

## КОПИЙНОСТЬ ГЕНОВ КАК ФАКТОР УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ОБЛУЧЕНИЮ

Кутилин Д.С., Зинькович М.С., Гусарева М.А., Фаенсон А.В., Карнаухова Е.А., Розенко Л.Я., Фаткина Н.Б., Удаленкова И.А., Васильева Е.О., Гаппоева М.А.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: k.denees@yandex.ru*

Лучевая терапия играет ведущую роль в лечении рака предстательной железы, однако появление радиорезистентных форм этого заболевания диктует необходимость персонализированного подхода, основанного на данных молекулярных маркеров. К подобным маркерам относится показатель изменчивости копииности генов (Copy Number Variation (CNV)). Целью исследования стала валидация в условиях модельного эксперимента потенциальных предикторов радиорезистентности клеток предстательной железы (показатель копииности генов), выбранных на основании данных метаанализа. В исследовании использовалась культура клеток рака предстательной железы PC-3. Определение относительной копииности 32 генов (*BRCA1, BRCA2, AKT, ATM, BRIP, H2AX, EXO1, CDK1, XRCC4, RAD50, RAP80, RIF1, RNF168, TOPB1, KU70, CDKN1B, CCND1, CCND3, FGFR2, HIST1, RBBP8, EP300, LIG4, C-FLIP, PTEN, TP53, BAX, CASP8, CASP3, CASP9, MDM2, BCL2*) проводили методом Real-Time qPCR. В клетках PC-3 сохранившихся после облучения в дозе 6 Гр была повышена копииность *CDK1, CDKN1B, H2AX, PTEN, XRCC4* и *RBBP8* и снижена копииность генов *BCL2, CCND3, TP53* и *BAX* относительно клеток контрольной группы. В клетках PC-3, сохранившихся после облучения в дозе 7 Гр, была повышена копииность *CDK1, CDKN1B, PTEN, XRCC4, EP300* и *RBBP8* и снижена копииность генов *CCND3, TP53* и *BCL2* относительно клеток контрольной группы. Таким образом, исследование позволило установить, что сохранившие жизнеспособность после пятидневной лучевой терапии клетки линии PC-3 обладают особыми характеристиками, обеспечивающими их выживание: повышенной копииностью генов *CDK1, CDKN1B, H2AX, PTEN, XRCC4, RBBP8* и *EP300* и сниженной копииностью *CCND3, BAX, TP53* и *BCL2*.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, культура клеток, копииность генов, апоптоз, репарация ДНК

## GENE COPY NUMBER VARIATION AS A FACTOR OF RADIATION RESISTANCE OF PROSTATE TUMOR CELLS

Kutilin D.S., Zinkovich M.S., Gusareva M.A., Faenson A.V., Karnaukhova E.A., Rozenko L.Ya., Fatkina N.B., Udalenkova I.A., Vasileva E.O., Gappoeva M.A.

*National Medical Research Oncology Center, Rostov-on-Don, e-mail: k.denees@yandex.ru*

Radiation therapy plays a leading role in the treatment of prostate cancer, but the emergence of radioresistant forms of this cancer necessitates a personalized approach based on data from molecular markers. These markers include Copy Number Variation (CNV). The aim of study was to validate, under model experiment conditions, potential predictors of prostate cells radioresistance (CNV), selected on the basis of meta-analysis data. The study used PC-3 prostate cancer cell culture. Determination of the relative copy number of 32 genes (*BRCA1, BRCA2, AKT, ATM, BRIP, H2AX, EXO1, CDK1, XRCC4, RAD50, RAP80, RIF1, RNF168, TOPB1, KU70, CDKN1B, CCND1, CCND3, FGFR2, HIST1, RBBP8, EP300, LIG4, C-FLIP, PTEN, TP53, BAX, CASP8, CASP3, CASP9, MDM2, BCL2*) were performed using the Real-Time qPCR method. In PC-3 cells preserved after irradiation at a dose of 6 Gy, the CNV of *CDK1, CDKN1B, H2AX, PTEN, XRCC4* and *RBBP8* was increased, and the CNV of the *BCL2, CCND3, TP53* and *BAX* genes was reduced relative to the control group cells. In PC-3 cells preserved after irradiation at 7 Gy dose, the CNV of *CDK1, CDKN1B, PTEN, XRCC4, EP300* and *RBBP8* was increased, and the CNV of the *CCND3, TP53* and *BCL2* genes was reduced relative to the control group cells. Thus, the study revealed that the PC-3 cells that survived after five days of radiation therapy have special characteristics that ensure their survival: increased CNV of the *CDK1, CDKN1B, H2AX, PTEN, XRCC4, RBBP8* and *EP300* genes and a reduced CNV of *CCND3, BAX, TP53* and *BCL2*.

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, cell culture, gene copy number variation, apoptosis, DNA repair

Злокачественные опухоли предстательной железы занимают 2-е место в структуре онкологической заболеваемости в России у мужчин всех возрастных групп. Причем в последнее десятилетие отмечают значительный рост заболеваемости, который составляет 143% и является самым высоким показателем среди опухолей других нозологий. [1].

Основными терапевтическими подходами при данной патологии являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия (ЛТ) [2]. Последняя играет одну из ведущих ролей в лечении рака предстательной железы (РПЖ) [3], однако появление радиорезистентных форм диктует необходимость персонализированного подхода, основанного на данных молекулярно-генетических маркеров [1].

Причины радиорезистентности активно изучаются. Одной из них может быть гиперактивация в опухолевых клетках таких механизмов, как репарация ДНК [4]. Как известно, баланс между повреждением и репарацией ДНК определяет выживаемость клеток после воздействия ионизирующего излучения [5]. Не менее важным фактором, оказывающим влияние на чувствительность опухолевых клеток к излучению, является гипоксия, с учетом роли кислорода в реакции образования активных форм кислорода (АФК), индуцированной облучением [6].

Несмотря на эволюцию методов лучевой терапии злокачественных опухолей предстательной железы и на то, что известны многие механизмы формирования радиорезистентности опухолей разных нозологий, в настоящее время отсутствует возможность достоверного определения чувствительности РПЖ к лучевой терапии. Поэтому проблема прогнозирования радиорезистентности остается актуальной. Для ее решения необходимы модельные эксперименты на клеточных культурах опухолевых клеток с оценкой влияния ЛТ на их выживаемость [7].

Выявление молекулярных маркеров радиорезистентности с последующим дифференцированным подходом к выбору тактики лечения может существенно повлиять на результаты терапии больных РПЖ в сторону их улучшения [1]. К подобным маркерам относится показатель копийности генов (Copy Number Variation (CNV)) – генетический полиморфизм, приводящий к снижению или повышению числа копий определенного гена и, как следствие, к снижению или повышению уровня молекулярного продукта гена – мРНК, не кодирующей РНК или белка [8].

Метаанализ (на основании данных, опубликованных с 2000 по 2020 г.) обобщил результаты лучевой терапии больных локализованным раком предстательной железы и показатели по изменчивости копийности генов, и позволил сформировать перечень потенциальных молекулярных маркеров, состоящий из 32 генетических локусов – компонентов сигнальных путей, регулирующих репарацию ДНК, клеточный цикл и апоптоз.

Поэтому целью исследования стала валидация в условиях модельного эксперимента потенциальных предикторов радиорезистентности клеток предстательной железы (показатель копийности генов), выбранных на основании данных метаанализа.

### Материалы и методы исследования

В исследовании использовалась культура клеток человека – рака предстательной железы РС-3. Культивирование клеточной массы проводилось в стандартных условиях, описанных нами в предыдущих работах (стерильные плоскодонные флаконы, среда RPMI-1640 с 10% фетальной телячьей сывороткой, гентамицин 50 мкг/мл, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности и 37 °C) [7].

Для модельного эксперимента использовали дозы 6 и 7 Гр (облучение проводили 5 раз через каждые 24 ч на линейном ускорителе Novalis TX). Подсчет клеток проводили в камере Горяева (0,4% раствор трипанового синего). На 5-й день облучения клетки РС-3 снимали с подложки раствором Трипсин/Версена. Количество клеток, находящихся на различных стадиях апоптоза, оценивали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II с использованием Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit [7].

Из клеток фенол-хлороформным методом проводилась экстракция ДНК. Для определения относительной копийности генов нами, с использованием базы данных NCBI GenBank, были разработаны последовательности 32 пар синтетических олигонуклеотидов (*BRCA1*, *BRCA2*, *AKT*, *ATM*, *BRIP1*, *H2AX*, *EXO1*, *CDK1*, *XRCC4*, *RAD50*, *RAP80*, *RIF1*, *RNF168*, *TOPB1*, *KU70*, *CDKN1B*, *CCND1*, *CCND3*, *FGFR2*, *HIST1*, *RBBP8*, *EP300*, *LIG4*, *C-FLIP*, *PTEN*, *TP53*, *BAX*, *CASP8*, *CASP3*, *CASP9*, *MDM2*, *BCL2*) и 3 пары для референсных локусов (*ACTB*, *B2M*, *GAPDH*) (табл. 1). Определение относительной копийности генетических локусов проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR).

**Таблица 1**

Последовательности праймеров для определения копийности генов

№	Праймер	Последовательность праймера	Праймер	Последовательность праймера
1	AKT1_F	ATGGACAGGGAGAGCAAACG	AKT1_R	TGATGCACCAGCTGACAGG
2	ATM_F	GCAAAACCAAATGTATCAGCCTCA	ATM_R	GACCAAACTACTGATTCCTGCAT
3	BRIP1_F	GAAGAACTTGTGAGCCTGGGG	BRIP1_R	TCTTGATTAGTTCTCGGGCTGTG
4	BRCA1_F	GTAGCCCCTGGTTTCCGTG	BRCA1_R	CCCTTCCCAGGACTCTACT
5	BRCA2_F	TGCATCCCTGTGTAAGTGCAT	BRCA2_R	ACGTAAGGGTTTTAGCAAGC
6	CDK1_F	CAGGGGATTGTGTTTGTCACT	CDK1_R	ACCACTATCCACTTGCCTCAT
7	CDKN1B_F	TCGGGGTCTGTGCTTTTGG	CDKN1B_R	CTCCCGTTAGACACTCGCAC
8	CCND1_F	GGTGAACAAGCTCAAGTGAAC	CCND1_R	CCGGCCAGGGTCACCTAA
9	CCND3_F	TCCACGGTTGCTACATCGT	CCND3_R	ACACAGCAGCTCCATACTCG
10	EXO1_F	GTTACCCGTGTTCTGCGTTG	EXO1_R	GAACCCACCCATTAGCCTCC
11	FGFR2_F	CAAGGACCACTCTTCTGCGT	FGFR2_R	CTTGAATGGCAACGCTCCTC
12	HIST1H2_F	CGTGCTACTGCCAAGAAGA	HIST1H2_R	AGCCTTTGGTTCCTTTGGGAT
13	H2AX_F	AGGCTCCCAGGAGTACTAA	H2AX_R	CTGAAGCGGCTCAGCTCTTT
14	KU70_F	AAGATCATAAGCAGTGATCGAGA	KU70_R	TCCAGCTCCTGTAAGACGTA
15	PTEN_F	GTCCAGAGCCATTTCCATCCT	PTEN_R	TGTCATGTCTGGGAGCCTGT

16	RAD50_F	TGGCTGGCAGGATCTTTTGG	RAD50_R	GCTTAACTGAGGCCGAAGCA
17	RAP80_F	CAGATGTACTGGCCACTCGG	RAP80_R	CAGTGCCTAGATGTGTCCCC
18	RB1_F	TCCGGTTTTTCTCAGGGGAC	RB1_R	CAGCGAGCTGTGGAGGAG
19	Rif1_F	GGCTGTTTTCCATCGGTCCT	Rif1_R	TCCAAAGTCTCCAACAGCGG
20	RNF168_F	TGAGGGGAGGAGAGGACTTG	RNF168_R	AGGCAAACAGGAATACCCCG
21	TGFB1_F	TTGAGACTTTCCGTTGCCG	TGFB1_R	GAGGGCTGGTCCGGAATG
22	TopBP1_F	TGGGCGGACGAGTATACAGA	TopBP1_R	AGGTTTCTTCAGGTTTGCAGC
23	TP53_F	GGTCGGTGGGTTGGTAGTTT	TP53_R	GTGTGGGATGGGGTGAGATT
24	XRCC4_F	CAGACTTGGTTCCTTCAACCT	XRCC4_R	TCTGCAGGTGCTCATTTTTGG
25	BAX_F	GCCTCCTCTCCTACTTTGGG	BAX_R	AAACACAGTCCAAGGCAGC
26	CASP8_F	TCTTTATGATATTGGGGAACAACCTG	CASP8_R	GTTCTTGCTTCTTTGCGGA
27	CASP3_F	ATGCAGCAAACCTCAGGGAA	CASP3_R	TTCACCATGGCTCAGAAGCA
28	CASP9_F	CTCCACTTCCCCTGAAGACG	CASP9_R	CTGGGTGTGGGCAAACCTAGA
29	MDM2_F	TCTTTGGGACCCATCTACCCT	MDM2_R	AGAATGCTTTAGTCCACCTAACCTT
30	BCL2_F	GAGTGGGATGCGGGAGATG	BCL2_R	GGTGAAGGGCGTCAGGTG
31	RBBP8_F	ACCGAGGATTTGGCACTCTG	RBBP8_R	TCCGAGATTGCCTCGGGATT
32	EP300_F	TCGGCGAATTTGTGCTCTTG	EP300_R	CCTTTTTCTCTTCGCCGGGT
33	LIG4_F	GGGTAAGGATCACGGGGTG	LIG4_R	CCAGACCCAACACGAGAGAG
34	C-FLIP_F	GGCTCCCAGAGTGTGTATGG	C-FLIP_R	GGCCCTCTGACACCACATAG
35	GAPDH_F	GCTGAACGGGAAGCTCACT	GAPDH_R	GCAGGTTTTTCTAGACGGCAG
36	ACTB_F	CACCCTGAAGTACCCCATCG	ACTB_R	TGTAGAAGGTGTGGTGCCAG
37	B2M_F	TGAGTGCTGTCTCCATGTTTGA	B2M_R	ATTCTCTGCTCCCCACCTCT

Примечание. F – прямой праймер, R – обратный праймер

RT-qPCR амплификация проводилась на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США), с использованием реакционной смеси, состоящей из однократного ПЦР-буфера, смеси 0,2 mM dNTP, 2,0 mM MgCl<sub>2</sub>, праймеров в концентрации 500 нМ, 0,1 ед. акт./мкл Taq-полимераза (Синтол, Россия) и 12 нг ДНК. В качестве красителя использовали EvaGreen Dye (Biotium, США). Амплификация каждого образца осуществлялась в трех технических повторах. Далее усредненные данные порогового цикла по каждому генетическому локусу нормировались по усредненному показателю порогового цикла для референсных генов ( $\Delta C_t = \text{среднее } C_t(\text{исследуемого гена}) - \text{среднее геометрическое } C_t(\text{референсных генов})$ ), и вычислялась величина  $rQ$ , равная  $2^{-\Delta C_t}$ . Далее вычисляли среднее  $rQ_{\text{облученных клеток}}$  и среднее  $rQ_{\text{интактных клеток}}$  (контроль) для каждого генетического локуса и соотношение  $RQ_{\text{об}}/RQ_{\text{к}}$ , собственно и представляющее собой показатель относительной копийности генов в облученных образцах по отношению к контрольным [7].

Для статистической обработки данных применяли однофакторный дисперсионный анализ (One-Way ANOVA). Иерархический кластерный анализ и построение тепловых карт осуществляли в среде R (R-Studio 8.10.173.987), используя собственные скрипты. Алгоритм сравнения большего числа множеств (реализован на JavaScript) использовался для построения диаграмм Эдвардса – Венна. Алгоритм FMD (Functional module detection) был применен для кластеризации генов по выполняемой ими функции, при этом Q-value каждого члена функционального модуля рассчитывалось с применением одностороннего точного



CCND1	5	C1, C2, 6Y1, 7Y1, 7Y3
CDKN1B	5	6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
FGFR1	5	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2
KU70	5	C1, C2, 6Y1, 6Y3, 7Y1
RNF168	5	C1, C2, C3, 6Y1, 6Y2
CASP3	4	C1, 6Y1, 6Y2, 7Y3
CASP8	4	C1, C2, 6Y2, 7Y3
RAD50	4	C1, C2, 6Y1, 6Y2
BAX	3	C1, C2, C3
C-FLIP	3	C1, C2, 6Y1
CASP9	3	C1, C2, C3
EXO1	3	6Y1, 6Y2, 7Y3
RAP80	3	C1, C2, 7Y1
RIF1	3	6Y1, 6Y2, 7Y3
TP53	3	C1, C2, C3
AKT	2	6Y3, 7Y1
BCL2	2	C1, C2
BRCA1	2	C1, C2
HIST1	2	6Y2, 7Y2
LIG4	2	6Y1, 7Y2

Условные обозначения (здесь и на рис. 1 и 2): С – контроль, 6Y – доза 6 Гр; 7Y – доза 7 Гр

Также интактные и облученные клетки по схожести показателя копийности генов были объединены в кластеры (рис. 1). Вероятно, изначальное присутствие в клеточной линии РС-3 клонов, с определенным уровнем копийности рассматриваемых генов, и обеспечило выживание субпопуляции этих клеток, а также отразилось на формировании кластеров, объединяющих интактные и облученные клетки по сходству копийности некоторых генов, представленных на рис. 2 и в табл. 2.

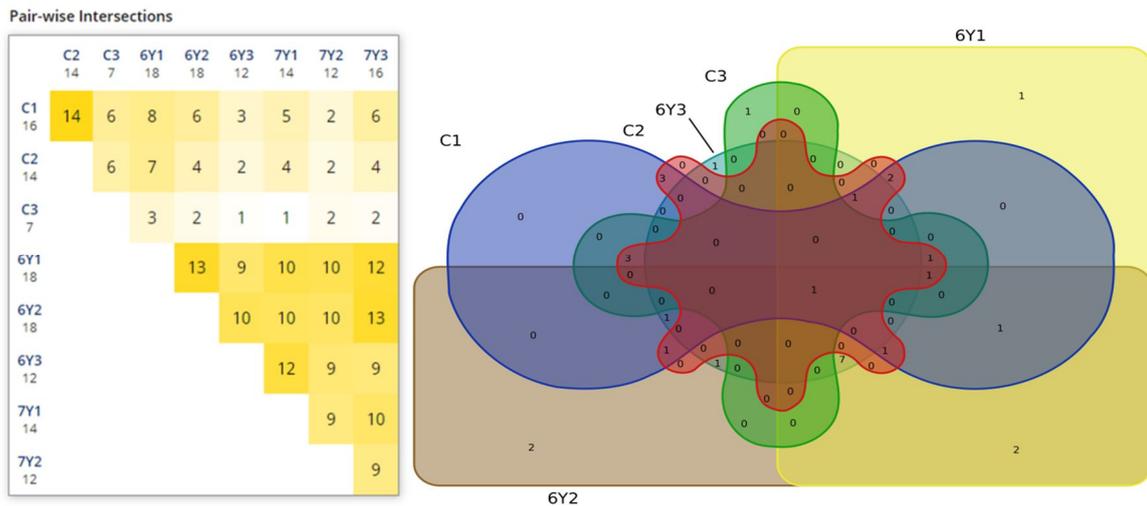


Рис. 2. Диаграмма Эдвардса – Венна (показано сходство по количеству генов с повышенной копийностью в 9 группах – 3 контрольных, 3 облученных в дозе 6 Гр и 3 в дозе 7 Гр)

На рис. 3 представлены данные, полученные после нормализации показателей копийности генов в облученных клетках относительно интактных. В клетках РС-3, подвергнутых облучению 6 Гр, статистически значимо была повышена копийность генов

*CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *PTEN*, *XRCC4* *RBBP8* в 1,9; 2,5; 1,9; 1,7; 1,5 и 2,0 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), и снижена копияность генов *BCL2*, *CCND3*, *TP53* и *BAX* в 2,6; 2,4; 1,9 и 1,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) относительно клеток контрольной группы.

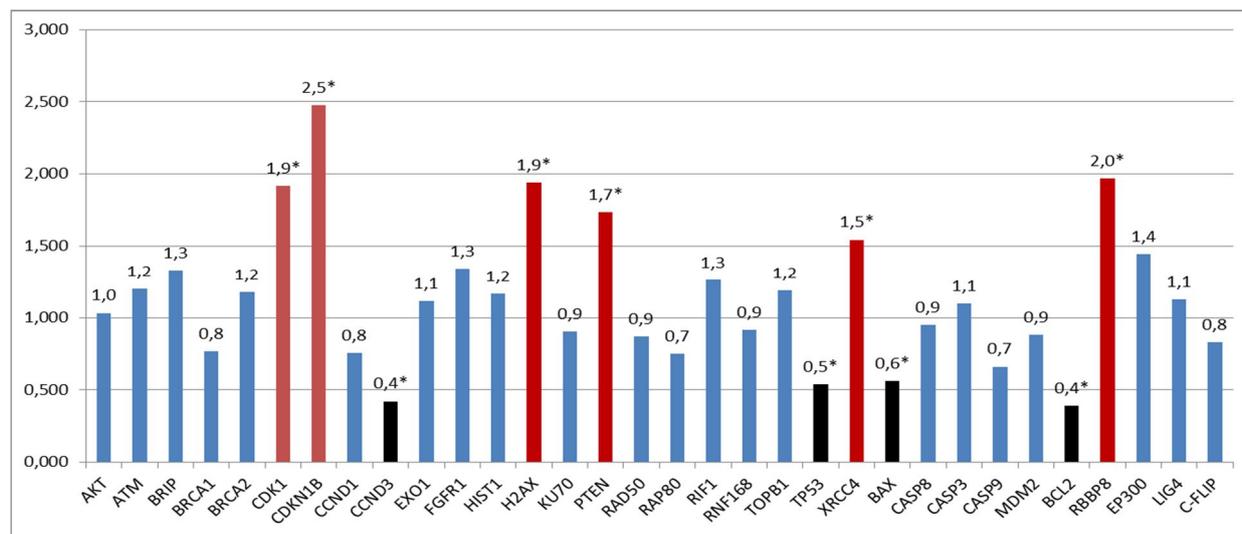


Рис. 3. Относительная копияность генов в клетках РС-3 устойчивых к облучению в дозе 6 Гр в течение 5 дней. \* – статистически значимые отличия показателя копияности генов в облученных клетках относительно интактных ( $p < 0,05$ , тест Newman-Keuls)

В клетках РС-3, подвергнутых облучению 7 Гр, статистически значимо была повышена копияность генов – *CDK1*, *CDKN1B*, *PTEN*, *XRCC4*, *EP300* и *RBBP8* в 1,8; 2,6; 1,7; 1,7; 2,0 и 1,7 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), при этом была снижена копияность генов *CCND3*, *TP53* и *BCL2* в 2,6; 1,8 и 2,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) относительно клеток контрольной группы (рис. 4).

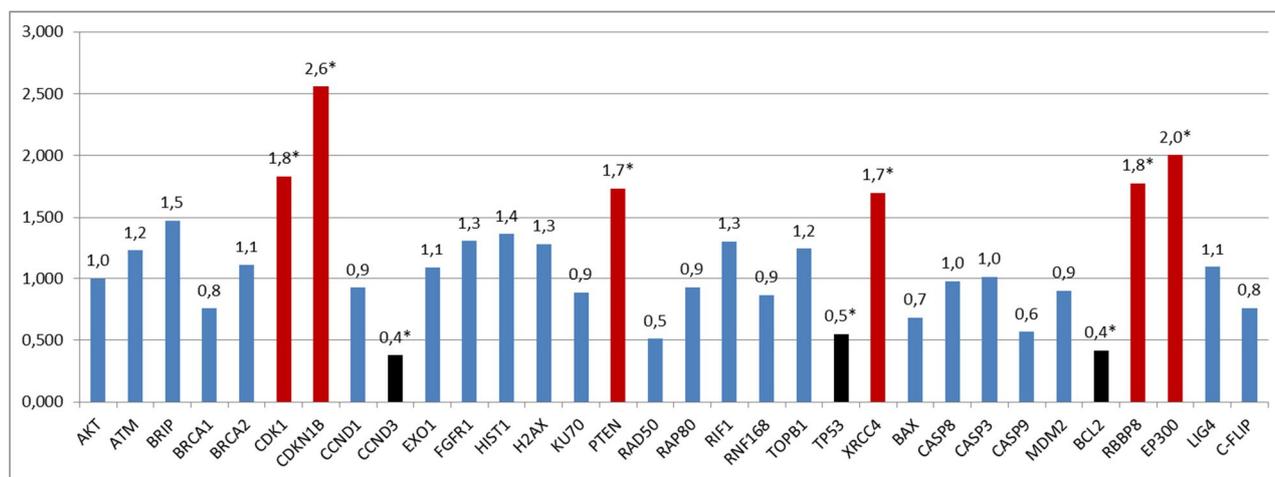


Рис. 4. Относительная копияность генов в клетках РС-3 устойчивых к облучению в дозе 7 Гр в течение 5 дней. \* – статистически значимые отличия показателя копияности генов в облученных клетках относительно интактных ( $p < 0,05$ , тест Newman-Keuls)

Очевидно на выживаемость клеточных субпопуляций линии PC-3 в условиях облучения копийностью генов *AKT*, *ATM*, *BRIP*, *BRCA1*, *BRCA2*, *H2AX*, *RAD50*, *RAP80*, *RIF1*, *RNF168*, *TOPB1*, *CASP8*, *CASP3*, *CASP9*, *MDM2*, *LIG4* и *C-FLIP* влияние не оказывает (копийность этих генов не отличается в группах – контроль, доза 6 Гр и 7 Гр).

Анализ сигнальных путей, в которых задействованы гены *BRCA1*, *BRCA2*, *AKT*, *ATM*, *BRIP*, *H2AX*, *EXO1*, *CDK1*, *XRCC4*, *RAD50*, *RAP80*, *RIF1*, *RNF168*, *TOPB1*, *KU70*, *CDKN1B*, *CCND1*, *CCND3*, *FGFR2*, *HIST1*, *RBBP8*, *EP300*, *LIG4*, *C-FLIP*, *PTEN*, *TP53*, *BAX*, *CASP8*, *CASP3*, *CASP9*, *MDM2* и *BCL2* с помощью алгоритма FMD позволил выделить 6 функциональных модулей, которые визуальны представлены на рис. 5.

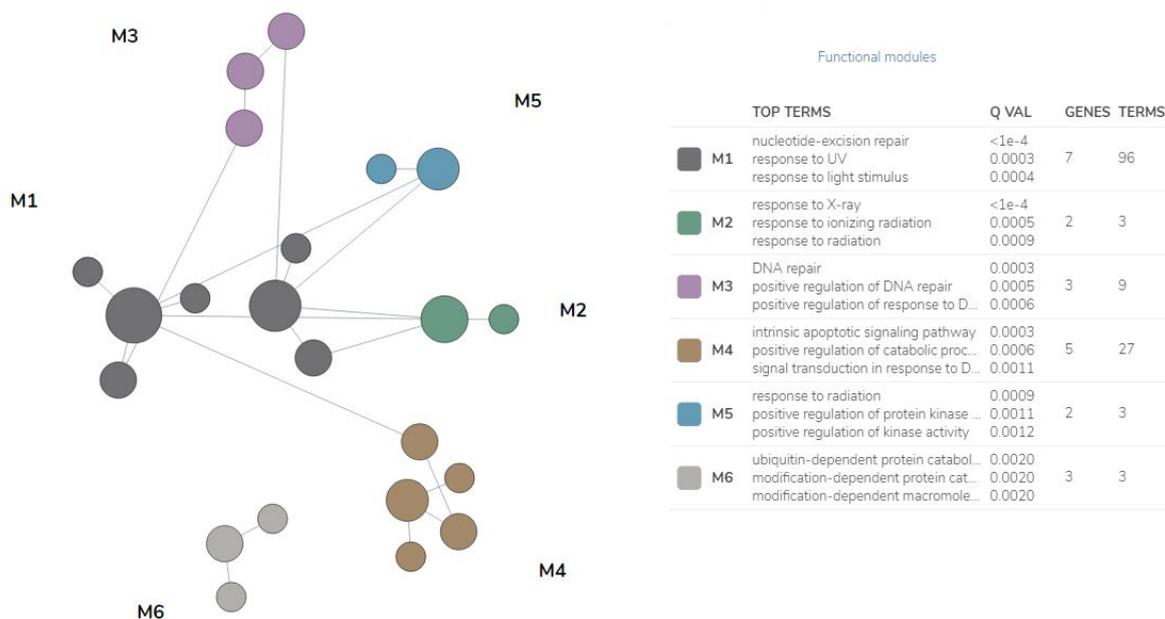


Рис. 5. Функциональная классификация потенциальных предикторов чувствительности опухолевых клеток предстательной железы к ЛТ

Также проведен анализ сети взаимодействия и индекса взаимосвязи генов, изменяющих свою копийность – *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *PTEN*, *XRCC4*, *BCL2*, *CCND3*, *TP53*, *BAX* и *RBBP8* (рис. 6). Данные гены являются компонентами различных сигнальных путей нормальных и опухолевых клеток предстательной железы, и изменение показателя их копийности приводит к изменению транскрипционной активности целого ряда других генов [10].

Итак, измененная в определенной субпопуляции клеток копийность генов *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *PTEN*, *XRCC4*, *BCL2*, *EP300*, *CCND3*, *TP53*, *BAX* и *RBBP8*, вероятно, обеспечивает повышенную выживаемость опухолевых клеток предстательной железы в условиях лучевой терапии, за счет изменения работы ключевых сигнальных путей обеспечивающих репарацию ДНК, регуляцию апоптоза и клеточного цикла.

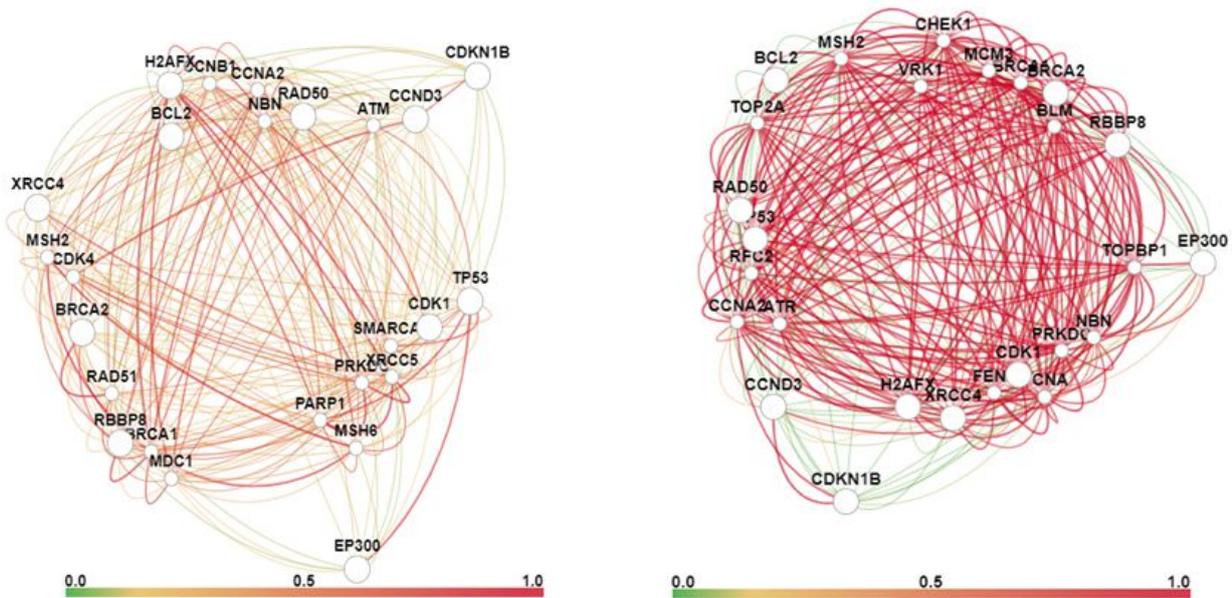


Рис. 6. Сеть взаимодействия и индекс взаимосвязи генов в клетках простаты (слева) и в клетках простаты в условия воздействия ионизирующего излучения (справа). Сеть функциональных взаимодействий указанных выше генов предсказана путем объединения данных полногеномных экспериментов. Узлы представляют гены, а ребра представляют предсказанную вероятность того, что связанные гены участвуют в одном и том же биологическом процессе

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что сохранившие после пятидневной лучевой терапии при 6 и 7 Гр жизнеспособность клетки линии PC-3 обладают особыми генетическими характеристиками, собственно, и обеспечивающими их выживание: повышенной копийностью генов *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *PTEN*, *XRCC4*, *RBBP8* и *EP300* и сниженной копийностью *CCND3*, *BAX*, *TP53* и *BCL2*. Данные генетические локусы можно рассматривать как наиболее значимые молекулярные предикторы радиорезистентности клеток предстательной железы и можно рекомендовать определение показателя их копийности к апробации в клинической практике.

*Исследование выполнено в рамках госзадания «Поиск молекулярно-генетических предикторов радиорезистентного рака предстательной железы и разработка персонализированных терапевтических подходов».*

## Список литературы

1. Зинькович М.С., Максимов А.Ю., Розенко Л.Я., Гусарева М.А., Карнаухова Е.А., Фаенсон А.В., Тимошкина Н.Н., Кутилин Д.С. Радиорезистентность как фактор эволюции лучевой терапии рака предстательной железы // Современные проблемы науки и

- образования. 2019. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28627> (дата обращения: 24.04.2020)
2. Chaiswing L., Weiss H.L., Jayswal R.D. Profiles of Radioresistance Mechanisms in Prostate Cancer. *Crit. Rev. Oncog.* 2018. Vol. 23(1–2). P. 39–67
  3. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2017. V. 71. P. 618–629.
  4. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C., Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol.153. P. 6–20.
  5. Li Z., Pearlman A.H., Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair. (Amst).* 2016. Vol. 38. P. 94–101.
  6. Sonveaux P. ROS and radiotherapy: More we care. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8 (22). P. 35482-3.
  7. Кутилин Д.С., Сагакянц А.Б., Зинькович М.С., Максимов А.Ю., Гусарева М.А., Бондаренко Е.С., Потемкин Д.С., Васильченко Н.Г. Влияние различных доз лучевой терапии на выживаемость опухолевых клеток предстательной железы линии PC-3 // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28740> (дата обращения: 18.04.2020).
  8. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А., Пыльцин С.П., Лейман И.А., Карнаузов Н.С., Кит О.И. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой лёгкого // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167 (6). С. 731–738.
  9. Krishnan A., Zhang R., Yao V., Theesfeld C.L., Wong A.K., Tadych A., Volfovsky N., Packer A., Lash A., Troyanskaya O.G. Genome-wide prediction and functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience.* 2016. Vol. 19(11). P.1454-1462
  10. Wu G., Feng X., Stein L. A human functional protein interaction network and its application to cancer data analysis. *Genome Biol.* 2010. Vol.11(5). P. 53.