

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК УСКОРЕННЫХ ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ И РЕПАРАЦИЮ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК

*М. Г. Заднепрянец^{а, б, 1}, А. В. Борейко^{а, б}, Т. С. Буланова^{а, б}, Л. Йежкова^а,
Е. А. Красавин^{а, б}, Е. А. Куликова^{а, б}, Е. В. Смирнова^а*

^а Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

^б Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

Исследована кинетика формирования и элиминации фокусов γ H2AX/53BP1 в ядрах фибробластов человека в культуре при действии ускоренных ионов ^{11}B , ^{20}Ne и ^{15}N с различными физическими характеристиками. Показано, что с уменьшением энергии частиц и возрастанием их линейной передачи энергии (ЛПЭ) наблюдается снижение эффективности репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК, оцениваемой по элиминации радиационно-индуцированных фокусов γ H2AX/53BP1 (РИФ). Изучение структуры РИФ при действии ускоренных ионов ^{20}Ne и ^{11}B с разными физическими характеристиками свидетельствует о существенных различиях в характере формируемых РИФ. Выявлено, что ионы ^{20}Ne с высокой плотностью δ -электронов в треке ($Z^{*2}/\beta^2 = 1454$) индуцируют более крупные и сложноорганизованные кластерные фокусы γ H2AX/53BP1. Это свидетельствует о формировании тяжелых комплексных нарушений генетических структур, прежде всего ДР ДНК, по сравнению с действием ионов ^{11}B с меньшей плотностью δ -электронов в треке ($Z^{*2}/\beta^2 = 494$).

The kinetics of formation and elimination of γ H2AX/53BP1 foci induced by accelerated ^{11}B , ^{20}Ne and ^{15}N ions with different physical characteristics in human skin fibroblasts were investigated. The results of elimination kinetics for radiation induced γ H2AX/53BP1 foci (RIF) reveal that a decrease in the energy and an increase in the linear energy transfer (LET) of the particles cause the reduction of double strand break (DSB) repair efficiency. Studying the structure of RIF induced by accelerated ^{20}Ne and ^{11}B ions with various physical parameters showed significant differences in the nature of the formed RIF. It was found that ^{20}Ne ions with a high density of δ -rays in tracks ($Z^{*2}/\beta^2 = 1454$) induce larger clustered γ H2AX/53BP1 foci with a more complex structure than ^{11}B ions with a lower density of δ -rays in tracks ($Z^{*2}/\beta^2 = 494$), which indicates the formation of more severe complex damage of genetic structures — first of all, DNA DSBs.

PACS: 82.39.Pj; 87.14.gk

Ранее нами установлено [1], что при действии ускоренных тяжелых ионов низких и промежуточных энергий в отличие от γ -облучения формируются сложноорганизованные

¹E-mail: marysaveleva@mail.ru

кластеры, включающие несколько индивидуальных γ H2AX/53BP1 фокусов. Выявлено изменение структуры, размера и формы γ H2AX/53BP1 фокусов, что зависит от величины линейной передачи энергии (ЛПЭ) частиц. Показано замедление кинетики элиминации радиационно-индуцированных фокусов (РИФ) в клетках при действии тяжелых ионов по сравнению с γ -облучением. Сделан вывод о том, что изменение кинетики связано с характером микрораспределения энергии тяжелых заряженных частиц в генетических структурах и формированием трудно репарируемых комплексных двунитевых разрывов (ДР) ДНК.

Величина ЛПЭ ускоренных тяжелых ионов, как известно, зависит от заряда частиц (Z) и их кинетической энергии (E). Однако пространственное распределение энергии, передаваемой генетическим структурам тяжелыми ионами с разной величиной Z и одинаковыми значениями E , различно. Также различно микрораспределение энергии и для ионов с одинаковым Z и разными величинами E [2]. Различия в пространственном распределении энергии тяжелых заряженных частиц с разными физическими характеристиками должно отражаться на уровне сложности комплексных повреждений ДНК и кинетике их репарации. С учетом изложенного целью настоящей работы явилось изучение влияния физических характеристик ускоренных заряженных частиц (ионов ^{11}B , ^{20}Ne и ^{15}N) на формирование и кинетику репарации двунитевых разрывов ДНК в клетках человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нормальные фибробласты кожи человека (NHDF 22873, «Lonza», CC-2509) облучали при комнатной температуре в условиях 80 % конфлюентности монослоя клеток в пластиковых чашках Петри диаметром 35 мм («MatTek Corporation», P35G-0.170-14-C, США) на 9–12-м пассажах.

Облучение ускоренными ионами проводили на установке «Геном-М» циклотрона У-400М Лаборатории ядерных реакций им. Г. Н. Флерова (ОИЯИ) с мощностью дозы ~ 2 Гр/мин. Клеточные образцы располагали перпендикулярно (вертикальная геометрия облучения) или тангенциально (под углом 10°) к плоскости прохождения пучка (горизонтальная геометрия облучения) с использованием специально сконструированных штативов. Физические характеристики использованных в экспериментах заряженных частиц представлены в табл. 1. При планировании экспериментов с горизонтальной геометрией облучения были использованы дозы, при которых флюенс ионов ^{11}B , ^{15}N и ^{20}Ne , пересекающих ядро клетки, находился в пределах 8–26 частиц на ядро и являлся оптимальным для количественного и качественного анализа РИФ.

Таблица 1. Физические характеристики исследуемых ускоренных ионов

Геометрия облучения	Частицы	Z	E , МэВ/нуклон	ЛПЭ, кэВ/мкм	Доза, Гр	Количество частиц на ядро
90°	^{11}B	5	32	44	1	26
	^{11}B	5	13	91	1	13
	^{15}N	7	13	183	2,2	13
	^{15}N	7	33	85	1	13
10°	^{20}Ne	10	34	171	1,2	3
	^{11}B	5	25	55	0,1	1

Через определенные интервалы времени после облучения клетки фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида. Для иммуноокрашивания использовали первичные моноклональные мышинные антитела против белка γ H2AX (ab22551 «Abcam», США, 1:700) и поликлональные кроличьи антитела против белка 53BP1 (ab21083, «Abcam», США, 1:600), растворенные в 5%-м FCS (Fetal Calf Serum, Sigma-Aldrich, Германия), содержащем 2%-й BSA (Bovine serum albumin, «Invitrogen»). Вторичные поликлональные козы антитела против мыши, конъюгированные с флуоресцеин изотиоцианатом FITC (ab97239, «Abcam», США, 1:200) или Alexa Fluor 488 (ab150117, «Abcam», США, 1:600), и поликлональные козы антитела против кролика, конъюгированные с Texas Red (ab6719, «Abcam», США, 1:400), растворяли в 5%-й GS (Goat serum, «Life technologies», США). Процедура иммуноокрашивания подробно описана ранее [3].

Микроскопическое исследование окрашенных препаратов проводили на микроскопе AxioImager.M2, оснащенный световой системой оптического секционирования ApoTome.2 и монохромной цифровой камерой AxioCam MRm r.3.1 (Carl Zeiss, Германия), при увеличении в 1000 раз. Во время съемки получали изображения с шагом 0,2–0,4 мкм между плоскостями с последующим слиянием в псевдотрехмерное результирующее изображение, реконструирующее весь объем клеточного ядра. Полученные трехмерные изображения анализировали с использованием программы Acquarium1.6, которая позволяет дифференцировать индивидуальные фокусы γ H2AX и 53BP1 в изображении среза ядра в плоскостях XY , XZ и YZ . Подсчет колокализованных γ H2AX/53BP1 фокусов осуществлялся вручную путем анализа ~ 80 клеток в каждом образце. Площадь и «округлость» γ H2AX/53BP1 фокусов измеряли в результирующем двухмерном XY изображении с максимальным разрешением в программе Photoshop CS6 Extended, анализируя минимально 200 фокусов в каждой экспериментальной точке. Численные значения параметра «округлость» ($4\pi(S/P^2)$, где S — площадь, P — периметр выделенной области) позволяют характеризовать форму РИФ. При значениях параметра «округлость», близких к единице, фокусы имеют наиболее круглую форму. Для статистической обработки данных и построения графиков использовали программное обеспечение SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc.), OriginPro 2015 (OriginLab Corporation, США) и Microsoft Excel. Визуализация треков ускоренных ионов выполнена в программе RITRACKS v.3.1 (NASA, Johnson Space Center).

Для характеристики треков ускоренных ионов использовали модели структуры трека [4, 5]. Согласно [4] рассчитано значение параметра Z^{*2}/β^2 , характеризующего плотность δ -электронов в треке, где Z^* — эффективный заряд частицы и β — скорость частицы, нормированная к скорости света c в вакууме:

$$Z^* = Z \left(1 - e^{-125\beta Z^{2/3}} \right), \quad (1)$$

$$\beta = \left(\frac{(E + m_p c^2)^2 - m^2 c^4}{E + m_p c^2} \right)^{1/2}; \quad (2)$$

здесь m_p — масса протона.

На основе модели [6] рассчитан радиус сердцевины трека (r_c , мкм) и δ -электронной «шубы» (r_p , Å):

$$r_c = \frac{\beta c}{\Omega_p}, \quad \Omega_p = \left(\frac{4\pi n e^2}{m} \right)^{2,71/2}, \quad (3)$$

$$r_p = 396v^{2,7}, \quad (4)$$

где Ω_p — частота колебаний плазмы; n — плотность электронов в воде ($3 \cdot 10^{23} \text{ см}^{-3}$); e и m — заряд и масса электрона; v — скорость частицы ($\times 10^9 \text{ см/с}$). В воде частота колебаний плазмы $\Omega_p = 3,09 \cdot 10^{18} \text{ с}^{-1}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно моделям, описывающим характер структуры трека, по мере снижения энергии заряженных частиц будет увеличиваться плотность ионизаций вдоль трека прохождения частицы. На биологическом уровне это обстоятельство может обуславливать формирование близко расположенных, устойчивых к репарации повреждений ДНК. На рис. 1 представлена кинетика формирования и элиминации РИФ при действии ускоренных ионов ^{11}B (а) и ^{15}N (б) с разными значениями энергии и ЛПЭ. Как можно видеть, кинетика элиминации РИФ при действии низкоэнергетичных ионов с высокой ЛПЭ замедлена по сравнению с действием тех же ионов с более высокой энергией и низкой ЛПЭ. Через 4 ч после действия ускоренных ионов ^{11}B (91 кэВ/мкм) в клетках сохраняется около 76 % от максимального уровня фокусов, в то время как при действии ионов ^{11}B (44 кэВ/мкм) — менее 40 % (рис. 1, а). При действии ионов ^{15}N (183 кэВ/мкм) уровень неэлиминированных фокусов выше относительно уровня фокусов после действия ионов ^{15}N (85 кэВ/мкм) в течение 4–24 ч после облучения. В среднем разница в уровне неэлиминированных фокусов после облучения ионами ^{11}B с разным значением энергии и ЛПЭ составляет $\sim 20\%$ (рис. 1, а), а после облучения ионами ^{15}N — 15 % (рис. 1, б). Таким образом, полученные материалы свидетельствуют о том, что замедление кинетики элиминации $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ фокусов при действии ионов ^{11}B и ^{15}N может отражать снижение эффективности репарации ДР ДНК при уменьшении энергии частиц и возрастании их ЛПЭ.

На основании предложенных ранее моделей [4] и [5] были рассчитаны параметры треков ускоренных ионов ^{11}B (44 и 91 кэВ/мкм) и ^{15}N (85 и 183 кэВ/мкм) (табл. 2). Согласно расчетам с уменьшением энергии ионов ^{11}B и ^{15}N увеличивается плотность δ -электронов в треках (Z^2/β^2), а радиальные размеры треков (r_{core} и r_{penumbra}) уменьшаются.

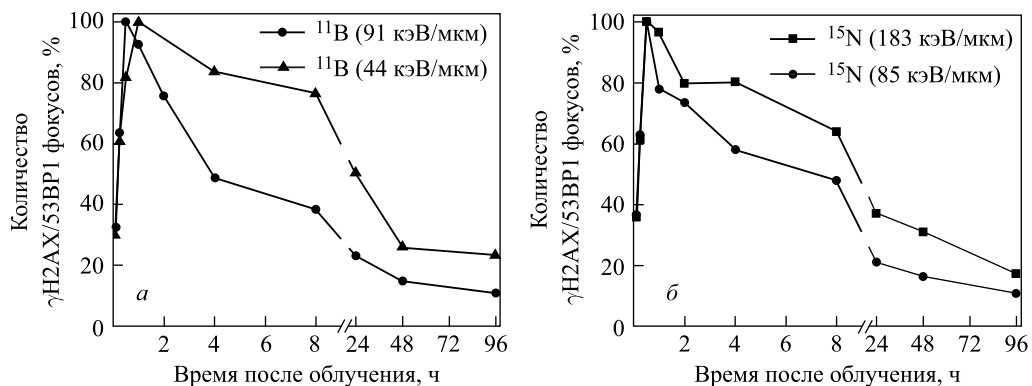


Рис. 1. Кинетика элиминации $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ фокусов при действии ускоренных ионов ^{11}B (а) и ^{15}N (б) с разными физическими характеристиками

Таблица 2. Параметры треков ускоренных тяжелых ионов, использованных в экспериментах

Геометрия облучения	Ион	Z^*	E , МэВ/нуклон	ЛПЭ, кэВ/мкм	Z^{*2}/β^2	r_{core} , Å	$r_{penumbra}$, мкм
90°	^{15}N	6,97	33	85	730,9	25	10
	^{15}N	6,97	13	183	1786,2	16	3
	^{11}B	4,99	32	44	381,1	24,87	9,74
	^{11}B	4,99	13	91	884,8	16,3	3,11
10°	^{20}Ne	9,99	34	171	1454	25,4	10,4
	^{11}B	4,99	25	55	494	21,8	6,9

Примечание. Z^* — эффективный заряд частицы; β — скорость частицы, нормированная на величину скорости света в вакууме; r_{core} — радиус сердцевины трека; $r_{penumbra}$ — радиус δ -электронной «шубы».

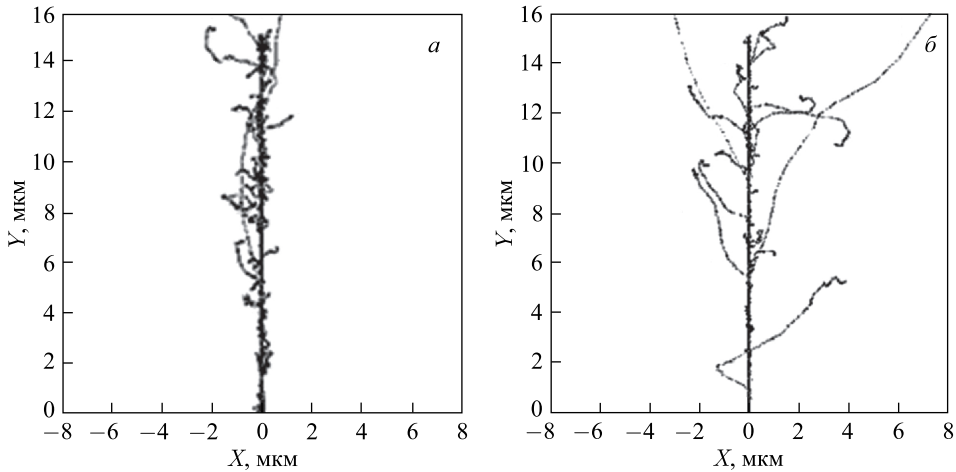


Рис. 2. Характер структуры треков ускоренных ионов ^{15}N с различной энергией: а) 13 МэВ/нуклон; б) 33 МэВ/нуклон. Расчет с использованием программы RITRACKS v.3.1

На рис. 2 представлены графические результаты расчетов треков ускоренных ионов ^{15}N с разными значениями энергии и ЛПЭ, выполненные с использованием программы RITRACKS v.3.1. Данные наглядно демонстрируют более узкий трек ионов ^{15}N с энергией 13 МэВ/нуклон и с высокой плотностью δ -электронов (рис. 2, а) по сравнению с треком частиц более высокой энергии (33 МэВ/нуклон), характеризующимся меньшей плотностью ионизаций и большими радиальными размерами (рис. 2, б).

Для оценки влияния структуры трека заряженных частиц на характер формируемых повреждений ДНК клетки фибробластов облучали под малым углом к плоскости распространения пучка. В экспериментах использовали ускоренные ионы ^{20}Ne ($Z^{*2}/\beta^2 = 1454$) и ^{11}B ($Z^{*2}/\beta^2 = 494$). Треки, формируемые данными типами ионов, имеют существенные различия в плотности распределения δ -электронов (табл. 2), что наглядно отражено на рис. 3.

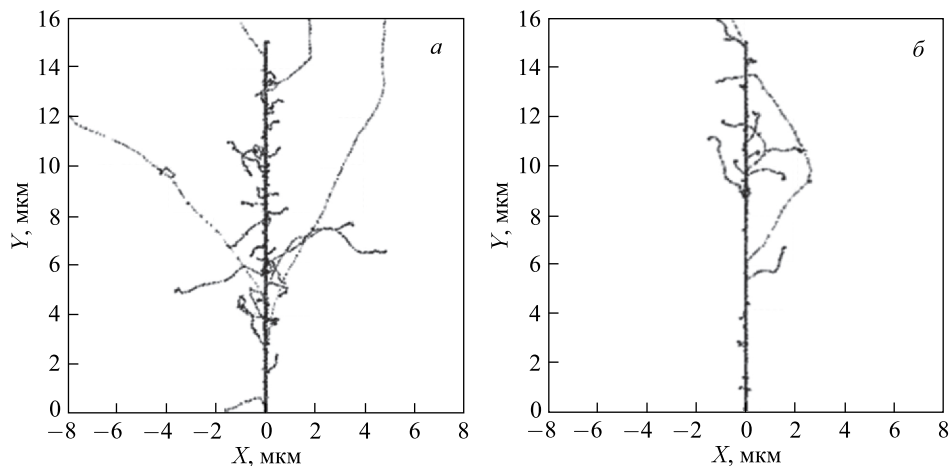


Рис. 3. Характер структуры треков ускоренных ионов: а) ^{20}Ne ($Z^2/\beta^2 = 1454$); б) ^{11}B ($Z^2/\beta^2 = 494$). Расчет с использованием программы RITRACKS v.3.1

С учетом различного характера распределения энергии в треках ускоренных ионов неона и бора представляется целесообразным изучить особенности формирования $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ фокусов в ядрах облученных клеток. Ранее нами показано [1], что трудно репарлируемые комплексные ДР ДНК визуализируются как сложноорганизованные кластеры $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ фокусов, состоящие из близко расположенных индивидуальных фокусов, и их формирование является отличительной чертой действия излучения с высокой ЛПЭ.

На рис. 4 показано распределение индивидуальных фокусов в сложноорганизованных кластерах $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ фокусов при действии ионов ^{20}Ne и ^{11}B с вышеуказанными характеристиками. Как можно видеть, наиболее сложно организованные фокусы $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ наблюдаются через 4 и 24 ч после облучения использованными заряженными частицами. При этом в случае облучения клеток ионами неона формируются

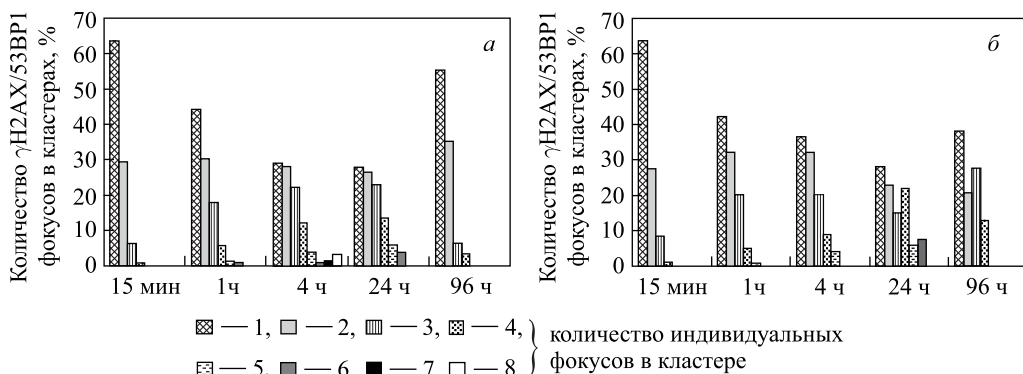


Рис. 4. Распределение индивидуальных фокусов в сложноорганизованных кластерах $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ при действии ускоренных ионов ^{20}Ne (а) и ^{11}B (б)

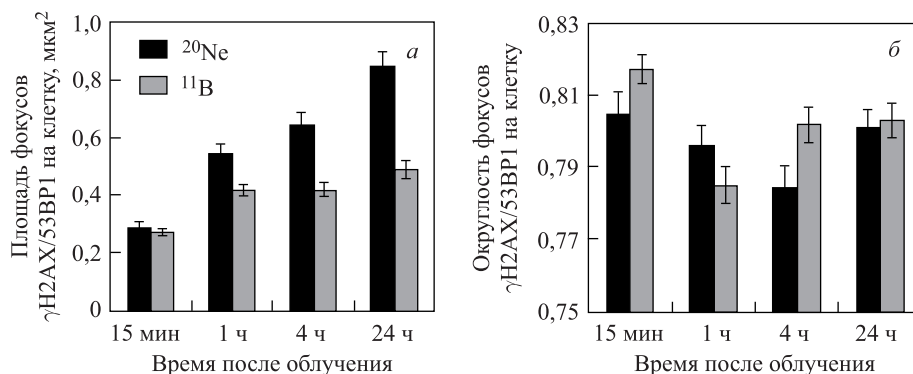


Рис. 5. Изменение размера (а) и формы (б) фокусов $\gamma\text{H2AX}/53\text{BP1}$ со временем после облучения ускоренными ионами ^{20}Ne и ^{11}B

кластеры фокусов с более сложной структурой и организацией, включающие до 8 индивидуальных фокусов. Кроме того, при облучении ионами неона образуются более крупные фокусы по сравнению с фокусами, формируемыми при действии ионов бора. Наиболее крупные фокусы выявляются через 24 ч после облучения заряженными частицами (рис. 5, а). Данные, представленные на рис. 5, б, демонстрируют изменение формы РИФ с течением времени после облучения. Фокусы с наиболее сложной формой наблюдаются через 1 и 4 ч после облучения ионами ^{11}B и ^{20}Ne соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ионы неона с высокой плотностью δ -электронов в треке ($Z^2/\beta^2 = 1454$) индуцируют более крупные и сложноорганизованные кластерные $\gamma\text{H2AX}/53\text{BP1}$ фокусы, что также отражает высокую степень кластеризации ДР ДНК по сравнению с ионами бора с меньшей плотностью δ -электронов в треке ($Z^2/\beta^2 = 494$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На важную роль пространственного распределения энергии в треках тяжелых заряженных частиц в характере формирования повреждений генетических структур клеток неоднократно указывали авторы ряда теоретических и экспериментальных исследований [7–10]. Большинство результатов, полученных ранее в этой области, связано с сопоставлением действия электромагнитных видов излучений и высокоэнергетичных тяжелых заряженных частиц [10–12]. К настоящему времени лишь в работе [13] исследовано действие низкоэнергетичных ионов ^{11}B с высоким значением ЛПЭ, где в качестве критерия оценки эффективности действия выбрано формирование и элиминация радиационно-индуцированных фокусов. Вместе с тем полученные в работе данные весьма фрагментарны. В нашем исследовании впервые изучена кинетика формирования и элиминации $\gamma\text{H2AX}/53\text{BP1}$ фокусов и представлен детальный анализ кластерных РИФ при действии тяжелых заряженных частиц низких и промежуточных энергий в широком диапазоне ЛПЭ. Полученные результаты демонстрируют зависимость скорости элиминации РИФ от энергии и ЛПЭ заряженных частиц. Показано, что с уменьшением энергии частиц и

возрастанием их ЛПЭ наблюдается замедление элиминации фокусов γ H2AX/53BP1, что свидетельствует о снижении эффективности репарации ДР ДНК. В работах [14, 15] был сделан вывод о том, что именно кинетическая энергия заряженных частиц определяет эффективность их биологического действия, вследствие чего низкоэнергетичные многозарядные ионы при взаимодействии с веществом генерируют δ -электроны более низких энергий по сравнению с действием высокоэнергетичных заряженных частиц. Поскольку δ -электронная «шуба» трека тяжелой заряженной частицы имеет большую площадь геометрического поперечного сечения взаимодействия с фрагментом ДНК по сравнению с небольшой областью сердцевины трека, выдвинуто предположение, что δ -электроны могут играть значительную роль в индукции комплексных повреждений ДНК [10]. Однако в настоящее время литературные данные о влиянии энергии заряженных частиц на эффективность репарации повреждений ДНК неполны и довольно противоречивы [10, 12].

При планировании радиобиологических экспериментов с ускоренными тяжелыми ионами встает вопрос о выборе физической характеристики излучения, на основе которой возможно сравнение биологических эффектов действия излучений разного качества. Как правило, кинетику формирования и элиминации радиационно-индуцированных фокусов сравнивают при одинаковых дозах облучения клеточной популяции. Однако доза облучения ускоренными ионами зависит от флюенса частиц и их ЛПЭ. При одинаковой дозе облучения частицами, различающимися по своим физическим характеристикам, ядра клеток будут пересекаться разным количеством частиц. В связи с этим в качестве параметра, на основе которого оценивается повреждающее действие разных типов ускоренных ионов, нами было предложено сравнение эффективности радиобиологического эффекта на основе учета количества частиц, пересекающих ядра клеток. В нашем исследовании, как это представлено выше, результаты кинетики формирования и элиминации γ H2AX/53BP1 фокусов рассматривались при использовании такого подхода. При облучении ускоренными ионами бора (ЛПЭ 44 и 91 кэВ/мкм) в дозе 1 Гр ядра клеток фибробластов пересекаются в среднем 26 и 13 частицами соответственно. При действии ионов азота (ЛПЭ 85 и 183 кэВ/мкм) при прохождении через ядро клеток 13 частиц доза облучения для ионов с ЛПЭ, равной 85 кэВ/мкм, составляет 1 Гр. Для частиц с ЛПЭ 183 кэВ/мкм она возрастает до 2,15 Гр. Полученные данные отражают снижение эффективности репарации ДР ДНК с увеличением ЛПЭ заряженных частиц и демонстрируют адекватность и надежность применяемого нами анализа РИФ для оценки формирования и репарации ДР ДНК.

Формирование кластеров РИФ, состоящих из нескольких близкорасположенных индивидуальных фокусов, является важным биологическим маркером действия излучения с высокой ЛПЭ. Природа кластерных РИФ не до конца изучена, и принято считать, что их формирование связано с индукцией комплексных повреждений ДНК [16, 17]. Несмотря на большую важность такого рода повреждений в реализации различного рода радиационно-индуцированных биологических эффектов, анализ структуры кластерных фокусов γ H2AX проведен лишь в единичных исследованиях [18]. В нашей работе была использована техника высокоразрешающей микроскопии и неавтоматизированного трехмерного анализа РИФ. Такой подход, а также использование в экспериментах низкоэнергетичных заряженных частиц, имеющих существенные различия в характере распределения δ -электронов в формируемых ими треках, позволили оценить влияние физических характеристик излучений на сложность индуцируемых ими повреждений генетических структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jezkova L., Zadneprianets M., Kulikova E., Smirnova E., Bulanova T., Depes D., Falkova I., Boreyko A., Krasavin E., Davidkova M., Kozubek S., Valentova O., Falk M. Particles with Similar LET Values Generate DNA Breaks of Different Complexity and Reparability: A High-Resolution Microscopy Analysis of γ H2AX/53BP1 Foci // *Nanoscale*. 2018. V. 10. P. 1162–1179.
2. Митерев А. М. Теоретические представления о формировании и эволюции треков заряженных частиц // *УФН*. 2002. Т. 172, № 10. С. 1131–1164.
3. Заднепрянец М. Г., Борейко А. В., Буланова Т. С., Йежкова Л., Красавин Е. А., Круглякова Е. А., Смирнова Е. В., Фальк М., Фалькова И. Закономерности формирования и элиминации γ H2AX/53BP1-фокусов при действии γ -квантов и ускоренных тяжелых ионов // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2018. № 2. С. 146–156.
4. Kiefer J. The Physical Basis for the Biological Action of Heavy Ions // *New J. Phys.* 2008. V. 10. P. 1–15.
5. Chatterjee A., Schaefer H. J. Microdosimetric Structure of Heavy Ion Tracks in Tissue // *Rad. Environ. Biophys.* 1976. V. 13, No. 3. P. 215–227.
6. Chatterjee A., Holley W. R. Computer Simulation of Initial Events in the Biochemical Mechanisms of DNA Damage // *Adv. Rad. Biol.* 1993. V. 17. P. 181–226.
7. Michalik V. Estimation of Double Strand Break Quality Based on Track Structure Calculations // *Rad. Environ. Biophys.* 1993. V. 32. P. 251–258.
8. Nikjoo H., O'Neill P., Wilson W. E., Goodhead D. T. Computational Approach for Determining the Spectrum of DNA Damage Induced by Ionizing Radiation // *Rad. Res.* 2001. V. 156, No. 5(2). P. 577–583.
9. George K. A., Hada M., Chappell L., Cucinotta F. A. Biological Effectiveness of Accelerated Particles for the Induction of Chromosome Damage: Track Structure Effects // *Rad. Res.* 2013. V. 180, No. 1. P. 25–33.
10. Sridharan D. M., Chappell L. J., Whalen M. K., Cucinotta F. A., Pluth J. M. Defining the Biological Effectiveness of Components of High-LET Track Structure // *Rad. Res.* 2015. V. 184, No. 1. P. 105–119.
11. Antonelli F., Campa A., Esposito G., Giardullo P., Belli M., Dini V., Meschini S., Simone G., Sorrentino E., Gerardi S., Cirrone G. A., Tabocchini M. A. Induction and Repair of DNA DSB as Revealed by H2AX Phosphorylation Foci in Human Fibroblasts Exposed to Low- and High-LET Radiation: Relationship with Early and Delayed Reproductive Cell Death // *Rad. Res.* 2015. V. 183, No. 4. P. 417–431.
12. Asaithamby A., Uematsu N., Chatterjee A., Story M., Burma S., Chen D. J. Repair of HZE-Particle-Induced DNA Double-Strand Breaks in Normal Human Fibroblasts // *Rad. Res.* 2008. V. 169. P. 437–446.
13. Saha J., Wilson P., Thieberger P., Lowenstein D., Wang M., Cucinotta F. A. Biological Characterization of Low-Energy Ions with High-Energy Deposition on Human Cells // *Rad. Res.* 2014. V. 182, No. 3. P. 282–291.
14. Chatterjee A., Holley W. R. Biochemical Mechanisms and Clusters of Damage for High-LET Radiation // *Adv. Space Res.* 1992. V. 12. P. 33–43.
15. Asaithamby A., Chen D. J. Mechanism of Cluster DNA Damage Repair in Response to High-Atomic Number and Energy Particles Radiation // *Mut. Res.* 2011. V. 711. P. 87–99.
16. Du G., Drexler G. A., Friedland W., Greubel C., Hable V., Krücken R., Kugler A., Tonelli L., Friedl A. A., Dollinger G. Spatial Dynamics of DNA Damage Response Protein Foci along the Ion Trajectory of High-LET Particles // *Rad. Res.* 2011. V. 176, No. 6. P. 706–715.

17. *Jakob B., Splinter J., Durante M., Taucher-Scholz G.* Live Cell Microscopy Analysis of Radiation-Induced DNA Double-Strand Break Motion // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2009. V.106, No.9. P.3172–3177.
18. *Nakajima N.I., Brunton H., Watanabe R., Shrikhande A., Hirayama R., Matsufuji N., Fujimori A., Murakami T., Okayasu R., Jeggo P., Shibata A.* Visualisation of γ H2AX Foci Caused by Heavy Ion Particle Traversal; Distinction between Core Track versus Non-Track Damage // *PLoS One.* 2013. V.8, No.8. e70107.

Получено 3 мая 2018 г.