

К. В. САРОЯН, И. Н. СЫТНИК., В. О. СОЛДАТОВ, М. А. ПЕРШИНА, Н. И. ЖЕРНАКОВА,
С. В. ПОВЕТКИН, Л. Н. СЕРНОВ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Белгородский национальный исследовательский университет, ул. Победы, д. 85, г. Белгород, Россия, 308015.

АННОТАЦИЯ

Проблема радиационно-индуцированных поражений становится все более актуальной. Исследования последних лет показывают, что одной из наиболее уязвимых тканей при воздействии высоких доз ионизирующего излучения является эндотелий. Изучение патогенетических основ данного явления показало, что повреждение эндотелиоцитов происходит как за счет прямого воздействия радиации, так и за счет системного нарушения гомеостаза, приводящего к дезадаптации исполнительных и регуляторных систем организма. В данном обзоре рассмотрены механизмы развития эндотелиальной дисфункции при воздействии радиоактивного излучения и возможные способы фармакологической коррекции данного состояния.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, радиация, радиопротекторы, эндотелиопротекторы

Для цитирования: Сароян К.В., Сытник И.Н., Солдатов В.О., Першина М.А., Жернакова Н.И., Поветкин С.В., Сернов Л.Н. Эндотелиальная дисфункция при воздействии ионизирующего излучения: патогенетические основы и возможности фармакологической коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 124-131. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-124-131

For citation: Saroyan K.V., Sytnik I.N., Soldatov V.O., Pershina M.A., Zharkova N. I., Povetkin S. V., Sernov L. N. Endothelial dysfunction under the influence of ionizing radiation: pathogenetic basis and the opportunities of pharmacological correction. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(4): 124-131. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-124-131

K. V. SAROYAN, I. N. SYTNIK, V. O. SOLDATOV, M. A. PERSHINA, N. I. ZHERNAKOVA, S. V. POVETKIN, L. N. SERNOV

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER INFLUENCE OF IONIZING RADIATION: PATHOGENETIC BASIS
AND OPPORTUNITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015.

ABSTRACT

The problem of radiation-induced lesions is becoming increasingly urgent. Studies in recent years show that one of the most vulnerable tissues is the endothelium when exposed to high doses of ionizing radiation. The study of the pathogenetic bases of this phenomenon has shown that damage to endotheliocytes occurs both at the expense of the direct exposure to radiation and due to the systemic disturbance of homeostasis which leads to the disadaptation of the executive and regulatory systems of the organism. In this review we considered the mechanisms of the development of endothelial dysfunction under the influence of radioactive radiation and possible methods of pharmacological correction of this condition.

Keywords: endothelial dysfunction, radiation, radioprotectors, endothelioprotectors

Введение

Влияние радиоактивного излучения на биологические объекты классически рассматривалось в терминах мутагенного, онкогенного и тератогенного действия. Однако, клинический опыт создал предпосылки для изучения вопроса о вкладе ионизирующего воздействия в этиологию и патогенез кардиоваскулярной патологии [1]. Экспозиция радиоактивным излучением может иметь место при техногенных катастрофах, работе на АЭС, подводных лодках, в рентен-кабинетах и т.д. Особенно актуально, что ионизирующее излучение

широко используется при терапии онкологических заболеваний, которым подвержены все возрастные и социальные группы.

В конце прошлого столетия был проведен анализ отдаленных последствий у людей, подвергшихся радиоактивному облучению при масштабных техногенных катастрофах, таких как авария на Чернобыльской АЭС. Во всех этих случаях была выявлена взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, главным образом, с атеросклеротическим поражением сосудов [2, 3, 4] (рис. 1). При этом, как и при классическом атеросклерозе,

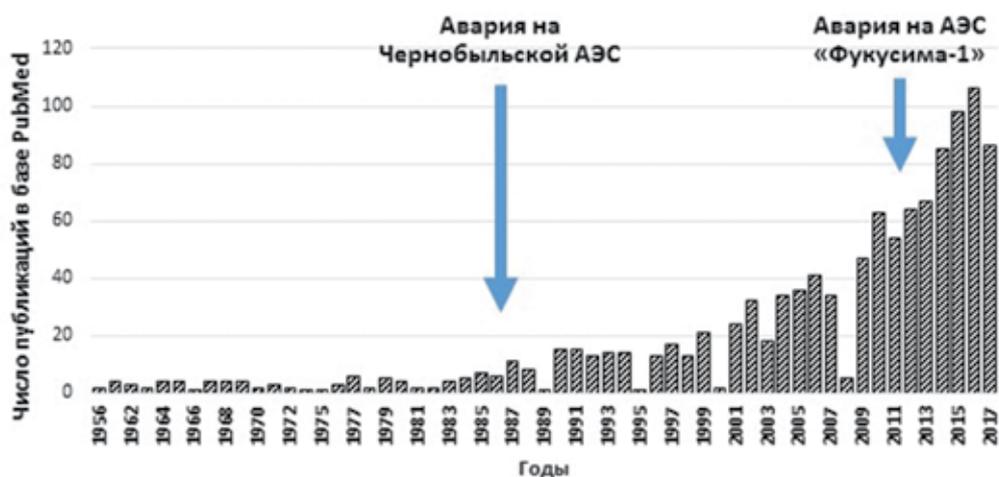


Рис. 1. Количество публикаций по запросу «radiation atherosclerosis» в базе данных PubMed с 1956 по 2017 гг.
Fig. 1. Number of publications upon the request "radiation atherosclerosis" in PubMed database 1956–2017.

многие исследователи ключевую роль отводят нарушению функции эндотелия.

Известно, что эндотелий является самым крупным эндокринным органом и его функциональная активность связана с регуляцией гемодинамики, коагуляции, местного воспаления, ангиогенеза и многих других процессов. Дисфункция эндотелия приводит к гипертензии, нарушению нормальной перфузии тканей, появлению склонности к тромбообразованию, патологическим изменениям анатомии сосудистой сети. Изменения в спектре секретируемых и экспрессируемых эндотелием молекул и нарушение его барьерной функции в конечном итоге приводят к инфильтрации сосудистой стенки атероматозными массами и образованию атеросклеротических бляшек [5].

Патофизиологический базис эндотелиальной дисфункции, индуцированной радиоактивным излучением, связан с активацией свободнорадикального окисления, активацией провоспалительных иммунологических каскадов, повреждением эндокринной системы, нарушением работы клеток сосудистой стенки на уровне генетической и эпигенетической регуляции [6]. При этом системные изменения, связанные с полиорганными нарушениями и массивным выбросом широкого спектра гуморальных факторов, суммируются с непосредственным действием ионизирующей радиации на эндотелиоциты и их микроокружение.

Системное воздействие радиации и эндотелиальная дисфункция

Воздействие стрессорного фактора определенной интенсивности приводит к формированию системной дезадаптации исполнительных и регуляторных систем. Данные процессы развиваются в известной степени стереотипно в соответствии с концепцией стресса Г. Селье [7]. При этом изначально происходит мобилизация адаптационных ресурсов организма и активация стресслимитирующих систем, которые затем уступают место декомпенсации с развитием функциональных и

структурных нарушений, формирующих патологические каскады.

Типичные изменения на клеточном и субклеточном уровне, проявляющиеся в дезорганизации органелл, нарушении структуры ДНК и хроматина, а также повреждении плазматических мембран приводят к нарушению процессов клеточного жизнеобеспечения. Генотоксический стресс индуцирует развитие так называемого секреторного фенотипа, связанного со старением (от англ. senescence-associated secretory phenotype – SASP). По сути это означает, что клетка склонна к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов, матричных протеаз и факторов роста, а также находится в состоянии окислительного стресса [8] (рис. 2).

Было показано, что при остром воздействии ионизирующего излучения (36, 32 кДж/мин) на мышей с гиперлипидемией происходит повышение маркеров нитрозативного стресса (пероксинитрит, 3-нитротирозин), вазоконстрикторных пептидов (эндотелин-1, эндотелин-3) и эндотелин-конвертирующего фермента, а также еще большее увеличение концентрации холестерина при относительно низком уровне классических маркеров оксидативного стресса в плазме [6].

В экспериментах с использованием культур органов кожи спустя 24 часа после воздействия облучения интенсивностью 5 или 10 Гр была резко увеличена экспрессия провоспалительных молекул клеточной адгезии ICAM-1, E-селектина и VCAM-1, которые, как известно, опосредуют адгезию лейкоцитов и участвуют в атерогенезе [9].

Непосредственное повреждение эндотелиоцитов

При воздействии интенсивного радиоактивного излучения на клетки наиболее вероятной мишенью для радиолиза является H_2O , как самая распространенная молекула в клетке. Образующийся из нее гидроксильный радикал (OH) приводит к повреждению ДНК и других макромолекул [10]

(рис. 2). Генотоксический стресс при этом ведет к последствиям, эквивалентным естественному старению клеток, что сопровождается снижением антиоксидантного потенциала и еще большей активации окислительного стресса [11]. Интересно, что индукция клеточного старения эндотелиоцитов считается важным механизмом подавления опухолей, поскольку она останавливает рост генетически поврежденных клеток с критически укороченными теломерами или стойким повреждением ДНК, а также препятствует ангиогенезу [12]. Исследования на клеточных культурах показали, что облучение (2-10 Гр) дозозависимо индуцирует апоптоз эндотелиоцитов, причем критический уровень радиации зависит от цитокинового микроокружения [9].

Морфологические исследования тканей, подвергшихся воздействию радиации, демонстрируют, что через 2 месяца после воздействия ионизирующего излучения происходит постепенное снижение плотности капилляров, которое сохраняется в течение нескольких недель. Фокальной потере целостности капилляров предшествует повышенная пролиферация эндотелия [13]. Кроме того, имеются данные о протромботических эффектах излучения, которые могут быть причиной повышенной адгезии тромбоцитов и образования тромбов, наблюдаемых в облученных капиллярах и артериях [14, 15].

Ионизирующее излучение увеличивает экспрессию гена iNOS и содержание нитритов. Наряду с этим происходит уменьшение концентрации L-аргинина [16]. Поскольку индуцибельная форма NO-синтазы обладает очень высокой активностью, происходит быстрое истощение запасов

L-аргинина, а образующийся оксид азота взаимодействует с АФК, усиливая нитрозативный стресс (рис. 2).

Увеличение производства свободных радикалов наряду со снижением активности eNOS в поврежденных эндотелиальных клетках приводит к снижению концентрации NO с дальнейшим нарушением вазорегулирующей, антитромботической и противовоспалительной функции эндотелия [12, 17, 18] (рис. 2). Наряду с инициацией свободнорадикального окисления происходит активация различных внутриклеточных агентов с проапоптотической направленностью (сфингомиелиназа, ALK5, ATM, CHK2, DSBs, mTOR, NFκB, протеинкиназы p38, p16, p53 и др.). Значимость данных молекул в развитии радиационных поражений подтверждают сведения о снижении цитотоксического действия ионизирующего излучения при их генетическом или фармакологическом блокировании [12, 19].

Важно отметить, что именно облучение в средних и высоких дозах запускает указанные выше повреждающие каскады в эндотелиальных клетках, в то время как однократное низкодозовое облучение (до 3 Гр у грызунов) способно повысить антиоксидантный потенциал, противовоспалительную активность клеток и экспрессию eNOS [20].

Возможности фармакологической коррекции

Исходя из патогенетических основ процессов, происходящих при экспозиции радиоактивным излучением, могут быть предложены несколько принципиальных подходов фармакологического воздействия.

1. Статины. Благодаря своим плеiotропным эффектам, включающим антиоксидантное, проти-

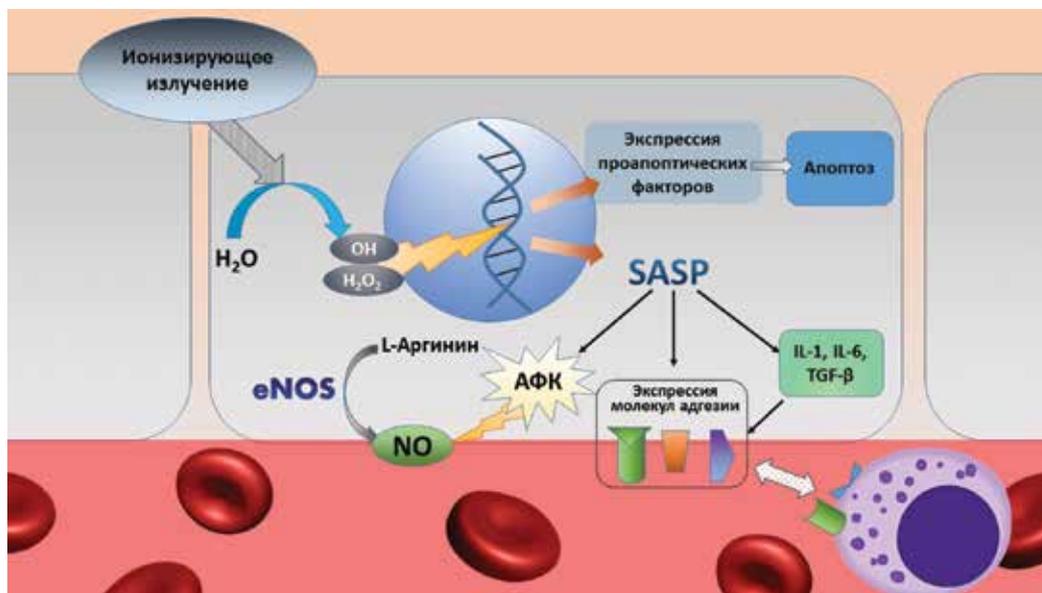


Рис. 2. Схематическая иллюстрация повреждения эндотелия при воздействии ионизирующего излучения. eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; АФК – активные формы кислорода; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β.

Fig. 2. Schematic illustration of the endothelium damage when exposed to ionizing radiation. eNOS – endothelial NO-sintaza; АФК – reactive oxygen species; IL-1 – interleukin-1; IL-6 – interleukin-6; TGF-β – transforming growth factor-β.

воспалительное и антиапоптотическое действие, а также доказанной эффективностью в отношении коррекции и профилактики эндотелиальной дисфункции [21], статины могут быть рекомендованы в качестве фармакологических агентов, эффективных при данной патологии. Негиполипидемические эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы объясняются тем, что они препятствуют синтезу фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата. Данные молекулы активируют ГТФ-азы Ras, Rho и Rac1, повышенная активность которых индуцирует апоптоз, воспаление, окислительный стресс и другие нежелательные последствия, приводящие к гибели клеток. В контексте данной темы особенно важно, что посредством данных ферментов работают индуцируемые облучением проапоптотические киназы p21 и p53 [21]. Благодаря антиоксидантному действию статины могут снижать генотоксический стресс, тем самым препятствуя или замедляя SASP, а их гиполипидемическая активность способна потенцировать указанные выше эффекты.

2. Антиоксиданты. Учитывая критическую роль оксидативного и нитрозативного стресса при действии ионизирующего излучения, представляется целесообразным рассмотреть препараты с антиоксидантной направленностью в качестве эндотелиопротекторов при радиационном поражении. Было показано, что трансгенные животные с гиперэкспрессией антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы 2 демонстрируют высокую устойчивость к ионизирующему облучению, что проявляется в снижении апоптоза, воспалительной инфильтрации органов и продукции провоспалительных цитокинов [23, 24]. Запускаемые ионизирующим излучением оксидативный и нитрозативный стресс и их роль в формировании эндотелиальной дисфункции являются прямой предпосылкой для применения антиоксидантных средств при радиационно-индуцируемых поражениях. К препаратам этой группы могут быть отнесены рексод (супероксиддисмутаза), производные 3-оксипиридина, ацетилцистеин, флавоноиды, карнозин, ион Скулачева (SkQ).

3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Ренин-ангиотензиновая система является одним из важных участников радиационно-индуцированных поражений. Эндотелиопротективные эффекты ингибиторов АПФ были многократно доказаны в клинических и экспериментальных исследованиях [25, 26]. Каптоприл, сульфгидрил-содержащий аналог пролина, является конкурентным ингибитором протеазы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и снижает системное кровяное давление, блокируя как активацию вазоконстриктора ангиотензина II, так и инактивацию вазодилатора брадикинина. Хотя каптоприл предназначен для лечения гипертонии и сердечной недостаточности, было обнаружено, что он также эффективен в отношении почечной

дисфункции при экспериментальном воздействии высокодозового облучения [27, 28]. Его радиопротекторная активность была исследована в отношении легких, почек, мозга, кожи, а также системы гемопозза [29-31]. Ингибиторы АПФ продемонстрировали высокую эффективность в терапии таких экспериментальных патологий как радиационно-индуцированная легочная эндотелиальная дисфункция, радиационный пневмонит и фиброз [32, 33]. Профилактическое введение каптоприла приводило к снижению системного артериального давления, улучшению функции почек после воздействия радиации в эксперименте [28, 34] и уменьшению хронической почечной недостаточности у пациентов после лучевой терапии [35]. Каптоприл и периндоприл оказались эффективны при коррекции радиационно-индуцированного гемопозитического синдрома, нормализуя уровень эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [29, 36]. Механизм снижения лучевой травмы, вызванной каптоприлом, не установлен, но отчасти его связывают с тем, что помимо классических мишеней АПФ разрушает молекулу AcSDKP. Данный тетрапептид обладает широкой биологической активностью, которая включает эндотелиопротективное действие и стимуляцию ангиогенеза [37]. Наконец, каптоприл оказывает непосредственное цитопротекторное действие в экспериментах *in vivo* уменьшая степень апоптоза и воспаления, а также влияя на жизненный цикл клеток после воздействия радиации [38, 39].

4. Эритропоэтин. Рекомбинантный эритропоэтин (ЕРО) был одобрен FDA в качестве лекарственного средства для лечения анемии. Однако его универсальная цитопротекторная активность была доказана во многих экспериментальных моделях, включая ишемию почти всех органов и механические травмы. Показано, что ЕРО не только регулирует физиологический контур кроветворения, выделяясь почками в системный кровоток, но также выполняет разнообразные функции в других органах и тканях, которые продуцируют данный гликопротеид и рецепторы к нему [40, 41]. Открытие ЕРО и его рецепторов в нервной и сосудистой системах привлекло интерес к изучению его эффективности в отношении самых различных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и сердечная недостаточность [42, 43]. Дальнейший поиск выявил возможность продукции ЕРО некоторыми другими органами, включая эндотелий [44].

Современная фармакология располагает несколькими принципиально отличающимися друг от друга поколениями ЛС на основе эритропоэтина. Путем модификации углеводных остатков были предприняты попытки снизить влияние на гематокрит и артериальное давление, а также добиться улучшения фармакокинетики препаратов. Итогом послужило создание нескольких принципиально новых соединений, обладающих высокой цитопротекторной активностью [45, 46, 47], одна-

Гипотетическая активность статинов, антиоксидантов, ингибиторов АПФ, препаратов эритропоэтина, серосодержащих соединений, мелатонина и эстрогенов при коррекции радиационно-индуцированной эндотелиальной дисфункции

Hypothetical activity of statins, antioxidants, ACE inhibitors, such drugs as erythropoietin, sulphur compounds, melatonin, and estrogen in the correction of radiation-induced Endothelial dysfunction

Препарат	Прямое радиопротекторное действие	Эндотелиопротективное действие	Цитопротекторное действие
Статины	0	+++	+
Антиоксиданты	+	+	+
Ингибиторы АПФ	++	++	0
Препараты эритропоэтина	0	++	++
Серосодержащие соединения	++	0	+
Мелатонин	+	+	0
Эстрогены	+	++	+

Примечание: +++ – высокая активность; ++ – средняя активность; + – низкая активность; 0 – активность отсутствует или нет сведений.

ко выявить радиопротекторную активность можно только экспериментальным путем. Показано, что ЕРО может приводить к повышению жизнеспособности клеток при окислительном стрессе через рекрутинг клеток-предшественников [48, 49], а также за счет повышения устойчивости к гипоксии и подавления активности проапоптотических факторов.

Таким образом, фармакологическая активность эритропоэтина позволяет рассматривать его как агент, обладающий потенциальным эндотелиопротективным действием при радиационно-индуцированной дисфункции эндотелия.

5. Серозотосодержащие соединения.

Цистамин относится к группе аминотиолов. Радиопротекторная активность обусловлена его способностью связывать свободные радикалы и придавать устойчивость к ионизирующему излучению некоторым макромолекулам. В настоящее время применяется в медицинской практике для профилактики и лечения радио-ассоциированных поражений. Кроме того, цистамин блокирует специфические энзимы – транскляминазы, которые катализируют образование ϵ -N-(γ -глутамил)-лизильных сшивок между белками [50, 51]. Важной особенностью в контексте данной темы является антикоагулянтная активность цистамина, которая обусловлена его влиянием на пространственную структуру факторов свертывания (в частности фактора VIIIa) [52, 53].

Другие препараты данной группы, такие как цистифос, амифостин за счет восстановительных свойств способны влиять на редокс-потенциал, восстанавливать активность глутатиона и препятствовать разрушению белков. Кроме того, они инактивируют образующиеся жирокислотные радикалы на стадии образования гидроперекисей,

чем блокируют цепные реакции патологических каскадов клеточной гибели и существенно снижают концентрацию радиотоксинов.

6. Мелатонин. Производное триптофана мелатонин наиболее широко известен как эндогенный регулятор циркадианных ритмов. Тем не менее, за последние годы было показано наличие у мелатонина большого количества плеiotропных эффектов, проявляющихся антиоксидантной, онкосупрессорной, противовоспалительной, иммунорегуляторной и метаболитической активностью [54, 55, 56]. В настоящее время накоплена широкая доказательная база, подтверждающая как радиотак и эндотелиопротекторную направленность в действии мелатонина [57, 58, 59].

7. Эстрогены. За счет наличия анаболических свойств эстрогены улучшают восстановление клеток при различного рода повреждениях. Эстрогены опосредуют повышение резистентности фосфолипидов мембран к процессам свободно-радикального окисления и повышают антиоксидантную активность в целом. Собственная цитопротекторная и эндотелиопротекторная активность дополняют их эффективность при радиационно-индуцированной эндотелиальной дисфункции [60].

В таблице дана гипотетическая оценка активности рассмотренных лекарственных средств в отношении их радио- эндотелио- и цитопротекторного действия (таблица).

Заключение

В настоящий момент, научный и технический прогресс привели к широкому распространению различного рода источников радиации. Атомные электростанции и подводные лодки, освоение космоса и верхних слоев атмосферы, рентгено-

логические методы диагностики – все это может служить причиной экспозиции ионизирующим излучением. Однако, самой распространенной причиной радиационных поражений является лучевая терапия опухолей, поскольку увеличение общей продолжительности жизни населения привело к росту числа онкологических заболеваний. В то же время совершенствование методов диагностики и лечения новообразований привело к увеличению выживаемости таких пациентов. Поэтому приобретают все большую актуальность отдаленные осложнения лучевой терапии, среди которых сердечно-сосудистые занимают лидирующую позицию. К сожалению, наши знания о радиационно-индуцированных поражениях сосудистой стенки в настоящий момент фрагментарны и недостаточны, однако они позволяют найти некоторые потенциально эффективные молекулы для фармакологического воздействия, среди которых наиболее перспективными являются статины, антиоксиданты, ингибиторы АПФ и препараты эритропоэтина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Azizova T., Grigoryeva E., Haylock R., Pikulina M., Moseeva M. Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948–1982. *The British Journal of Radiology*. 2015; 88(1054): 20150169. DOI: 10.1259/bjr.20150169.
2. Moseeva M., Azizova T., Grigoryeva E., Haylock R. Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2014; 53: 469-477. DOI: 10.1007/s00411-014-0517-x.
3. Adams M., Hardenbergh P., Constine L., Lipshultz S. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews In Oncology Hematology*. 2003; 45(1): 55-75.
4. Little M., Tawn E., Tzoulaki I. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Journal of Radiation Research*. 2008; 169: 99-109. DOI: 10.1667/RR1070.1.
5. Gimbrone M., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016; 118: 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
6. Kumarathasan P., Vincent R., Blais E., Saravanamuthu A., Gupta P., Wyatt H., Mitchel R., Hannan M., Trivedi A., Whitman S. Cardiovascular changes in atherosclerotic ApoE-deficient mice exposed to Co60 (γ) radiation. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65486. DOI: 10.1371/journal.pone.0065486.
7. Rom O., Reznick A. The stress reaction: a historical perspective. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016; 905: 1-4. DOI: 10.1007/5584_2015_195.
8. Coppe J., Patil C., Rodier F. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biology*. 2016; 6: 2853-68. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301.
9. Heckmann M., Douwes K., Peter R., Degitz K. Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. *Experimental Cell Research*. 1998; 238(1): 148-54. DOI: 10.1006/excr.1997.3826.
10. Adams G., Jameson D. Time effects in molecular radiation biology. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1980; 17(2): 95-11310.
11. Childs B., Durik M., Baker D., van Deursen J. Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nature Medicine*. 2015; 21:1424-1435. DOI: 10.1038/nm.4000.
12. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing radiation-induced endothelial cell senescence and cardiovascular diseases. *Journal of Radiation Research*. 2016; 186(2): 153-161. DOI: 10.1667/RR14445.1.
13. Schultz-Hector S., Balz K. Radiation-induced loss of endothelial alkaline phosphatase activity and development of myocardial degeneration. An ultrastructural study. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1994; 71(2): 252-260.
14. Vieira D., Gloaguen C., Kereselidze D., Manens L., Tack K., Ebrahimian T. Gamma Low-Dose-Rate Ionizing Radiation Stimulates Adaptive Functional and Molecular Response in Human Aortic Endothelial Cells in a Threshold-, Dose-, and Dose Rate-Dependent Manner. *Dose Response* 2018; 16(1): 1559325818755238. DOI: 10.1177/1559325818755238.
15. Langley R., Bump E., Quartuccio S., Medeiros D., Braunhut S. Radiation-induced apoptosis in microvascular endothelial cells. *The British Journal of Cancer* 1997; 75: 666.
16. Zhong G., Chen F., Bu D., Wang S., Pang Y., Tang C. Cobalt-60 gamma radiation increased the nitric oxide generation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Life Science Journal* 2004; 74(25): 3055-3063. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.08.049.
17. Donato A., Morgan R., Walker A., Lesniewski L. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015; 89: 122-35. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
18. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertension Research*. 2012; 35:1039-47. DOI: 10.1038/hr.2012.138.
19. Beausejour C., Krtolica A., Galimi F., Narita M., Lowe S., Yaswen P. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *EMBO Journal* 2003; 22:4212-22. DOI: 10.1093/emboj/cdg417.
20. Leach J., Black S., Schmidt-Ullrich R., Aikkelsen R. Activation of constitutive nitric-oxide synthase activity is an early signaling event induced by ionizing radiation. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(18): 15400-15406. DOI: 10.1074/jbc.M110309200.
21. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circulation Research*. 2017; 120: 229-43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
22. Di Micco R., Fumagalli M., Cicalese A., Piccinin S., Gasparini P., Luise C., Schurra C., Garre M., Nuciforo P., Biondani A., Maestro R., Pelicci P., d'Adda di Fagagna F. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature* 2006; 444: 638-642. DOI: 10.1038/nature05327.
23. Epperly M., Gretton J., DeFilippi S., Greenberger J., Sikora C., Liggitt D., Koe, G., Greenberger J. Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (SOD2-PL) gene therapy. *Journal of Radiation Research*. 2001; 155:2-14.
24. Epperly M., Kagan V., Sikora C., Gretton J., DeFilippi S., Bar-Sagi D. Manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome

- (MnSOD-PL) administration protects mice from esophagitis associated with fractionated radiation. *International Journal of Cancer*. 2001; 96(4): 221-31.
25. Pitt B. Effects of ACE inhibitors on endothelial dysfunction: unanswered questions and implications for further investigation and therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996; 10(4): 469-73.
26. Patarroyo Aponte M.M., Francis G.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in atherosclerosis prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2012; 14(4): 433-442.
27. Robbins M., Diz D. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006; 64(1): 6-1210. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.08.033.
28. Robbins M., Hopewell J. Physiological factors effecting renal radiation tolerance: a guide to the treatment of late effects. *The British Journal of Cancer*. 1986; 7: 265-7.
29. Davis T., Landauer M., Mog S., Barshishat-Kupper M., Zins S., Amare M. Timing of captopril administration determines radiation protection or radiation sensitization in a murine model of total body irradiation. *Experimental Hematology*. 2010; 38(4): 270-81. DOI: 10.1016/j.exphem.2011.02.006.
30. Kma L., Gao F., Fish B., Moulder J., Jacobs E., Medhora M. Angiotensin converting enzyme inhibitors mitigate collagen synthesis induced by a single dose of radiation to the whole thorax. *Journal of Radiation Research*. 2012; 53(1):10-7.
31. Medhora M., Gao F., Jacobs E., Moulder J. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology*. 2012; 17(1): 66-71. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02092.x.
32. Ward W., Kim Y., Molteni A., Solliday N. Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction in rats: modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1988; 15(1): 135-40.
33. Ward W., Molteni A., Ts'ao C., Hinz J. The effect of captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. *The British Journal of Radiology*. 1990; 63(749): 349-54. DOI: 10.1259/0007-1285-63-749-349.
34. Cohen E., Fish B., Moulder J. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. *Journal of Radiation Research*. 1992; 132(3): 346-50.
35. Cohen E., Irving A., Drobyski W., Klein J., Passweg J., Talamo J. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008; 70(5): 1546-51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.041.
36. Charrier S., Michaud A., Badaoui S., Giroux S., Ezan E., Sainteny F. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme induces radioprotection by preserving murine hematopoietic short-term reconstituting cells. *Blood*. 2004; 104(4): 978-85. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3828.
37. Hu P., Li B., Zhang W., Li Y., Li G., Jiang X. AcSDKP regulates cell proliferation through the PI3KCA/Akt signaling pathway. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): e79321. DOI: 10.1371/journal.pone.0079321.
38. Chisi J., Briscoe C., Ezan E., Genet R., Riches A., Wdziczak-Bakala J. Captopril inhibits in vitro and in vivo the proliferation of primitive haematopoietic cells induced into cell cycle by cytotoxic drug administration or irradiation but has no effect on myeloid leukaemia cell proliferation. *British Journal of Haematology*. 2000; 109(3): 563-70.
39. Day R., Davis T., Barshishat-Kupper M., McCart E., Tipton A., Landauer M. Enhanced hematopoietic protection from radiation by the combination of genistein and captopril. *International Journal of Pharmacology*. 2013; 15(2): 348-56. DOI: 10.1016/j.in-timp.2012.12.029.
40. Moon C., Krawczyk M., Paik D., Coleman T., Brines M., Juhászova M. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 316: 999-1005. DOI: 10.1124/jpet.105.094854.
41. Um M., Gross A., Lodish H. A "Classical" homodimeric erythropoietin receptor is essential for the antiapoptotic effects of erythropoietin on differentiated neuroblastoma SH-SY5Y and pheochromocytoma PC-12 cells. *Cellular Signalling*. 2007; 19: 634-45. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.08.014.
42. Assaraf M., Diaz Z., Liberman A., Miller W., Jr., Arvanitakis Z., Li Y. Brain erythropoietin receptor expression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2007; 66: 389-98. DOI: 10.1097/nen.0b013e3180517b28.
43. Palazzuoli A., Silverberg D., Iovine F., Capobianco S., Giannotti G., Calabro A. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *American Heart Journal*. 2006; 152:1096-15. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.08.005.
44. Anagnostou A., Lee E., Kessimian N., Levinson R., Steiner M. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990; 87: 5978-82.
45. Catlin D., Breidbach A., Elliott S., Glaspy J. Comparison of the isoelectric focusing patterns of darbepoetin alfa, recombinant human erythropoietin, and endogenous erythropoietin from human urine. *Clinical Chemistry*. 2002; 48: 2057-9.
46. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(2): 67-90.
47. Denisiuk T.A. Pharmacotherapeutic strategies for endothelial dysfunction correction with use of statines in syndrome of systemic inflammatory response. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(4): 35-77. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-35-77.
48. Brunner S., Winogradow J., Huber B., Zaruba M.M., Fischer R., David R. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. *FASEB Journal*. 2009; 23: 351-61. DOI: 10.1096/fj.08-109462.
49. Lin J., Chen Y., Chiang H., Ma M. Hypoxic preconditioning protects rat hearts against ischaemia-reperfusion injury: role of erythropoietin on progenitor cell mobilization. *The Journal of Physiology*. 2008; 586: 5757-69. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.160887.
50. Ribeiro M., Silva A., Rodrigues J., Naia L., Rego A. Oxidizing effects of exogenous stressors in Huntington's disease knock-in striatal cells-protective effect of cystamine and creatine. *Toxicological Sciences*. 2013; 136: 487-499. DOI 10.1093/toxsci/kft199.
51. Borrell-Pages M., Canals J., Cordeliers F., Parker J., Pine-

da J., Grange G. Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSP1b and transglutaminase. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1410-1424. DOI 10.1172/JCI27607.

52. Aleman M., Holle L., Stember K., Devette C., Monroe D., Wolberg A. Cystamine preparations exhibit anticoagulant activity. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0124448. DOI 10.1371/journal.pone.0124448.

53. Lee F., Sun C., Sung P., Chen K., Chua S., Sheu J., Chung S., Chai H., Chen Y., Huang T., Huang C., Li Y., Luo C., Yip H. Daily melatonin protects the endothelial lineage and functional integrity against the aging process, oxidative stress, and toxic environment and restores blood flow in critical limb ischemia area in mice. *Journal of Pineal Research*. 2018; 127: 201-1440. DOI 10.1111/jpi.12489.

54. Carrillo-Vico A, Lardone P. J, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero J. Melatonin: buffering the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14: 8638-8683. DOI 10.3390/ijms14048638.

55. Baker J., Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018; 10: 1440-1681. DOI

10.1111/1440-1681.12942.

56. Leach J., Van Tuyle G., Lin P., Schmidt-Ullrich R., Mikkelsen R. Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Research*. 2001; 61(10): 3894-3901.

57. Mihandoost E., Shirazi A. Can melatonin help us in radiation oncology treatments? *Biomed Res Int*. 2014; 578137. DOI 10.1155/2014/578137.

58. Khan S., Adhikari J., Rizvi M., Chaudhury N. Radioprotective potential of melatonin against Co γ -ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice. *Journal of Biomedical Science*. 2015; 22: 1-15. DOI 10.1186/s12929-015-0156-9.

59. Ma Z., Yang Y., Fan C., Han J., Wang D., Di S. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(29): 46768-46784. DOI 10.18632/oncotarget.8776.

60. Chakrabarti S., Morton J.S., Davidge S.T. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol*. 2014; 30(7): 705-12. DOI 10.1016/j.cjca.2013.08.006.

Поступила / Received 20.06.2018
Принята в печать / Accepted 12.08.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Сароян Карен Ванушович; тел.: +7 (910) 325-84-96; e-mail: saroyan_1981@mail.ru;
Россия, Курск, 305021, ул. Школьная, д. 48А, кв. 88.

Corresponding author: Karen V. Saroyan; tel.: +7 (910) 325-84-96; e-mail: saroyan_1981@mail.ru;
48A-88, Shkol'naya str., Kursk, Russia, 305021.