

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТКИ ОПУХОЛИ И КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

М.А. Булдаков^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,3}, И.А. Климов¹, О.П. Кутенков,
А.А. Мельников¹, М.А. Большаков^{2,3}, В.В. Ростов^{2,3}, Н.В. Чердынцева^{1,3}

*Томский НИИ онкологии¹
Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск²
Томский государственный университет³
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: buldakov@oncology.tomsk.ru¹*

Представлены результаты изучения влияния импульсно-периодического рентгеновского излучения (ИПРИ), генерируемого уникальным источником «Синус-150» (Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск), на опухолевые и нормальные клетки. Изучали хромосомные aberrации (метафазный анализ) клеток костного мозга мышей, облученных ИПРИ в режимах, обеспечивающих противоопухолевый эффект. На культурах клеток карциномы Льюис, облученных ИПРИ, оценивали уровень апоптоза клеток и клеток с высоким содержанием активных форм кислорода (АФК) методом проточной цитофлуориметрии (FACSCantoII, BD). При локальном облучении ИПРИ *in vivo* в режимах, вызывающих противоопухолевый эффект, наблюдается умеренное увеличение aberrаций в хромосомах клеток костного мозга мышей. ИПРИ индуцирует процесс апоптотической гибели в клетках карциномы легких Льюис *in vitro* за счет продукции АФК. При этом в диапазоне 0,2–1,0 Гр не отмечается зависимости эффекта от дозы облучения. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований для обоснования использования ИПРИ в терапии опухолей.

Ключевые слова: импульсно-периодическое рентгеновское излучение, хромосомные aberrации, апоптоз, костный мозг, экспериментальные опухоли.

EFFECT OF PULSE PERIODIC X-RAYS ON TUMOR AND BONE MARROW CELLS OF MICE

M.A. Buldakov^{1,3}, N.V. Litvyakov^{1,3}, I.A. Klimov¹, O.P. Kutenkov,
A.A. Melnikov¹, M.A. Bolshakov^{2,3}, V.V. Rostov^{2,3}, N.V. Cherdyntseva^{1,3}

*Tomsk Cancer Research Institute¹,
Institute of High-Current Electronics, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Tomsk²,
Tomsk State University, Tomsk³
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: buldakov@oncology.tomsk.ru¹*

The results of the effect of pulse-periodic X-ray exposure (PPXE) generated by Sinus-150 accelerator on tumor and normal cells of mice have been presented. Chromosomal aberrations (metaphase analysis) of bone marrow cells were studied. Using the cultured Lewis lung carcinoma cell lines, the level of apoptotic cells and cells with high concentration of active oxygen forms (AOF) was assessed by the flow cytofluorometry analysis (FACSCantoII, BD). *In vivo* X-ray radiation in the pulse-periodic mode lead to the moderate increase in chromosomal aberrations of bone marrow cells of mice. PPXE induced apoptotic death in Lewis lung carcinoma cells *in vitro* due to AOF production. Dose-effect relation was not observed at the irradiation doses 0.2–1.0 Gy. The data obtained show that further studies are necessary to justify the use of PPXE in tumor therapy.

Key words: pulse-periodic X-ray exposure, chromosomal aberrations, apoptosis, bone marrow, experimental tumors.

В последние годы активно изучаются биологические эффекты низкодозового рентгеновского излучения, генерируемого в импульсно-периодическом режиме (ИПРИ). Оно активизирует клеточные реакции, которые не регистрируются при использова-

нии традиционных источников ионизирующего излучения в этом же диапазоне доз. В частности, было показано, что ИПРИ в зависимости от частоты повторения импульсов и мощности дозы индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК в опухолевых

клетках Т-лимфобластной лейкемии, оказывая при этом незначительное повреждающее действие на лимфоциты человека [2]. Также имеются различия в реакции изолированных гепатоцитов мышей на воздействие ИПРИ с различными комбинациями частотных и дозовых характеристик [4].

Нами ранее было показано, что наиболее выраженное подавление пролиферации опухолевых клеток *in vitro*, торможение роста солидной опухоли и процесса ее метастазирования у мышей наблюдаются при использовании поглощенных доз излучения от 0,1 до 0,7 Гр при различных режимах фракционирования дозы [6]. При этом открытым остается вопрос о механизмах гибели опухолевых клеток, а также о возможных побочных эффектах описанных режимов ИПРИ. Общеизвестными достоверными маркерами повреждающего (генотоксического) действия ионизирующих излучений являются хромосомные aberrации [11], формирующиеся вследствие адсорбции энергии внутри или вблизи молекулы ДНК [10] и накопления свободных радикалов [7].

Целью работы явилось исследование количества хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей, подвергнувшихся воздействию ИПРИ в различных режимах фракционирования дозы, а также выявление механизма гибели опухолевых клеток в культуре при указанном воздействии.

Материал и методы

Работа осуществлена с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований, изложенных в Хельсинкской декларации, получено разрешение локального этического комитета Томского НИИ онкологии. В качестве экспериментальной модели *in vivo* использовались здоровые мыши линии C57/Bl₆ массой 18–20 г.

В эксперименте были созданы условия облучения животных, идентичные таковым в проведенных ранее исследованиях по оценке противоопухолевых эффектов ИПРИ *in vivo* (каждая группа животных состояла из 8 мышей) [1, 6]. Животные помещались в свинцовую камеру так, чтобы облучению подвергалась только задняя правая конечность, из которой в дальнейшем извлекали бедренную кость для получения клеток костного мозга. В качестве рентгеновского источника использовалась установка «Синус-150», разработанная в Институте сильноточной электроники СО РАН (г. Томск).

Длительность импульса составляла 4 нс, частота повторения импульсов – 10 мп/с, энергия электронов – 160 кэВ, ток пучка – 3,5 кА. Суммарные очаговые дозы составили 0,2; 0,5; 0,7; 1,0 Гр.

Для оценки хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей после облучения использовали общепринятый цитогенетический метод – метафазный анализ. Хромосомный анализ проводили через 5 сут после воздействия на зашифрованных препаратах с помощью микроскопа Axioskop 50 («Carl Zeiss», Германия). Учитывали все типы хромосомных aberrаций, распознаваемые на рутинно окрашенных препаратах: одиночные фрагменты, парные фрагменты, внутривитриальные и межхромосомные обменные aberrации, полипоидизация. Пробелы и эндоредупликации в анализ не включали. Aberrантной считали клетку, имеющую одну и более хромосомных aberrаций. Проводили учет aberrаций хромосомного и хроматидного типов. Для изучения механизмов воздействия ИПРИ *in vitro* использовались опухолевые клетки карциномы легких Льюис, культивировавшиеся в среде RPMI-1640 с 10 % содержанием сыворотки. Оценивали количество апоптотических клеток и клеток с высоким содержанием активных форм кислорода (АФК) методом проточной цитофлуориметрии (FACSCantoII, BD, США).

Статистическую значимость различий между выборками оценивали при помощи критерия Манна–Уитни в программе Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

На первом этапе была проведена оценка спонтанного мутирования хромосом в клетках костного мозга мышей. По данным анализа рутинно окрашенных метафаз уровень спонтанных мутаций хромосом составлял $0,41 \pm 0,98$ % (табл. 1, группа контроля), что согласуется с литературными данными, согласно которым частота aberrантных метафаз у интактных животных не превышает 2 % [3].

В ходе дальнейшего исследования был проведен анализ хромосомных aberrаций в клетках красного костного мозга мышей линии C57/Bl₆ при локальном воздействии импульсно-периодического рентгеновского излучения в различных режимах фракционирования дозы. Использовали 3 режима фракционирования: однократное воздействие (0,7 Гр), двукратное облучение с перерывом в 4 дня (0,5 Гр) и четырехкратное облучение с перерывом



Рис. 1. Парный (ацентрический) фрагмент (указано стрелкой) хромосомы (А) и межхромосомный обмен по типу центрического слияния (Б) в клетках красного костного мозга мышей, подвергнутых воздействию импульсно-периодического рентгеновского излучения в режиме пятикратного фракционирования дозы (суммарная поглощенная доза 0,7 Гр)

в один день (0,7 Гр). Выбор указанных схем фракционирования основан на результатах, полученных нами ранее [6], и на данных литературы [8], согласно которым возможно разделение суммарной очаговой дозы на 2 или 4–5 фракций.

При оценке частоты и спектра хромосомных нарушений в клетках красного мозга мышей при воздействии ИПРИ показано, что преобладающими цитогенетическими аномалиями являются aberrации хромосомного типа (парные фрагменты, межхромосомные обмены). Наибольшая частота хромосомных мутаций наблюдается в группе с четырехкратным облучением до суммарной поглощенной дозы 0,7 Гр (см. табл. 1). Преобладающим типом хромосомных aberrаций являются парные фрагменты, которые формируются в результате концевых делеций и при образовании обменных перестроек хромосом (рис. 1, А). В группах жи-

вотных, подвергавшихся воздействию облучения при суммарной дозе 0,7 Гр, процент одиночных фрагментов и межхромосомных aberrаций статистически значимо выше, чем в группе контрольных животных, что свидетельствует о видимых транслокационных и инверсионных преобразованиях хромосомного материала (рис. 1, Б).

Изменение общего количества aberrантных метафаз во всех исследуемых группах животных составляет не более 5 % по сравнению с группой контроля. В отношении спектра радиационно-индуцированных мутаций можно отметить, что ИПРИ вызывает главным образом aberrации хромосомного типа.

Следует отметить, что до настоящего времени не проводилось исследований мутагенных эффектов, индуцируемых в здоровых клетках воздействием ИПРИ в режимах, обуславливающих высокое

Таблица 1

Частота и спектр цитогенетических нарушений в клетках красного костного мозга мышей линии C57/BL6 при облучении ИПРИ с наиболее выраженными повреждающими характеристиками

Режим воздействия	Спектр структурных и числовых нарушений хромосом					АМ
	SF	PF	ОА	IA	P	
Группа контроля	0,12 ± 0,06 %	0,07 ± 0,04 %	0,07 ± 0,04 %	0,04 ± 0,04 %	0,10 ± 0,05 %	0,41 ± 0,98 %
0,5 Гр, 2-кратно	0,83 ± 0,14 %	0,91 ± 0,09 %*	0,20 ± 0,07 %	0,31 ± 0,12 %*	0,39 ± 0,04 %*	2,58 ± 0,18 %*
0,7 Гр, однократно	1,21 ± 0,39 %*	0,44 ± 0,20 %*	0,31 ± 0,02 %*	0,11 ± 0,07 %	0,09 ± 0,06 %	2,09 ± 0,17 %*
0,7 Гр, 4-кратно	1,02 ± 0,17 %*	1,89 ± 0,38 %*	1,24 ± 0,05 %*	0,86 ± 0,10 %*	0,64 ± 0,20 %*	5,53 ± 0,47 %*

Примечание: SF – одиночные фрагменты; PF – парные фрагменты; ОА – межхромосомные обменные aberrации; IA – внутрихромосомные обменные aberrации; P – полиплоидия; АМ – aberrантные метафазы; количество исследованных метафазных пластинок составляет в среднем 2000 на каждую группу; * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

противоопухолевое действие. Наиболее близкие к нашим результаты были получены с использованием импульсного протонного излучения в дозах 4 и 8 Гр [13]. Общее число дицентриков, центральных колец и ацентриков увеличивается по отношению к контрольной группе. Согласно другим данным, рентгеновское излучение в неимпульсном режиме приводит к формированию всех типов aberrаций хромосом у мышей при их тотальном облучении в дозах 0,1 и 1 Гр, в то время как при облучении животных в дозе 0,05 Гр этот эффект отсутствует [12].

Таким образом, использование режимов ИПРИ, позволяющих получить значительный противоопухолевый и антиметастатический эффект при локальном облучении животных *in vivo*, приводит к увеличению aberrаций в хромосомах клеток костного мозга здоровых мышей.

В исследованиях *in vitro* на культуре опухолевых клеток карциномы легких Льюис было показано, что ИПРИ приводит к гибели клеток за счет активации механизма апоптотической гибели. Так, через 24 ч после облучения доля клеток в состоянии апоптоза в среднем равнялась 35–40 %, тогда как в группе контроля этот показатель составлял 4 % (табл. 2). Зависимости апоптоз-индуцирующего действия ИПРИ от дозы не отмечено.

При исследовании уровня АФК в клетках карциномы легких Льюис через 2 ч после воздействия ИПРИ не отмечалось значимых изменений этого показателя по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Однако через 6 ч после облучения уровень АФК в среднем увеличился на 30 % во всех исследуемых группах. При этом зависимости полученного эффекта от дозы ИПРИ не наблюдалось (см. табл. 2).

Отсутствие дозовой зависимости (увеличение эффекта при увеличении дозы) биологических эффектов ИПРИ для клеток карциномы легких Льюис согласуется с полученными ранее данными об изменении пролиферативной активности некоторых культур опухолевых клеток [5]. Очевидно, что импульсный режим воздействия обуславливает высокую эффективность рентгеновского излучения в диапазоне доз менее 1 Гр, поскольку для индукции апоптотической гибели неимпульсным рентгеновским излучением должны использоваться дозы более 1 Гр [9].

Участие АФК в индукции апоптотической гибели, индуцируемой неимпульсным рентгеновским излучением, известно давно [14]. Очевидно, что и импульсное воздействие активирует те же сигнальные пути, так как через 6 ч после воздействия ИПРИ уровень АФК увеличивается во всех исследуемых группах. Существенным различием является только доза, необходимая для реализации повреждающего действия.

Таким образом, ИПРИ индуцирует процесс апоптотической гибели в клетках карциномы легких Льюис *in vitro* за счет продукции АФК. При этом в диапазоне доз 0,2–1 Гр не отмечается зависимости по типу «доза–эффект». Выявлено умеренное генотоксическое действие «противоопухолевых» режимов ИПРИ на клетки костного мозга.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-98115.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Климов И.А., Кутенков О.П., Большаков М.А., Ростов В.В., Чердынцева Н.В. Влияние низкодозового импульсно-периодического рентгеновского излучения на рост и метастазирование карциномы легких Льюис // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 47–51.

Таблица 2

Доля апоптотических клеток и уровень АФК в культуре клеток карциномы легких Льюис, однократно облученных ИПРИ

Группы животных	Доля апоптотических клеток	Уровень АФК через 2 ч	Уровень АФК через 6 ч
Контроль	4 ± 2,54 %	2,2 ± 0,56 %	1,9 ± 0,62 %
0,2 Гр	36 ± 5,28 %*	3,1 ± 0,98 %	30 ± 6,26 %*
0,5 Гр	42 ± 4,64 %*	2,4 ± 1,04 %	28 ± 5,14 %*
0,7 Гр	39 ± 3,92 %*	3,0 ± 0,98 %	33 ± 2,12 %*
1,0 Гр	34 ± 6,18 %*	2,3 ± 0,66 %	35 ± 3,53 %*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$).

2. Васильев С.А., Беленко А.А., Кутенков О.П., Большаков М.А., Лебедев И.Н., Ростов В.В. Различия эффектов импульсно-периодического рентгеновского излучения в опухолевых клетках линии MOLT-4 и лимфоцитах периферической крови человека // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 45–49.

3. Глазко Т.Т., Сафонова Н.А., Бунтова Е.Г., Глазко Г.В., Созинов А.А. Гетерогенность цитогенетической изменчивости в клетках костного мозга лабораторных и диких грызунов // Цитология и генетика. 1996. Т. 30, № 4. С. 25–34.

4. Жаркова Л.П., Князева И.Р., Иванов В.В., Большаков М.А., Кутенков О.П., Ростов В.В. Влияние импульсно-периодического рентгеновского и микроволнового излучений на уровень перекисей в изолированных гепатоцитах // Вестник Томского государственного университета. 2010. № 333. С. 161–163.

5. Литвяков Н.В., Ростов В.В., Булдаков М.А., Чердынцева Н.В., Большаков М.А., Афанасьев К.А., Коровин С.Д., Кутенков О.П., Семенов С.Ю. Ингибирование пролиферации опухолевых клеток импульсно-периодическим рентгеновским излучением // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 24–31.

6. Buldakov M.A., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Larkovich L.U., Litvyakov N.V., Bolshakov M.A., Cherdynseva N.V., Rostov V.V. Potential Application of Nanosecond Pulsed X-Ray in Medicine // Rus. Phys. J. 2012. Vol. 55 (10/3). P. 40–43.

7. DeFedericis H.C., Patrzyc H.B., Rajecki M.J., Budzinski E.E., Iijima H., Dawidzik J.B., Evans M.S., Greene K.F., Box H.C. Singlet oxygen-induced DNA damage // Radiat. Res. 2006. Vol. 165 (4). P. 445–451.

8. Gorski D.H., Mauceri H.J., Salloum R.M., Halpern A., Seetharam S., Weichselbaum R.R. Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy // Cancer Res. 2003. Vol. 63. P. 308–311.

9. Lee K.B., Lee J.-S., Park J.-W., Huh T.-L., Lee Y.M. Low energy proton beam induces tumor cell apoptosis through reactive oxygen species and activation of caspases // Exp. Mol. Med. 2008. Vol. 40 (1). P. 118–129.

10. Noda A., Hirai Y., Hamasaki K., Nakamura N., Kodama Y. Unrepairable DNA double-strand breaks that are generated by ionizing radiation determine the fate of normal human cells // J. Cell Sci. 2012. Vol. 125. P. 5280–5287. doi: 10.1242/jcs.101006.

11. Pernot E., Hall J., Baatout S., Benotmane M.A., Blanchardon E., Bouffler S., El Saghire H., Gomolka M., Guertler A., Harms-Ringdahl M., Jeggo P., Kreuzer M., Laurier D., Lindholm C., Mkacher R., Quintens R., Rothkamm K., Sabatier L., Tapio S., de Vathaire F., Cardis E. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies // Mutat. Res. 2012. Vol. 751 (2). P. 258–286. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.

12. Rithidech K.N., Udomtanakunchai C., Honikel L.M., Whorton E.B. No Evidence for the in vivo induction of genomic instability by low doses of CS gamma rays in bone marrow cells of BALB/CJ and C57BL/6J Mice // Dose Response. 2012. Vol. 10 (1). P. 11–36. doi: 10.2203/dose-response.11-002.Rithidech.

13. Schmid T.E., Dollinger G., Hable V., Greubel C., Zlobinskaya O., Michalski D., Auer S., Friedl A.A., Schmid E., Molls M., Röper B. The effectiveness of 20 mev protons at nanosecond pulse lengths in producing chromosome aberrations in human-hamster hybrid cells // Radiat. Res. 2011. Vol. 175 (6). P. 719–727. doi: 10.1667/RR2465.1.

14. Valerie K., Yacoub A., Hagan M.P., Curiel D.T., Fisher P.B., Grant S., Dent P. Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in // Mol. Cancer Ther. 2007. Vol. 6 (3). P. 789–801.

Поступила 27.08.14

REFERENCES

1. Buldakov M.A., Litvyakov N.V., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Bol'shakov M.A., Rostov V.V., Cherdynseva N.V. Low-dose repetitively-pulsed X-ray influence on lewis lung carcinoma growth and metastasis // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011. № 6. P. 47–51. [in Russian]

2. Vasil'ev S.A., Belenko A.A., Kutenkov O.P., Bol'shakov M.A., Lebedev I.N., Rostov V.V. Different effects of pulsed X-rays in MOLT-4 cell line and human peripheral blood lymphocytes // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2013. № 2. P. 45–49. [in Russian]

3. Glazko T.T., Safonova H.A., Buntova E.G., Glazko G.V., Sozinov A.A. Heterogeneity of cytogenetic aberrations in bone marrow cells of laboratory and wild rodents // Citologija i genetika. 1996. Vol. 30 (4). P. 25–34. [in Russian]

4. Zharkova L.P., Knjazeva I.R., Ivanov V.V., Bol'shakov M.A., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Repetitive pulsed x-ray and microwaves effect on peroxide level in isolated hepatocytes // Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2010. № 333. P. 161–163. [in Russian]

5. Litvyakov N.V., Rostov V.V., Buldakov M.A., Cherdynseva N.V., Bol'shakov M.A., Afanas'ev K.A., Korovin S.D., Kutenkov O.P., Semenov S.Ju. Inhibition of tumor cell proliferation by pulse-repetitive X-ray irradiation // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № 1. P. 24–31. [in Russian]

6. Buldakov M.A., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Larkovich L.U., Litvyakov N.V., Bolshakov M.A., Cherdynseva N.V., Rostov V.V. Potential Application of Nanosecond Pulsed X-Ray in Medicine // Rus. Phys. J. 2012. Vol. 55 (10/3). P. 40–43.

7. DeFedericis H.C., Patrzyc H.B., Rajecki M.J., Budzinski E.E., Iijima H., Dawidzik J.B., Evans M.S., Greene K.F., Box H.C. Singlet oxygen-induced DNA damage // Radiat. Res. 2006. Vol. 165 (4). P. 445–451.

8. Gorski D.H., Mauceri H.J., Salloum R.M., Halpern A., Seetharam S., Weichselbaum R.R. Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy // Cancer Res. 2003. Vol. 63. P. 308–311.

9. Lee K.B., Lee J.-S., Park J.-W., Huh T.-L., Lee Y.M. Low energy proton beam induces tumor cell apoptosis through reactive oxygen species and activation of caspases // Exp. Mol. Med. 2008. Vol. 40 (1). P. 118–129.

10. Noda A., Hirai Y., Hamasaki K., Nakamura N., Kodama Y. Unrepairable DNA double-strand breaks that are generated by ionizing radiation determine the fate of normal human cells // J. Cell Sci. 2012. Vol. 125. P. 5280–5287. doi: 10.1242/jcs.101006.

11. Pernot E., Hall J., Baatout S., Benotmane M.A., Blanchardon E., Bouffler S., El Saghire H., Gomolka M., Guertler A., Harms-Ringdahl M., Jeggo P., Kreuzer M., Laurier D., Lindholm C., Mkacher R., Quintens R., Rothkamm K., Sabatier L., Tapio S., de Vathaire F., Cardis E. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies // Mutat. Res. 2012. Vol. 751 (2). P. 258–286. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.

12. Rithidech K.N., Udomtanakunchai C., Honikel L.M., Whorton E.B. No Evidence for the in vivo induction of genomic instability by low doses of CS gamma rays in bone marrow cells of BALB/CJ and C57BL/6J Mice // Dose Response. 2012. Vol. 10 (1). P. 11–36. doi: 10.2203/dose-response.11-002.Rithidech.

13. Schmid T.E., Dollinger G., Hable V., Greubel C., Zlobinskaya O., Michalski D., Auer S., Friedl A.A., Schmid E., Molls M., Röper B. The effectiveness of 20 mev protons at nanosecond pulse lengths in producing chromosome aberrations in human-hamster hybrid cells // Radiat. Res. 2011. Vol. 175 (6). P. 719–727. doi: 10.1667/RR2465.1.

14. Valerie K., Yacoub A., Hagan M.P., Curiel D.T., Fisher P.B., Grant S., Dent P. Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in // Mol. Cancer Ther. 2007. Vol. 6 (3). P. 789–801.