

УДК 613.648:616.1:616-085:616-006-055.2:616. 941

Д. А. Бази́ка, О. О. Литви́ненко✉, В. О. Дем'янов

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

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Незважаючи на сучасні дослідження в розвитку медикаментозної цитостатичної таргетної терапії в лікуванні раку молочної залози, променева терапія (ПТ) є важливим компонентом у лікуванні даної патології в післяопераційному періоді. При цьому важливою проблемою є розвиток патологічних змін серця у віддаленому періоді, вони погіршують якість життя і підвищують ризик серцевої смерті через 10 і більше років після ПТ. Проблема ураження серця внаслідок проведення ПТ отримує нове значення у зв'язку з існуючим збільшенням в сучасному світі кількості онкологічних пацієнтів, які потребують дії опромінення. ПТ злоякісних пухлин молочної залози та органів грудної порожнини викликає ураження всіх структур серця, включаючи коронарні артерії, клапани, провідну систему, перикард. Частота ураження серця зростає пропорційно часу, що пройшов після ПТ. Розповсюдженість клінічно значущих радіаційно індукованих захворювань серця за даними деяких авторів через 5–10 років після ПТ становить 10–30 %, а частота безсимптомних уражень 88 %. Тривалість латентного періоду може досягати 15–20 років. В роботі надано аналіз багаторічних досліджень наявності патологічних змін, які виявляють в тканинах серця у хворих на рак молочної залози як наслідок проведення променевої терапії.

Ключові слова: рак молочної залози, променева терапія, ад'ювантна променева терапія, променеві ушкодження серця.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 60–83. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-60-83

D. A. Bazyka, O. O. Lytvynenko✉, V. O. Demianov

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

RADIATION-INDUCED DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AFTER RADIATION THERAPY IN WOMEN WITH BREAST CANCER

Despite current research in the development of drug-based cytostatic and targeted therapies in the treatment of breast cancer, radiation therapy (RT) is an important component in the treatment of this pathology in the postoperative period. At the same time, an important problem is the development of pathological changes in the heart in the long-term period, which worsen the quality of life and increase the risk of cardiac death 10 or more years after RT. The problem of heart damage due to RT is gaining new significance due to the existing increase in the number of cancer patients requiring radiation exposure in the modern world. RT of malignant tumors of the breast and organs of the chest cavity causes damage to all structures of the heart, including the coronary arteries, valves, conducting system, pericardium. The frequency of heart damage increases in proportion to the time that has passed after RT. According to some authors, the prevalence of clinically significant radiation-induced heart diseases 5–10 years after RT is 10–30 %, and the frequency of asymptomatic lesions is 88 %. The duration of the latent period can reach 15–20 years. The work has an analysis of long-term studies of the presence of pathological changes that are found in the heart tissues of patients with breast cancer, as a result of radiation therapy.

Key words: breast cancer, radiation therapy, adjuvant radiation therapy, radiation damage to the heart.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:60-83. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-60-83

✉ Литви́ненко Олександр Олександрович, e-mail: litvinenko_san@ukr.net

✉ Olexander O. Litvinenko, e-mail: litvinenko_san@ukr.net

Впродовж багатьох років і в теперішній час рак молочної залози (РМЗ) є одним з найбільших розповсюджених і соціально значущих онкологічних захворювань у жінок в світі [1–4]. Впровадження та вдосконалення сучасних інструментальних методів діагностики в практичну медицину дозволяє виявити дану патологію на відносно ранніх стадіях захворювання. За даними оперативної інформації національного канцер-реєстру України, питома вага хворих на РМЗ I–II стадії серед пацієнтів з числа із вперше виявленим у житті діагнозом в 2018 р. становила 74,2 % [5]. Незважаючи на сучасні досягнення медикаментозної терапії, вдосконалення хірургічних методів, променева терапія залишається важливим компонентом мультидисциплінарного підходу в лікуванні даної патології і у багатьох пацієнтів є невід’ємним компонентом лікування РМЗ в післяопераційний період, як після органозберігаючих оперативних втручань, так і після радикальних мастектомій [6–12]. Але при цьому важливою проблемою постає віддалена післяпроменева патологія серця, яка погіршує якість життя і підвищує ризик серцевої смертності через 10 і більше років після ПТ. Близькість розташування серця, поряд з необхідністю підведення високих вогнищевих доз до значних об’ємів тканин, як при органозберігаючому лікуванні ранніх форм захворювання, так і у випадках місцево поширених пухлин робить проблему післяпроменевого ушкодження серця у хворих на РМЗ надзвичайно актуальною [13–18]. Проблема ураження серця внаслідок застосування ПТ отримала нове значення в зв’язку з існуючим збільшенням в сучасному світі кількості онкологічних пацієнтів, які піддаються дії опромінення. Частота розвитку променевих уражень серцево-судинної системи досить висока і за різними даними може досягати 54 % [14, 19–21].

Довгий час вважалось, що серце належить до найбільш радіорезистентних органів. Однак клінічні спостереження за пацієнтами, котрі отримували дистанційну променеву терапію з приводу злоякісних пухлин органів середостіння, раку легень, раку молочної залози, лімфогранулематозу, виявили, що серце здатне піддаватись значним променевим ураженням [13, 22–25].

Визначити частоту ураження серця, пов’язану саме з ПТ, дуже складно з цілого ряду причин. Більшість досліджень в цій галузі є одноцентровими і часто ретроспективними. Групи пацієнтів складно уніфікувати за серцево-судинними факторами ризику (ФР) і обсягом кардіогенного обстеження, супутньою кардіотоксичною, хіміо- і таргетною терапією,

For many years and today, breast cancer (BC) has been one of the most common and socially significant women’s oncological disorders in the world [1–4]. The introduction and improvement of modern instrumental diagnostic methods in practical medicine allow identifying this pathology at a relatively early stage of the disease. According to the operational information of the National Cancer Register of Ukraine, the specific weight of patients with stages I–II of breast cancer among patients first diagnosed in life in 2018 was 74.2 % [5]. Despite modern achievements of drug therapy, improvement of surgical methods, radiation therapy remains an important component of a multidisciplinary approach in the treatment of this pathology and for many patients is an integral component of breast cancer treatment in the postoperative period, both after breast-conserving operations and after radical mastectomies [6–12]. However at the same time, an important problem is delayed post-radiation pathology of the heart, which worsens the quality of life and increases the risk of cardiac mortality 10 or more years after radiation therapy (RT). The close location of the heart, along with the need to deliver high focal doses to significant volumes of tissues, both in the organ-preserving treatment of early forms of the disease and in cases of locally advanced tumors, makes the problem of post-radiation heart damage in patients with BC extremely relevant [13–18]. The problem of heart damage due to the use of RT has gained new meaning due to the existing increase in the number of cancer patients, who are exposed to radiation in the modern world. The frequency of radiation lesions to the cardiovascular system is quite high and according to various sources can reach 54 % [14, 19–21].

For a long time, it was believed that the heart is one of the most radioresistant organs. However, clinical observations of patients, who were received distant radiation therapy for malignant tumors of the mediastinum, lung cancer, breast cancer, and lymphogranulomatosis revealed that the heart can undergo the significant radiation damage [13, 22–25].

It is very difficult to determine the frequency of heart damage associated with RT for a number of reasons. Most research in this area is single-center and often retrospective. It is difficult to unify patient groups based on cardiovascular risk factors (FR) and the volume of cardiogenic examination, concomitant cardiotoxic, chemo- and targeted

методичними особливостями проведення ПТ в різних клініках. Виявлення та облік радіаційно-індукованих захворювань серця (РІЗС) утруднюють великий інтервал часу між ПТ і появою кардіальних симптомів, відсутність повної медичної документації, відомостей про стан серця до ПТ. Гіподіагностика РІЗС може бути пов'язана ще й з тим фактом, що ні пацієнти, ні лікарі терапевтичного фаху дуже часто не пов'язують кардіальну патологію з проведеним багатьма роками тому лікуванням пухлини. Низькі показники ускладнень після ПТ зумовлені недостатнім диспансерним наглядом і недостатньою обізнаністю лікарів загальної лікувальної мережі щодо ускладнень, котрі виникають в онкологічних хворих після спеціальних методів лікування. Виходячи з недостатності знань та поінформованості лікарів первинної ланки, особливо в сільській місцевості, всі смертельні випадки онкологічних хворих часто розглядаються, як результат прогресування захворювання. Поряд з цим серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найчастішою причиною смерті серед неонкологічних причин у пацієнтів, котрим проводилася ПТ органів грудної клітки [17, 26–28]. Позитивний ефект післяопераційного опромінення нівелюється додатковою смертністю, пов'язаною з післяпроменевими кардіальними ушкодженнями, котрі можуть збільшуватись у ще більшому ступені при використанні опромінення та поліхіміотерапії [29–31]. Дослідження, виконані G. Gagliardi і співавт. [32], показали, що ризик смерті від серцево-судинних захворювань після променевої терапії РМЗ коливається від 2,1 % до 12 %. Е. В. Хмелевський і співавт. [33] вказують, що післяпроменеві зміни серцево-судинної системи є причиною додаткової кардіогенної смертності 5 % вилікованих від раку жінок. Деякі автори відмічають пропорційне щорічне зниження на 13 % смертності від РМЗ і збільшення останньої на 25 % від серцево-судинних ускладнень після ПТ, починаючи з дворічного терміну спостереження [34]. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень з вивченням історій хвороб понад 23 тис. жінок, хворих на РМЗ, виявив значний відсоток смертності внаслідок променевих ушкоджень серця в загальній структурі смертності серед таких пацієток [35]. S. Draby і співавт. [36] на основі вивчення реєстру онкозахворювань SEER виявили, що серед 4130 жінок, які померли через 10 років після ПТ, 894 (22 %) померли від серцево-судинних захворювань.

Цікаві дані отримали Е. Е. R. Harris та співавт. [37], які проаналізували медичні записи стосовно 961 пацієтки, що проходили ПТ з приводу РМЗ. Через

therapy, and methodological features of RT in different clinics. Detection and accounting of radiation-induced heart diseases (RIHD) is complicated by the long time interval between RT and the appearance of cardiac symptoms, the lack of complete medical documentation, information about the condition of the heart before RT. Hypodiagnosis of RIHD may also be related to the fact that neither patients nor doctors of the therapeutic specialty very often associate cardiac pathology with the treatment of the tumor, which was carried out many years ago. Low rates of complications after RT are due to insufficient dispensary supervision and insufficient awareness of doctors of the general medical network regarding complications that occur in cancer patients after special treatment methods. Based on the lack of knowledge and awareness of primary care physicians, especially in rural areas, all deaths of cancer patients are often considered as a result of disease progression. Along with this, cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of death among non-oncological causes in patients undergoing RT of the thoracic cavity [17, 26–28]. The positive effect of postoperative radiation is offset by additional mortality associated with post-radiation cardiac injuries, which can increase even more with the use of radiation and polychemotherapy [29–31]. Research performed by G. Gagliardi et al. [32] has shown, that the risk of death from cardiovascular diseases after breast radiation therapy range from 2.1 % to 12 %. E.V. Khmelevsky et al. indicate that post-radiation changes in the cardiovascular system cause additional cardiogenic mortality in 5 % of women cured of cancer [33]. Some authors note a proportional annual decrease of 13 % of BC mortality and a 25 % increase in cardiovascular complications after RT, starting with 2 years of follow-up [34]. A meta-analysis of randomized clinical trials, which examined the medical histories of more than twenty-three thousand women with breast cancer, revealed a significant percentage of mortality due to radiation damage to the heart in the overall mortality structure among these patients [35]. S. Draby et al. [36] based on a study of the SEER cancer registry, found that from 4,130 women who died 10 years after RT, 894 (22 %) died from cardiovascular diseases.

Interesting data was obtained by a number of authors who analyzed the medical records of 961 patients who underwent RT for breast cancer. 10 years

10 років після ПТ ризик смерті відносно будь-якого серцевого захворювання був майже однаковий для пацієнток з лівобічною (1,9 %) і правобічною (1,5 %) локалізацією онкологічного процесу. Але через 20 років ризик серцевої смерті у групі пацієнток з раком лівої молочної залози був більший, ніж при раку правої молочної залози (6,4 % проти 3,6 %).

Технічне вдосконалення радіотерапевтичної апаратури розвиток клінічної дозиметрії розроблення передпроменевої топографії з використанням комп'ютерної техніки є основою підвищення ефективності ПТ при лікуванні пухлин грудної клітки. Наявність в передпроменевої топографії рентгеносимулятора, комп'ютерного томографа, можливість використання магнітно-резонансного і позитрон-емісійного томографа дозволяють досить точно визначити межі мішені, що підлягають опроміненню. Незважаючи на це, значний об'єм серця зазнає опромінення [38–41]. Натепер відомо, що ПТ злоякісних пухлин МЗ і органів грудної клітки викликає ураження всіх структур серця, включаючи коронарні артерії, клапани, провідну систему, а також перикард [38, 42–46].

Для відображення комплексу клінічно значущих уражень тканин серця, які виникають в результаті опромінення цієї зони, в 60-х роках минулого століття з'явився термін «радіаційно-індукована хвороба серця» [14, 16, 47–49]. В клінічній практиці також використовується термін «променева кардіопатія», вважається, що він є менш вдалим і застосовується тому, що ураження перикарда в розумінні кардіопатії традиційно не включається [14, 50].

Діагностика радіоіндукованих захворювань серця (РІЗС) представляє значні складнощі, обумовлені наявністю значного періоду часу між причиною і наслідками та відсутністю стандартизованості на міжнародному рівні. Поряд із зазначеним РІЗС є однією з найважливіших проблем сучасної медицини, оскільки призводять до погіршення якості життя та збільшують ризик серцевої смертності [16, 36, 51].

Частота ураження серця зростає пропорційно часу, що пройшов після ПТ. Сумарна розповсюдженість клінічно значущих РІЗС через 5–10 років після ПТ становить 10–30 %, а частота безсимптомних уражень – 88 % [52]. Тривалість латентного періоду може досягати 15–20 і більше років [26]. Проблема РІЗС найбільш клінічно значуща для хворих з лімфомою Ходжкіна та ранніми стадіями РМЗ. Ці пацієнти відрізняються значною тривалістю життя і відносним молодим віком, тому в них велика

after RT, the risk of death for any heart disease was almost the same for patients with left-sided (1.9 %) and right-sided (1.5 %) localization of the oncology process. But after 20 years, the risk of cardiac death in the group of patients with left breast cancer was higher than in the group of patients with right breast cancer (6.4 % vs. 3.6 %) [37].

Technical improvement of radiotherapy equipment, development of clinical dosimetry, development of pre-radiation topometry with using computer technology is the basis for improving the effectiveness of RT in the treatment of chest tumors. The presence of an X-ray simulator, a CT scanner in pre-radiation topometry and the possibility of using a magnetic resonance and positron emission tomographs allows accurately determining the boundaries of the target to be irradiated. Despite this, a significant volume of the heart is exposed to radiation [38–41]. Currently, it is known that RT of malignant tumors of the mammary gland and thoracic cavity organs causes damage to all heart structures, including the coronary arteries, valves, conducting system, and pericardium [38, 42–46].

The term «radiation-induced heart disease» appeared in the 60s of the last century to explain the complex of clinically significant lesions of heart tissues that occur as a result of radiation exposure of this zone, [14, 16, 47–49]. In clinical practice, the term «radiation cardiopathy» is also used, it is considered less successful and is used because pericardial damage is traditionally not included in the understanding of cardiopathy [14, 50].

The diagnosis of radiation-induced heart disease (RIHD) presents significant difficulties due to the presence of a significant period of time between cause and effect and the lack of standardization at the international level. Along with this, RIHD is one of the most important problems of modern medicine, because they lead to a deterioration of the quality of life and increase the risk of cardiac mortality [16, 36, 51].

The frequency of heart damage increases in proportion to the time that has passed after RT. The total prevalence of clinically significant RIHD 5–10 years after RT is 10–30 %, and the frequency of asymptomatic lesions is 88 % [52]. The duration of the latent period can reach 15–20 years or more [26]. The problem of RIHD is most clinically significant for patients with Hodgkin's lymphoma and early-stage breast cancer. These patients are characterized by a significant life

вірогідність дожити до клінічно виражених кардіальних ускладнень, симптоми яких з'являються через 10–15 і більше років після ПТ [53, 44]. Розглядаючи строки виникнення післяпроменевих ускладнень серця зустрічаємося з різними даними, одні автори зазначають, що радіаційні ураження структур серця проявляються в період від 8–13 місяців до 13 років [54]. Інші вказують на строки 9–20 років після ПТ [55, 56], та навіть до 29 років [57].

За даними багатьох авторів негативна дія іонізуючої радіації практично на всі тканини серця відбувається через мікро- і макросудинні ураження [57–59]. Зміни функції капілярів підтверджуються експериментальними даними різних дослідників [60–62]. Відомо, що кількість капілярів на одиницю об'єму міокарда вища, ніж в корі головного мозку, співвідношення між кількістю волокон м'язів і капілярів становить 1 : 1 [14]. Іонізуюче випромінювання пошкоджує ендотелій, що супроводжується значною реакцією [57, 63]. При дії радіації збільшується проникність ендотеліального шару, відбувається пошкодження мембран ендотеліоцитів і некроз з можливим розвитком тромбозів капілярів. У більш віддаленому періоді розвивається депопуляція клітин на тлі поступового виснаження проліферації пошкоджених ендотеліоцитів, з розвитком ішемії міокарда та інтерстиціального фіброзу [64, 65]. Головна роль ендотелію, як самостійного серцево-судинного органу, пов'язана із забезпеченнями дилатації судинного русла, що відповідає потребі периферичних м'язів і внутрішніх органів, в тому числі й серця. При тривалій дії ушкоджувальних факторів відбувається поступове виснаження і збочення компенсаторної дилатуючої властивості ендотелію. Дисфункція ендотелію є обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз, гіпертонічну, ішемічну хвороби серця, хронічну серцеву недостатність [14, 66].

Оскільки дисфункція ендотеліальних клітин (ЕК), як головного структурно-функціонального компоненту судин є обумовлюючим фактором в розвитку ССЗ, особлива увага приділяється дослідженню молекулярних механізмів, що лежать в основі ефектів старіння ЕК судин людини, спричиненого опроміненням [67, 68]. Дослідження етіології ССЗ після хронічної дії малих доз ІВ показало, що потужність дози опромінення 2,4 мГр/г, здатна спричинити передчасне старіння ЕК пупкової вени людини, про що свідчить втрата по-

expectancy and relatively young age, and therefore they are more likely to live to clinically pronounced cardiac complications, the symptoms of which appear 10–15 years or more after RT [44, 53]. Considering the timing of post-radiation complications of the heart, we meet with different data, some authors note that radiation damage to the heart structures manifests itself in the period from 8–13 months to 13 years [54]. Others indicate terms of 9–20 years after RT [55, 56] and even to 29 years [57].

According to many authors, the negative effect of ionizing radiation on almost all heart tissues occurs through micro – and macrovascular lesions [57–59]. Changes in capillary function are detected according to experimental data from various researchers [60–62]. It is known that the number of capillaries per unit volume of the myocardium is higher than in the cerebral cortex, the ratio between the number of muscle fibers and capillaries is 1 : 1 [14]. Ionizing radiation damages the endothelium, which is accompanied by a significant reaction [57, 63]. When radiation is acting, the penetration of the endothelial layer increases, endothelial cell membranes are damaged, and necrosis occurs with the possible development of capillary thrombosis. In a more distant period, cell depopulation develops against the background of gradual depletion of the proliferation of damaged endotheliocytes, with the development of myocardial ischemia and interstitial fibrosis [64, 65]. The main role of the endothelium, as an independent cardiovascular organ, is associated with ensuring dilation of the vascular bed, which meets the needs of peripheral muscles and internal organs, including the heart. With the long-term action of damaged factors, the compensatory dilating property of the endothelium is gradually depleted and perverted. Endothelial dysfunction is a mandatory component of the pathogenesis of almost all cardiovascular diseases, including atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure [14, 66].

Since dysfunction of endothelial cell (EC), as the main structural and functional component of blood vessels, is a determining factor in the development of CVD, special attention is paid to the study of the molecular mechanisms underlying the effects of aging of human vascular EC caused by radiation [67,68]. The study of the etiology of CVD after chronic exposure to low doses of IR showed that the radiation dose rate of 2.4 mGy/h can cause premature aging of the EC of the human umbilical vein, as evidenced by the loss of the growth potential of EC and

тенціалу росту ЕК і наявних в них асоційованих з процесом старіння маркерів β -галактозидази (SA- β -gal), білка p21 та інактивованого PI3K/Akt/mTOR сигнального шляху. Проте доза 1,4 мГр/г не викликала інгібування росту ЕК. Оскільки вікові захворювання, в тому числі ССЗ, пов'язують з прискореним старінням ЕК, то ці дослідження сприяють розумінню підвищеного ризику ССЗ в популяціях, які зазнають хронічного опромінення в низьких дозах [69, 70]. Наведені дані доповнюють дослідження, проведені на 10-тижневих мишах, які отримували рентгенівське опромінення на ділянку серця в дозах 8 Гр та 16 Гр. Тварин виводили з експерименту через 16 тижнів після опромінення. З тканини серця виділяли ЕК мікросудин, піддавали їх лізису і для кількісного визначення помічали білки ізотопом. Дані протеоміки були підтверджені за допомогою інструментів біоінформатики, цільової транскриптоміки, імуноблотингу та імуногістохімії. Радіаційно-індукована дисфункція ЕК характеризувалась порушенням енергетичного обміну та розпадом інсулін/IGF-PI3K-Akt сигнального шляху. Зазначені фактори також викликають передчасне старіння ЕК, збільшення окислювального стресу, зниження проникності судин і запалення, що є причиною довгострокової судинної дисфункції [71].

Пошкодження мітохондрій, в яких продукується значна частка енергії, потрібної для синтезу білка в кардіоміоциті, супроводжується порушенням окислення вуглеводів, білків та жирів і поєднанням цього процесу з синтезом АТФ. Для функціонального стану серця рівень енергетичного обміну має особливе значення, бо в серцевому м'язі інтенсивність обміну в 10–15 разів вища від середньої величини обміну в тканинах інших органів. У здоровому серці окиснення всіх субстратів відбувається переважно найбільш енергетично вигідним аеробним шляхом і лише в окремих випадках має місце анаеробне вироблення енергії, котре дуже часто зустрічається в умовах патології. Процес біосинтезу також знаходиться в прямій залежності від енергопродукуючих систем. Значна частина енергії для синтезу білка в клітинах продукується в мітохондріях. Білки цитоплазми скелетного і серцевого м'язів виконують ферментативну функцію, забезпечуючи метаболічні й пластичні процеси в здорових і уражених тканинах. Пошкодження серця, обумовлене гіпоксією, супроводжується порушеннями фізико-хімічних властивостей і зміною рівня обміну білків. Таким чином, при розвитку кардіотоксичності, мітохондрії є

the markers of β -galactosidase (SA- β -gal) associated with the aging process, the p21 protein and the inactivated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. But a dose of 1.4 mGy/h did not cause inhibition of EC growth. Since age-related diseases, including CVD, are associated with accelerated EC aging, these studies contribute to understanding the increased risk of CVD in populations, which are exposed to low-dose chronic radiation [69, 70]. These data complement studies, which were conducted on 10-week-old mice that received X-rays on the heart at doses of 8 Gy and 16 Gy. The animals were slaughtered 16 weeks after exposure. Microvessel ECs were isolated from heart tissue, lysis was performed, and proteins were labeled with an isotope for quantitative determination. Proteomics data were confirmed using bioinformatics, targeted transcriptomics, immunoblotting, and immunohistochemistry tools. Radiation-induced EC dysfunction was characterized by impaired energy metabolism and destruction of the insulin/IGF-PI3K/Akt signaling pathway. These factors also cause premature aging of the EC, increased oxidative stress, decreased vascular permeability, and inflammation, which is the cause of long-term vascular dysfunction [71].

Damage of mitochondria, which produce a significant proportion of the energy, that is needed for protein synthesis in a cardiomyocyte, is accompanied by a violation of the oxidation of carbohydrates, proteins and fats and a combination of this process with ATP synthesis. For the functional state of the heart, the level of energy metabolism is of particular importance, since in the heart muscle the intensity of metabolism is 10–15 times higher than the average value of metabolism in the tissues of other organs. In a healthy heart, the oxidation of all substrates occurs mainly in the most energetically advantageous aerobic way, and only in some cases anaerobic energy production take place, which is very common in conditions of pathology. The process of biosynthesis is also directly dependent on energy-producing systems. Most of the energy for protein synthesis in cells is produced in the mitochondria. Cytoplasmic proteins of skeletal and cardiac muscles perform an enzymatic function, providing metabolic and plastic processes in healthy and affected tissues. Damage to the heart, which is caused by hypoxia, is accompanied by violations of physical and chemical properties and changes in the level of protein metabolism. Thus, in the develop-

найбільш ураженими структурами міокардіальних клітин [14, 66, 72].

Реакція еукаріотичних клітин на дію ІВ призводить до продукції активних форм кисню (АФК) і активних форм азоту (АФА) впродовж декількох хвилин після опромінення. Індуковане збільшення продукції АФК/АФА залежить в першу чергу від дисфункції транспорту електронів у мітохондріях і спостерігається в декількох типах клітин, в тому числі в кардіоміоцитах. Були вивчені різні зміни в серцевій тканині після загального гамма-опромінення в дозі 3 Гр. Комплексний аналіз лізатів білків тканин серця через 5 і 24 години після дії іонізуючого випромінювання (ІВ) показав індукованість таких біологічних реакцій, як запалення, антиоксидантний захист та реорганізація структурних білків, при цьому білки мітохондрій були найбільш чутливими до опромінення. Білки, котрі беруть участь в процесах початкового ушкодження, мають кілька функціональних категорій, пов'язаних з кардіотоксичністю, що свідчить про наявність процесів, котрі призводять до зростання розвитку ССЗ після дії ІВ [73].

Оскільки функція серця безпосередньо залежить від енергії, котра отримується від реакцій окислювального метаболізму, вона легко порушується дисфункцією мітохондрій, оскільки останні відіграють центральну роль в обміні речовин і виробленні енергії в клітині [74]. Мітохондрії складають приблизно 40 % від загального клітинного об'єму кардіоміоцитів [75], при цьому близько 90 % енергії в кардіоміоцитах (КМ) постачається мітохондріями [76]. В численних біохімічних і функціональних дослідженнях показано, що порушення окислювального метаболізму в КМ було безпосередньо пов'язане з розвитком ССЗ [66, 77, 78]. Втрата контролю над скороченням і окислювальними процесами в мітохондріях призводить до порушення метаболічного гомеостазу і збільшення вироблення АФК, таких як перекиси, супероксиди та гідроксильні радикали. Надлишок АФК здатен нанести шкоду багатьом компонентам клітин в міокарді, включаючи ліпіди. Окислювальний стрес, також вносить вагомий вклад в судинні захворювання і дисфункцію ЕК та потенційно може призвести до подальшого ушкодження серцево-судинної системи [79]. Навпаки, більш низькі концентрації АФК стимулюють клітинні сигнальні шляхи, експресію генів, що модулюють судинну функцію і відіграють важливу роль в кардіопротекції [80].

Дослідження з вивчення статусу мітохондрій серця після опромінення проведені на мишах віком 8 тижнів, які були піддані локальному рентгенівському

ment of cardiotoxicity, mitochondria are the most affected structures of myocardial cells [14, 66, 72].

The reaction of eukaryotic cells to the action of IR leads to the production of reactive oxygen species (ROS) and active forms of nitrogen (AFA) within a few minutes after irradiation. The induced increase in ROS/AFA production depends primarily on the dysfunction of electron transport in mitochondria and is observed in several cell types, including cardiomyocytes. Various changes in heart tissue after total gamma radiation at a dose of 3 Gy were studied. Comprehensive analysis of heart tissue lysates 5 h and 24 h after IR exposure showed inducibility of biological responses such as inflammation, antioxidant protection and structural protein reorganization, with mitochondrial proteins being the most sensitive to radiation. Proteins involved in the processes of initial damage have several functional categories that are associated with cardiotoxicity, which indicates the presence of processes that lead to an increase in the development of CVD after the action of IR [73].

Since the function of the heart directly depends on the energy obtained as a result of oxidative metabolism reactions, it is easily disrupted by mitochondrial (MT) dysfunction, since the latter play a central role in metabolism and energy production in the cell [74]. Mitochondria account for approximately 40 % of the total cell volume of cardiomyocytes [75], with about 90 % of the cell energy in cardiomyocytes (CM) coming from MT [76]. Numerous biochemical and functional studies have shown that impaired oxidative metabolism in CM is directly related to the development of CVD [66, 77, 78]. Loss of control over contraction and oxidative processes in MT leads to impaired metabolic homeostasis and increased production of ROS, such as peroxides, superoxides, and hydroxyl radicals. Excess of ROS can harm many cell components in cardiomyocytes, including lipids. Oxidative stress also contributes significantly to vascular diseases and EC dysfunction and can potentially lead to further damage to the cardiovascular system [79]. In contrast, lower concentrations of ROS stimulate cellular signaling pathways, the expression of genes that modulate vascular function and play an important role in cardioprotection [80].

Studies on the status of heart MT after irradiation were conducted on mice aged 8 weeks, who were subjected to local X-ray irradiation of the

опроміненню серця в дозі 0,2 Гр та 2 Гр, при цьому вважали, що доза, еквівалентна 2 Гр, часто використовується як однократна доза в ПТ. Для виявлення перших постійних патологічних змін у відповідь на дію ІВ, через 4 і 40 тижнів після опромінення, мітохондрії серця були виділені та протестовані на наявність протеомічних і функціональних змін. Було протестовано 25 внутрішньоклітинних білків. Показано порушення трьох основних біологічних категорій обміну речовин в серці: окислювального фосфорилування, обміну пірувату і змін структури цитоскелету. В результаті дії ІВ в дозі 2 Гр функціональні порушення в мітохондріях знайшли відображення в деактивації Комплексу I на 32 %, Комплексу III на 11 % дихального ланцюга переносу електронів, в зниженні сукцинат-залежного дихання на 13 %, у підвищенні рівня АФК і в реакціях окислення білків. У клітинах серцевого м'яза відбувалась активація структурних білків – актину, міозину-6, десміну та віментину. Оскільки внутрішньоклітинні волокна, утворені віментином та десміном, беруть участь в структурній організації, передачі сигналів, позиціонуванні органел, у підтримці морфології організації та функції мітохондрій, підвищення активності структурних білків після опромінення може пояснюватися підсиленням асоціації між цитоскелетом і мітохондріями. Через 40 тижнів дихальна пропускна здатність серцевих мітохондрій була значно знижена. Дослідники вважають, що ці процеси можуть бути першою стадією в етіології ССЗ, спричинених опроміненням. Після дії ІВ в дозі 0,2 Гр відмічені порушення тільки обміну пірувату та структурних білків [67, 81, 82].

Мітохондрії взаємодіють з різними органелами в клітині, ця взаємодія важлива для мітохондріального і клітинного гомеостазу. Дисфункціональні мітохондрії можуть генерувати широкий спектр ретроградних відповідей, тобто внутрішньоклітинних сигналів, які передаються з мітохондрій в ядро, що призводить до змін в експресії ядерних генів для метаболічних змін [83]. Мітохондріальна ретроградна передача сигналів зберігається як відповідь на порушення енергетичного обміну, так і на протеотоксичний стрес. У свою чергу дисфункціональні мітохондрії виробляють аналогічні сигнали стресу (тобто SOS), які розповсюджуються в інші компоненти клітин і впливають на системні регуляторні процеси [83, 84].

Важлива роль в патогенезі дії ПТ на серце належить катехоламінам. Відомо, що під впливом катехоламінів, калій виходить із клітин в екстрацелю-

heart at a dose of 0.2 Gy and 2 Gy, while it was believed that a dose equivalent to 2 Gy is often used as a single dose in RT. To detect the first permanent pathological changes in response to IR exposure, 4 and 40 weeks after irradiation, cardiac mitochondria were isolated and tested for proteomic and functional changes. 25 intracellular proteins were tested. Violations of three main biological categories of metabolism in the heart are shown: oxidative phosphorylation, pyruvate metabolism, and changes in the structure of the cytoskeleton. As a result of the action of IR at a dose of 2 Gy, functional disorders in MT were reflected in the deactivation of complex I by 32 %, Complex III by 11 % of the respiratory electron transfer chain, in a decrease in succinate-dependent respiration by 13 %, in an increase in ROS levels and in the protein oxidation reaction. Activation of structural proteins in heart muscle cells, actin, myosin-6, desmin, and vimentin, occurred. Since intracellular fibers formed by vimentin and desmin are involved in structural organization, signaling, organelle positioning, and maintaining the morphology of mitochondrial organization and function, the increase in the activity of structural proteins after irradiation can be explained by an increase in the association between the cytoskeleton and mitochondria. After 40 weeks, the respiratory capacity of cardiac mitochondria was significantly reduced. Researchers believe that these processes may be the first stage in the etiology of CVD that is caused by radiation exposure. After the action of IR at a dose of 0.2 Gy, violations of only the metabolism of pyruvate and structural proteins were noted [67, 81, 82].

Mitochondria interact with various organelles in the cell, and this interaction is important for mitochondrial and cellular homeostasis. Dysfunctional mitochondria can generate a wide range of retrograde responses, i.e. intracellular signals transmitted from mitochondria to the nucleus, which leads to changes in the expression of nuclear genes for metabolic changes [83]. Mitochondrial retrograde signaling persists as a response to impaired energy metabolism and proteotoxic stress. In turn, dysfunctional mitochondria produce similar stress signals (i.e. SOS) that spread to other cell components and affect systemic regulatory processes [83, 84].

Catecholamines play an important role in the pathogenesis of the effect of RT on the heart. It is known that under the influence of catecholamines, potassium

лярний простір, крім того катехоламіни впливають на концентрацію натрію і магнію в сироватці крові. Таким чином порушення функції симпатoadrenalової системи призводить до змін електролітного балансу і відіграє важливу роль у розвитку порушень ритму серця. Катехоламіни збільшують споживання серцем кисню, стимулюючи окислювальні процеси в міокарді. У фізіологічних умовах це супроводжується збільшенням швидкості коронарного кровотоку. При стимулюванні симпатoadrenalової системи і збільшенні концентрації катехоламінів у крові, споживання кисню міокардом значно зростає і якщо воно не компенсується збільшенням коронарного кровообігу, це призводить до гіпоксії. Гіпоксія супроводжується порушенням фізико-хімічних властивостей білків цитоплазми міокарда, які виконують ферментативну функцію і забезпечують метаболічні та пластичні процеси в серцевому м'язі. Формуються порушення мікромолекулярної структури білків, які скорочують міокард, що є однією з причин розвитку функціональних порушень серця не тільки в гострому періоді після пошкодження, але і в послідуєчій стадії відновлення [66, 72, 85].

Променеві ускладнення, що виникають в ССС в результаті дії ІВ поділяються на два види – це променеві реакції і променеві ушкодження. Принциповим є питання стосовно визначення, що є променевими реакціями і променевими ушкодженнями серцево-судинної системи. Різні радіологічні школи ставляться до цього питання по-різному і не завжди поділяють ці поняття. Променеві реакції ССС належать до ранніх змін і являють собою патологічний процес, що виникає безпосередньо в процесі проведення променевої терапії або в найближчий період після її закінчення і який проходить через 2–3 тижні самостійно, або під впливом спеціального лікування. До променевих ушкоджень ССС відносять патологічні зміни, котрі виникають у віддалений період після ПТ і характеризуються незворотніми морфологічними або функціональними порушеннями [14, 66, 85, 86].

Ранні зміни (променеві реакції) з боку ССС можна порівняти з тотальною запальною реакцією структур серця і розвитком перикардиту, міокардиту, ендокардиту, реакцією судин. Зміни, які виникають, проявляються у вигляді порушення ритму, провідності, зниження фракції викиду і посилення ішемії та дистрофії міокарда [87–91]. Натепер щодо опосередкованого мікросудинного та макросудинного пошкодження міоцитів існує думка, згідно з якою вважають, що ПТ викликає гострий

leaves the cells into the extracellular space, in addition, catecholamines affect the concentration of sodium and magnesium in the blood serum. Thus, a violation of the function of the sympathoadrenal system leads to changes in the electrolyte balance and plays an important role in the development of cardiac arrhythmias. Catecholamines increase the heart's oxygen consumption by stimulating oxidative processes in the myocardium. Under physiological conditions, this is accompanied by an increase in the rate of coronary blood flow. When the sympathoadrenal system is stimulated and catecholamine concentrations in the blood are increased, myocardial oxygen consumption increases significantly, and if it is not compensated by an increase in coronary circulation, this leads to hypoxia. Hypoxia is accompanied by a violation of the physico-chemical properties of myocardial cytoplasmic proteins that perform an enzymatic function and provide metabolic and plastic processes in the heart muscle. Disorders of the micromolecular structure of proteins, that contract the myocardium, are formed, which is one of the reasons for the development of functional disorders of the heart not only in the acute period after damage, but also in the subsequent stage of recovery [66, 72, 85].

Radiation complications that occur in the CVS as a result of IR exposure are divided into two types: radiation reactions and radiation damage. The fundamental question is to determine what radiation reactions and radiation damage to the cardiovascular system are. Different radiological schools treat this issue differently and do not always share these concepts. Radiation reactions of the CVS refer to early changes and are a pathological process that occurs directly during radiation therapy or in the immediate period after its end and which passes in 2–3 weeks independently, or under the influence of special treatment. Radiation injuries of the CVS include pathological changes that occur in the long-term period after RT and are characterized by irreversible morphological or functional disorders [14, 66, 85, 86].

Early changes (radiation reactions) on the part of the cardiovascular system can be compared with a total inflammatory reaction of the heart structures and the development of pericarditis, myocarditis, endocarditis, and vascular reaction. The resulting changes are manifested in the form of rhythm disturbances, conduction disturbances, a decrease in the ejection fraction, and increased myocardial ischemia and dystrophy [87–91]. Currently, there is an opinion about indirect microvascular and macrovascular damage to myocytes. It is

запальний стан в капілярах, який призводить до проліферації та утворення тромбів і обструкції просвіту капілярів міокарду [92, 93].

На ранніх етапах перебіг значної кількості кардіальних змін відбувається приховано і діагностуються вони тільки за допомогою інструментальних методів дослідження. Після закінчення у хворих на РМЗ променевої терапії, що включає опромінення грудної стінки, регіонарних лімфатичних вузлів, лівої парастеральної ділянки у сумарній вогнищевій дозі (СВД) 40–50 Гр було виявлено зниження скорочувальної здатності міокарда у 15 % випадків, безсимптомний ексудативний перикардит у 12 %, а також достовірне збільшення частоти зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу. Після опромінення ділянки серця при добовому моніторингу ритму було встановлено, що у пацієток значно збільшується, як загальна кількість поодиноких екстрасистол – з декількох десятків до декількох сотень за добу, так і ранніх екстрасистол – з поодиноких епізодів до декількох десятків за добу. Епізоди групових екстрасистол та асистолії, котрі були відсутні до ПТ, після її проведення були виявлені у 54 % хворих. Це свідчить про виникнення електричної нестабільності опроміненого міокарда і ризику виникнення аритмій високих градацій [14, 66, 91].

При вивченні ступеня зміни систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка в процесі ПТ залежно від дози опромінення було встановлено, що по мірі зростання променевого навантаження показники систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ) знижуються. Так, кінцево-діастолічний об'єм ЛШ при досягненні СВД – 60 Гр зменшується порівняно зі значеннями до ПТ на 20 %. Кінцево-систолічний об'єм ЛШ поступово збільшується до 60 Гр і зростає на 14 % від початкового значення. В результаті відбувається поступове зменшення ударного об'єму (УО) ЛШ. УО при досягненні СВД 20 Гр знижується на 16 % від початкового рівня, при 40 Гр – на 24 %, а при 60 Гр – на 31 %. Фракція викиду при 20 Гр знижується на 9 %, при 40 Гр – на 12 %, а при СВД 60 Гр – на 23 %. Зміни зазначених показників свідчать про зниження систолічної функції ЛШ. Співвідношення швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) при 20 Гр знижується на 4 %, при 40 Гр – на 15 %, а при 60 Гр – на 18 % від початкового значення, яке було до ПТ [94].

До пізніх променевих ушкоджень ССС відносять прогресування атеросклерозу, хронічний перикардит, ішемічну хворобу серця, дефекти клапанів, порушення ритму та провідності, артеріальну

вважають, що РТ викликає гострий запальний стан в капілярах, який призводить до проліферації та утворення тромбів і обструкції просвіту капілярів міокарда [92, 93].

В ранніх етапах перебіг значної кількості кардіальних змін відбувається приховано і діагностуються вони тільки за допомогою інструментальних методів дослідження. Після закінчення у хворих на РМЗ променевої терапії, що включає опромінення грудної стінки, регіонарних лімфатичних вузлів, лівої парастеральної ділянки у сумарній вогнищевій дозі (СВД) 40–50 Гр було виявлено зниження скорочувальної здатності міокарда у 15 % випадків, безсимптомний ексудативний перикардит у 12 %, а також достовірне збільшення частоти зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу. Після опромінення ділянки серця при добовому моніторингу ритму було встановлено, що у пацієток значно збільшується, як загальна кількість поодиноких екстрасистол – з декількох десятків до декількох сотень за добу, так і ранніх екстрасистол – з поодиноких епізодів до декількох десятків за добу. Епізоди групових екстрасистол та асистолії, котрі були відсутні до ПТ, після її проведення були виявлені у 54 % хворих. Це свідчить про виникнення електричної нестабільності опроміненого міокарда і ризику виникнення аритмій високих градацій [14, 66, 91].

При вивченні ступеня зміни систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка в процесі ПТ залежно від дози опромінення було встановлено, що по мірі зростання променевого навантаження показники систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ) знижуються. Так, кінцево-діастолічний об'єм ЛШ при досягненні СВД – 60 Гр зменшується порівняно зі значеннями до ПТ на 20 %. Кінцево-систолічний об'єм ЛШ поступово збільшується до 60 Гр і зростає на 14 % від початкового значення. В результаті відбувається поступове зменшення ударного об'єму (УО) ЛШ. УО при досягненні СВД 20 Гр знижується на 16 % від початкового рівня, при 40 Гр – на 24 %, а при 60 Гр – на 31 %. Фракція викиду при 20 Гр знижується на 9 %, при 40 Гр – на 12 %, а при СВД 60 Гр – на 23 %. Зміни зазначених показників свідчать про зниження систолічної функції ЛШ. Співвідношення швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) при 20 Гр знижується на 4 %, при 40 Гр – на 15 %, а при 60 Гр – на 18 % від початкового значення, яке було до ПТ [94].

До пізніх променевих ушкоджень ССС відносять прогресування атеросклерозу, хронічний перикардит, ішемічну хворобу серця, дефекти клапанів, порушення ритму та провідності, артеріальну

гіпертензію, переважно малого кола кровообігу і в подальшому – прогресування хронічної серцевої неспроможності. Зміни, які розвиваються в структурах серця, призводять до погіршення якості життя і збільшення кількості померлих від інфаркту міокарда, порушень ритму, що загрожують життю, і випадків раптової смерті [94–98].

Післяпроменеві міокардити зустрічаються у 18–31 % випадків після ПТ та виникають через збільшення проникності дрібних судин, що призводить до порушення мікроциркуляції в міокарді та полегшує проникнення до клітин як інфекційних агентів, так і антитіл [66, 91, 99–101].

При діагностиці променевих уражень міокарду виникають клінічні труднощі, оскільки немає специфічної симптоматики і вони проявляються в різних формах, здебільшого у вигляді порушень процесів реполяризації, провідності або міокардіопатій. Поява негативної динаміки з боку ССС в процесі проведення променевого лікування може бути початковою ознакою променевої реакції серця. Час появи первинних ознак реакції серця і судин на опромінення різний, але зазвичай у хворих вони з'являються при наблизенні до СВД опромінення до 30 Гр. При сумарній дозі більше 40 Гр зниження скоротливої функції має більш виразний і стабільний характер [54, 102, 103].

При променевій терапії злоякісних пухлин грудної клітки були виявлені електрокардіографічні зміни – у 42 % пацієнтів знайдені патологічні зміни зубця Т у лівих грудних відведеннях. Патологічні зміни зубця Т найчастіше спостерігаються в період від 60-го до 150-го дня після закінчення ПТ. Більш ніж у 30 % випадків вони розвивались вже під час ПТ. Найраніший період становив 18–19 днів при дозі опромінення 28–30 Гр. Ранній фізіологічний ефект – подовження QT у 88 %. Приблизно через 1 міс. цей ефект стає стабільним, але через 6–12 міс. може знову проявлятися в результаті фіброзу серця [102–104].

Радіаційний перикардит є однією з основних проблем ПТ раку молочної залози, коли великі об'єми серця (в т. ч. перикард) зазнають опромінення в дозі більше 40 Гр. Ураження перикарда може проявлятися, як гострим симптомним екссудативним перикардитом, так і безсимптомною трансудацією в порожнину перикарда. Гострий перикардит спостерігається у 10–15 % хворих [105–108]. У хворих з радіоіндукованим перикардитом інтервал від ПТ до розвитку симптомів різний і знаходиться в межах 2–145 місяців, може виникати че-

the small circle of blood circulation and further progression of chronic cardiac failure. Changes that develop in the structures of the heart lead to a deterioration in the quality of life and an increase in the number of deaths from myocardial infarction, life-threatening rhythm disorders, and sudden death [30, 94–98].

Post-radiation myocarditis occurs in 18–31 % of cases after RT, which occur due to increased permeability of small vessels. This leads to a violation of microcirculation in the myocardium, which facilitates the penetration of both infectious agents and antibodies to cells [66, 91, 99–101].

When diagnosing radiation lesions of the myocardium, clinical difficulties arise, since it does not have specific symptoms and they manifest themselves in various forms, mainly in the form of violations of repolarization, conduction or myocardopathies. The appearance of negative dynamics from cardiovascular system during radiation treatment may be the initial sign of a radiation reaction of the heart. The time of appearance of primary signs of the reaction of the heart and blood vessels to radiation varies, but usually in patients they appear when TFD of radiation approaches to 30 Gy. With a total dose of more than 40 Gy, the decrease in contractile function is more pronounced and stable [102, 103].

During radiation therapy of malignant chest tumors, electrocardiographic changes were detected: 42 % of patients had pathological changes in the T wave in the left chest leads. Pathological changes in the T wave are most often observed in the period from the 60th to the 150th day after the end of RT. In more than 30 % of cases, they developed already during RT. The earliest period was 18–19 days with a radiation dose of 28–30 Gy. Early physiological effect – prolongation of QT in 88 %. After about 1 month. this effect becomes stable, but after 6–12 months. It may reappear as a result of cardiac fibrosis [102–104].

Radiation pericarditis is one of the main problems of RT of breast cancer, when large volumes of the heart (including the pericardium) are exposed to radiation at a dose of more than 40 Gy. Pericardial damage can be manifested by both acute symptomatic exudative pericarditis and asymptomatic transudation into the pericardial cavity. Acute pericarditis is observed in 10–15 % of patients [105–108]. In patients with radio-induced pericarditis, the interval from RT to the development of symptoms varies and is in the range of 2–145 months, it can occur after a

рез декілька тижнів, але в основному — в період 6–12 місяців [109–101].

У більшості випадків захворювання розпочинається, як ексудативний перикардит, але при прогресуванні захворювання можливий розвиток хронічного адгезивного перикардиту і констриктивної форми [109]. У пацієнтів може з'явитись лихоманка, тахікардія, біль в грудній клітці, шум тертя перикарда та електрокардіографічні зміни (увігнуті підвищення сегментів ST, зниження амплітуди QRS). При появі випоту в порожнині перикарда на рентгенограмі грудної клітки можна виявити кардіомегалію. Випіт може бути серозним або геморагічним, з наступним утворенням фібринових спайок [49, 110]. Пізній хронічний перикардит виникає у 4–20 % пацієнтів в продовж 10 років після опромінення. Відмічено, що хронічний перикардит частіше зустрічається в осіб, у яких був випіт в порожнину перикарда під час гострої фази [49].

Опромінення призводить до зниження еластичності міокарда, внаслідок виникаючої патології капілярів, ішемії міокарда, з послідуєчим утворенням вогнищового або дифузного інтерстиціального фіброзу без реакції запалення. Зазначені зміни призводять до порушення систолічної та діастолічної функцій. Втрата міокарда викликає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпатoadrenalової систем, що сприяє прогресуванню ремоделювання ЛШ та призводить до розвитку клініки тяжкої серцевої недостатності. Встановлено, що рестриктивна кардіоміопатія виникає після опромінення у високих дозах, тоді як дилатативна кардіоміопатія є наслідком загальної дії хіміотерапії антрациклінами і ПТ [107, 110–112].

Ураження клапанів є досить частим пізнім ускладненням ПТ, яке проявляється за даними різних авторів у 6–31 % пацієнтів, у яких було проведено опромінення середостіння [42, 101, 113–115]. В середньому ризик ураження клапанів серця після ПТ у 34 рази перевищує ризик розвитку ураження клапанів в загальній популяції і в ряді випадків поєднується з ураженням коронарних артерій [116–118]. Показано, що патологічні зміни переважно виникають у мітральному і аортальному клапанах [57, 101, 118, 119]. Характерними є фіброз і кальцифікація кореня аорти, стулок аортального клапана, фіброзного кільця, базальних і середніх відділів стулок мітрального клапана, що дає можливість відрізнити післяпроменеві вади мітрального клапана від ревматичних [26]. Клапанні ураження внаслідок опромінення можуть варіюватись від незначного безсимптомного до тяжкого ураження у вигляді стенозу чи недостатності з порушеннями ге-

few weeks, but mostly we are talking about a period of 6–12 months [109–101].

In most cases, the disease begins as exudative pericarditis, but with the progression of the disease, chronic adhesive pericarditis and a constrictive form may develop [109]. Patients may experience fever, tachycardia, chest pain, pericardial friction rub, and electrocardiographic changes (concave ST segment elevations, decreased QRS amplitude). If an effusion appears in the pericardial cavity, a chest X-ray can detect cardiomegaly. The effusion can be serous or hemorrhagic, followed by the formation of fibrin adhesions [49, 110]. Late chronic pericarditis occurs in 4–20 % of patients within 10 years after radiation exposure. It has been noted that chronic pericarditis is more common in individuals who have had an effusion into the pericardial cavity during the acute phase [49].

Radiation exposure leads to a decrease in the elasticity of the myocardium, due to the resulting capillary pathology, myocardial ischemia, followed by the formation of focal or diffuse interstitial fibrosis without an inflammatory reaction. These changes lead to impaired systolic and diastolic function. Myocardial loss causes activation of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems, which contributes to the progression of LV remodeling and leads to the development of symptoms of severe cardiac failure. It is established that restrictive cardiomyopathy occurs after high-dose radiation, while dilated cardiomyopathy is a consequence of the overall effect of anthracycline chemotherapy and RT [107, 110–112].

Valve damage is a fairly common late complication of RT, which manifests itself according to various authors in 6–31 % of patients who have been exposed to mediastinal irradiation [42, 101, 113–115]. On average, the risk of heart valve damage after RT is 34 times higher than the risk of valve damage in the general population, in some cases it is combined with coronary artery damage [116–118]. It has been shown that mainly pathological changes occur in the mitral and aortic valves [57, 101, 118, 119]. Fibrosis and calcification of the aortic root, aortic valve leaves, fibrous ring, basal and middle parts of the mitral valve leaves are characteristic, which makes it possible to distinguish post-radiational mitral valve defects from rheumatic ones [26]. Valvular lesions due to radiation exposure can range from minor asymptomatic to severe lesions in the form

модинаміки. Безсимптомний перебіг спостерігається у 70 % пацієнтів і триває близько 11,5 року. Явні клінічні симптоми клапанної дисфункції виникають через 16,5 року, тобто прогресування у симптомний період триває близько 5 років [26, 42, 112].

Результатом проведення ПТ досить часто є порушення у провідній системі, серед яких зустрічається блокади ніжок пучка Гіса (частіше правої в зв'язку з фронтальним положенням правого шлуночка і більшою експозицією іонізуючого випромінювання саме на правий шлуночок), шлуночкова екстрасистоля, атреовентрикулярні блокади, синдром слабкості синусового вузла, подовження QTc, суправентрикулярні тахікардії і рідше – шлуночкові тахікардії. Під дією радіотерапії, можливий розвиток дисфункції автономної нервової системи, що проявляється тахікардією, втратою циркадності серцевого ритму [101, 112, 120]. При вивченні ранніх післяпроменеви порушень ритму серця встановлено, що після завершення ПТ збільшується кількість поодиноких екстрасистол (ЕС) на добу, як надшлуночкових (більш ніж у 5 разів), так і шлуночкових (у 18–20 разів). Збільшення останніх є більш значним, що свідчить про перевагу негативної дії ІВ на міокард шлуночків. ПТ індукує у 52 % хворих на РМЗ з лівобічною локалізацією появу групових ЕС, більша частина яких представлена парними шлуночковими ЕС [121, 122].

У розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) після ПТ, стенози коронарних артерій можуть бути обумовлені, крім формування атероматозних бляшок, проліферацією інтими та її пошкодженням, проліферацією фібробластів, відкладенням колагену і формуванням обструктивного ураження коронарної артерії. При гістологічному дослідженні матеріалу коронарних артерій показано, що формування бляшки у пацієнтів, котрі перенесли ПТ, схоже з таким, як при розвитку спонтанного атеросклерозу, але в структурі бляшки фіброзні компоненти переважають порівняно з ліпідними [123]. При опроміненні лівої молочної залози найбільш часто відбувається ураження передньої низхідної гілки і стовбура лівої коронарної артерії [124–127]. Ризик розвитку ІХС, індукованої радіотерапією, підвищується у пацієнтів, що мають традиційні фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Висока вірогідність розвитку безбольових форм ІХС, яка превалює над формами з класичними симптомами ІХС [128, 129]. Це може бути обумовлено нейротоксичністю ПТ, яка призводить до зниження больового порогу. Раптова серцева смерть у опромінених

of stenosis or insufficiency with hemodynamic disorders. Obvious clinical symptoms of valvular dysfunction occur after 16.5 years, i. e. progression during the symptom period lasts about 5 years [26, 42, 112].

The result of RT is quite often a violation in the conducting system, among which there are blockades of the bundle branch legs (more often the right one due to the frontal position of the right ventricle and greater exposure to ionizing radiation, namely on the right ventricle), ventricular extrasystole, atrioventricular blockades, sinus node weakness syndrome, QTc prolongation, supraventricular tachycardia and less often interventricular tachycardia. Under the influence of radiotherapy, it is possible to develop dysfunction of the autonomic nervous system, manifested by tachycardia, loss of circadianity of the heart rhythm [101, 112, 120]. When studying early post-radiation cardiac arrhythmias, it was found that after the completion of RT, the number of single extrasystoles (ES) per day increases, both supraventricular (more than 5 times) and ventricular (18–20 times). The increase of the last ones is more significant, which indicates a preference for the negative effect of IR on the ventricular myocardium. RT induces the appearance of group of ES in 52 % of breast cancer patients with left-sided localization, most of which are represented by paired ventricular ES [121, 122].

In the development of coronary heart disease (CHD) after RT, coronary artery stenosis can be caused, in addition to the formation of atheromatous plaques, the proliferation of intima and its damage, fibroblast proliferation, collagen deposition and the formation of obstructive coronary artery damage. Histological examination of the coronary artery material showed that plaque formation in patients who have undergone RT is similar to that in the development of spontaneous atherosclerosis, but in the plaque structure, fibrous components predominate in comparison with lipid components [123]. When the left breast is irradiated, the anterior descending branch and trunk of the left coronary artery are most often affected [124–127]. The risk of development of CHD caused by radiotherapy increases in patients with traditional risk factors for cardiovascular diseases. There is a high probability of developing pain-free forms of CHD, which prevails over forms with classic CHD symptoms [128, 129]. This may be due to the neurotoxicity of RT, which leads to a decrease in the pain threshold. Sudden cardiac death in irradiated patients is associated with

хворих пов'язана з дифузною гіперплазією інтими усіх коронарних артерій або значним стенозом стовбура лівої коронарної артерії [123, 130, 131].

ПТ пов'язана з розвитком нефатальних наслідків (інфаркт міокарда, хронічна ішемія міокарда), котрі призводять до зниження якості життя, економічних затрат на лікування і в подальшому – підвищеного ризику смертності. Так, аналіз захворюваності показав, що серед пацієнок з лівобічною локалізацією РМЗ, порівняно з правобічною, суттєво частіше зустрічались ІХС (25 % проти 10 %) та нефатальний інфаркт міокарда (15 % проти 5 %). Як свідчать спостереження, низька доза опромінення не гарантує надійного захисту від післяпроменевої серцевої патології [132]. В одному зі шведських досліджень, в якому брали участь 90 000 пацієнок, ризик смерті від РМЗ був однаковий у жінок зі злоякісними новоутвореннями правої і лівої МЗ. Проте смертність від ССЗ була вищою у жінок з лівобічними пухлинами. В перші 10 років після встановлення діагнозу половина жінок, які брали участь у дослідженні, помирали від ССЗ, зокрема від ІХС. Через 10 років спостерігали збільшення смертності від серцево-судинної патології після опромінення з приводу лівобічної локалізації пухлини до 60 % і правобічної пухлини до 20 % . Інші дослідження також підтвердили такі результати [36, 49, 133].

ВИСНОВКИ

Післяопераційна ПТ є невід'ємною частиною комплексного підходу до лікування РМЗ. Вона дає можливість зменшити частоту місцевих рецидивів і покращити показники загальної виживаності. Але радіаційно-індуковані захворювання серця у пацієнок котрі були виліковані від РМЗ включають широкий спектр кардіологічної патології, серед якого описані захворювання коронарних артерій, дисфункція міокарда, захворювання перикарда, кардіопатія, порушення функції клапанів, порушення ритму серця тощо. Опромінення є незалежним фактором кардіоваскулярного ризику у пацієнок з онкологічними захворюваннями МЗ і з часом цей ризик може збільшуватись, особливо у випадках приєднання супутньої патології. Пацієнти повинні бути попереджені стосовно можливого впливу ПТ на ССС і при появі симптомів інформувати лікуючого лікаря. Різноманіття клінічних проявів кардіотоксичності, часто має довгий період прихованого перебігу, а прогресуючий характер захворювання потребує необхідності раннього і тривалого динамічного спостереження за пацієнтами, котрі отримали ПТ. Після-

diffuse intima hyperplasia of all coronary arteries or significant stenosis of the left coronary artery trunk [123, 130, 131].

RT is associated with the development of non-fatal consequences (myocardial infarction, chronic myocardial ischemia), which lead to a decrease in the quality of life, economic costs for treatment and an increased risk of further mortality. Thus, the analysis of morbidity showed that among patients with left-sided localization of breast cancer, compared with right-sided, CHD (25 % vs. 10 %) and non-fatal myocardial infarction (15 % vs. 5 %) were significantly more common. As evidenced the observation that a low radiation dose does not guarantee reliable protection against post-radiation cardiac pathology [37, 132]. In one Swedish study involving 90,000 patients, the risk of death from breast cancer was the same in women with malignancies of the right and left breast. However CVD mortality was higher in women with left-sided tumors. In the first 10 years after diagnosis, half of the women who participated in the study died from CVD, especially CHD. After 10 years, there was an increase in mortality from cardiovascular pathology after radiation exposure for left-sided tumor localization up to 60 % and right-sided tumor up to 20 %. Other studies have also confirmed these results [36, 49, 133].

CONCLUSIONS

Postoperative RT is an integral part of a complex approach to breast cancer treatment. It makes it possible to reduce the frequency of local relapses and improve overall survival rates. However radiation-induced heart diseases in patients who have been cured of breast cancer include a wide range of cardiological pathologies. Among which diseases of the coronary arteries diseases, myocardial dysfunction, pericardial diseases, cardiopathy, valve dysfunction, heart rhythm disorders, etc. are described. Radiation exposure is an independent factor of cardiovascular development in patients with breast cancer, and this risk may increase over time, especially in cases of concomitant pathology. Patients should be warned about the possible effects of RT on CVS and inform their attending physician if symptoms occur. The variety of clinical manifestations of cardiotoxicity, which often has a long period of latent course and a progressive nature of the disease, requires the need for early and long-term dynamic monitoring of patients who have received RT. Post-radiation damage to

променеві ушкодження нормальних тканин можуть протікати не менш тяжко, ніж основне захворювання. Усім пацієнтам, які перенесли ПТ з приводу РМЗ показано пожиттєве спостереження, яке повинно включати періодичне обстеження на наявність серцевої патології. Дане обстеження потрібно проводити не пізніше 5 років після опромінення, навіть у випадках відсутності радіаційного ураження серця пацієнтів повинен спостерігати кардіолог для надання своєчасної допомоги.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Рагимзаде С. Э. Рак молочной железы: эпидемиология, факторы риска, патогенез, диагностика, прогноз. *Міжнародний медичний журнал*. 2017. № 2. С. 60–64
2. Рябчиков Д. А., Дудина И. А., Воротников И. Х. Возможности применения генетических и сывороточных онкомаркеров при ранней диагностики рака молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018. Т. 17, № 1. С. 14–22.
3. Москвичева Л. И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2018. Т. 5, № 3. С. 67–76.
4. Клиническое значение простатического специфического антигена у больных раком молочной железы / Н. С. Сергеева, Т. А. Кармакова, И. И. Алентов и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 16, № 6. С. 28–37.
5. Рак в Україні 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2019. № 20. С. 1–102.
6. Афонин Г. В., Рабулин Ю. А., Гулидов И. А. Ускоренные режимы адьювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2017. Т. 4, № 3. С. 66–74.
7. Белохвостова А. С., Рагулин Ю. А. Отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения больных местно-распространенным HER-2-позитивным раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2017. Т. 7, № 2. С. 14–18.
8. Лисин В. А. Оценка эффективности фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований по критерию ранних лучевых реакций. *Сибирский онкологический журнал*. 2018. Т. 17, № 2. С. 27–33.
9. Лучевая терапия и реконструкция молочной железы / В. И. Апанасевич, И. С. Гуляя, Н. О. Никифорова и др. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020. № 4. С. 10–14.
10. Анализ безопасности проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного гипофракционирования больным раком молочной железы I-III A стадии / Г. В. Афонин, И. А. Гулидов, Ю. А. Рагулин и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 18, № 2. С. 25–33.
11. Chapman C. H., Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: a review of the evidence. *Oncology*. 2015. Vol. 29, no. 9. P. 657–666.

normal tissues can be no less severe than the underlying disease. All patients who have undergone RT for breast cancer are indicated for lifelong follow-up, which should include periodic examination for the presence of cardiac pathology. This examination should be carried out no later than 5 years after radiation exposure, even in cases where there is no radiation damage to the heart, patients should be monitored by a cardiologist to provide timely assistance.

REFERENCES

1. Ragimzadeh SE. [Breast cancer: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis, prognosis]. *International Medical Journal*. 2017;(2):60-64. Russian.
2. Ryabchikov DA, Dudina IA, Vorotnikov IKh. [Possibilities of using genetic and serum cancer markers in early diagnosis of breast cancer]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2018;17(1):14-22. Russian.
3. Moskvicheva LI. [High-intensity focused ultrasound ablation of malignant neoplasms of the mammary gland]. *Research and Practice in Medicine*. 2018;5(3):67-76. Russian.
4. Sergeeva NS, Karmakova TA, Alentov II, et al. [Clinical significance of prostate-specific antigen in patients with breast cancer]. *Siberian Oncological Journal*. 2020;16(6):28-37. Russian.
5. Fedorenko ZP, Mykhailovich Yul, Gulak LO, et al. Cancer in Ukraine 2017-2018. Morbidity, mortality, and performance indicators of the cancer service. *Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine*. 2019;20:1-102.
6. Afonin GV, Rabulin YuA, Gulidov IA. [Accelerated regimens of adjuvant radiation therapy in the treatment of breast cancer]. *Research and Practice in Medicine*. 2017;4(3):66-74. Russian.
7. Belokhvostova AS, Ragulin YuA. [Long-term results of combined and complex treatment of patients with locally spread HER-2-positive breast cancer]. *Malignant tumors*. 2017;7(2):14-18. Russian.
8. Lysin VA. [Assessment of the effectiveness of dose fractionation in radiation therapy of malignant neoplasms based on the criterion of early radiation reactions]. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(2):27-33. Russian.
9. Apanasevich VI, Gulyan IS, Nikiforova NO, et al. [Radiation therapy and breast reconstruction]. *Pacific Medical Journal*. 2020;(4):10-14. Russian.
10. Afonin GV, Gulidov IA, Ragulin YuA, et al. [Analysis of the safety of postoperative radiation therapy in the mode of accelerated hypofractionation of patients with stage I-IIIa breast cancer]. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;18(2):25-33. Russian.
11. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: A review of the evidence. *Oncology*. 2015;29(9):657-666.
12. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacemi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer*

12. Radiotherapy of breast cancer / C. Henneguin, I. Barillot, D. Azria et al. *Cancer Radiother.* 2016. Vol. 20. P. 139–146. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.025.
13. Лобанова Л. Н. Дистанционная лучевая терапия рака молочной железы и её влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. *Вестник ОГУ.* 2005. № 12. С. 123–127.
14. Саргоманова Н. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы в процессе и после окончания лучевой терапии рака молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2005. Вып. 5. С. 1–11.
15. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Маммология : национальное руководство. М. : GEOTAR-Медиа, 2009. 328 с.
16. Ванюков Д. А. Радиационно-индуцированная болезнь сердца. *Российский семейный врач.* 2010. Т. 14, № 4. С. 33–37.
17. Магомедов О. М. Кардиоваскулярные осложнения при лечении рака молочной железы. *Российский кардиологический журнал.* 2010. № 1. С. 73–76
18. Лучевая нагрузка на ипсилатеральное легкое при проведении лучевой терапии у больных РМЖ на фоне активного управления дыханием / Л. И. Корытова, Е. А. Маслюкова, А. В. Бондаренко, О. В. Коротков. *Лучевая диагностика и терапия.* 2017. № 3. С. 75–78.
19. Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. Проявление кардиотоксичности у пациентов после лучевой терапии. *Уральский медицинский журнал.* 2017. № 9. С. 98–103.
20. Енисеева Е. С. Радиационное поражение сердца у больных с лимфомой Ходжкина. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017. № 4. С. 199–208.
21. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk / F. A. van Nimwegen, M. Schaapveld, C. P. Janus et al. *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175, no. 6. P. 1007–1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
22. Рак молочной железы / В. П. Демидов, Л. Д. Островцев, М. А. Волкова и др. В кн. : Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями : руководство для врачей / под ред. В. И. Чиссова. М. : Медицина, 1989. С. 207-234.
23. Довгалюк А. З. Рак молочной железы этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации : пособие для врачей. Санкт-Петербург : НТФФ «Полисан», 2001. 203 с.
24. Deutch M., Parsons J., Mittal B. Radiation therapy of local regional recurrent breast carcinoma. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol. 12. P. 2061–2067.
25. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management / K. Halverson, C. Peree, R. Kuske et al. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. Vol. 12. P. 851–857.
26. Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований / М. Г. Полтавская, Е. И. Емелина, Ю. В. Авдеева и др. *Кардиология.* 2019. Т. 59. С. 56–68.
27. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma / B. M. P. Aleman, A. W. van der Belt-Dusebout, M. L. De Bruin et al. *Blood.* 2007. Vol. 109, no. 5. P. 1878–1886.
28. Radiotherapy. 2016;20:139-146. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.025.
29. Lobanova LN. [Remote radiation therapy for breast cancer and its impact on the state of the cardiovascular system]. *Vestnik OSU.* 2005;(12):123-127. Russian.
30. Sargomanova NN. [Condition of the cardiovascular system during and after radiation therapy for breast cancer]. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology.* 2005;(5):1-11. Russian.
31. Kharchenko VP, Rozhkova NI. [Mammology: national guideline]. M.: GEOTAR-media publ.; 2009. 328 p. Russian.
32. Vanyukov DA. [Radiation-induced heart disease]. *Russian Family Doctor.* 2010;14(4)33-37. Russian.
33. Magomedov OM. [Cardiovascular complications in the treatment of breast cancer]. *Russian Cardiological Journal.* 2010;(1):73-76. Russian.
34. Korytova LI, Maslyukova EA, Bondarenko AV, Korytov OV. [Radiation exposure on the ipsilateral lung during radiation therapy in patients with breast cancer on the background of active breath management]. *Radiation Diagnostics and Therapy.* 2017;(3):75-78. Russian.
35. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. [Manifestation of cardiotoxicity in patients after radiation therapy]. *Ural Medical Journal.* 2017;(9):98-103. Russian.
36. Eniseeva ES. [Radiation damage to the heart in patients with Hodgkin's lymphoma]. *Trans-Baikal Medical Bulletin.* 2017;(4):199-208. Russian.
37. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):1007-1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
38. Demidov VP, Ostrovtshev LD, Volkova MA, et al. [Breast cancer]. In: Chissova VI, editor. [Combined and complex treatment of patients with malignant tumors]. M.: Medicine; 1989. p. 207-234. Russian.
39. Dovgalyuk AZ. [Breast cancer etiology, clinic, diagnosis, treatment, issues of medical and social expertise and rehabilitation]. St Petersburg: NTFF Polysan; 2001. 203 p. Russian.
40. Deutch M, Parsons J, Mittal B. Radiation therapy of local regional recurrent breast carcinoma. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:2061–2067.
41. Halverson K, Peree C, Kuske R, et.al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;12:851–857.
42. Poltavskaya MG, Emelina EI, Avdeeva YuV, et al. [Damage to the heart valves due to radiation therapy of malignant neoplasms]. *Cardiology* 2019;59:56-68. Russian.
43. Aleman BMP, van der Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109(5):1878-1886.

28. Cardiac complications of thoracic irradiation / C. Jaworski, J. A. Mariani, G. Wheeler, D. M. Kaye. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61. P. 2319–2328.
29. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / В. И. Иваницкая, В. А. Кисличенко, И. Г. Геринштейн и др. Киев : Здоровье, 1989. 181 с.
30. Корытников В. И., Эттингер Т. С., Проскурина Т. В. Изменения сердца, обусловленные отдаленными последствиями лучевой терапии. *Клиническая медицина*. 1999, №11. С. 52–55.
31. Понкратова Ю. А., Хмелевский Е. В., Добровольская Н. Ю. Целесообразность снижения дозы постмастэктомической лучевой терапии при комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы. *Вестник Рос. научн. центра рентгенрадиологии*. 2011. № 11. С. 1–12.
32. Gagliardi G., Lax I., Gabor G. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiotherapy and oncology*. 1998. Vol. 46, no. 1. P. 63–71. doi: 10.1016/s0167-8140(97)00167-9.
33. Факторы риска постлучевых повреждений у больных раком молочной железы / Е. В. Хмелевский, М. Н. Добренский, Г. П. Сергоманова и др. *Вестн. Российского научного центра рентгенрадиологии*. 2005. № 5. С. 1–10.
34. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy / J. Cuzick, H. Stewart, L. Rutqvist et al. *J. Clin. Oncol*. 1994. Vol. 12. P. 447–453.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials / M. Clarke, R. Collins, S. Darby et al. *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 2087–2106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
36. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women / S. Darby, P. McGale, R. Petro et al. *Br. Med. J*. 2003. Vol. 326. P. 256–257.
37. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment / E. E. R. Harris, C. Correa, H. W.-T. Wei-Ting et al. *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 25. P. 4100–4106.
38. Козлова Е. М., Паршин В. С., Тарасова Г. П. Оценка функционального состояния сердца в процессе лучевой терапии рака легкого. *Радиация и риск*. 2008. Т. 17, № 2. С. 63–68.
39. Воробьев Н. А. Возможности лучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста. *Практическая онкология*. 2015. Т. 16, № 3. С. 104–112.
40. Applefeld M. Radiation-induced cardiac disease. *Amer. Heart J*. 1996. Vol. 131, no. 6. P. 1235–1236.
41. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma : deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? / M. C. Aznar, M. V. Marodio, D. A. Schut et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2015. Vol. 92, no. 1. P. 169–174.
28. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:2319-2328.
29. Ivanitskaya VI, Kislichenko VA, Gerinstein IG, et al. [Complications of radiation therapy in cancer patients]. Kyiv: Zdorovia; 1989. 181 p. Russian.
30. Korytnikov VI, Ettinger TS, Proskurina TV. [Changes in the heart caused by distant consequences of radiation therapy]. *Clinical Medicine*. 1999;(11):52-55. Russian.
31. Ponkratova YuA, Khmelevsky EV, Dobrovolskaya NYu. [The feasibility of reducing the dose of postmastectomy radiation therapy in the complex treatment of locally advanced breast cancer]. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology*. 2011;(11):1-12. Russian.
32. Gagliardi G, Lax I, Soderstrom S, Gyenes G, Rutqvist LE. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1998;46(1):63-71. doi: 10.1016/s0167-8140(97)00167-9.
33. Khmelevsky EV, Dobrenky MN, Sergomanova GP, et al. [Risk factors for post-radiation injuries in patients with breast cancer]. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology*. 2005;(5):1-10. Russian.
34. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12:447-453.
35. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
36. Darby S, McGale P, Petro R, Granath F, Hall P, Ekbohm A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *Br Med J*. 2003;326:256-257. doi: 10.1136/bmj.326.7383.256
37. Harris EER, Correa C, Wei-Ting HW-T, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, Solin LJ. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol*. 2006;25:4100-4106.
38. Kozlova EM, Parshin VS, Tarasova GP. [Assessment of the functional state of the heart during radiation therapy for lung cancer]. *Radiation and Risk*. 2008;17(2):63-68. Russian.
39. Vorobyev NA. [Opportunities for radiation therapy in elderly and senile patients]. *Practical Oncology*. 2015;16(3):104-112. Russian.
40. Applefeld M. Radiation-induced cardiac disease. *Amer Heart J*. 1996;131(6):1235-1236.
41. Aznar MC, Marodio MV, Schut DA, et al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma : deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1):169-174.

42. Бек Н. С., Радченко О. М. Радіаційно-індукована клапана хвороба серця (огляд літератури та клінічний випадок). *Кардіологія*. 2018. Т. 7, № 2. С. 16–20.
43. Mantero A., Gentile F., Gualtierotti C. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur. Heart J.* 1995. Vol. 16, no. 1. P. 94–105.
44. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects / S. C. Darby, D. J. Cutter, M. Boerma et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76, no. 3. P. 656–665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
45. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role of non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease / J. D. Groarke, P. L. Nguyen, A. Nohria et al. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, no. 10. P. 612–623. doi: 10.1093/eurheartj/eh114.
46. Late cardiac events after childhood cancer: metodological aspects of the Pan-European Study Pan Care Sur Fup / E. A. M. Feijen, A. Font-Conzalez, E. C. van Dalen et al. *Plos One*. 2016. Vol. 11, no. 9. P. e0162778. doi: 10.1371/journal.pone.0162778.
47. Зербино Д. Д. Экологическая патология: проблема превентивной медицины. Концепция первичной профилактики. *Мистецтво лікування*. 2013. № 7. С. 25–29.
48. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestation and management / M. J. Adams, S. E. Liphultz, C. Schwartz et al. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003. Vol. 13. P. 346–356. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
49. Heidenreich P. A., Kappor J. R. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart*. 2009. Vol. 95. P. 252–258.
50. Mettler F. A., Upton A. S. Medical effects of ionizing radiation. Philadelphia, 1995. 430 p.
51. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer / S. G. Darby, M. Ewertz, P. McGalle et al. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 387–398. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
52. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects / J. R. Carver, C. L. Shapiro, A. Ng et al. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3991–4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
53. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease / B. M. P. Aleman, A. W. van Belt-Dusebout, W. J. Klokmán et al. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, no. 18. P. 3431–3439. doi: 10.1200/JCO.2003.07.131.
54. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с.
55. Valvular dysfunction and carotid, subclavian and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy / M. C. Hull, C. G. Morris, C. J. Pepine, N. P. Mendenhall. *JAMA*. 2003. Vol. 290, no. 21. P. 2831–2837. doi: 10.1001/jama.290.21.2831.
56. Gava A. M., Ashford R. F. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2005. Vol. 17, no. 3. P. 153-159. doi: 10.1016/j.clon.2004.09.016.
42. Bek NS, Radchenko OM. [Radiation-induced valve heart disease (literature review and clinical case)]. *Cardiology*. 2018;7(2):16-20. Ukrainian.
43. Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur Heart J*. 1995;16(1): 94-105.
44. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):656-665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
45. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role of non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(10):612-623. doi: 10.1093/eurheartj/eh114.
46. Feijen EAM, Font-Conzalez A, van Dalen EC, van der Pal HJ, Reulen RC, Winter DL, et. al. Late cardiac events after childhood cancer: metodological aspects of the pan-european study pan care sur fup. *PlosOne*. 2016;11(9):e0162778. doi: 10.1371/journal.pone.0162778.
47. Zerbino DD. [Ecological pathology: the problem of preventive medicine. The concept of primary prevention]. *The Art of Healing*. 2013;(7):25-29. Russian.
48. Adams MJ, Liphultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestation and management. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13:346-356. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
49. Heidenreich PA, Kappor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart*. 2009;95:52-258.
50. Mettler FA, Upton AS. Medical effects of ionizing radiation. Philadelphia; 1995. 430 p.
51. Darby SG, Ewertz M, McGalle P, Bennet AM, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et. al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:387-398. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
52. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007;25:3991-4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
53. Aleman BMP, van Belt-Dusebout AW, KlokmánWJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003; 21(18):3431-3439. doi: 10.1200/JCO.2003.07.131.
54. Moskalev Yul. [Distant consequences of exposure of ionizing radiation]. М.: Медицина; 1991. 464 p. Russian.
55. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003;290(21):2831-2837. doi: 10.1001/jama.290.21.2831.

57. Серцево-судинні ускладнення асоційовані з променевою терапією (огляд літератури) / С. М. Кожухов, О. Є. Бази́ка, Н. В. Довганич та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2020. Вип. 25. С. 56–74.
58. Boerma M., Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol. Res. Pract.* 2011. Vol. 2011. P. 852268. doi: 10.4061/2011/858262.
59. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study / W. Wu, Z. B. Popoviz, N. G. Smedira et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127, no. 14. P. 1476–1484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435.
60. Соотношение реакций системного артериального давления: констрикция артериол скелетной мышцы и изменения линейной скорости крови в них при введении норадреналина у крыс после общего гамма-облучения дозой 1 Гр / А. Г. Захаров, Л. С. Иванов, Е. В. Хмелевский и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1994. № 2. С. 15–16.
61. Stewart J. R., Fajardo L. F. Radiation-induced heart disease: an update. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1984. Vol. 27. P. 173–194. doi: 10.1016/0033-0620(84)90003-3.
62. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer / L. P. Muren, G. Maurstad, R. Hafslund et al. *Radiother. Oncol.* 2002, Vol. 62, no. 2. P. 173–183. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00468-6.
63. Stewart F. A., Hoving S., Russell N. S. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat. Res.* 2010. Vol. 174. P. 865–869. doi: 10.1667/RR1862.1.
64. Воробьев Е. И. Радиационная кардиология. М.: Атомиздат, 1971. 266 с.
65. Patricia H., Hardenbergh M. D. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49, no. 4. P. 1023–1028. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01531-5.
66. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук, Д. К. Фомин. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. № 3. С. 56–72.
67. Островская С. С., Шаторная В. Ф. Радиационно-индуцированные поражения сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 4, Т. 2. С. 47–53.
68. Boonetti P. O., Lerman L. O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23, no. 2. P. 168–175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
69. Quantative proteomic analysis reveals induction of premature senescence in human umbilical vein endothelial cells exposed to chronic low-dose rate gamma radiation / R. Ventrapalli, O. Azimzadeh, Z. Barjaktarovic et al. *Proteomics*. 2013. Vol. 13, no. 7. P. 1096–1107. doi: 10.1002/pmic.201200463.
56. Gava AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(3):153-159. doi: 10.1016/j.clon.2004.09.016.
57. Kozhukhov SM, Bazyka OE, Dovganych NV, et al. Cardiovascular complications associated with radiation therapy (literature review). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2020;25:56-74.
58. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract*. 2010;2011:852268. doi: 10.4061/2011/858262.
59. Wu W, Masri A, Popoviz ZB, Smedira NG, Lytte BW, Marwick TH, et.al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation*. 2013;127(14):1476-1485. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435.
60. Zakharov AG, Ivanov LS, Khmelevsky EV, Bozhenko VK, Shishkin AM. [The ratio of systemic arterial pressure reactions: constriction of skeletal muscle arterioles and changes in linear blood velocity in them when norepinephrine is administered to rats after general gamma irradiation with a dose of 1 Gy]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1994;(2):15-16. Russian.
61. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis*. 1984;27:173-194. doi: 10.1016/0033-0620(84)90003-3.
62. Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol*. 2002;62(2):173-183. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00468-6.
63. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res*. 2010;174:865-869. doi: 10.1667/RR1862.1.
64. Vorobyev EI. [Radiation cardiology]. М.: Atomizdat; 1971. 266 p. Russian.
65. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):1023-8. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01531-5.
66. Prus YuA, Sergienko IV, Kukharchuk WV, Fomin DK. [Cardiotoxicity induced by chemotherapy and radiation therapy]. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2017;(3):56-72. Russian.
67. Ostrovskaja SS, Shatornaia VF. [Radiation-induced lesions of the cardiovascular system (literature review)]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2015;4(2):47-53. Russian.
68. Boonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
69. Ventrapalli R, Azimzadeh O, Barjaktarovic Z, Sarioglu H, Wojcik A, Harms-Ringdahl M, et al. Quantative proteomic analysis reveals induction of premature senescence in human umbilical vein endothelial cells exposed to chronic low-dose rate gamma radiation. *Proteomics*. 2013;13(7):1096-1107. doi: 10.1002/pmic.201200463.

70. The PI3K/Akt/mTor pathway is implicated in the premature senescence of primary human endothelial cells exposed to chronic radiation / R. Ventrapalli, O. Azimzadeh, A. Srihashan et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 18, no. 8. P. e70024.
71. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction / O. Azimzadeh, W. Sievert, H. Sarioglu et al. *J. Proteome Res.* 2015. Vol. 14, no. 2. P. 1203–1219. doi: 10.1021/pr501141b.
72. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / P. Elliott, B. Anderson, E. Arbustini et al. *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 270–276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
73. Rapid proteomic remodeling of cardiac tissue caused by total body ionizing radiation / D. Azimzadeh, H. Scherthan, H. Sarioglu et al. *Proteomic.* 2011. Vol. 11, no. 16. P. 3299–3311. doi: 10.1002/pmic.201100178.
74. Davidson S. M. Endothelial mitochondria and heart disease. *Cardiovasc. Res.* 2010. Vol. 88. P. 58–66. doi: 10.1093/cvr/cvq195.
75. Mitochondria: A mirror into cellular dysfunction in heart disease / M. V. White, A. V. Edwards, S. I. Cordwell, J. E. Van Eyk. *Proteomics Clin. Appl.* 2008. Vol. 2, no. 6. P. 845–861. doi: 10.1002/prca.200780135.
76. Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1762, no. 2. P. 164–180. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004.
77. Ballinger S. W. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2005. Vol. 38, no. 10. P. 1278–1295. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.014.
78. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes / M. K. Misra, M. Sarwat, P. Bhakuni et al. *Med. Sci. Monit.* 2009. Vol. 15, no. 10. P. 209–219.
79. Coyle C. H., Kader K. N. Mechanisms of H₂O₂-induced oxidative stress in endothelial cells exposed to physiologic shear stress. *ASAIO J.* 2007. Vol. 53, no. 1. P. 17–22. doi: 10.1097/01.mat.0000247157.84350.e8.
80. Cardioprotective signaling to mitochondria / K. D. Garlid, A. D. Costa, C. L. Quinlan et al. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 46, no. 6. P. 858–866. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.11.019.
81. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays / Z. Barjaktarovic, D. Schmaltz, A. Shyla et al. *Plos One*. 2011. Vol. 6, no. 12. P. e27811. doi: 10.1371/journal.pone.0027811.
82. Ionizing radiation induced persistent alterations in the cardiac mitochondrial function of C57BL/6 mice 40 weeks after local heart exposure / Z. Barjaktarovic, A. Shyla, D. Azimzadeh et al. *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106, no. 3. P. 404–410. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.017.
83. Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Mitochatting – If only we could be a fly on the cell wall. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017;1864(9):1469-1480. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.012.
70. Ventrapalli R, Azimzadeh O, Srihashan A, Malinowsky K, Merl J, Wojcik A, et al. The PI3K/Akt/mTor pathway is implicated in the premature senescence of primary human endothelial cells exposed to chronic radiation. *PLoS One*. 2013;18(8):e70024.
71. Azimzadeh O, Sievert W, Sarioglu H, Merl-Pham J, Yentrapalli R, Bakshi MV, et al. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction. *J Proteome Res*. 2015;14(2):1203-1219. doi: 10.1021/pr501141b.
72. Elliott P, Anderson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
73. Azimzadeh D, Scherthan H, Sarioglu H, Barjaktarovic Z, Conrad M, Vogt A, et al. Rapid proteomic remodeling of cardiac tissue caused by total body ionizing radiation. *Proteomic*. 2011;11(16):3299-311. doi: 10.1002/pmic.201100178.
74. Davidson SM. Endothelial mitochondria and heart disease. *Cardiovasc Res*. 2010;88(1):58-66. doi: 10.1093/cvr/cvq195.
75. White MV, Edwards AV, Cordwell SI, Van Eyk JE. Mitochondria: A mirror into cellular dysfunction in heart disease. *Proteomics Clin Appl*. 2008;2(6):845-61. doi: 10.1002/prca.200780135.
76. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Feb;1762(2):164-80. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004.
77. Ballinger SW. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(10):1278-95. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.014.
78. Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, Tuteja R, Tuteja N. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit*. 2009;15(10):RA209-219.
79. Coyle CH, Kader KN. Mechanisms of H₂O₂ – induced oxidative stress in endothelial cells exposed to physiologic shear stress. *ASAIO J*. 2007;53(1):17-22. doi: 10.1097/01.mat.0000247157.84350.e8.
80. Garlid KD, Costa AD, Quinlan CL, Pierre SV, Dos Santos P. Cardioprotective signaling to mitochondria. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(6):858-866. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.11.019.
81. Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, Azimzadeh O, Schulz S, Haagen J, et al. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays. *PLoS One*. 2011;6(12):e27811. doi: 10.1371/journal.pone.0027811.
82. Barjaktarovic Z, Shyla A, Azimzadeh D, Schulz S, Haagen J, Dorr W, et al. Ionizing radiation induced persistent alterations in the cardiac mitochondrial function of C57BL/6 mice 40 weeks after local heart exposure. *Radiother Oncol*. 2013;106(3):404-410. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.017.
83. Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Mitochatting – If only we could be a fly on the cell wall. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(9):1469-1480. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.012.

2017. Vol. 1864, no. 9. P. 1469–1480. doi: 10.1016/j.bbam-cr.2017.04.012.
84. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Шейко Е. А. Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия. *Исследования и практика в медицине*. 2020. Т. 7, № 2. С. 92–108.
85. Феномен предотвращения острого адреналинового некроза миокарда искусственной вентиляцией легких в эксперименте / С. А. Сисякян, Н. Ф. Красников, А. С. Сисякян и др. *Российский кардиологический журнал*. 2007. Т. 63, № 1. С. 71–73.
86. Поражение сердца при лечении противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами / Е. И. Емелина, К. В. Шуйкова, Г. Е. Гендлин и др. *Клиническая гематология*. 2009. Т. 2, № 2. С. 152–160.
87. Зубарев Р.П., Прохоренко А. С., Барабанов А. В. Лучевой перикардит. *Хирургия*. 1976. № 8. С. 26–28
88. Байсоголов Г. Д., Кирюшкин В. И. Состояние сердечной мышцы у больных хронической лучевой болезнью в различные периоды заболевания (по данным эхокардиографического исследования). *Радиация и риск*. 2000. Спец. вып. С. 43–47.
89. Fajardo L. F., Berthrong M., Anderson R. E. Radiation pathology. Oxford University press, 2001. P. 165-180.
90. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter et al. *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, Suppl. 7. P. vii 155–166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
91. Лукьяновский Р. В., Домашникова Т. А., Гончарова Е. В. Сравнительный анализ лучевых нагрузок на сердце при различных методах 3D планирования. *Журнал Гродненского Государственного медицинского университета*. 2020. Т. 18, № 4, С. 424–428.
92. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints / A. Sardaro, M. F. Petruzzelli, M. P. D'Errico et al. *Radiother. Oncol.* 2012. Vol. 103. P. 133–142. doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.008.
93. Лебедева Ж. С., Литвинов А. П. Анализ данных QUANTEC по толерантным дозам облучения сердца и новые клинические данные. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017. № 4. С. 68–74.
94. Козлова Е. М., Паршин В. С. Оценка степени изменения систолической и диастолической функции левого желудочка сердца в процессе лучевой терапии рака легкого. *Радиация и риск*. 2009. Т. 18, № 1. С. 99–104.
95. Radiation myocardial fibrosis simulating constrictive pericarditis / R. E. Botti, T. E. Driscoll, O. N. Pearson, J. C. Smith. *Cancer*. 1986. Vol. 22. P. 1254–1261. doi: 10.1002/1097-0142(196811)22:6<1254::aid-cnrcr2820220624>3.0.co;2-9.
96. Myocardial damage in breast cancer patients treated with djuvant radiotherapy: a prospective study / G. Gyenes, T. Fomander, P. Carlens et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 36. P. 899–905. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00125-3.
84. Franciants EM, Neskubina IV, Sheiko EA. [Mitochondria of the transformed cell as a target of antitumor effects]. *Issledovania i Praktika v Medicine*. 2020;7(2):92-108. Russian.
85. Sisyakyan SA, Krasnikov NF, Sisyakyan AS, et al. [The phenomenon of prevention of acute epinephrine necrosis of the myocardium by artificial ventilation of the lungs in an experiment]. *Russian Cardiological Journal*. 2007;63(1):71-73. Russian.
86. Emelina EI, Shuikova KV, Gendlin GE, et al. [Heart damage during treatment with antitumor drugs and radiation damage to the heart in patients with lymphomas]. *Clinical Hematology*. 2009;2(2):152-160. Russian.
87. Zubarev RP, Prokhorenko AS, Barabanov A. [Radial pericarditis]. *Surgery*. 1976;(8):26-28. Russian.
88. Baisogolov GD, Kiryushkin VI. [Heart muscle condition in patients with chronic radiation sickness at various times of the disease (according to echocardiographic research)]. *Radiation and Risk*. 2000;(Spec iss):43-47. Russian.
89. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. Radiation pathology. Oxford University press; 2001. p. 165-180.
90. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
91. Lukyanovsky RV, Domashnikova TA, Goncharova EV. [Comparative analysis of radial loads on the heart with various 3D planning methods]. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(4): 424-428. Russian.
92. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):133-42. doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.008.
93. Lebedeva ZhS, Litvinov AP. [Analysis of QUANTEC data on tolerant doses of heart irradiation and new clinical data]. *Radiation Diagnostics and Therapy*. 2017;(4):68-74. Russian.
94. Kozlova EM, Parshin VS. [Assessment of the degree of changes in the systolic and diastolic function of the left ventricle of the heart during radiation therapy for lung cancer]. *Radiation and Risk*. 2009;18(1):99-104. Russian.
95. Botti RE, Driscoll TE, Pearson OH, Smith JC. Radiation myocardial fibrosis simulating constrictive pericarditis. A review of the literature and a case report. *Cancer*. 1968;22(6):1254-61. doi: 10.1002/1097-0142(196811)22:6<1254::aid-cnrcr2820220624>3.0.co;2-9.
96. Gyenes G, Fomander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Myocardial damage in breast cancer patients treated with djuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36: 899-905. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00125-3.
97. Ellahham S, Khalouf A, Elkhazendar M, Dababo N, Manla Y. An overview of radiation-induced heart disease. *Radiat Oncol J*. 2022;40(2):89-102. doi: 10.3857/roj.2021.00766.

97. An overview of radiation-induced heart disease / S. Ellahham, A. Khalouf, M. Elkhazendaret al. *Radiat. Oncol. J.* 2022. Vol. 40, no. 2. P. 89–102. doi: 10.3857/roj.2021.00766.
98. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy / D. Landau, E. J. Adams, S. Webb, G. Ross. *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 60, no. 3. P. 247–255. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00374-7.
99. Вайнберг М. Ш. Систематизация видов и методов лучевой терапии, способов и методик облучения больных. *Медицинская радиология.* 1991. № 7. С. 43–50.
100. Hayden A. J., Rains M., Tiver K. Deep inspiration breath hold technique raduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 56. P. 464–472. doi: 10.1111/j.1754-9485.2012.02405.x.
101. Сердечно-сосудистые осложнения радиотерапии / Е. К. Шаварова, Е. Э. Школьникова, И. А. Хомова и др. *Медицинский алфавит.* 2020. № 8. С. 32–39.
102. Radiation dose-volume effects in the heart / G. Gagliardi, L. S. Constine, V. Moiseenko et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. S77–S85. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.093>.
103. Волков В. Н., Овчинников В. А. Изменения миокарда при проведении лучевой терапии. *Вестник Смоленской Государственной медицинской академии.* 2012. № 2. С. 2–6.
104. Wei T., Cheng Y. The cardiac toxicity of radiotherapy – a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. Vol. 97, no. 10. P. 1333–1340. doi: 10.1080/09553002.2021.1956007.
105. Harris E. E. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control.* 2008. Vol. 15, no. 2. P. 120–129. doi: 10.1177/107327480801500204.
106. Кулузова А. Б., Лелюк В. Г., Гуськова А. К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2000. Т. 47, № 3. С. 66–79.
107. Ванников С. А. Радиационно-индуцированная болезнь сердца. *Рос. семейный врач.* 2010. Т. 14. С. 33–39.
108. Лучевой перикардит в результате использования рентгенологических исследований / С. А. Чепуренко, Г. В. Шавкута, Н. М. Бурлакова, А. Ф. Носытког. *Вестник современной клинической медицины.* 2019. Т. 12, вып. 6. С. 104–107.
109. Schultz-Hector S., Trott K. R. Radiation induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67, no. 1. P. 10–18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.071.
110. Yusuf S. W., Sami S., Daher I. N. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol. Res. Pract.* 2001. P. 1–9. doi: 10.4061/2011/317659.
111. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention / H. Wang, J. Wei, Q. Zheng et al. *Int. J. Biol. Sci.* 2019. Vol. 15(10). P. 2128–2138. doi: 10.7150/ijbs.35460.
112. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с раком молочной железы
98. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2001;60(3):247-255. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00374-7.
99. Weinberg MS. [Systematization of types and methods of radiation therapy, methods and techniques of irradiation of patients]. *Medical Radiology.* 1991;(7):43-50. Russian.
100. Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique raduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:464-472. doi: 10.1111/j.1754-9485.2012.02405.x.
101. Shavarova EK, Shkolnikova EE, Khomova IA, Chernomorets VS, Bazdyreva EA. [Cardiovascular complications of radiotherapy]. *Medical Alphabet.* 2020;(8):32-39. Russian.
102. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S77-S85. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.093>.
103. Volkov VN, Ovchinnikov VA. [Changes in the myocardium during radiation therapy]. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2012;(2):2-6.
104. Wei T, Cheng Y. The cardiac toxicity of radiotherapy – a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(10):1333-1340. doi: 10.1080/09553002.2021.1956007.
105. Harris EE. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control.* 2008 Apr;15(2):120-9. doi: 10.1177/107327480801500204.
106. Kutuzova AB, Lelyuk VG, Guskova AK. [Heart condition in individuals exposed to ionizing radiation]. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2000;47(3):66-79. Russian.
107. Vannikov SA. [Radiation-induced heart disease]. *Rus Family Doctor.* 2010;14:33-39. Russian.
108. Chepurenko SA, Shavkuta GV, Burlakova NM, Nosytkog AF. [Radiation-induced pericarditis as a result of the use of radiological studies]. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2019;12(6):104-107. Russian.
109. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(1):10-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.071.
110. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:317659. doi: 10.4061/2011/317659.
111. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, Jiang X. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci.* 2019;15(10):2128-2138. doi: 10.7150/ijbs.35460.
112. Mitkovskaya NP, Kononchuk NB, Shapoval EV, Kononchuk SN. [Modern aspects of the clinic, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in women with breast cancer after

- после лучевой терапии / Н. П. Митьковская, Н. Б. Конончук, Е. В. Шаповал, С. Н. Конончук. *Кардиология в Беларуси*. 2013. № 3. С. 71–82.
113. Crinsky T., Cosset J. M. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. *Cancer Radiotherapy*. 1997. Vol. 1, no. 6. P. 735–743.
114. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease / J. R. Cuomo, G. K. Sharma, R. D. Conger, N. L. Weintraub. *World J Cardiol*. 2016. Vol. 8, no. 9. P. 504–519.
115. Лучевое поражение клапанного аппарата сердца / И. В. Жданова, Е. В. Кузнецова, А. В. Михайлов и др. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016. № 4. С. 96–100.
116. Veinot J. P., Edwards W. D. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum. Pathol*. 1996. Vol. 27. P. 766–773. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5.
117. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation / P. A. Heidenreich, S. L. Hancock, B. K. Lee et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. Vol. 42. P. 743–749. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00759-9.
118. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study / T. Wethal, M. B. Lung, T. Edvardson et al. *Br. J. Cancer*. 2009. Vol. 101. P. 575–581. doi: 10.1038/sj.bjc.6605191.
119. Постлучевое поражение клапанов сердца. Принципы диагностики и результаты лечения / Р. М. Муратов, С. И. Бабенко, А. С. Сачков и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 36–42.
120. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies / G. Schellong, M. Riepenhausen, Ch. Bruch et al. *Pediatr. Blood Cancer*. 2010. Vol. 55, no. 6. P. 1145–1152. doi: 10.1002/pbc.22664.
121. Ранний аритмогенный эффект лучевой терапии у больных раком молочной железы / Ю. Г. Бурмак, В. Б. Ковалев, И. С. Ковалева и др. *Український медичний альманах*. 2001. Т. 14, № 3. С. 13–14.
122. Аритмогенный эффект лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями молочной железы / Ю. Г. Бурмак, В. Б. Ковалев, И. С. Ковалева и др. *Перспективи медицини та біології*. 2012. Т. IV, № 1. С. 22–24.
123. Brosins F. C. Waller B. F., Roberts W. C. Radiation heart disease. Analyses of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am. J. Med*. 1981. Vol. 70. P. 519–530. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x.
124. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation / M. R. Storey, R. Munder, E. A. Storm et al. *Cancer J*. 2001. Vol. 7. P. 492–497.
125. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer / S. C. Darby, M. Ewertz, P. McGale et al. *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 368. P. 987–998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
- radiation therapy]. *Cardiology in Belarus*. 2013;(3):71-82. Russian.
113. Crinsky T, Cosset JM. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. *Cancer Radiotherapy*. 1997;1(6):735-743.
114. Cuomo JR, Sharma GK, Conger RD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8(9):504-519.
115. Zhdanova IV, Kuznetsova EV, Mikhailov AV, Iofin AI, et. al. [Radiation damage to the valvular apparatus of the heart]. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2016;(4):96-100.
116. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*. 1996;27:766-773. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5.
117. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):743-749. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00759-9.
118. Wethal T, Lund MB, Edvardson T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):575-581. doi: 10.1038/sj.bjc.6605191.
119. Muratov RM, Babenko SI, Sachkov AS, Soboleva NN, Andronova EA. [Post-radiation damage to the heart valves. Principles of diagnosis and treatment results]. *Cardiology*. 2019;59(3):36-42. Russian.
120. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch Ch, Kotthoff S, Vogt J, Bolling T, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(6):1145-1152. doi: 10.1002/pbc.22664.
121. Burmak YuG, Kovalev VB, Kovaleva IS, Belokobylskaia DV, Zenina LV. [Early arrhythmogenic effect of radiation therapy in patients with breast cancer]. *Ukrainian Medical Almanac*. 2001;14(3):13-14. Russian.
122. Burmak YuG, Kovalev VB, Kovaleva IS, Zenina LV, Gaidash IA. [Arrhythmogenic effect of radiation therapy in patients with malignant neoplasms of the mammary gland]. *Prospects of Medicine and Biology*. 2012;4(1):22-24. Russian.
123. Brosins FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analyses of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med*. 1981;70:519-530. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x.
124. Storey MR, Munder R, Storm EA, Mc Neese MD, Buchholtz TA. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J*. 2001;7(6):492-497.
125. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.

126. Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы / А. В. Бондаренко, Л. И. Корытова, Е. А. Маслюкова и др. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016. Т. 12, № 3, С. 10–16.
127. Лучевая терапия больных раком левой молочной железы I-IIA стадии после органосохраняющих операций / И. А. Гладилина, Ф. И. Федосенко, М. А. Шабанов и др. *Злокачественные опухоли*. 2017. Т. 7, № 4. С. 5–12.
128. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy / G. Gyenes, T. Fornander, P. Carlens et al. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 24. P. 286–292. doi: 10.1007/BF01728765.
129. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of date 3 to 6 years after treatment / R. G. Prosnitz, I. L. Hubbs, E. S. Evans et al. *Cancer*. 2007. Vol. 110. P. 1840–1850.
130. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation / P. T. McEniery, K. Dorosti, W. A. Schiavone et al. *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 60. P. 1020–1024.
131. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment / F. Orzan, A. Brusca, M. R. Conte et al. *Br. Heart. J.* 1993. Vol. 69. P. 496–500.
132. Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy / D. J. Brenner, I. Shuryak, G. Jozsef et al. *JAMA Intern Med.* 2014. Vol. 174, no. 1. P. 158–160. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11790.
133. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in YS SEER cancer registries / S. Darby, P. McGale, G. Taylor, R. Peto. *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 557–565.
126. Bondarenko AV, Korytova LI, Maslyukova EA, Korytova OV, Muravnik EM. [Results of comparing the radiation load on the heart and the left anterior descending coronary artery in various variants of irradiation of breast cancer]. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2016;12(3):10-16. Russian.
127. Gladilina IA, Fedosenko FI, Shabanov MA, Makarov ES, et al. [Radiation therapy for patients with stage I-IIA cancer of left breast after organ-preserving operations]. *Malignant Tumors*. 2017;7(4): 5-12. Russian.
128. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(3):286-292. doi: 10.1007/BF01728765.
129. Prosnitz RG, Hubbs IL, Evans ES, Zhou SM, Yu X, Blazing MA, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of date 3 to 6 years after treatment. *Cancer*. 2007;110:1840-1850. doi: 10.1002/cncr.22965
130. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol*. 1987;60:1020-1024. doi: 10.1016/0002-9149(87)90345-6.
131. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J*. 1993;69:496-500. doi: 10.1136/hrt.69.6.496.
132. Brenner DJ, Shuryak I, Jozsef G, Dewyngaert KJ, Formenti SC. Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(1):158-160. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11790.
133. Darby S, McGale P, Taylor G, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in YS SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005;6:557-565.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Базика Дмитрій Анатолійович – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, генеральний директор ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0001-9982-5990

Литвиненко Олександр Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна

Дем'янов Владислав Олегович – лікар, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dymytriy A. Bazyka – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, General Director of NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-9982-5990

Oleksandr O. Lytvynenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radio-Induced Cancer Diseases, Clinical Radiology Institute of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Vladyslav O. Demianov – Doctor, National Institute of Cancer of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine