апоптозом или через сфингомиелин-церамидный механизм. Повреждение молекулы ДНК приводит к активации мутированного гена ATM и ДНК-зависимой протеинкиназы (которая участвует в фосфорилировании p53), вызывая остановку клеточного цикла. В зависимости от вида и дозы облучения эндотелий либо восстанавливает свое поврежденное ДНК, либо инициирует апоптотическую гибель клеток (посредством внутреннего или внешнего пути), либо запускает сфингомиелин-церамидный путь. Кроме того, было высказано предположение и о том, что радиационно-индуцированная гибель может быть вызвана стрессом не только митохондрий, но и эндоплазматического ретикуллума [6, 15, 16].

Апоптоз в клетках эндотелия после однофракционного облучения в высоких дозах модулируется главным образом через сфингомиелин-церамидный путь. Недавние работы, посвященные этому пути элиминации клеток, продемонстрировали, что церамид-опосредованный апоптоз может быть главной причиной острого лучевого пневмонита. Однако до сих пор остается неясным, является ли этот процесс обратимым. Сфингомиелин представляет собой фосфолипид внешнего слоя плазмалеммы, который под воздей-

ствием ионизирующего излучения взаимодействует с TNF-α, гидролизуется и превращается в церамид. Церамид активирует MAPK, ERK-киназу-1 и ряд других ферментов, которые, воздействуя на клеточную мембрану, изменяют ее свойства, вызывая апоптотическую гибель. Не исключена в этом процессе и роль экстрацеллюлярной сфингомиелиназы. Например, лимфоциты человека с дефицитом этого фермента не подвергаются радиационному апоптозу вовсе. Предполагается, что сфингомиелиназа также участвует в формировании раннего атеросклеротического поражения в облученных моделях *in vitro*. В целом, радиационно-индуцированное образование церамидов может происходить и независимо от повреждения молекулы ДНК. В этом случае церамид скорее всего выступает в качестве вторичного посредника активации протеинкиназы С [1, 6, 10].

F. Paris и соавт. [17] в своем исследовании воздействия ионизирующего излучения на микроциркуляторное русло тонкого кишечника показали, что апоптоз собственной пластинки предшествовал апоптозу столбчатого эпителия, а апоптотическая гибель эндотелиальных клеток является провоцирующим фактором в последующем повреждении других кишечных клеток. В сосудах кишки апоптоз возникал уже через 4 часа после облучения в дозе 10 гр. Клинически доказано, что блокада гибели эндотелиоцитов микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка значительно снижает раннюю летальность из-за развивающегося радиогастрита.

В другом исследовании Y. Q. Li и соавт. [18] показали корреляцию проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с уровнем апоптоза эндотелия у пациентов, получавших лучевую терапию по поводу новообразований центральной нервной системы. Анализ фрагментированного ДНК апоптотических клеток у экспериментальных животных свидетельствовал о развитии процессов элиминации в течение 6–24 ч после облучения в дозе 0,5–2 гр. Второе исследование эндотелиальных клеток головного мозга с помощью флуоресцентной иммуногистохимии продемонстрировало практически полное исчезновение эндотелия из мозга крысы в период от 1 дня до 6 месяцев после облучения в дозе 5–200 гр. Вклад апоптоза эндотелиальных клеток в проницаемость ГЭБ был дополнительно исследован с использованием трансгенных мышей, у которых ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток ослабляло проницаемость ГЭБ и улучшало восстановление поврежденной нервной ткани [16, 17].

Гибель поврежденных клеток приводит к высвобождению «дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов» (danger-associated molecular patterns – DAMP-молекул). Подобные паттерны могут представлять собой интрацеллюлярные или стромальные молекулы, сигнализирующие о клеточном стрессе и/или начавшемся некрозе (к таким факторам принадлежит кальций-связывающий протеин S100, амфотерин (комплекс HMGB1), гистоны, пуриновые метаболиты, белки теплового шока, остатки гликозаминогликанов и внеядерные нуклеиновые кислоты) [1].

Особенности действия DAMP заключается в активации toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor – TLR), а также инфламмосомы в лейкоцитах. Связывание DAMP с эндотелиальными клетками усиливает провоспалительные сигнальные пути, которые приводят к передаче сигналов NF-κB, MAPK и интерфе-

рон-регуляторного фактора 3, инициируя экспрессию ряда цитокинов, хемокинов (интерферон-гамма, IL-6, IL-8) и молекул клеточной адгезии: молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и E-селектин [16].

В целом, высвобождение подобных молекул воспаления также коррелирует с дозой, временем и характером облучения. При воздействии ≥ 2 гр рентгеновского излучения происходит дозозависимое высвобождение амфотерина, который и провоцирует эндотелиальную экспрессию IL-6, ICAM-1 и VCAM-1, т. е. активацию эндотелиоцитов [6, 19].

Молекулы эндотелиальной адгезии ICAM-1 и E-селектин также активируются в зависимости от времени и поглощенной дозы. Кроме того, было показано, что экспрессия цитокинов IL-6 и IL-8, а также TGF- β увеличивается после воздействия высоких доз ионизирующего излучения и дополнительно зависит от качества дозы [1]. Например, у экспериментальных животных с ожирением воздействие 14 гр индуцировало воспалительный фенотип, ускоряя образование и разрыв атеросклеротических бляшек [10]. В других публикациях показан обратный противовоспалительный эффект при облучении низкими дозами (до 1 гр). Этот эффект малых доз радиации требует предварительной активации эндотелиальных клеток провоспалительными стимулами – TNF- α , интерлейкинами или липополисахаридом [12, 13]. Вместе с тем в рутинной клинической практике использование низкодозной лучевой терапии для лечения хронических воспалительных заболеваний нецелесообразно из-за возможных высоких рисков.

Нарушение тонуса и проницаемости. Повреждение эндотелия с последующим развитием воспалительной реакции ассоциируется с увеличением сосудистой проницаемости и развитием отека. Активные формы кислорода, образующиеся в цитозоле, изменяют проницаемость эндотелиального барьера двумя способами – посредством внутриклеточного изменения положения или состава соединительных молекул, а также за счет внеклеточного протеолитического ремоделирования молекул цитоскелета. Так, воздействие доз облучения до 2 гр может провоцировать временное снижение целостности эндотелиальных барьеров человека за счет дезорганизации цитоскелета с образованием «актиновых стрессовых волокон», перераспределения цитоплазматических кадгеринных и потери тромбоцитарных молекул адгезии (PECAM-1), с последующей отслойкой самих эндотелиоцитов [5, 15].

При более высоких дозах облучения причиной повышения проницаемости сосудов выступает непосредственно гибель эндотелиального слоя. Радиочувствительность также варьируется между различными степенями дифференцировки эндотелия. Например, клеточная культура пуповинных сосудов является наиболее чувствительной, а эндотелий сосудов печени – наиболее устойчивой к повреждению. Кроме того, чувствительность к гибели клеток зависит и от качества самого излучения. Многими исследованиями было подтверждено, что нарушенная барьерная функция участвует в патогенезе сосудистой недостаточности, включая развитие атеросклеротических поражений [1, 10].

Также радиационно-индуцированная дисфункция эндотелия проявляется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации из-за резкого снижения синтеза монооксида азота (NO) и/или повышенной экспрес-

сии тромбоксанов, простагландинов и эндотелинов. После воздействия на эндотелиальные клетки ионизирующего излучения монооксид азота быстро дезактивируется кислородными радикалами, что приводит к образованию ряда вазотоксических пероксинитритов. Индуцированный облучением окислительный стресс также вызывает расщепление эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из-за недостаточной доступности ее редокс-чувствительного кофактора тетрагидробиоптерина, что приводит к eNOS-зависимой продукции супероксида и уменьшению высвобождения NO [5, 19, 20].

Доказано, что во время проведения лучевой терапии в течение 1–5 дней после облучения в эквиваленте 8 гр и более происходит активная стимуляция синтеза NO-синтазы с избыточной продукцией монооксида азота, что способствует NO-индуцированному ангиогенезу с сопутствующим увеличением кровотока в опухолевой ткани. Такая сверхактивация фермента после облучения происходит из-за наличия поврежденной цепи ДНК, которая инициирует высвобождение некоторых компонентов DAMP, способствующих активному фосфорилированию eNOS. Постепенно вазомоторная функция сосуда нарушается, как правило, не только в самой опухоли. Так, в эксперименте *in vitro* у пациентов со средней дозой облучения $48,5 \pm 1,7$ гр эндотелий зависимая вазодилатация в сонных артериях была нарушена через 4–6 недель после облучения шеи. Также сообщалось и о нарушении расслабляющей функции подмышечных артерий у пациентов с лучевой терапией рака молочной железы более чем через 3 года после лучевой терапии. Вероятно, подобные изменения зависят не только от дозы ионизирующего излучения, но и от анатомического расположения сосудов [20, 21].

Ряд авторов также высказывают предположение о том, что наряду с монооксидом азота нарушается высвобождение простагландинов и эндотелина-1. Так, уровни суживающего эндотелина-1 были повышены после облучения в дозах от 0,3 до 20 гр. При этом уровень простациклина ничуть не изменялся в пределах этой дозы облучения. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что в течение пары дней от начала облучения значения эндотелина значительно снижались. Кроме того, подобные изменения имели прямую корреляцию с дозой облучения.

Y. Wang и соавт. [21] также показали увеличение высвобождения ангиотензина II эндотелиальными клетками легочной артерии крыс после воздействия 5–30 гр в течение суток. В целом, можно сделать вывод, что облучение эндотелия вызывает начальную вазодилатацию в первые несколько дней после облучения, за которой следует хроническая вазоконстрикция с нарушенной эндотелий зависимой вазодилатацией.

Помимо воздействия на эндотелиальный слой кровеносных сосудов, ионизирующее излучение может непосредственно воздействовать на гладкомышечные элементы сосудистой стенки. В изолированной культуре гладких миоцитов *in vitro* при постепенном воздействии дозы от 1,5 до 20 гр наблюдалось снижение митотической активности, а через 2 недели после облучения отмечалось уменьшение общего количества жизнеспособных клеток. Необходимо отметить тот факт, что оставшиеся в живых миоциты полностью сохраняли свою способность к сокращению. В другом исследовании H. Q. Nguyen и соавт. [22]

показали, что гладкомышечные клетки в полноценных сосудах, имеющих и эндотелиальную выстилку, после воздействия дозы до 20 гр демонстрировали абсолютно противоположный эффект, чем просто изолированная группа гладких миоцитов. В миоцитах таких сосудов наблюдался процесс активного фиброобразования, который в дальнейшем ассоциировался с ранним атеросклеротическим поражением. Фиброз индуцировался TGF- β , высвобождаемым облученными эндотелиальными клетками [23, 24]. Воздействие средней дозы в 6 гр также опосредовало повышение чувствительности миофиламентов к кальцию в изолированных миоцитах грудной аорты крыс через 10 и 30 дней после воздействия. Кроме того, было показано, что окислительный стресс индуцирует вазоконстрикцию, способствуя высвобождению кальция из внутриклеточных депо мышечных элементов, и активирует пролиферацию гладкомышечных клеток либо за счет секреции ими циклофилина А, либо за счет связывания продуктов окислительного стресса гидропероксиоктадекадиеновой кислоты [25–28].

Лучевая коагулопатия. Кроме нарушений вазомоторных реакций, ионизирующее излучение изменяет тромборезистентность эндотелия и способствует возникновению различного рода коагулопатий. Подобные явления сопровождаются непосредственным увеличением активации молекул клеточной адгезии, привлечением лейкоцитов с формированием хронического воспаления, а также агрегацией тромбоцитов. На основании имеющихся данных, для изучения механизмов формирования лучевых коагулопатий было создано множество моделей *in vitro* [2, 4, 26]. Доказано, что окислительный стресс и высвобождаемые медиаторы воспаления, такие как TNF- α и IL-1, могут подавлять тромбомодулин, который увеличивает количество свободного тромбина и активирует тромбоциты с последующим формированием тромба. Концентрация фактора фон Виллебранда, экспрессирующегося в нормальных эндотелиоцитах, также значительно увеличивается под воздействием облучения, что способствует протромботическому состоянию. Однако молекулярные механизмы, ответственные за потерю эндотелиальной тромборезистентности, более слож-

ны. Цитокины, продуцируемые во время активации эндотелия, например, IL-6 и CCL2, дополнительно влияют на гемостаз, индуцируя экспрессию тканевого фактора, активатора тканевого плазминогена и фактора фон Виллебранда. Именно эти механизмы лежат в основе возникновения радиационных поражений печени, которые проявляются в виде окклюзии печеночных синусоидов (вторичной по отношению к повреждению эндотелия), а также острой радиационно-индуцированной энтеропатии. Не следует забывать и о том, что простаглицлин, а также монооксид азота обладают значительными антикоагулянтными эффектами, и снижение их продукции эндотелием приводит к агрегации тромбоцитов и образованию тромбов [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенетические механизмы радиационно-индуцированного повреждения эндотелия по своей сути весьма гетерогенны, и именно они определяют особенности повреждения клетки с последующим формированием проявлений у каждого отдельного пациента. Однако реализация этих механизмов напрямую зависит и от состояния самой клетки, а также величины поглощенной дозы. Клиницисту, который в своей практике сталкивается с применением ионизирующего излучения в высоких дозах для лечения или диагностики больных, необходимо помнить о том, что всегда возможно развитие целого ряда негативных последствий, которые на первый взгляд не будут клинически ассоциироваться с радиоактивным воздействием. При оценке состояния больного нельзя исключать, что появление стойкой артериальной гипертензии или прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов является следствием лучевой терапии, поэтому использование соответствующих превентивных стратегий имеет важное значение в сохранении качества жизни больных после проведения такой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bouten R. M., Young E. F., Selwyn R. et al. Chapter Two – Effects of Radiation on Endothelial Barrier and Vascular Integrity // *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration*. 2021. P. 43–94. DOI 10.1016/B978-0-12-818561-2.00007-2.
2. Bouis D. Endothelium In Vitro: A Review of Human Vascular Endothelial Cell Lines for Blood Vessel-Related Research // *Angiogenesis*. 2001. Vol. 4. P. 91–102. DOI 10.1023/A:1012259529167.
3. Weintraub N. L., Jones W. K., Manka D. Understanding Radiation-Induced Vascular Disease // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, Is. 12. P. 1237–1239.
4. Bostrom M. A., Kalm M., Eriksson Y. et al. Role for Endothelial Cells in Radiation-Induced Inflammation // *Int J Radiat Biol*. 2018. Vol. 94. P. 259–271.
5. Folkes L. K., O'Neill P. Modification of DNA Damage Mechanisms by Nitric Oxide during Ionizing Radiation // *Free Radic Biol Med*. 2013. Vol. 58. P. 14–25.
6. Venkatesulu B., Mahadevan L., Aliru M. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms // *JACC Basic Trans Science*. 2018. Vol. 3, Is. 4. P. 563–572. DOI 10.1016/j.jacbts.2018.01.014.

REFERENCES

1. Bouten R. M., Young E. F., Selwyn R. et al. Chapter Two – Effects of Radiation on Endothelial Barrier and Vascular Integrity // *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration*. 2021. P. 43–94. DOI 10.1016/B978-0-12-818561-2.00007-2.
2. Bouis D. Endothelium In Vitro: A Review of Human Vascular Endothelial Cell Lines for Blood Vessel-Related Research // *Angiogenesis*. 2001. Vol. 4. P. 91–102. DOI 10.1023/A:1012259529167.
3. Weintraub N. L., Jones W. K., Manka D. Understanding Radiation-Induced Vascular Disease // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, Is. 12. P. 1237–1239.
4. Bostrom M. A., Kalm M., Eriksson Y. et al. Role for Endothelial Cells in Radiation-Induced Inflammation // *Int J Radiat Biol*. 2018. Vol. 94. P. 259–271.
5. Folkes L. K., O'Neill P. Modification of DNA Damage Mechanisms by Nitric Oxide during Ionizing Radiation // *Free Radic Biol Med*. 2013. Vol. 58. P. 14–25.
6. Venkatesulu B., Mahadevan L., Aliru M. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms // *JACC Basic Trans Science*. 2018. Vol. 3, Is. 4. P. 563–572. DOI 10.1016/j.jacbts.2018.01.014.

7. Vestweber D. Molecular Mechanisms that Control Endothelial Cell Contacts // *J Pathol*. 2000. Vol. 190, Is. 3. P. 281–291.
8. Sun L., Chen L., Bai L. et al. Reactive Oxygen Species Mediates 50-Hz Magnetic Field-Induced EGF Receptor Clustering via Acid Sphingomyelinase Activation // *Int J Radiat Biol*. 2018. Vol. 94, Is. 7. P. 678–684. DOI 10.1080/09553002.2018.1466208.
9. Ferreira F. U., Eduardo Botelho Souza L., Hassibe Thomé C. et al. Endothelial Cells Tissue-Specific Origins Affects Their Responsiveness to TGF- β 2 during Endothelial-to-Mesenchymal Transition // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, Is. 3. P. 458.
10. Ortiz de Choudens S., Sparapani R., Narayanan J. et al. Lisinopril Mitigates Radiation-Induced Mitochondrial Defects in Rat Heart and Blood Cells // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12. P. 828177. DOI 10.3389/fonc.2022.828177.
11. Darby S. C., Ewertz M., Hall P. Ischemic Heart Disease after Breast Cancer Radiotherapy // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. P. 2523–2527.
12. Panganiban R. A. M., Mungunsukh O., Day R. M. X-Irradiation Induces ER Stress, Apoptosis, and Senescence in Pulmonary Artery Endothelial Cells // *Int J Radiat Biol*. 2013. Vol. 89, Is. 8. P. 656–667.
13. Baluna R. G., Eng T. Y., Thomas C. R. Adhesion Molecules in Radiotherapy // *Radiat Res*. 2006. Vol. 166. P. 819–831.
14. Lafargue A., Degorre C., Corre I. et al. Ionizing Radiation Induces Long-Term Senescence in Endothelial Cells through Mitochondrial Respiratory Complex II Dysfunction and Superoxide Generation // *Free Radic Biol Med*. 2017. Vol. 108. P. 750–759. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.019.
15. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J. J. C. S., Metsios G. S., Carroll D., Kitas G. D. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone // *Open Cardiovasc Med*. 2010. Vol. 4. P. 302–312.
16. Kim I., Moon S.-O., Kim S. H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), and E-Selectin through Nuclear Factor-Kappa B Activation in Endothelial Cells // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, Is. 10. P. 7614–7620.
17. Paris F. Endothelial Apoptosis as the Primary Lesion Initiating Intestinal Radiation Damage in Mice // *Science*. 2001. Vol. 293, Is. 5528. P. 293–297.
18. Li Y.-Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A., Reilly R. M., Wong C. S. Endothelial Apoptosis Initiates Acute Blood-Brain Barrier Disruption after Ionizing Radiation // *Cancer Res*. 2003. Vol. 63, Is. 18. P. 5950–5956.
19. Krigsfeld G. S., Kennedy A. R. Is Disseminated Intravascular Coagulation the Major Cause of Mortality from Radiation at Relatively Low Whole Body Doses? // *Radiat Res*. 2013. Vol. 180, Is. 3. P. 231–234.
20. Pilonis K. A., Formenti S. C., Demaria S. Abstract 1416: Peritumoral IL-15 Potentiates Radiation-Induced Anti-Tumor Immunity // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016. Vol. 76, Is. 14. P. 1416.
21. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing Radiation-Induced Endothelial Cell Senescence and Cardiovascular Diseases // *Radiat Res*. 2016. Vol. 186, Is. 2. P. 153–161. DOI 10.1667/RR14445.1.
22. Nguyen H. Q., To N. H., Zadigue P. et al. Ionizing Radiation-Induced Cellular Senescence Promotes Tissue Fibrosis after Radiotherapy. A Review // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018. Vol. 129. P. 13–26. DOI 10.1016/j.critrevonc.2018.06.012.
23. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological Effects of Ionizing Radiation: Endothelial Activation and Dysfunction // *Cell Mol Life Sci*. 2019. Vol. 76, Is. 4. P. 699–728. DOI 10.1007/s00018-018-2956-z.
24. Terwoord J. D., Beyer A. M., Gutterman D. D. Endothelial Dysfunction as a Complication of Anti-Cancer Therapy // *Pharmacol Ther*. 2022. Vol. 237. P. 108116. DOI 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
25. Bloom S. I., Islam M. T., Lesniewski L. A., Donato A. J. Mechanisms and Consequences of Endothelial Cell Senescence // *Nat Rev Cardiol*. 2022. DOI 10.1038/s41569-022-00739-0.
26. Ding Y.-N., Wang H.-Y., Chen H.-Z., Liu D.-P. Targeting Senescent Cells for Vascular Aging and Related Diseases // *J Mol Cell Cardiol*. 2022. Vol. 162. P. 43–52. DOI 10.1016/j.yjmcc.2021.08.009.
27. Tapio S. Ionizing Radiation Effects on Cells, Organelles and Tissues on Proteome Level // *Adv Exp Med Biol*. 2013. Vol. 990. P. 37–48. DOI 10.1007/978-94-007-5896-4_2.
28. Nagane M., Yasui H., Kuppusamy P., Yamashita T., Inanami O. DNA Damage Response in Vascular Endothelial Senescence: Implication

- for Radiation-Induced Cardiovascular Diseases // *J Radiat Res.* 2021. Vol. 62, Is. 4. P. 564–573. DOI 10.1093/jrr/rrab032.
29. Bautista-Niño P. K., Portilla-Fernandez E., Rubio-Beltrán E. et al. Local Endothelial DNA Repair Deficiency Causes Aging-Resembling Endothelial-Specific Dysfunction // *Clin Sci.* 2020. Vol. 134, Is. 7. P. 727–746. DOI 10.1042/CS20190124.
30. Wijerathne H., Langston J. C. Mechanisms of Radiation-Induced Endothelium Damage: Emerging Models and Technologies // *Radiother Oncol.* 2021. Vol. 158. P. 21–32. DOI 10.1016/j.radonc.2021.02.007.
- for Radiation-Induced Cardiovascular Diseases // *J Radiat Res.* 2021. Vol. 62, Is. 4. P. 564–573. DOI 10.1093/jrr/rrab032.
29. Bautista-Niño P. K., Portilla-Fernandez E., Rubio-Beltrán E. et al. Local Endothelial DNA Repair Deficiency Causes Aging-Resembling Endothelial-Specific Dysfunction // *Clin Sci.* 2020. Vol. 134, Is. 7. P. 727–746. DOI 10.1042/CS20190124.
30. Wijerathne H., Langston J. C. Mechanisms of Radiation-Induced Endothelium Damage: Emerging Models and Technologies // *Radiother Oncol.* 2021. Vol. 158. P. 21–32. DOI 10.1016/j.radonc.2021.02.007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**И. С. Греков** – ассистент, врач-патологоанатом.**Е. А. Селезнёв** – врач-кардиолог, врач-рентгенолог.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****I. S. Grekov** – Assistant Professor, Pathologist.**E. A. Seleznev** – Cardiologist, Radiologist.