

А.А. Мельникова^{1,2}, А.А. Афонин¹, Л.Н. Комарова¹, В.О. Сабуров²

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТОНОВ И ХИМИОПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ BIRC5 (SURVIVIN) И PMAIP1 (NOXA) В КЛЕТКАХ ЛИНИИ MCF-7

¹ Обнинский институт атомной энергетики, Обнинск

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Анжелика Александровна Мельникова, e-mail: angelik_melnikova@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ экспрессии генов PMAIP1 и BIRC5 в клетках рака молочной железы после воздействия протонов как при монотерапии, так и в комбинации с доксорубицином.

Материал и методы: Объектом исследования являлись клетки линии MCF-7. Было сформировано четыре группы исследования: группа, подверженная воздействию ионизирующего излучения; группа, обработанная доксорубицином; группа комбинированного воздействия ионизирующего излучения и доксорубицина; необработанная контрольная группа. Облучение клеток проводили на комплексе протонного излучения «Прометеус» на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России сканирующим пучком протонов в дозе 4 Гр (энергия протонов 100 МэВ) в центре распределенного пика Брэгга. Клетки обрабатывали химиопрепаратом доксорубицин в концентрации 0,004 мг/мл за 24 ч до облучения. Тотальная РНК выделялась с помощью набора RNA Solo и количественно определена спектрофотометрически (NanoDrop ND-1000). Обратная транскрипция и амплификация проводились одновременно в режиме реального времени с использованием набора OneTube RT-PCR (Евроген) с SYBR Green I в качестве флуоресцентного индикатора.

Результаты: Анализ показал, что доксорубицин подавляет экспрессию BIRC5 (до 0,02), что согласуется с его известной апоптогенной активностью. Однако комбинированное воздействие доксорубицина и облучения приводит к повышению экспрессии BIRC5 (до 0,63) и одновременному снижению экспрессии PMAIP1 (до 0,0003). Это свидетельствует о запуске сложных компенсаторных механизмов выживания клеток, направленных на подавление апоптоза и усиление репарации ДНК в условиях комбинированного цитотоксического стресса. Менее выраженное снижение экспрессии BIRC5 при монотерапии ионизирующим излучением (до 0,16) по сравнению с доксорубицином (0,02), вероятно, объясняется различиями в характере и кинетике повреждения ДНК, индуцированного этими агентами. Полученные данные указывают на нелинейный характер клеточного ответа на комбинированное воздействие и подчеркивают сложность прогнозирования эффективности комбинированной радиохимиотерапии.

Ключевые слова: протонная терапия, доксорубицин, комбинированное действие, белки семейства Bcl-2, MCF-7, BIRC5, PMAIP1

Для цитирования: Мельникова А.А., Афонин А.А., Комарова Л.Н., Сабуров В.О. Исследование комбинированного действия протонов и химиопрепарата доксорубицина на экспрессию генов BIRC5 (Survivin) и PMAIP1 (Noxa) в клетках линии MCF-7 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 5–9. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-5-9

А.А. Melnikova^{1,2}, А.А. Afonin¹, L.N. Komarova¹, V.O. Saburov²

Investigation of the Combined Effect of Protons and the Chemotherapy Drug Doxorubicin on the Expression of BIRC5 (Survivin) Genes and PMAIP1 (Noxa) in MCF-7 Cells

¹ National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

² A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: A.A. Melnikova, e-mail: angelik_melnikova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Analysis of PMAIP1 and BIRC5 gene expression in breast cancer cells after proton exposure, both as monotherapy and in combination with doxorubicin.

Material and methods: The object of the study was MCF-7 cells. Four study groups were formed: a group exposed to ionizing radiation; a group treated with doxorubicin; a group of combined exposure to ionizing radiation and doxorubicin; and an untreated control group. The cells were irradiated at the Prometheus proton radiation complex at the A.F. Tsyb MRSC, with a scanning proton beam at a dose of 4 Gy (proton energy of 100 MeV) in the center of the distributed Bragg peak. The cells were treated with the chemotherapy drug doxorubicin at a concentration of 0.004 mg/ml 24 hours before irradiation. Total RNA was isolated using an RNA Solo kit and quantified spectrophotometrically (NanoDrop ND-1000). Reverse transcription and amplification were performed simultaneously in real time using the OneTube RT-PCR kit with SYBR Green I as a fluorescent indicator.

Results: The analysis showed that doxorubicin suppresses the expression of BIRC5 (up to 0.02), which is consistent with its known apoptogenic activity. However, the combined effect of doxorubicin and radiation leads to an increase in BIRC5 expression (up to 0.63) and a simultaneous decrease in PMAIP1 expression (up to 0.0003). This indicates the launch of complex compensatory cell survival mechanisms aimed at suppressing apoptosis and enhancing DNA repair under conditions of combined cytotoxic stress. A less pronounced decrease in BIRC5 expression during ionizing radiation monotherapy (up to 0.16) compared with doxorubicin (0.02) is probably due to differences in the nature and kinetics of DNA damage induced by these agents. The data obtained indicate the nonlinear nature of the cellular response to combined exposure and emphasize the difficulty of predicting the effectiveness of combined radiotherapy.

Conclusion: The results demonstrate the antagonistic interaction of doxorubicin and ionizing radiation in the regulation of apoptosis in MCF-7 cells, emphasizing the need for further research to optimize combination cancer therapy.

Keywords: *proton therapy, doxorubicin, combined action, Bcl-2 family proteins, MCF-7, BIRC5, PMAIP1*

For citation: Melnikova AA, Afonin AA, Komarova LN, Saburov VO. Investigation of the Combined Effect of Protons and the Chemotherapy Drug Doxorubicin on the Expression of BIRC5 (Survivin) Genes and PMAIP1 (Noxa) in MCF-7 Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):5–9. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-5-9

Введение

Согласно данным за 2023 г., в Российской Федерации было зарегистрировано 674 587 новых случаев злокачественных новообразований. Причём следует отметить, что 307 909 случаев были диагностированы у мужчин и 366 678 – у женщин. Примечательно, что этот показатель продемонстрировал восьмипроцентный рост по сравнению с 2022 г. [1].

В последние десятилетия протонная терапия получила широкое распространение в онкологии. Ежегодно в России регистрируется более 600 тыс. онкологических заболеваний, и, по меньшей мере, 10 % пациентов являются кандидатами на адронную лучевую терапию.

Радиорезистентность опухолей существенно ограничивает эффективность лучевой терапии, являющейся ключевым методом онкологического лечения. Следовательно, изучение молекулярных механизмов, определяющих выживаемость опухолевых клеток после воздействия ионизирующего излучения, является наиболее приоритетным направлением исследований. Для разработки эффективных стратегий противораковой терапии особенно важны исследования, направленные на понимание механизмов репарации ДНК и клеточной гибели, индуцируемых лечением. Действие радиации и других агентов, повреждающих ДНК, основывается на их способности активировать апоптоз в опухолевых клетках.

В этом процессе центральную роль играют белки семейства Bcl-2, которые могут как способствовать, так и подавлять выживание клетки [2]. Белок BN3 и индуцируемый Phorbol-12-миристат-13-ацетатом белок 1 (Noxa) активируют несколько путей гибели клеток, что может быть достигнуто путём ингибирования антиапоптотического белка семейства Bcl-2, миелоидного лейкоза-1 (Mcl-1) и других белков [3–5].

Исследования взаимодействий Noxa с антиапоптотическими белками семейства Bcl-2 продемонстрировали его способность к связыванию с различными мишенями в зависимости от типа клеток и условий. Так, в клетках нейробластомы NB15-Bcl-xL показано взаимодействие Noxa как с Mcl-1, так и с Bcl-xL, что указывает на отсутствие строгой специфичности в связывании [6]. В клетках HeLa, подвергнутых воздействию УФ-излучения и тапсигаргина (индуктор стресса эндоплазматического ретикулума) или MG132 (ингибитор протеасом), была обнаружена посттрансляционно модифицированная форма белка Noxa, неспособная к взаимодействию с Mcl-1, но сохраняющая способность к связыванию с Bcl-xL и инициации апоптоза [7–8].

Survivin, эволюционно консервативный член семейства ингибиторов апоптоза (IAP), представляет собой мультифункциональный белок с тканеспецифической и онкогенной регуляцией экспрессии. Он играет критическую роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, ангиогенеза и малигнизации. Данные исследований указывают на корреляцию между повышенной экспрессией Survivin в G2/M фазе клеточного цикла и усилением пролиферации и митоза. Взаимодействие Survivin с митотическим веретеном через α -спиральный домен, осуществляющееся между метафазой и анафазой, регулирует

динамическую стабильность микротрубочек и ядерный морфогенез посредством взаимодействия с тубулином и другими компонентами митотического аппарата [9].

Взаимодействие ионизирующего излучения с опухолевыми клетками *in vitro* является предметом многочисленных исследований как в России, так и за рубежом [10–15]. В свете многочисленных работ, посвященных изучению воздействия ионизирующего излучения на различные клеточные линии *in vitro* (включая исследования с применением химиотерапевтических агентов), необходимо отметить, что механизмы клеточного ответа на плотноионизирующее излучение, особенно на облучение тяжёлыми заряженными частицами, остаются не до конца понятными.

В частности, недостаточно изучены молекулярные различия в реакциях клеток на различные типы ионизирующего излучения.

Целью нашего исследования является анализ экспрессии генов PMAIP1 и BIRC5 в клетках рака молочной железы после воздействия протонов как при монотерапии, так и в комбинации с доксорубицином.

Материал и методы

Объектом исследования были выбраны клетки аденокарциномы протоков молочной железы линии MCF-7. Культивирование клеток проходило в стандартных условиях в CO₂-инкубаторе (CB 53 Binder, Германия), при 5 % содержании CO₂ и температуре 37 °C в среде DMEM с 10 % эмбриональной телячьей сывороткой и гентамицином (50 мкг/мл).

Исследование включало четыре экспериментальные группы: группа, подверженная воздействию ионизирующего излучения; группа, обработанная доксорубицином; группа комбинированного воздействия ионизирующего излучения и доксорубицина; необработанная контрольная группа.

Обработка клеток противоопухолевым препаратом. Обработка клеток линии MCF-7 химиопрепаратом доксорубицин в концентрации 0,004 мг/мл осуществлялась за 24 ч до процедуры облучения.

Облучение клеток

Облучение проводили на комплексе протонного излучения «Прометеус» на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Клетки подвергали воздействию сканирующего пучка протонов в дозе 4 Гр (энергия протонов 100 МэВ) в центре распределенного пика Брэгга.

Перед началом облучения клетки снимали с культурального флакона раствором Трипсина–Версена в отношении 1:1 и разводили до концентрации 50 тыс. кл/мл. Далее суспензию клеток переносили в пробирки типа Эппендорф в объеме по 1,5 мл.

Выделение РНК из клеток

Выделение РНК проводили с помощью коммерческого набора для выделения суммарной РНК на микроцентрифужных колонках RNA Solo. Количество клеток для выделения РНК составляло 1×10^6 .

Определение концентрации РНК

Измерения выполнялись на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, США) с помощью программного обеспечения The NanoDrop 1000. Для оценки чистоты полученной РНК использовали соотношение оптической плотности $A_{260/280}$, которое составляло 2–2,2.

Анализ экспрессии генов PMAIP1 и BIRC5

Олигонуклеотидные последовательности праймеров были разработаны компанией ЗАО «Евроген» (Россия): для BIRC5 прямой 5'-CCACTGAGAACGAGCCAGACTT-3' и обратный 5'-GTATTACAGGCGTAAGCCACCG-3', для PMAIP1 (Noxa) прямой 5'-CCAGCCGCCAGTCTAATCA-3' и обратный 5'-GTGCCCTTGGAAACGGAAGA-3'. Для соотношения сигналов (нормализации) использовали кДНК GAPDH; праймеры для GAPDH: прямой 5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3' и обратный 5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'.

Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR)

Обратная транскрипция и амплификация кДНК осуществлялись одновременно в одноступенчатой реакции ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов OneTube RT-PCR SYBR (Евроген), детектирование продуктов проводилось с помощью интеркалирующего красителя SYBR Green I.

Статистическая обработка данных

Оценку экспрессии генов для каждой пробы проводили в трех аналитических повторностях, данные по которым затем усредняли. Обработку результатов проводили с помощью метода $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (Livak and Schmittgen, 2001). Данные количественной оценки экспрессии генов представляли в относительных единицах, рассчитанных при сравнении с уровнями экспрессии референсного гена GAPDH. Перед расчётами данные были проверены на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка в программе Microsoft Excel 2019. На основании полученных данных строили графики медианных значений относительного уровня экспрессии каждого гена. Были построены диаграммы размаха (box-plots) для визуального представления групп числовых данных через квартили. Бокс-диаграммы размаха показывают квартили Q1 и Q3, линия между которыми обозначает медиану, а «планки» указывают на степень разброса данных. Статистическую достоверность между группами данных рассчитывали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изменения экспрессии гена BIRC5 в клетках линии MCF-7 после облучения и комбинированного действия представлены на рис. 1.

Полученные результаты в линии клеток MCF-7 демонстрируют сложную взаимосвязь между воздействием доксорубина, ионизирующего излучения и уровнем экспрессии гена BIRC5 (Survivin), играющего ключевую роль в регуляции апоптоза.

Значительное снижение экспрессии BIRC5 до 0,02 в группе, обработанной только доксорубином, указывает на его сильное ингибирующее действие. Подавление экспрессии BIRC5 как ингибитора апоптоза согласуется с механизмом действия антрациклинового антибиотика, вызывающего повреждение ДНК и индуцирующего апоптоз.

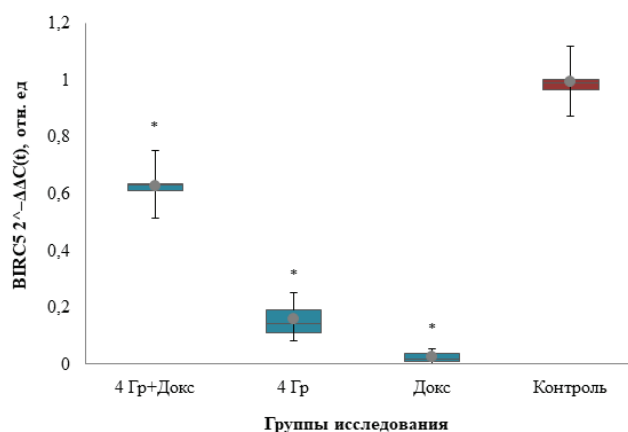


Рис. 1. Экспрессия гена BIRC5 в исследуемых группах.

* – различия между контрольными и облученными клетками статистически значимы, $p < 0,05$

Fig. 1. Expression of the BIRC5 gene in the studied groups.

* – differences between control and irradiated cells are statistically significant, $p < 0,05$

При этом комбинированное воздействие доксорубина и ионизирующего излучения (протоны, 4 Гр) приводит к значительному повышению экспрессии BIRC5 до 0,63, вероятно, в качестве компенсаторного механизма, направленного на подавление апоптоза и репарацию ДНК, вызванных комбинированным цитотоксическим стрессом. Высокое увеличение экспрессии BIRC5 указывает на активацию мощных компенсаторных механизмов выживания в ответ на комбинированный цитотоксический стресс. Клетки пытаются противостоять массовой клеточной гибели, повышая уровень ингибитора апоптоза.

Группа, подвергнутая только воздействию ионизирующего излучения (4 Гр), демонстрирует снижение экспрессии BIRC5 до 0,16. Несмотря на активацию механизмов репарации ДНК, это указывает на преобладание цитотоксического эффекта излучения в данном случае, приводящего к подавлению экспрессии BIRC5 и потенциально способствующего увеличению апоптоза. Относительно высокое значение по сравнению с группой, обработанной только доксорубином, может быть связано с различиями в механизмах повреждения ДНК, вызываемых этими агентами, а также с различной кинетикой ответа клеток на стресс.

Результаты свидетельствуют о том, что доксорубин эффективно подавляет экспрессию BIRC5, в то время как комбинированное воздействие доксорубина и ионизирующего излучения приводит к комплексному ответу, включающему активацию защитных механизмов, проявляющуюся в повышении экспрессии Survivin. Воздействие только ионизирующего излучения вызывает снижение экспрессии BIRC5, но в меньшей степени, чем монотерапия доксорубином.

Результаты изменения экспрессии гена PMAIP1 в клетках линии MCF-7 после облучения и комбинированного действия представлены на рис. 2.

Результаты экспрессии гена PMAIP1 (Noxa) в клетках MCF-7 демонстрируют различную реакцию на действие доксорубина и ионизирующего излучения, что указывает на сложную регуляцию апоптоза в этих условиях. Отсутствие экспрессии Noxa в контрольной группе (0,00) является ожидаемым, так как Noxa – проапоптотический белок, экспрессия которого индуцируется в ответ на стресс.

Значительное повышение экспрессии PMAIP1 (Noxa) (0,0260) в группе, обработанной только доксо-

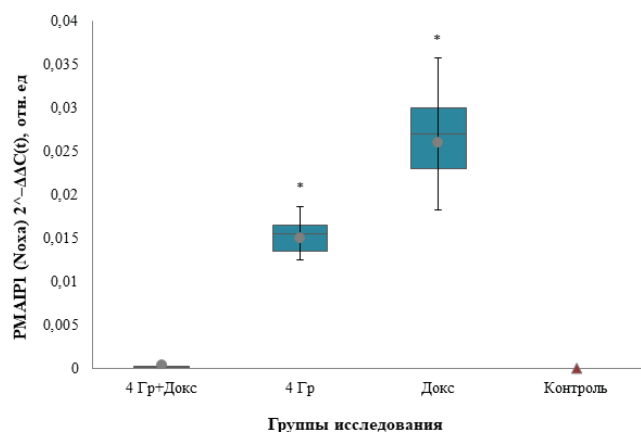


Рис. 2. Экспрессия гена PMAIP1 (Noxa) в исследуемых группах.

* – различия между контрольными и облученными клетками статистически значимы, $p < 0,05$

Fig. 2. PMAIP1 (Noxa) gene expression in the studied groups.

* – differences between control and irradiated cells are statistically significant, $p < 0,05$

рубидином, соответствует его известному механизму действия – индукции апоптоза через повреждение ДНК. Повышенная экспрессия PMAIP1 (Noxa) подтверждает активацию внутреннего пути апоптоза в ответ на цитотоксическое воздействие доксорубидина.

Напротив, резкое снижение экспрессии PMAIP1 (0,0003) в группе с комбинированным воздействием доксорубидина и ионизирующего излучения может свидетельствовать о превалировании механизмов выживания клеток при комбинированном стрессе, что может быть обусловлено активацией сигнальных путей, ингибирующих транскрипцию гена Noxa или повышающих стабильность мРНК антиапоптотических белков, либо ускоренным протеолизом Noxa в условиях сильного повреждения ДНК.

Умеренное повышение экспрессии Noxa (0,015) в группе, обработанной только ионизирующим излучением, указывает на активацию апоптотического ответа, но менее выраженного, чем при действии доксорубидина. Это может отражать как различия в механизмах повреждения ДНК, вызываемых этими двумя агентами, так и различную скорость активации апоптотических путей.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено анализу влияния доксорубидина и ионизирующего излучения (доза 4 Гр), как в монотерапии, так и в комбинированном режиме, на

экспрессию генов BIRC5 (Survivin) и PMAIP1 (Noxa) в клеточной линии MCF-7. Актуальность работы обусловлена необходимостью оптимизации комбинированных схем противоопухолевой терапии, требующей детального понимания синергизма или антагонизма различных цитотоксических агентов для повышения эффективности и снижения токсического воздействия. Известно, что доксорубидин и ионизирующее излучение индуцируют апоптоз посредством повреждения ДНК. Однако предсказание результата комбинированного применения этих агентов затруднено из-за нелинейности клеточного ответа и отсутствия стабильного синергизма. Изучение лежащих в основе этого явления молекулярных механизмов является важной задачей.

Проведенный анализ выявил сложные молекулярные механизмы, регулирующие клеточную реакцию на комбинированное воздействие. Обнаруженное подавление экспрессии BIRC5 под действием доксорубидина подтверждает данные литературы о его апоптогенной активности. Наблюдаемое парадоксальное повышение экспрессии BIRC5 при комбинированном воздействии предполагает активацию компенсаторных механизмов выживания клеток, направленных на подавление апоптоза и усиление репарации ДНК. Одновременно, снижение экспрессии PMAIP1 в условиях комбинированной терапии может быть обусловлено модуляцией сигнальных путей, приводящей к ингибированию транскрипции гена или увеличению скорости деградации белка Noxa. Относительно меньшее снижение экспрессии BIRC5 при воздействии только ионизирующего излучения по сравнению с доксорубидином, вероятно, отражает различия в спектре и кинетике ДНК-повреждений, индуцированных этими агентами.

Заключение

Полученные результаты указывают на антагонистический эффект комбинированного применения доксорубидина и ионизирующего излучения на регуляцию апоптоза, что подчеркивает сложность клеточного ответа на комбинированную терапию и необходимость более глубокого изучения этих механизмов для оптимизации онкологических стратегий. Полученные данные могут служить основой для разработки новых терапевтических подходов, направленных на преодоление механизмов резистентности к комбинированному лечению. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с использованием различных клеточных моделей и *in vivo* экспериментов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2024. 262 с. [*Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2023 Godu* = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2023. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow. MNI OI im. P.A. Gertsena Publ., 2024. 262 p. (In Russ.)].
2. Keta O.D., Todorovic D.V., Bulat T.M., Cirrone P.G., Romano F., Cuttone G., Petrovic I.M., Ristic Fira A.M. Comparison of Human Lung Cancer Cell Radiosensitivity after Irradiations with Therapeutic Protons and Carbon Ions. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242;10:1015-1024. doi:10.1177/1535370216669611.
3. Delgado Y., Torres A., Milian M. Apoptosis Activation Associated to BH3 only Domain and BCL-2 Homology Domain Proteins: New Way to Design Anti-Cancer Drugs. *J. Cancer Prev Curr Res*. 2019;10:54-59. doi: 10.15406/jcpr.2019.10.00391.
4. Greaves G., Milani M., Butterworth M., Carter R.J., Byrne D.P., Evers P.A., Luo X., Cohen G.M., Varadarajan S. BH3-Only Proteins are Dispensable for Apoptosis Induced by Pharmacological Inhibition of Both MCL-1 and BCL-X L. *Cell Death Differ*. 2019;26:1037-1047. doi: 10.1038/s41418-018-0183-7.
5. Huang K., O'Neill K.L., Li J., Zhou W., Han N., Pang X., Wu W., Struble L., Borgstahl G., Liu Z. BH3-only Proteins Target BCL-XL/MCL-1, Not BAX/BAK, to Initiate Apoptosis. *Cell Res*. 2019;29:942-952. doi: 10.1038/s41422-019-0231-y.
6. Hagenbuchner J., Ausserlechner M.J., Porto V., David R., Meister B., Bodner M., Villunger A., Geiger K., Obexer P. The Anti-Apoptotic Protein BCL2L1/Bcl-XL Is Neutralized by pro-Apoptotic PMAIP1/Noxa in Neuroblastoma, Thereby Determining Bortezomib Sensitivity Independent of Prosurvival MCL1 Expression. *J Biol Chem*. 2010;285:6904-6912. doi: 10.1074/jbc.M109.038331.
7. Lopez H., Zhang L., George N.M., Liu X., Pang X., Evans J.J., Targy N.M., Luo X. Perturbation of the Bcl-2 Network and an

- Induced Noxa/Bcl-XL Interaction Trigger Mitochondrial Dysfunction after DNA Damage. *J Biol Chem.* 2010;285:15016-15026. doi: 10.1074/jbc.M109.086231.
8. Zhang L., Lopez H., George N.M., Liu X., Pang X., Luo X. Selective Involvement of BH3-Only Proteins and Differential Targets of Noxa in Diverse Apoptotic Pathways. *Cell Death Differ.* 2011;18:864-873. doi: 10.1038/cdd.2010.152.
 9. Warriar N.M., Agarwal P., Kumar P. Emerging Importance of Survivin in Stem Cells and Cancer: the Development of New Cancer Therapeutics. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16;5:828-852. doi:10.1007/s12015-020-09995-4.
 10. Южаков В.В., Корчагина К.С., Фомина Н.К., Корякин С.Н., Соловьев А.Н., Ингель И.Э., Корецкая А.Е., Севаньяева Л.Е., Яковлева Н.Д., Цыганова М.Г. Действие γ -излучения и сканирующего пучка протонов на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. №2. С. 101-114 [Yuzhakov V.V., Korchagina K.S., Fomina N.K., Koryakin S.N., Solov'yev A.N., Ingel' I.E., Koretskaya A.Ye., Sevan'kayeva L.Ye., Yakovleva N.D., Tsyganova M.G. Effect of γ -Radiation and Scanning Proton Beam on the Morphofunctional Characteristics of Rat Sarcoma M-1. *Radiatsiya i Risk Byulleten' Prekrashcheniya Radiatsionno-epidemiologicheskogo Registra* = Radiation and Risk Bulletin of the Termination of the Radiation Epidemiological Registry. 2020;2:101-114. (In Russ.)]. doi: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-101-114.
 11. Calaf G.M., Crispin L.A., Muñoz J.P., Aguayo F., Narayan G., Roy D. Cell Adhesion Molecules Affected by Ionizing Radiation and Estrogen in an Experimental Breast Cancer Model. *Int J Mol Sci.* 2022;23;20:12674. doi:10.3390/ijms232012674.
 12. Ritner C., Popovic J., Abouzeid A., Li Y., Paunesku T., Papineni R., Woloschak G. Gene Expression and Early Radiation Response of Two Distinct Neuroblastoma Cell Lines. *Oncology.* 2023;101;7:446-456. doi:10.1159/000530902.
 13. Kuchur O.A., Zavisrskiy A.V., Shtil A.A. Transcriptional Reprogramming Regulates Tumor Cell Survival in Response to Ionizing Radiation: a Role of p53. *Bull Exp Biol Med.* 2023;174;5:659-665. doi:10.1007/s10517-023-05764-8.
 14. Popescu R.C., Savu D.I., Bierbaum M., Grbenicek A., Schneider F., Hosser H., Vasile B.S., Andronescu E., Wenz F., Giordano F.A., Herskind C., Veldwijk M.R. Intracellular Delivery of Doxorubicin by Iron Oxide-Based Nano-Constructs Increases Clonogenic Inactivation of Ionizing Radiation in HeLa Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22;13:6778. doi:10.3390/ijms22136778.
 15. George N., Joshi M.B., Satyamoorthy K. DNA Damage-Induced Senescence is Associated with Metabolomic Reprogramming in Breast Cancer Cells. *Biochimie.* 2024;216:71-82. doi:10.1016/j.biochi.2023.09.021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. А.А. Мельникова – проведение экспериментов, разработка теоретической основы исследования; А.А. Афонин – проведение экспериментов; Л.Н. Комарова – концепция исследования, научное руководство; В.О. Сабуров – проведение экспериментов.

Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. A.A. Melnikova – conducting experiments, developing a theoretical basis for research; A.A. Afonin – conducting experiments; L.N. Komarova – development of the research concept, scientific supervision; V.O. Saburov – conducting experiments.

Article received: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.