

## ОГЛЯДИ

УДК 612.014.482:616.12:577.1

П. П. Чаяло, Г. І. Плющ

### Патогенетична роль вільнорадикальних порушень при радіаційно-індукованому атеросклерозі

*Анализ существующих клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований указывает на положительную корреляцию между радиационным облучением и риском развития атеросклероза. Учитывая то, что первичные физико-химические эффекты воздействия ионизирующего излучения на организм связаны с образованием биологически активных свободных радикалов и их вторичных продуктов, обосновывается представление о патогенетической роли указанных изменений при радиационно-индуцированных атеросклеротических поражениях сердечно-сосудистой системы.*

Виникнення серцево-судинних захворювань внаслідок дії іонізуючого випромінювання широко висвітлюється в сучасній науковій літературі [1, 3, 8, 15, 37]. Зокрема, йде мова про існування певного зв'язку між появою атеросклеротичних ушкоджень судинної стінки, які є етіопатогенетичною основою ішемічної хвороби серця, та радіаційним опроміненням [25, 26, 45]. Відомі факти, які обґрунтовують це положення. По-перше, спостерігається поширення атеросклерозу в популяції жителів Хіросіми та Нагасакі, які пережили вибух атомної бомби [31, 32, 37]. По-друге, атеросклеротичне ушкодження серцево-судинної системи є характерною ознакою пацієнтів після інтенсивної променевої терапії [19, 20, 30, 34, 40]. По-третє, опромінення тварин з експериментальним атеросклерозом викликає підсилення розвитку уражень судинної стінки на фоні порушення метаболізму [6, 16, 29, 44]. І, нарешті, виникнення серцево-судинних захворювань майже в 50 % випадків зумовили інвалідність у осіб, які були опромінені під час аварії на Чорнобильській АЕС [1]. При цьому встановлено, що у ліквідаторів аварії, які перенесли гостру променеву хворобу, прискорювався перебіг вікових і атеросклеротичних процесів серцево-судинної системи людей молодого і зрілого віку [2]. Для вказаної групи осіб відмічено характерні порушення вільнорадикальних процесів та висока частота атерогенних дисліпопротеїнемій, що є одним з основних факторів ризику розвитку атеросклеротичних уражень серця і судин [2, 12, 13, 24].

Виникає питання відносно механізму розвитку радіаційно-індукованих атеросклеротичних ушкоджень. Особливого значення в аспекті даної проблеми набувають, на наш погляд, результати експериментальних досліджень, де можливо простежити безпосередній зв'язок між дією іонізуючого випромінювання і структурно-метаболическими зрушеннями в органах і тканинах. Зокрема, такими дослідженнями встановлено, що іонізуюча радіація

© П. П. Чаяло, Г. І. Плющ

індукує розвиток гіпер- $\beta$  та гіпер-пре- $\beta$ -ліпопротеїнемії, порушення фізико-хімічних властивостей ліпопротеїнів та величини заряду їх поверхневих груп, бімодальний характер розподілення та зміни розмірів ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності [5, 14, 16]. У плазмі, тромбоцитах, еритроцитах та грудній аорті опромінених тварин спостерігалась активація вільнорадикальних процесів та зниження активності антиоксидантного захисту. При зіставленні характеру порушень цих процесів з морфологічними змінами в судинній стінці за умов радіаційного ураження, спостерігались прогресуючі залежно від дози зміни. Проте у разі збільшення дози зареєстровано зміни, які передують гіперпластичним процесам: активація гладеньком'язових клітин, збільшення кількості колагенових волокон. Згадані зміни прогресували, набуваючи атеросклеротичних ознак, що виявлялося в зменшенні клітинних елементів, формуванні фіброзної бляшки, ущільненні та потовщенні стінки судин, порушенні її функціональних властивостей [6, 10]. Таким чином, дія іонізуючого випромінювання виявляє яскраво виражений проатерогенний ефект, проявляючись як на загальному рівні в формі метаболічних порушень (гіперліпідемія та гіперліпопротеїнемія, активація вільнорадикальних процесів), так і викликаючи характерні морфологічні зміни безпосередньо в судинній стінці.

Наведені факти узгоджуються з сучасними уявленнями про етіопатогенез атеросклерозу, який покладає в основу розвитку патології взаємодію насамперед двох головних чинників — плазменного та судинного [11].

Водночас, якщо мова йде про радіаційне опромінювання, в першу чергу слід мати на увазі порушення вільнорадикальних процесів. Яке відношення ці порушення мають до порушень ліпідного та ліпопротеїнового обміну, структурно-функціональних, біохімічних змін в судинній стінці та яка послідовність перебігу подій?

Оцінюючи патологічну дію іонізуючого випромінювання на біосистему, звернемо увагу на те, що пряма іонізація її біокомпонентів у загальному вигляді призводить до утворення різних біорадикалів:  $\text{Біо} \rightarrow \bullet\text{Біо}^+ + \text{e}^-$ ;  $\bullet\text{Біо}^+ \rightarrow \bullet\text{Біо}(\text{-H}) + \text{H}^+$ . Біорадикали можуть бути S-, O-, N- та C-центрованими або високорезонансними гетероциклічними. Більшість вільних радикалів дуже реактивні і легко взаємодіють з киснем, утворюючи пероксидні радикали. Реакції радіолізу та утворення активних радикалів притаманні всім класам біохімічних сполук [9, 18], але особливого патологічного значення вони набувають при ушкодженні хромосомного апарата клітин. Зокрема, радикали дезоксирибози, що виникають при прямій іонізації, або в реакції з гідроксильним радикалом, взаємодіють з киснем, утворюючи пероксидні радикали, подальші реакції яких можуть призвести до одиничних розривів в ДНК [39].

На відміну від пероксидного окиснення ДНК-компонентів, яке виникає при дії на них первинного радикала і призводить до одного та двох ушкоджених ділянок на кожний первинний радикал, пероксидне окиснення ліпідів може генерувати численні ушкодження на початковий радикал. Це підсилення глибини ушкодження досягається за допомогою ланцюгових реакцій, довжина яких залежить від складу, мікрооточення та інших параметрів, наприклад, таких, як температура [18, 39].

Згідно з радіобіологічними уявленнями, радіаційне опромінення, взаємодіючи з біосистемою, призводить до іонізації біокомпонентів у кількості, приблизно пропорційній масі фракції кожного компонента. Вода є переважачим компонентом більшості біосистем і розпадається при дії іонізуючого випромінювання до гідроксильних радикалів за допомогою двох реакцій:  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \bullet\text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$ ;  $\bullet\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \bullet\text{OH} + \text{H}_3\text{O}^+$ .

Гідроксильні радикали ( $\bullet\text{OH}$ ) — надзвичайно реактивні радикали з константою швидкості реакції —  $k \approx 10^9 - 10^{10} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ . Відповідно короткий час існування радикалів у біосистемах ( $\tau < 1 \text{ нс}$ ) і невеликий шлях дифузії ( $\approx 4 \text{ нм}$ ) ускладнює їх безпосередній контроль. У зв'язку з реактивністю  $\bullet\text{OH}$  радикала та високою концентрацією біоматеріалу в клітинах, реакціям цього радикала дуже важко запобігти. Результатом таких реакцій є утворення вторинних кисневих радикалів, серед яких  $\bullet\text{O}_2^-$  (супероксидний аніон-радикал) і  $\text{H}_2\text{O}_2$  можуть ініціювати додатково за наявності іонів металів радикали  $\bullet\text{OH}$ .

Утворені внаслідок дії іонізуючого випромінювання вільні радикали викликають uszkodження геному і надалі репродуктивну загибель клітин або апоптоз [38, 43]. У літературі припускається можливість загибелі клітин безпосередньо внаслідок порушень у системах утворення вільних радикалів різного походження. Нині відомо, що реактивні кисневі форми виробляються під контролем певних гомеостатичних механізмів і, можливо, мають критичні сигнальні функції. Подібно антиоксидантний захист має критичне значення у модуляції стійкого рівня реакційних кисневих продуктів. Оскільки молекули  $\text{H}_2\text{O}_2$  незаряджені, достатньо стабільні, можуть вільно поширюватися між клітинами і біологічно агресивні (як  $\text{H}_2\text{O}_2$ , так і продукти його взаємодії з ліпідами), окремі автори саме їм надають особливого значення в патологічних проявах, зокрема в порушенні внутрішньоклітинних сигнальних систем [27]. Головне джерело утворення  $\text{H}_2\text{O}_2$  в клітинах — мембранозв'язана НАДФ/НАДФН-оксидаза, активність якої регулюється гормонами, факторами росту тощо. Початковим продуктом дії цієї ферментної системи є  $\bullet\text{O}_2^-$ , який швидко дисмутує до  $\text{H}_2\text{O}_2$  за допомогою ферменту — супероксиддисмутази. Відомо, що в інактивації  $\text{H}_2\text{O}_2$  головна роль належить каталазі.

Доведено, що вплив іонізуючого випромінювання на клітини в широкому діапазоні доз викликає за допомогою порушень вільнорадикальних процесів, зокрема генерації кисневих і азотних радикалів, активацію біохімічних систем, які зумовлюють з одного боку цитотоксичну дію, а з іншого — протидіючі їм цитозахисні властивості [38]. Субклітинними мішенями дії радіаційного чинника виступають мембрани, ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії, ядро, в яких роль безпосередніх сенсорів і/або підсилювачів в утворенні вільних радикалів відіграють різні біохімічні сполуки. Головними джерелами вільнорадикальних реакцій, залежно від виду субклітинних компонентів, є ліпіди, НАДФ оксидаза, електронно-транспортні системи, цитохром Р-450, ДНК. Первинні і вторинні вільні радикали та їх сполуки зумовлюють порушення в функціонуванні внутрішньоклітинних сигнальних систем (циклічні нуклеотиди, простагландини, протеїнкінази тощо). Існує думка, що в реалізації останніх порушень головними

біохімічними чинниками виступають протеїнкінази. При цьому стимуляція біосинтетичних процесів і клітинна проліферація зумовлюються включенням мітогенактивуючої протеїнкінази і фосфатидилінозитол-3-фосфаткінази. В ланцюговій реакції, яка веде до апоптозу, ключове місце займає мітоген-активуюча кіназа 8, у стимуляції якої виняткову роль відіграє церамід — представник класу сфінголіпідів, що утворюється зі сфінгозину. Зокрема, один із шляхів подібної стимуляції, яка виникає за умов радіаційного опромінення, і подальший розвиток змін мають такий вигляд: активація мітогенактивуючої кінази 8 → активація цитокінів (фактори некрозу пухлин) → зв'язування і активація рецепторів факторів некрозу пухлин або рецепторів загибелі клітин [21] → активація каскаду протеїназних реакцій [42] → загибель клітин (апоптоз або репродуктивна загибель клітин).

Послідовність клітинно-молекулярних змін внаслідок радіаційного опромінення організму показано на рис 1.

Відомо, що іонізуюча радіація навіть при опроміненні в малих дозах може викликати незворотні ушкодження геному — мутації, які важко репаруються або не репаруються зовсім. В результаті мутацій, що зумовлені крупномасштабними делеціями та перегрупуваннями, можливі зміни в гені рецептора ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) клітин паренхіматозних та сполучних тканин. Подібні порушення насамперед призводять до змін рецепторопосередкованого ендоцитозу, зміни кількості апо-В,С-рецепторів в клітині та, як наслідок, зменшення рецепторного захоплення ЛПНЩ. Це може бути причиною збільшення часу циркуляції цих ліпопротеїнів у кров'яному руслі, яке сприяє можливості утворення пероксидно модифікованих форм ЛПНЩ та їх скевенджер-захвату, що призводить до накопичення холестерину в клітинах крові та судинній стінці, утворенню «пінстих» клітин, і, насамкінець, розвитку атеросклерозу. З іншого боку, можливе безпосереднє ушкодження генів, що контролюють утворення

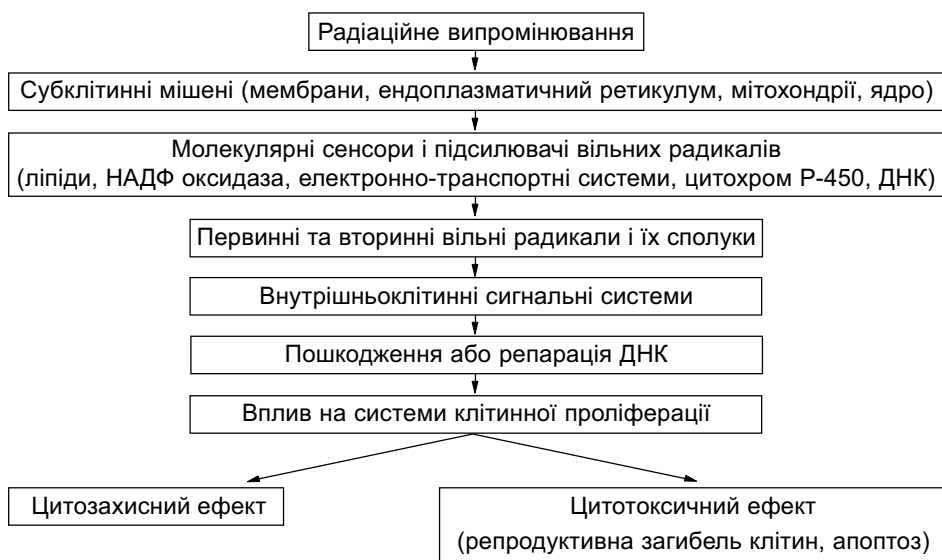


Рис. 1. Характер і послідовність субклітинних змін після дії іонізуючого випромінювання.

ліполітичних ферментів, таких як ліпопротеїніліпаза та тригліцеридліпаза або апобіліків [4, 17].

Як відомо, оксидантна модифікація атерогенних ЛПНЩ відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу, зокрема пероксидно модифіковані ЛПНЩ є ключовим фактором в ушкодженні ендотелію. Так, інкубація моноцитів з окисненими ЛПНЩ призводить до масивного їх поглинання та викиду цими клітинами неідентифікованих факторів, що індукують експресію молекул адгезії ендотеліоцитами [23]. Захват оксидантно-модифікованих ліпопротеїнів макрофагами та ендотеліальними клітинами судин відбувається за участю ацетилових рецепторів, так званих скевенджер-рецепторів, які відрізняються від апо-В, Є-рецепторів, притаманних рецепції немодифікованих ліпопротеїнів. Вільнорадикальна модифікація апо-білка ЛПНЩ надає їм антигенних властивостей з наступним утворенням імунних комплексів, що забезпечує формування аутоімунного компонента атеросклеротичного процесу. При цьому, цитокіни — медіатори імунозапального процесу впливають на клітинну взаємодію і безпосередньо на функцію клітин в осередку атеросклеротичного ушкодження. Можливо, що утворення модифікованих ЛПНЩ можна розглядати як початкову ланку аутоімунних реакцій в судинній стінці при атеросклерозі. Обговорюється також участь цитокінів у модифікації ліпопротеїнів [4, 7, 17].

В окиснених ЛПНЩ збільшується кількість лізофосфатидилхоліну, який, згідно з дослідженнями в культурі ендотеліальних клітин і судинних стрічок, викликає зміни в регуляції судинного тонуусу, значно порушує властивість серця відповідати на біохімічні подразники. За цих умов спостерігаються порушення у вивільненні NO, що додатково впливає на функціональні властивості серця і судин, з подальшим виникненням патологічних структурних змін. Окиснені ЛПНЩ також можуть порушувати життєздатність макрофагів, синтез ДНК, збільшувати проліферативну відповідь до макрофаг-колонієстимулюючого фактора-1 та гранулоцитарного макрофаг-колонієстимулюючого фактора [28, 41].

Узагальнення наведених раніше фактів дає нам підставу для припущення щодо певного існування послідовності молекулярно-біологічних змін, які завершуються формуванням атеросклеротичних уражень (рис. 2). Першим визначальним чинником є генерація біологічно активних агресивних вільних радикалів та їх сполук [22]. Ці процеси можуть відбуватися як безпосередньо в ліпопротеїнах, так і в компонентах судинної стінки [27, 35, 41]. Активація вільнорадикальних ланцюгових реакцій у ліпопротеїнах призводить до зміни їх фізико-хімічних характеристик і утворення модифікованих форм. Можливість подібного шляху модифікації ліпопротеїнів підтверджується, зокрема дослідженнями з їх опромінення за умов *in vitro* [33]. Фізико-хімічні порушення складу ліпопротеїнів призводять до зміни їх антигенних властивостей з подальшим утворенням атерогенних комплексів ЛП — антитіло, які залучаються до метаболічних порушень судинної стінки атерогенної спрямованості (імунна теорія патогенезу розвитку атеросклерозу) [4, 17].

Біохімічним симптомом більшості зазначених вище радіаційно-індукованих порушень є виникнення дисліпопротеїнемій. Подальший перебіг подій

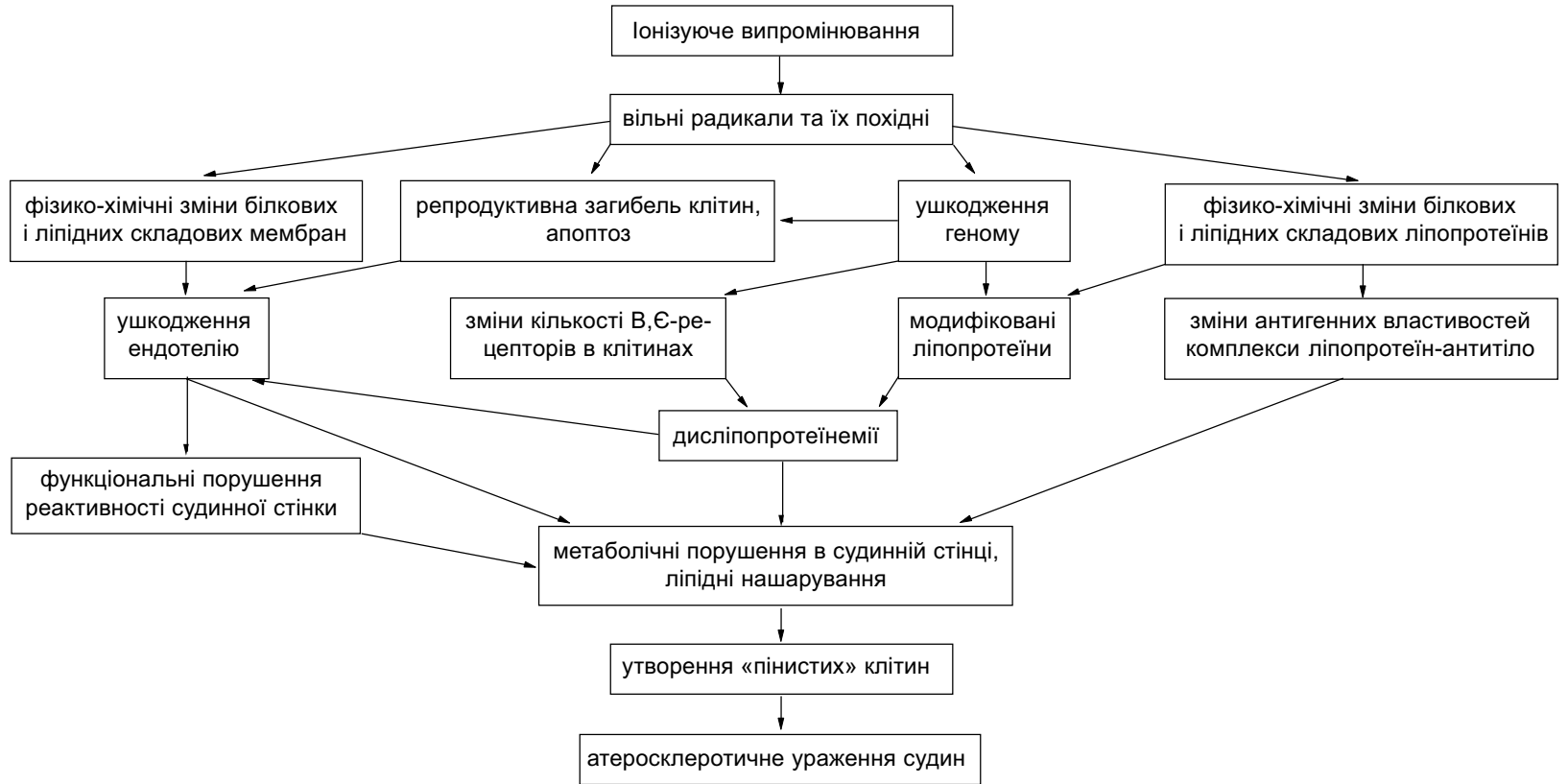


Рис 2. Послідовність розвитку атеросклеротичних уражень судинної стінки при дії іонізуючого випромінювання.

укладається в сучасну схему розвитку атеросклеротичних уражень: метаболічні порушення, ліпідні нашарування, утворення «пінистих» клітин, формування атеросклеротичної бляшки. Ушкодження мембран, загибель клітин, особливо ендотеліального прошарку, відповідно гіпотезі «відповідь на пошкодження», [36] є початком розвитку атеросклеротичного процесу. Згідно з думкою авторів, головну роль в атеросклеротичному ушкодженні відіграє наступний ланцюг подій: пошкодження ендотелію, адгезія тромбоцитів, секреція тромбоцитами фактора росту, проліферація гладеньком'язових клітин, атеросклероз. Далі гладеньком'язові клітини можуть продукувати свій мітогенний фактор, і процес, таким чином, має неконтрольований проліферативний характер.

Запропонована гіпотеза, звичайно, не може охопити всі аспекти патологічної дії іонізуючого випромінювання на серцево-судинну систему. Основний акцент у ній зосереджений на патогенезі атеросклеротичних уражень судинної стінки, які, згідно з сучасними уявленнями, пов'язані безпосередньо з вільнорадикальними механізмами пошкодження організму на молекулярно-клітинному рівні. В той же час, саме активація вільнорадикальних процесів складає фізико-хімічні основи дії іонізуючого випромінювання. Додаткового аналізу потребує, на наш погляд, зіставлення розвитку атеросклеротичних ушкоджень серцево-судинної системи з поглиненою дозою опромінення, від якої залежить значущість первинних радіаційних порушень і, відповідно, подальший перебіг молекулярно-клітинних змін радіаційно-індукованого атерогенезу.

**P. P. Chayalo, G. I. Plyushch**

### **PATHOGENIC ROLE OF FREE-RADICAL VIOLATION UNDER RADIATION-INDUCED ATHEROSCLEROSIS**

According clinico-epidemiological and experimental data there are positive correlation between irradiation and risk of atherosclerosis development. Taking into account that primary physico-chemical effects of ionising radiation influences on organism were connected with biologically active free-radical and their products formation, its pathogenic role under radiation-induced atherosclerotic injures of cardiovascular system is postulate. The development of atherosclerosis includes some consecutive stages beginning with free-radical activation in arterial tissues and blood. The free radical and their reactive species involves physico-chemical changes in plasmatic membranes and lipoproteins, damages of genome, cytotoxicity (apoptosis or reproductive death) and opposite effect of cytoprotection. The activation of intrinsic recovery/repair mechanisms after above types of injury has been associated with the induction of changes in amount of B,E- receptors and lipoproteins modification, the increase of the complexes lipoprotein-antibody. The subsequent events demonstrate the development of dyslipoproteinemias, the functional and morphological injures, appearance of «foam cells» and atherosclerotic damages of arterial wall.

*Research Centre for Radiation Medicine  
of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бузунов В.А., Страпко Н.П., Красникова Л.И. Динамика здоровья участников ЛПА на ЧАЭС. — В кн.: Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Кн.1: Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС /Под ред. В.А. Бузунова, И.А. Лихтарева. — К.: Медэкол, 1999. — С.65-85.

2. *Гостра* променева хвороба / Під ред. О.М.Коваленка. — К.: Іван Федоров, 1998. — 244с.
3. *Зубовский Г.А., Тарарухина О.Б.* Профилактика атеросклероза и инфаркта миокарда у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиозэкология. — 1999. — **39**, № 2-3. — С. 296-298.
4. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер, 1995. — 297 с.
5. *Кузьміна І.А.* Вплив малих доз іонізуючої радіації на ліпідний і ліпопротеїновий спектр крові і його значення в формуванні атерогенезу: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К. — 1995. — 21 с.
6. *Плющ Г.И.* Вплив іонізуючої радіації та гіперхолестеринемії на перебіг вільнорадикальних процесів в крові та стінці грудної аорти: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. К. — 1995. 16 с.
7. *Плющ Г.И., Воронков Г.С.* Роль свободнорадикальных процессов в возникновении и прогрессировании атеросклероза // Укр. кардиол. журн. — 1998. — № 7-8. — Р.90-93.
8. *Романенко А.Е.* Атеросклероз и радиация (по данным Чернобыльской катастрофы) // Журн. акад. мед. наук України. — 1996. — **2**, № 2. — С. 268-277.
9. *Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И.* Введение в молекулярную радиобиологию. — М.: Медицина, 1981. — 318 с.
10. *Ткаченко М.М., Сагад В.Ф.* Вплив ендотеліну на скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів при розтягуванні у щурів з Чорнобильської зони // Фізіол. журн. — 1996. — **42**, № 3-4. — С. 70-71.
11. *Чаяло П.П.* Нарушения обмена липопротеидов. — К.: Здоров'я, 1990. — 184 с.
12. *Чаяло П.П.* Биохимическая индикация радиационного воздействия (к метаболическим последствиям аварии на Чернобыльской АЭС). — В кн.: Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм / Под ред. М.И.Руднева. — К.: Наук. думка, 1994. — С. 84-110.
13. *Чаяло П.П., Береза В.Я., Чоботко Г.М.* Свободнорадикальные процессы и антиоксидантные системы крови в отдаленные сроки после острой лучевой болезни // Мед. радиология. — 1991. — **36**, № 5. — С. 20-21.
14. *Чаяло П.П., Ляховчук Н.Н., Чоботко Г.М. и др.* Состав и некоторые физико-химические свойства липопротеинов крови крыс при воздействии внешнего  $\gamma$ -облучения // Укр. биохим. журн. — 1992. — **64**, № 6. — С. 26-32.
15. *Чаяло П.П.* Биохимические методы и критерии в оценке риска развития отдаленных эффектов при действии ионизирующего излучения. — В кн.: Актуальные проблемы эпидемиологии и первичной профилактики медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Матер. научн. конф. (Киев, 15-26 октября 1997). — К.: Чернобыльинтеринформ, 1999. — С.222-228.
16. *Чаяло П.П., Чоботко Г.М., Гришко Г.Н., Колесник Л.Л.* Некоторые биохимические эффекты влияния малых доз ионизирующего излучения и их патофизиологическое значение. — В кн.: Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Ч. 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы. / Под ред. М.И. Руднева, П.П. Чаяло. — К.: Медэкпол, 1999. — С. 11-33.
17. *Чаяло П.П., Плющ Г.И.* Роль модифікованих ліпопротеїнів низької щільності в фізіології і патології // Фізіол. журн. — 2000. — **46**, № 2. — С. 124-136.
18. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. школа, 1988. — 423 с.
19. *Akaike A., Kogure T., Oyama K., Oda M.* Schädigung des Herzens durch umorbestrahlung im Thorax. Eine echokardiographische Studie // Radiologie. — 1985. — **25**, №3. — P. 430-433.
20. *Akashah M., Priyanath A., Pello N. et al.* Accelerated atherosclerosis in a patient with post-BMT nephropathy // Bone Marrow Transplant. — 1999. — **23**(2). — P. 199.
21. *Ashkenazi A., Dixit V.M.* Death receptors: Signaling and modulation // Science. — 1998. — **281**. — P. 1305-1308.
22. *Bankson D., Kestin M., Rifai N.* Role of free radicals in cancer and atherosclerosis // Clin. Lab. Med. — 1993. — **13**. — P. 463-480.
23. *Beaudeux J., Cesarini M.L., Gardes-Albert M.* Native and gamma radiolysis — oxidized lipoprotein (a) increase the adhesiveness of rabbit aortic endothelium // Atherosclerosis. — 1997. — **132**. — P.29-35.



24. *Chayalo P.P., Chobotko G.M., Palamar L.A. et al.* Dyslipoproteinemias and free radical modification of lipoproteins at individuals surviving after acute radiation disease in connection with Chernobyl NPP accident // *Atherosclerosis*. — 1997. — **134**, №1-2. — P.10.
25. *Cormier J.M., Brisset D., Speir Y. et al.* Fifty-three atherosclerotic carotid stenoses in an irradiated environment. // *J. Mal Vasc*. — 1993. — **18**, № 3. — P. 269-274.
26. *Di Matteo J., Vacheron A., Heulin A. et al.* Cardiac complications of thoracic radiotherapy // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 1978. — **71**, № 4. — P. 447-452.
27. *Griendling Kathy K., Harrison David G.* Dual role of reactive oxygen species in vascular growth // *Circul. Res.* — 1999. — **85**. — C. 562-563.
28. *Hamilton J.A., Myers D., Jessup W. et al.* Oxidised LDL can induce macrophage survival DNA synthesis, and enhanced proliferative response to CSF-1 and GM-CSM // *Arteriosclerosis, Trombosis and Vasc. Biol.* — 1999. — **19**, № 1. — P. 98-105.
29. *Kallfass E., Kramling H.J., Schultz-Hector S.* Early inflammatory reaction of the rabbit coeliac artery wall after combined intraoperative (IORT) and external (ERT) irradiation // *Radiother. Oncol.* — 1996. — **39**. — P. 167-178.
30. *Kashyap V.S., Moore W.S., Quinones-Baldrich W.J.* Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure // *J. Vasc. Surg.* — 1999. — **29**. — P. 90-96.
31. *Kodama K., Shimizu Y., Sawada H., Kato H.* Incidence of stroke and coronary heart disease in the adult health study sample, 1958-78 // *Technical report RERF 22-84*. — 1986.
32. *Kodama K., Fujiwara S, Yamada M, Kasagi F, Shimizu Y, Shigematsu I.* Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors // *World Health Stat Q.* — 1996. — **49**, № 1. — P. 7-16.
33. *Negre-Salvayre A, Salvayre R.* Cytotoxicity of UV-oxidized LDL to cultured cells. A model system for studying the potential role of toxic events in atherosclerosis // *J. Photochem. Photobiol. B.* — 1993. — **21**, № 2-3. — P 235-238.
34. *Renner SM, Massel D, Moon BC.* Mediastinal irradiation: A risk factor for atherosclerosis of the internal thoracic arteries // *Can. J. Cardiol.* — 1999. — **15**, №5. — P. 597-600.
35. *Rubanyi G.* Vascular effects of oxygen-derived free radicals // *Free Radic. Biol. Med.* — 1988. — № 4. — P.107-120.
36. *Ruschitzka F.T., Noll G., Lösscher T.F.* The endothelium in coronary artery disease // *Cardiology*. — 1997. — **88**, (suppl 3). — P. 3-19.
37. *Schull William J.* The somatic effects of exposure to atomic radiation: The Japanese experience, 1947-1997 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998. — **95**. — № 10. — P.5437-5441.
38. *Schmidt-Ullrich R.K., Dent P., Grant S. et al.* Signal Transduction and Cellular Radiation Responses // *Radiation Research*. — 2000. — **153**. — P. 245-257.
39. *Simic M.G., Bergtold D.S., Karam L. R.* Generation of oxy-radicals in biosystems // *Mutation research*. — 1989. — **214**, № 1. — P. 3-12.
40. *Sinsawatwong S., Phanthumchinda K.* Progressive cerebral occlusive disease after hypothalamic astrocytoma radiation therapy // *J. Med. Assoc. Thai.* — 1997. — **80**. — P. 338-342.
41. *Steinbrecher Urs P., Zhang H., Loughed M.* Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis // *Free-radical Biol. and Med.* — 1990. — **9**. — P. 155-168.
42. *Thornberry N.A., Lazenbik Y.* Caspases: The enemy within // *Science*. — 1998. — **281**. — P. 1312-1316.
43. *Tofilon P.J., Fike J.R.* The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process // *Radiation Research*. — 2000. — **153**. — P. 357-370.
44. *Tribble D.L., Barcellos-Hoff M.H., Chu B.M., Gong E.L.* Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 1999. — **19**, № 6. — P. 1387-1392.
45. *Virmani R., Farb A., Carter A.J., Jones R.M.* Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals // *Semin Interv Cardiol.* — 1998. **3**, № 3-4. — P. 163-172.

Наук. центр радіац. медицини АМН  
України, Київ

Матеріал надійшов  
до редакції 18.09.2000