

## ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

УДК 616 073.756.8:611.81

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
И ЭПИГЕНЕТИКА<sup>1,2</sup>А. В. Карташев, <sup>1</sup>Е. И. Якубович<sup>1</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## RADIATION THERAPY OF BRAIN TUMORS AND EPIGENETICS

<sup>1,2</sup>A. V. Kartashev, <sup>1</sup>E. I. Yakubovich<sup>1</sup>Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© А. В. Карташев, Е. И. Якубович, 2016 г.

Глиомы — самые распространенные первичные опухоли головного мозга, несмотря на внедрение инновационных технологий, у значительной доли пациентов наблюдается резистентность к проводимой радиотерапии и развиваются рецидивы. В ряде исследований было показано, что ключевую роль в канцерогенезе глиом играют эпигенетические изменения. Метилирование ДНК и модификация гистонов являются основными эпигенетическими механизмами регуляции экспрессии генов и, таким образом, модуляторами широкого спектра клеточных процессов, в том числе на чувствительность к облучению. Эпигенетические маркеры, ассоциированные с радиорезистентностью, перспективны в качестве предикторов ответа на лучевую терапию и прогноза. С другой стороны, имеющиеся данные позволяют предположить, что излучение, в свою очередь, индуцирует эпигенетическое перепрограммирование, что может повлиять на судьбу клеток или изменить клеточный ответ на последующее лучевое воздействие. Эпигенетические изменения потенциально могут быть медикаментозно скорректированы, поэтому они рассматриваются в качестве возможных мишеней для радиосенсибилизации опухолей. В данном обзоре представлено современное состояние проблемы взаимосвязи между эпигенетикой и ответом на лучевую терапию.

**Ключевые слова:** глиома, эпигенетика, лучевая терапия.

Gliomas are the most common primary intrinsic brain tumours and Ionizing radiation represents the most effective therapy for their treatment. However, despite successful adoption of innovative technologies, radiotherapy resistance and tumor recurrence still occur in a high proportion of patients. Thus there is great interest in understanding the underlying biology and developing new strategies to overcome radioresistance. The expanding investigation of glioma suggests that epigenetic changes play a critical roles in glioma genesis. DNA methylation and histone modification are key marks that regulate gene expression and thus modulate a wide range of cellular processes. The recent studies suggest that epigenetic state of tumor cell may affect cell sensitivity to radiation. Epigenetic markers associated with radioresistance hold promise as predictive biomarkers for therapy response and prognosis. On the other hand the obtained results suggest that radiation induces epigenetic reprogramming of cells which may influences the cell fate or alters the response to future exposure. As epigenetic alterations can potentially be reversed by drug treatment, they are interesting candidate targets for radiotherapy sensitizers. This review describes the current knowledge on epigenetics in radiotherapy.

**Key words:** glioma, epigenetic, radiotherapy.

**Введение.** На протяжении уже более 50 лет послеоперационная лучевая терапия остается одним из основных способов лечения глиальных опухолей головного мозга. За последние десятилетия радиологические технологии были значительно усовершенствованы, однако следует признать, что эффективность лучевого лечения глиом при этом существенно не повысилась. Хотя применяемая сегодня

радиотерапия позволяет получить временный клинический ответ, прогноз для пациентов остается весьма плохим. Значительная часть опухолей оказывается радиоустойчивой, и пока непонятно, является ли эта радиоустойчивость изначальной характеристикой самой опухоли или же приобретается в процессе лечения. Проблемой остается высокая частота ранних рецидивов после облучения, а также различ-

ные серьезные побочные эффекты, связанные с воздействием излучения. В настоящее время отсутствуют молекулярные маркеры, на основе которых можно было бы спрогнозировать ответ опухоли на облучение и оценить возможные краткосрочные и отдаленные осложнения, вызванные облучением. Поэтому все пациенты получают стандартную высокодозовую лучевую терапию, что часто опасно и неоправданно. Кроме того, растет число публикаций, в которых приводятся данные о том, что облучение в сублетальных дозах может парадоксальным образом способствовать быстрому росту рецидивной опухоли с более злокачественным фенотипом [1]. Вероятно, к решению задачи повышения эффективности радиотерапии необходимо подходить не только с технической стороны, но и со стороны понимания биологических закономерностей процессов. Ионизирующая радиация повреждает различные структуры живой клетки, ключевой из которых является ДНК. Из всех повреждений ДНК, индуцируемых облучением, таких как повреждения оснований, однонитевые разрывы и двунитевые разрывы, последние наиболее токсичны для клеток и трудно репарируются. Двунитевые разрывы могут образовываться как в результате прямого действия ионизирующего излучения, так и при репликации ДНК с однонитевыми разрывами. Для устранения этих повреждений в клетке активируется каскад определенных программ, который реализуется путем последовательных фосфорилирований сигнальных белков. Этот сигнальный каскад называется ответом на повреждение ДНК или DDR-ответом (DDR, DNA damage response) [2–4].

Основными результатами DDR-ответа являются блок клеточного цикла, в процессе которого происходит репарация ДНК, а в случае обширных повреждений — апоптоз клеток или их старение. Первоначальная функция DDR-пути в нормальной клетке — сохранение целостности генома и защита от накопления мутаций и хромосомных aberrаций в следующих поколениях. Нарушения в этом сигнальном каскаде ассоциированы как с предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, так и с радиорезистентностью опухоли к ДНК-повреждающим агентам, включая облучение [5]. В последние годы DDR-сигнальный каскад был объектом интенсивных исследований, однако все тонкости взаимоотношений между его молекулярными компонентами пока не выяснены. Распознавание двунитевых разрывов ДНК начинается с активации сенсорного комплекса, ключевыми молекулами которого являются серин/треониновые киназы ATM, ATR и DNA-PK. Сигнальный путь, активируемый в клетке в ответ на повреждение ДНК (DDR сигнальный каскад). Фосфорилированная по Ser139 форма, известная как H2AX, маркирует сайт разрыва и привлекает к нему различные факторы, участвующие в восстановлении поврежденной ДНК, включая RAD50, NBS1, MDC1,

53BP1, BRCA1. Мишенями сенсорных киназ являются и множество других белков, среди которых киназы Chk1 и Chk2. Фосфорилирование этих киназ вызывает блок клеточного цикла: активация Chk1 приводит к остановке в фазах S и G2, а Chk2 — в фазе G1. В репарации двунитевых разрывов участвуют две совершенно различные по механизмам и эволюционно консервативные системы: негомологичное соединения концов (non-homologous end joining (NHEJ)) и гомологичная рекомбинация (homologous recombination (HR)). HR, наиболее точная система репарации, использует интактную сестринскую хроматиду в качестве матрицы для восстановления поврежденного участка и поэтому функционирует в основном в поздней S или G2 фазе клеточного цикла. NHEJ-репарация происходит без использования матрицы и работает во всех фазах клеточного цикла. В отличие от HR эта система не всегда правильно воссоединяет концы разорванных нитей ДНК, вследствие чего могут возникать различные мутации в виде хромосомных транслокаций и слияний. Во многих опухолях, включая глиомы, выявляется повышенная активность DDR-пути [6, 7]. Повышенная способность репарировать повреждения ДНК может быть одним из механизмов опухолевой химио- и радиорезистентности. Поэтому компоненты DDR-пути рассматриваются в качестве потенциальных мишеней терапевтического воздействия. Некоторые из них, такие как ингибиторы ATM, ATR и Chk1, уже сейчас проходят испытания и для некоторых типов опухолей, в том числе и глиом, показывают неплохие результаты в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [8–12]. Ионизирующее излучение, кроме DDR, активирует в клетке и другие сигнальные пути, такие как UPR-путь (unfolded protein response), вызываемый стрессом эндоплазматического ретикула, ROS-сигнальный путь, запускаемый в ответ на повышенный уровень активных форм кислорода (reactive oxygen species) [13–15]. От взаимодействия этих сигнальных путей будет в конечном итоге зависеть конечный ответ клетки на радиооблучение. Большинство знаний о молекулярных механизмах радиационного воздействия получено за последние десятилетия, однако многие детали этого процесса изучены недостаточно. Тем не менее уже имеющиеся результаты доказывают, что биологические эффекты ионизирующего излучения опосредованы не только повреждением ДНК, но и эпигенетическими факторами.

**Метилирование ДНК и ионизирующее излучение.** Метилирование ДНК — одна из самых изученных эпигенетических модификаций, в том числе и в области молекулярной онкологии. По сравнению с другими эпигенетическими модификациями ДНК-метилирование относительно стабильно и вовлечено в долговременное поддержание репрессированного состояния генов. Однако экспериментальные факты недавних исследований демонстрируют, что эта модификация более динамична, чем принято счи-

тать, и может быстро меняться в зависимости от условий [16]. В связи с этим следует ожидать, что и такое воздействие, как облучение, может изменять метилирование ДНК. С другой стороны, от предсуществующего паттерна метилирования ДНК в клетке может зависеть ответ на облучение. Эти феномены не независимы друг от друга, и каждый может быть как причиной, так и следствием другого [17].

Если работы по изучению взаимосвязи между метилированием ДНК и химиотерапевтическим ответом ведутся уже относительно давно, то исследования отношений между метилированием ДНК и облучением в контексте радиотерапии опухолей — относительно новое направление. Современные технологии позволяют изучать индуцированные облучением изменения в метилировании ДНК в высоком разрешении на уровне всего генома [18]. Такие исследования помогут выяснить механизмы устойчивости к облучению и найти новые терапевтические мишени. Возможно, что в будущем будут идентифицированы эпигенетические маркеры, которые позволят спрогнозировать противоопухолевый ответ на радиотерапию и заранее оценить индивидуальную радиочувствительность пациента, с учетом которой скорректировать режим облучения. Вместе с тем, учитывая комплексный характер клеточного ответа на облучение, его зависимость от множества параметров, как внутренних, связанных с фенотипом опухоли, так и внешних, таких как микроокружение, вряд ли можно ожидать, что будет найден один универсальный биомаркер для целей радиотерапии.

Примером успеха работ в этом направлении является метилирование промотора гена MGMT. Установлено, что статус метилирования этого гена у пожилых пациентов с астроцитомами коррелирует с чувствительностью либо к облучению (не метилированный), либо к темозоломиду (метилированный), и в настоящее время этот маркер рекомендован к клиническому использованию [19]. Потенциальным эпигенетическим маркером, ассоциированным с радиочувствительностью глиом, может быть метилирование гена ATM, ключевого компонента DDR-сигнального пути [20]. Показано, что клетки глиобластомы (U87), в которых активность гена ATM подавлена в результате метилирования, более чувствительны к облучению, чем клетки, в которых ATM экспрессируется (T98G). Восстановление экспрессии гена под действием ДНК-деметилирующего агента снижает радиочувствительность этих клеток. Вместе с тем индуцированное деметилирование ДНК в клетках глиобластомы линии U373MG, напротив, усиливает их радиочувствительность [1].

Эти результаты указывают на то, что чувствительность клетки к облучению зависит от тонкого баланса, существующего между ее генетическим и эпигенетическим состоянием. Работы по влиянию облучения на метилирование ДНК ведутся уже давно. Однако в настоящее время, благодаря новым техно-

логиям, появилась возможность проводить исследования в этой области на принципиально новом уровне. Недавно был опубликован ряд работ, в которых впервые были идентифицированы конкретные геномные локусы, метилирование которых изменяется в опухолевых клетках после облучения, и установлено функциональное значение таких изменений. В частности, используя платформу HumanMethylation 450K array, включающей свыше 450 000 геномных локусов и покрывающей 99% всех аннотированных в базах данных генов, в двух лабораториях были изучены изменения в метилировании ДНК облученных *in vitro* клеток опухоли молочной железы (MDA-MB-231) и колоректального рака (HCT116) [21, 22]. В обеих работах было обнаружено, что облучение вызывает глобальное изменение в метилировании ДНК, затрагивающее специфические геномные локусы. Так, D. A. Antwi и соавт. обнаружили, что в MDA-MB-231 клетках, облученных в дозах 2 Гр и 6 Гр, изменяется статус метилирования генов, вовлеченных в процессы, классически ассоциированные с ответом на облучение, такие как апоптоз, клеточный цикл, репарация ДНК [21]. При этом увеличение уровня метилирования определенных генов коррелирует с уменьшением уровня их транскрипции, что указывает на то, что облучение изменяет геномную экспрессию. Авторы установили, что паттерн дифференциального метилирования зависит от дозы и времени после облучения и что эпигеномные изменения коррелируют с биологическим ответом на облучение. В частности, в клетках, облученных в дозе 2 Гр, гены клеточного цикла были гиперметилированы в первые 1–2 часа после облучения и становились гипометилированными в сроки 4–72 часа после облучения.

Противоположная картина наблюдалась в клетках, облученных в дозе 6 Гр. В этом случае статус метилирования со временем менялся от гипометилированного к гиперметилированному. С помощью метода проточной цитофлуориметрии было показано, что временные изменения в уровне метилирования генов коррелируют с распределением клеток по фазам клеточного цикла. Так, значительная популяция клеток через 24 часа после облучения в дозе 6 Гр блокировалась в фазе G2/M, в то время как большинство клеток, облученных в дозе 2 Гр, к этому времени преодолевали блок. Эти результаты доказывают, что индуцированные облучением изменения в метилировании ДНК носят не случайный характер. Применяя аналогичный подход, Вае и соавт. выявили 7 генов (ANGPT1, APBB2, CHGA, CTGF, IFI6, IGLON5, SLC43A2), метилирование которых значительно снижается в клетках колоректального рака после облучения, что, по-видимому, связано с уменьшением количества ДНК-метилтрансферазы DNMT1, связывающейся с промоторами этих генов [22]. Показано, что уровень экспрессии всех идентифицированных генов в облучен-

ных клетках повышается. Заметим, что это первые данные, указывающие на ассоциацию этих генов с ответом на облучение. Клинические исследования по влиянию облучения на метилирование ДНК только начинаются, и результаты таких исследований необходимы для понимания того, связаны ли изменения в метилировании с радиотерапевтическим ответом. Halvorsen и соавт., используя платформу Illumina Infinium 27K arrays, сравнили метилирование в парных биопсийных образцах опухолей молочной железы до и после облучения и идентифицировал 82 дифференциально метилированных гена [23]. Большинство дифференциально метилированных генов ассоциированы с иммунной системой и апоптозом. На основе полученных данных и имеющейся клинической информации была составлена панель из комбинации 5 генов (*H2AFY*, *CTSA*, *LTC4S*, *IL5RA* и *RBI*), исходный уровень метилирования которых у пациентов с опухолью молочной железы коррелирует с радиочувствительностью.

Таким образом, эта панель может быть предиктивным маркером ответа пациентов с раком молочной железы на радиотерапию. Основной проблемой работ, направленных на поиск эпигенетических факторов, детерминирующих радиорезистентность опухоли, является отсутствие модельных систем — изогенных клеточных линий, которые бы отличались только по чувствительности к облучению. При использовании не изогенных линий многие различия в профиле метилирования не обязательно могут быть связаны с радиорезистентностью. Так, Е. Н. Kim и соавт. с целью идентификации генов, метилирование которых связано с резистентным фенотипом, сравнивали генетически различные линии клеток опухолей легких (H460 и H1299), отличающихся по чувствительности к облучению [24].

Одним из известных генетических различий между этими линиями является статус гена p53. В качестве подтверждения того, что идентифицированные дифференциально метилированные гены действительно связаны с резистентным фенотипом, были выполнены эксперименты с малыми интерферирующими РНК и показано, что изменение экспрессии дифференциально метилированных генов влияет на радиорезистентность клеток. В работе других авторов для поиска дифференциально метилированных генов, ассоциированных с резистентностью опухолей гортани, был использован следующий подход [25]. Сначала из фракционно облученных клеток опухоли гортани линии Нер-2 была получена радиорезистентная клеточная линия RR-Нер-2. Затем из базы данных EST опухолей гортани были отобраны экспрессирующиеся последовательности, специфичные для радиорезистентных клеток, после чего был выполнен *in silico* анализ, подтверждающий ассоциацию выделенных генов с устойчивостью к облучению. Далее был проведен сравнительный анализ метилирования этих генов

в клетках Нер-2 и RR-Нер-2 и среди них отобраны 5 генов (*TOPO2A*, *PLXDC2*, *ETNK2*, *GFI1*, и *IL12B*), метилирование которых изменено в устойчивых к облучению клетках. Хотя результаты экспериментальных работ доказывают, что предсуществующий паттерн метилирования опухоли может быть связан с ее радиорезистентностью, прямых клинических доказательств этому пока нет.

**Хроматин и ионизирующее излучение.** В клетках эукариот молекула ДНК находится не в свободном виде, а входит в состав хроматина, где она ассоциирована различными гистоновыми и негистоновыми белками. Хроматин в ядре упакован в сложную трехмерную структуру, что позволяет вместить 2 метра ДНК в ядро размером около 10 мкм. Однако хроматиновая структура является не только способом упаковки ДНК, но и ключевым эпигенетическим регулятором функционирования генома.

Центральную роль в структурной организации хроматина играют нуклеосомы. Нуклеосомы динамично модулируют структуру хроматина путем множественной ферментативной модификации образующих их коровых гистонов. Эти гистоновые модификации изменяют межнуклеосомные взаимодействия, а также способность определенных локусов ДНК связываться с различными белковыми факторами, которые участвуют в транскрипции, в образовании протяженных репрессированных участков генома или ремоделируют хроматин. Поскольку молекула ДНК достаточно негомогенна в отношении распределения по ее длине генов и других функциональных последовательностей, разные белки и разное их количество связывается с каждым конкретным локусом ДНК, что приводит к формированию структурно и функционально отличающихся хроматиновых доменов. Самыми известными такими доменами являются гетерохроматин и эухроматин. Эухроматиновые домены деконденсированы, обогащены генами, активно транскрибируются и рано реплицируются в фазе S клеточного цикла. Гетерохроматиновые участки плотно упакованы, содержат лишь небольшое количество генов, которые слабоактивны и поздно реплицируются [26]. Еще одним примером пространственной доменной организации хроматина, обеспечивающей эффективную работу генома, являются хромосомные территории [27].

Экспериментальные факты свидетельствуют о том, что такие не случайным образом организованные состояния хроматина, как упаковка и пространственная организация в ядре, влияют и, наоборот, находятся под влиянием основных процессов, происходящих в ядре, таких как репликация и транскрипция. Не является исключением и репарация двунитевых разрывов. Можно назвать несколько аспектов, касающихся взаимосвязи между структурой хроматина и репарацией. Во-первых, индуцируемые облучением повреждения ДНК, прежде всего двунитевые разрывы, разрушают структуру

хроматина, следствием чего могут быть изменения в функциональной активности конкретного участка генома. Во-вторых, структура хроматина влияет на чувствительность ДНК к облучению. Ранее было показано, что ионизирующая радиация с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ), к которой относится  $\gamma$ - и рентгеновское излучение, повреждает ДНК преимущественно на участках открытого хроматина [28, 29]. Известно, что повреждения ДНК, индуцированные излучением с высокой линейной передачей энергии (частицы), образуются, в основном, в результате прямого взаимодействия высокоэнергетических частиц с хроматином. Большинство же эффектов излучения с низкой ЛПЭ не прямые, а опосредованы свободными радикалами, образующимися в результате радиолиза воды. Время жизни таких радикалов исключительно короткое (10–10–10–5 с), поэтому они могут повреждать ДНК только в нанометровом радиусе. Деконденсированный хроматин более гидратирован, поэтому более восприимчив к повреждающему воздействию излучения с низкой ЛПЭ [29].

Кроме того, хорошо известна способность белков улавливать свободные радикалы и модифицировать индуцированные облучением повреждения ДНК. Гистоновые и негистоновые белки обладают радиопротекторными свойствами, из них основными радиопротекторами являются коровые гистоны [30]. Таким образом, причинами устойчивости гетерохроматина к повреждениям, индуцированным излучением с низкой ЛПЭ, могут быть отсутствие воды в окружении и большое количество связанных с ДНК белков, характерное для гетерохроматина. Еще в 90-х годах прошлого столетия было показано, что количество двунитевых разрывов возрастает, если перед облучением увеличить степень релаксации хроматина или удалить белки, связанные с хроматином [31]. Структура хроматина может влиять на узнавание повреждения системой репарации и на сам репарационный процесс. Например, увеличение компактизации хроматина может затруднять доступ репарирующих ферментов к сайту разрыва. Показано, что репарация повреждений в гетерохроматине происходит почти в 2 раза медленнее, чем в эухроматине, и поэтому такие повреждения дольше сохраняются в геноме [32].

Репарация гетерохроматина имеет свои особенности. Например, почти 65% индуцированных облучением повреждений, которые восстанавливаются при участии киназы АТМ, располагаются в гетерохроматине [33]. Уровень конденсации хроматина меняется во время движения клетки по клеточному циклу. Кроме того, изменится и относительный вклад разных систем репараций в исправление повреждений: гомологичная рекомбинация и альтернативные NHEJ-системы репарации становятся преимущественными в фазе G2/M [34]. Ранее было показано, что облучение в дозе 1 Гр вызывает в диплоидной клетке челове-

ка в среднем 80 двунитевых разрывов в фазе S (менее конденсированный хроматин), 20 — в фазе G2/M (более конденсированный) и 40 — в фазе G0/G1 [35]. Несмотря на то что в фазе S образуется больше всего двунитевых разрывов, эта фаза клеточного цикла самая радиорезистентная, что связано с активностью репликативной системы репарации. Отсюда следует два предположения, которые могут иметь клиническое значение: (1) число индуцированных двунитевых разрывов хуже предсказывает ответ на радиотерапию, чем число нерепарированных разрывов, и (2) в отличие от химиотерапии радиотерапия преимущественно направлена на неделящиеся клетки [31]. Практическое значение может иметь и следующее наблюдение: синергетический эффект дефицита системы репарации и нарушения структуры хроматина. Было обнаружено, что в то время как нарушение в системе репарации или деконденсация хроматина лишь умеренно увеличивали радиочувствительность клеток, совместное действие этих факторов приводило к гиперрадиочувствительности [36]. В ряде работ показано, что такие деконденсирующие агенты, как ингибиторы гистоновых деацетилаз, радиосенсибилизировали опухолевые клетки, и это привлекло к ним интерес радиотерапевтов [37]. Наконец, на последствия облучения, такие как формирование потенциально опасных канцерогенных мутаций, включая хромосомные транслокации, могут влиять структура хроматина и особенности его ядерной организации в клетке [29].

С практической точки зрения интерес представляет эффект низких и повторных доз (the low and repeated doses (LORD) effect), объяснение которому может быть дано в контексте хроматина. Обнаружено, что репарация повреждений, индуцированных в клетках первичной культуры фибробластов человека двумя одинаковыми дозами (например, 1 Гр), разделенными временным интервалом от минут до часа, идет значительно медленнее, чем после разового облучения в дозе 2 Гр [31]. Аналогичное явление наблюдали и при дозах до 2 мГр [38]. Предложено следующее объяснение этому эффекту. Репарация двойных разрывов, индуцированных облучением, происходит очень медленно, поэтому в первые минуты после облучения двойные разрывы не восстанавливаются. Однако поврежденные основания и одноцепочечные разрывы начинают восстанавливаться довольно быстро. Эксцизия поврежденных оснований способствует появлению новых одноцепочечных разрывов, что еще больше деконденсирует хроматин и, таким образом, увеличивает количество повреждений при повторном облучении [31].

Долгое время считалось, что дозы менее 1 Гр на фракцию неэффективны в терапии опухолей человека. Однако в настоящее время эта точка зрения пересматривается в связи с данными, которые показали, что ряд клеточных линий гиперчувствительны

к дозам облучения менее 1 Гр. Этот феномен, известный как гиперрадиочувствительность, характеризуется статистически значимым увеличением радиочувствительности к дозам облучения менее 1 Гр в сравнении со значением, предсказанным линейно-квадратичной моделью [39]. Есть несколько моделей, объясняющих этот феномен, однако точные механизмы пока не известны. Ряд данных указывают на то, что эффект может быть опосредован структурой хроматина. Например, показано, что ингибирование поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), активность которой необходима для поддержания целостности хроматина, радиосенсибилизирует клетки к низким дозам облучения [40]. Хотя феномен гиперрадиочувствительности требует дальнейшего изучения, уже сейчас низкодозовое фракционное облучение рассматривается в качестве нового радиотерпевтического подхода к лечению злокачественных заболеваний, в том числе и глиом [39]. Появление таких методов, как иммунофлуоресцентная детекция  $\gamma$ H2AX для визуализации разрывов в ДНК и подавление функции гена интерферирующими РНК, открыли новую перспективу для развития исследований механизмов взаимовлияния структуры хроматина и облучения.

В связи с широким внедрением в медицинскую практику радиологических методов диагностики, таких как маммография и компьютерная томография, исследования возможных биологических эффектов малых доз весьма актуальны.

Имеющаяся информация демонстрирует исключительную сложность взаимодействий между хроматином и компонентами DDR-пути, в котором участвует множество функционально различающихся белков. Важной составляющей этого процесса является ремодулирование хроматина, которое происходит при участии различных гистоновых ацетилаз (CBP, p300, MOF, Tip60) и хроматин-ремоделирующих белков (NuRD, BAF, NuA4, INO80, ISWI) [41].

Изменение структуры хроматина, которое регулируется этими белками в кооперации с другими гистоновыми модификациями, приводит к высокоаффинному связыванию факторов репарации с поврежденным участком ДНК. Присутствие ремоделирующих факторов, среди которых NuA4, BAF, NuRD, в сайтах повреждения предполагает, что они стимулируют репарационный процесс. Несмотря на активные исследования в этой области, многое еще только предстоит выяснить. Распознавание двуникового разрыва в ДНК начинается с релаксации структуры хроматина, которое происходит в результате ацетилирования гистона H4K16 и увеличения подвижности гетерохромативного белка H1, который в норме обычно связан с H3K9Me3 [42]. С высвобожденным H3K9Me3 соединяется ацетилаза Tip60, которая находится в комплексе с ATM, что в конечном результате активирует ATM [41]. Среди субстратов ATM, которые участвуют

на начальных стадиях DDR-ответа, множество белков, одним из которых является гистоновый вариант H2AX [43]. Фосфорилирование H2AX по серину 139 ( $\gamma$ H2AX) детектируется в клетке очень рано после облучения. Фосфорилирование охватывает протяженные участки в локусе сайта повреждения, в результате чего образуются так называемые фокусы  $\gamma$ H2AX, включающие 102–103  $\gamma$ H2AX [44]. После того как репарация закончится, эти фокусы исчезают. Следует отметить, что фосфорилированные H2AX наблюдаются и при других формах повреждения ДНК, однако фокусы образуются только при двунитевых разрывах [43]. Фосфорилирование и дефосфорилирование служат ключевым координатором DDR-ответа. Образование  $\gamma$ H2AX дестабилизирует нуклеосомную структуру путем последовательного связывания с участком повреждения различных ремоделирующих хроматин комплексов, таких как NuA4, BAF, INO80. Это оказывает критическое влияние на кинетику рекрутирования к сайту повреждения других ключевых компонентов DDR-ответа, включая MDC1, MRN-комплекс, ATM, 53BP1 и BRCA1 [41].

В результате в облученных клетках формируются комплексы IRIF (ionizing radiation-induced foci), которые включают белки, участвующие в системе репарации и DDR-сигналинге [45]. Кроме фосфорилирования H2AX, в облученных клетках изменяются модификации и других гистонов. Например, происходит ацетилирование гистонов H3 и H4 во множественных сайтах, включая K8, K18, K9 в гистоне H3 и K5, K8, K12 в гистоне H4 [46]. Гистоны H4 и H3 модифицируются также путем метилирования, а H2AX, H2A, H2B и H4 — убиквитинирования. В ряде работ были исследованы молекулярные взаимоотношения между предсуществующим состоянием хроматина и ответом на повреждение. Например, для рекрутирования к месту повреждения белка 53BP1, одного из ключевых регуляторов DDR — ответа, требуется метилирование лизина 79 гистона H3 (H3K79) или лизина 20 гистона H4 (H4K20), а также ацетилирование лизина 56 гистона H3 (H3K56), опосредованное ацетилазами CBP/p300 [47].

Пример, демонстрирующий, что репарационный процесс может зависеть от структурной организации хроматина, представлен в работе Chaurasia и соавт. На модели дрожжей показано, что репарация двунитевых разрывов идет быстрее в высокоактивном локусе ADH1 по сравнению с молчащим локусом MAT. Этот результат позволяет предположить, что *in vivo* транскрипционно активные участки хроматина репарируются эффективнее [48].

**Выводы.** Исследования последних лет показали, что ионизирующая радиация вызывает повреждения не только генетического аппарата, но и эпигенетического. Глобальные изменения в метилировании ДНК, вызванные облучением, могут привести к перепрограммированию генома и изменить фено-

тип клетки. Экспериментальные факты показывают, что облучение может активировать в опухолевых клетках сигнальные пути, ассоциированные со стволовым фенотипом, и, таким образом, способствовать возникновению радиорезистентного фенотипа [49]. С другой стороны, от предсуществующего мелиома может зависеть ответ на облучение. Поиск маркеров, ассоциированных с радиорезистентностью, поможет решить многие проблемы, которые связаны с радиотерапией. Любые предклинические исследования базируются на модельных системах *in vitro* и *in vivo*. Чем ближе эти модели к реальному патологическому процессу, тем больше шансов, что полученные с их помощью результаты будут иметь клинический успех. Все большее число работ доказывает, что важную роль в регуляции экспрессии и метилирования генов, в том числе и в ответе на облучение, играет микроокружение опухоли. Поэтому актуальным остается вопрос о разработке адекватных модельных систем.

Важной функциональной характеристикой любой клетки является структурная организация хроматина в ее ядре. В 1908 г. Клод Рего (Claudius Regaud), пионер радиотерапии и основатель института Кюри в Париже, сказал: «C'est la chromatine nucleaire qui est la partie la plus sensible des cellules» («Хроматин — самая разумная часть клетки»). Спустя более

чем 100 лет мы все еще далеки от понимания точной связи между структурой хроматина и эффектами радиации [31]. Несмотря на то что ни у кого не вызывает сомнения, что хроматин влияет как на количество повреждений, индуцируемых облучением, и их локализацию, так и на эффективность репарации, многие механизмы этих явлений пока не поняты. Радиотерапевтические протоколы в большинстве своем основаны на эмпирических знаниях о репарации ДНК. Знание пространственно-временной организации репарационных процессов в контексте хроматина позволит понять, как этот процесс происходит *in vivo*. Хроматин является исключительно динамичной структурой, которая может быстро изменяться и восстанавливаться. Ключевыми модуляторами перестройки хроматина служат гистоны, которые путем различных модификаций меняют доступность ДНК к разным регуляторным факторам и комплексам. Предсуществующее состояние хроматина может быть критичным как для воздействия облучения на клетку, так и для ответа на облучение.

Модуляция хроматина фармакологическими агентами, такими как ингибиторы гистоновых деацетилаз, ацетилтрансфераз, метилтрансфераз, для радиосенсибилизации опухоли рассматривается в настоящее время в качестве перспективного подхода для повышения эффективности радиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kim R. K., Suh Y., Cui Y. H. *et al.* Fractionated radiation-induced nitric oxide promotes expansion of glioma stem-like cells // *Cancer science*. — 2013. — Vol. 104, № 9. — P. 1172–1177.
2. Goldstein M., Kastan M. B. The DNA Damage Response: Implications for Tumor Responses to Radiation and Chemotherapy // *Annual review of medicine*. — 2015. — Vol. 66. — P. 129–143.
3. Lord C. J., Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy // *Nature*. — 2012. — Vol. 481, № 7381. — P. 287–294.
4. Sulli G., Di Micco R., di Fagagna F. A. Crosstalk between chromatin state and DNA damage response in cellular senescence and cancer // *Nature Reviews Cancer*. — 2012. — Vol. 12, № 10. — P. 709–720.
5. Curtin N. J. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target // *Nature Reviews Cancer*. — 2012. — Vol. 12, № 12. — P. 801–817.
6. Bartkova J., Hamerlik P., Stockhausen M. T. *et al.* Replication stress and oxidative damage contribute to aberrant constitutive activation of DNA damage signaling in human gliomas // *Oncogene*. — 2010. — Vol. 29, № 36. — P. 5095–5102.
7. Bartkova J., Hořejši Z., Koed K. *et al.* DNA damage response as a candidate anticancer barrier in early human tumorigenesis // *Nature*. — 2005. — Vol. 434, № 7035. — P. 864–870.
8. Batey M. A., Zhao Y., Kyle S. *et al.* Preclinical evaluation of a novel ATM inhibitor, KU59403, in vitro and in vivo in p53 functional and dysfunctional models of human cancer // *Molecular cancer therapeutics*. — 2013. — Vol. 12, № 6. — P. 959–967.
9. Biddlestone-Thorpe L., Sajjad M., Rosenberg E., Beckta J. M. *et al.* ATM kinase inhibition preferentially sensitizes p53-mutant glioma to ionizing radiation // *Clinical Cancer Research*. — 2013. — Vol. 19, № 12. — P. 3189–3200.
10. Borst G. R., McLaughlin M., Kyula J. N. *et al.* Targeted radiosensitization by the Chk1 inhibitor SAR-020106 // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. — 2013. — Vol. 85, № 4. — P. 1110–1118.
11. Golding S. E., Rosenberg E., Adams B. R. *et al.* Dynamic inhibition of ATM kinase provides a strategy for glioblastoma multiforme radiosensitization and growth control // *Cell Cycle*. — 2012. — Vol. 11, № 6. — P. 1167–1173.
12. Pires I. M., Olcina M. M., Anbalagan S. *et al.* Targeting radiation-resistant hypoxic tumour cells through ATR inhibition // *British journal of cancer*. — 2012. — Vol. 107, № 2. — P. 291–299.
13. Azzam E. I., Jay-Gerin J. P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury // *Cancer letters*. — 2012. — Vol. 327, № 1. — P. 48–60.
14. Moretti L., Cha Y. I., Niermann K. J., Lu B. Switch between apoptosis and autophagy: radiation-induced endoplasmic reticulum stress? // *Cell cycle*. — 2007. — Vol. 6, № 7. — P. 793–798.
15. Szumiel I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: The pivotal role of mitochondria // *International journal of radiation biology*. — 2015. — Vol. 91, № 1. — P. 1–12.
16. Wu S. C., Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2010. — Vol. 11, № 9. — P. 607–620.

17. Zielske S. P. Epigenetic DNA methylation in radiation biology: on the field or on the sidelines? // Journal of cellular biochemistry.— 2015.— Vol. 116, № 2.— P. 212–217.
18. Bibikova M., Barnes B., Tsan C. et al. High density DNA methylation array with single CpG site resolution // Genomics.— 2011.— Vol. 98, № 4.— P. 288–295.
19. Stupp R., Brada M., van den Bent M. J. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology.— 2014.— P. md050.
20. Roy K., Wang L., Makrigiorgos G. M., Price B. D. Methylation of the ATM promoter in glioma cells alters ionizing radiation sensitivity // Biochemical and biophysical research communications.— 2006.— Vol. 344, № 3.— P. 821–826.
21. Antwi D. A., Gabbara K. M., Lancaster W. D. et al. Radiation-induced epigenetic DNA methylation modification of radiation-response pathways // Epigenetics.— 2013.— Vol. 8, № 8.— P. 839–848.
22. Bae J. H., Kim J. G., Heo K. et al. Identification of radiation-induced aberrant hypomethylation in colon cancer // BMC genomics.— 2015.— Vol. 16, № 1.— P. 56.
23. Halvorsen A. R., Helland A., Fleischer T. et al. Differential DNA methylation analysis of breast cancer reveals the impact of immune signaling in radiation therapy // International Journal of Cancer.— 2014.— Vol. 135, № 9.— P. 2085–2095.
24. Kim E. H., Park A. K., Dong S. M. et al. Global analysis of CpG methylation reveals epigenetic control of the radiosensitivity in lung cancer cell lines // Oncogene.— 2010.— Vol. 29, № 33.— P. 4725–4731.
25. Kim H. J., Kim J. H., Chie E. K. et al. DNMT (DNA methyltransferase) inhibitors radiosensitize human cancer cells by suppressing DNA repair activity // Radiat Oncol.— 2012.— Vol. 7, № 1.— P. 39.
26. Tamaru H. Confining euchromatin/heterochromatin territory: jumoni crosses the line // Genes & development.— 2010.— Vol. 24, № 14.— P. 1465–1478.
27. Bickmore W. A. The spatial organization of the human genome // Annual review of genomics and human genetics.— 2013.— Vol. 14.— P. 67–84.
28. Caron H., van Schaik B., van der Mee M. et al. The human transcriptome map: clustering of highly expressed genes in chromosomal domains // Science.— 2001.— Vol. 291, № 5507.— P. 1289–1292.
29. Falk M., Lukasova E., Kozubek S. Higher-order chromatin structure in DSB induction, repair and misrepair // Mutation Research/Reviews in Mutation Research.— 2010.— Vol. 704, № 1.— P. 88–100.
30. Xue L. Y., Friedman L. R., Oleinick N. L. et al. Induction of DNA damage in -irradiated nuclei stripped of nuclear protein classes: differential modulation of double-strand break and DNA-protein crosslink formation // International journal of radiation biology.— 1994.— Vol. 66, № 1.— P. 11–21.
31. Lavelle C., Foray N. Chromatin structure and radiation-induced DNA damage: from structural biology to radiobiology // The international journal of biochemistry & cell biology.— 2014.— Vol. 49.— P. 84–97.
32. Moscariello M., Iliakis G. Effects of chromatin decondensation on alternative NHEJ // DNA repair.— 2013.— Vol. 12, № 11.— P. 972–981.
33. Goodarzi A. A., Noon A. T., Deckbar D. et al. ATM signaling facilitates repair of DNA double-strand breaks associated with heterochromatin // Molecular cell.— 2008.— Vol. 31, № 2.— P. 167–177.
34. Iliakis G. Backup pathways of NHEJ in cells of higher eukaryotes: cell cycle dependence // Radiotherapy and Oncology.— 2009.— Vol. 92, № 3.— P. 310–315.
35. Frankenberg-Schwager M. Review of repair kinetics for DNA damage induced in eukaryotic cells *in vitro* by ionizing radiation // Radiotherapy and Oncology.— 1989.— Vol. 14, № 4.— P. 307–320.
36. Chavaudra N., Bourhis J., Foray N. Quantified relationship between cellular radiosensitivity, DNA repair defects and chromatin relaxation: a study of 19 human tumour cell lines from different origin // Radiotherapy and oncology.— 2004.— Vol. 73, № 3.— P. 373–382.
37. Groselj B., Sharma N. L., Hamdy F. C. et al. Histone deacetylase inhibitors as radiosensitisers: effects on DNA damage signalling and repair // British journal of cancer.— 2013.— Vol. 108, № 4.— P. 748–754.
38. Colin C., Devic C., Noel A. et al. DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells // International journal of radiation biology.— 2011.— Vol. 87, № 11.— P. 1103–1112.
39. Diss E., Nalabothula N., Nguyen D. et al. VorinostatSAHA Promotes Hyper-Radiosensitivity in Wild Type p53 Human Glioblastoma Cells // Journal of clinical oncology and research.— 2014.— Vol. 2, № 1.— P. 301–313.
40. Chalmers A., Johnston P., Woodcock M. et al. PARP-1, PARP-2, and the cellular response to low doses of ionizing radiation // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.— 2004.— Vol. 58, № 2.— P. 410–419.
41. Thompson L. H. Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography // Mutation Research/Reviews in Mutation Research.— 2012.— Vol. 751, № 2.— P. 158–246.
42. Murr R., Vaissiere T., Sawan C. et al. Orchestration of chromatin-based processes: mind the TRRAP // Oncogene.— 2007.— Vol. 26, № 37.— P. 5358–5372.
43. Bonner W. M., Redon C. E., Dickey J. S. et al.  $\gamma$ H2AX and cancer // Nature Reviews Cancer.— 2008.— Vol. 8, № 12.— P. 957–967.
44. Kuo L. J., Yang L. X.  $\gamma$ -H2AX-a novel biomarker for DNA double-strand breaks // In Vivo.— 2008.— Vol. 22, № 3.— P. 305–309.
45. Kinner A., Wu W., Staudt C., Iliakis G.  $\gamma$ -H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin // Nucleic acids research.— 2008.— Vol. 36, № 17.— P. 5678–5694.
46. Hunt C. R., Ramnarain D., Horikoshi N. et al. Histone modifications and DNA double-strand break repair after exposure to ionizing radiations // Radiation research.— 2013.— Vol. 179, № 4.— P. 383–392.
47. Zimmermann M., de Lange T. 53BP1: pro choice in DNA repair // Trends in cell biology.— 2014.— Vol. 24, № 2.— P. 108–117.
48. Chaurasia P., Sen R., Pandita T. K., Bhaumik S. R. Preferential repair of DNA double-strand break at the active gene in vivo // Journal of Biological Chemistry.— 2012.— Vol. 287, № 43.— P. 36414–36422.
49. Suh Y., Lee S. J. Radiation treatment and cancer stem cells // Archives of pharmacological research.— 2015.— Vol. 38, № 3.— P. 408–413.
50. Kim J. S., Kim S. Y., Lee M. et al. Radioresistance in a human laryngeal squamous cell carcinoma cell line is associated with DNA methylation changes and topoisomerase II  $\alpha$  // Cancer biology & therapy.— 2015.— Vol. 16, № 4.— P. 558–566.

## REFERENCES

- Kim R. K., Suh Y., Cui Y. H. et al. Fractionated radiation-induced nitric oxide promotes expansion of glioma stem-like cells, *Cancer science*, 2013, vol. 104, No. 9, pp. 1172–1177.
- Goldstein M., Kastan M. B. The DNA Damage Response: Implications for Tumor Responses to Radiation and Chemotherapy, *Annual review of medicine*, 2015, vol. 66, pp. 129–143.
- Lord C. J., Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy, *Nature*, 2012, vol. 481, No. 7381, pp. 287–294.
- Sulli G., Di Micco R., di Fagagna F. A. Crosstalk between chromatin state and DNA damage response in cellular senescence and cancer, *Nature Reviews Cancer*, 2012, vol. 12, No. 10, pp. 709–720.
- Curtin N. J. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target, *Nature Reviews Cancer*, 2012, vol. 12, No. 12, pp. 801–817.
- Bartkova J., Hamerlik P., Stockhausen M. T. et al. Replication stress and oxidative damage contribute to aberrant constitutive activation of DNA damage signaling in human gliomas, *Oncogene*, 2010, vol. 29, No. 36, pp. 5095–5102.
- Bartkova J., Hořejší Z., Koed K. et al. DNA damage response as a candidate anticancer barrier in early human tumorigenesis, *Nature*, 2005, vol. 434, No. 7035, pp. 864–870.
- Batey M. A., Zhao Y., Kyle S. et al. Preclinical evaluation of a novel ATM inhibitor, KU59403, in vitro and in vivo in p53 functional and dysfunctional models of human cancer, *Molecular cancer therapeutics*, 2013, vol. 12, No. 6, pp. 959–967.
- Biddlestone-Thorpe L., Sajjad M., Rosenberg E., Beckta J. M. et al. ATM kinase inhibition preferentially sensitizes p53-mutant glioma to ionizing radiation, *Clinical Cancer Research*, 2013, vol. 19, No. 12, pp. 3189–3200.
- Borst G. R., McLaughlin M., Kyula J. N. et al. Targeted radiosensitization by the Chk1 inhibitor SAR-020106, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2013, vol. 85, No. 4, pp. 1110–1118.
- Golding S. E., Rosenberg E., Adams B. R. et al. Dynamic inhibition of ATM kinase provides a strategy for glioblastoma multiforme radiosensitization and growth control, *Cell Cycle*, 2012, vol. 11, No. 6, pp. 1167–1173.
- Pires I. M., Olcina M. M., Anbalagan S. et al. Targeting radiation-resistant hypoxic tumour cells through ATR inhibition, *British journal of cancer*, 2012, vol. 107, No. 2, pp. 291–299.
- Azzam E. I., Jay-Gerin J. P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury, *Cancer letters*, 2012, vol. 327, No. 1, pp. 48–60.
- Moretti L., Cha Y. I., Niermann K. J., Lu B. Switch between apoptosis and autophagy: radiation-induced endoplasmic reticulum stress? *Cell cycle*, 2007, vol. 6, No. 7, pp. 793–798.
- Szumiel I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: The pivotal role of mitochondria, *International journal of radiation biology*, 2015, vol. 91, No. 1, pp. 1–12.
- Wu S. C., Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, vol. 11, No. 9, pp. 607–620.
- Zielske S. P. Epigenetic DNA methylation in radiation biology: on the field or on the sidelines? *Journal of cellular biochemistry*, 2015, vol. 116, No. 2, pp. 212–217.
- Bibikova M., Barnes B., Tsan C. et al. High density DNA methylation array with single CpG site resolution, *Genomics*, 2011, vol. 98, No. 4, pp. 288–295.
- Stupp R., Brada M., van den Bent M. J. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2014, pp. mdu050.
- Roy K., Wang L., Makrigiorgos G. M., Price B. D. Methylation of the ATM promoter in glioma cells alters ionizing radiation sensitivity, *Biochemical and biophysical research communications*, 2006, vol. 344, No. 3, pp. 821–826.
- Antwi D. A., Gabbara K. M., Lancaster W. D. et al. Radiation-induced epigenetic DNA methylation modification of radiation-response pathways, *Epigenetics*, 2013, vol. 8, No. 8, pp. 839–848.
- Bae J. H., Kim J. G., Heo K. et al. Identification of radiation-induced aberrant hypomethylation in colon cancer, *BMC genomics*, 2015, vol. 16, No. 1, pp. 56.
- Halvorsen A. R., Helland A., Fleischer T. et al. Differential DNA methylation analysis of breast cancer reveals the impact of immune signaling in radiation therapy, *International Journal of Cancer*, 2014, vol. 135, No. 9, pp. 2085–2095.
- Kim E. H., Park A. K., Dong S. M. et al. Global analysis of CpG methylation reveals epigenetic control of the radiosensitivity in lung cancer cell lines, *Oncogene*, 2010, vol. 29, No. 33, pp. 4725–4731.
- Kim H. J., Kim J. H., Chie E. K. et al. DNMT (DNA methyltransferase) inhibitors radiosensitize human cancer cells by suppressing DNA repair activity, *Radiat Oncol*, 2012, vol. 7, No. 1, pp. 39.
- Tamaru H. Confining euchromatin/heterochromatin territory: jumoni crosses the line, *Genes & development*, 2010, vol. 24, No. 14, pp. 1465–1478.
- Bickmore W. A. The spatial organization of the human genome, *Annual review of genomics and human genetics*, 2013, vol. 14, pp. 67–84.
- Caron H., van Schaik B., van der Mee M. et al. The human transcriptome map: clustering of highly expressed genes in chromosomal domains, *Science*, 2001, vol. 291, No. 5507, pp. 1289–1292.
- Falk M., Lukasova E., Kozubek S. Higher-order chromatin structure in DSB induction, repair and misrepair, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2010, vol. 704, No. 1, pp. 88–100.
- Xue L. Y., Friedman L. R., Oleinick N. L. et al. Induction of DNA damage in -irradiated nuclei stripped of nuclear protein classes: differential modulation of double-strand break and DNA-protein crosslink formation, *International journal of radiation biology*, 1994, vol. 66, No. 1, pp. 11–21.
- Lavelle C., Foray N. Chromatin structure and radiation-induced DNA damage: from structural biology to radiobiology, *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2014, vol. 49, pp. 84–97.
- Moscariello M., Iliakis G. Effects of chromatin decondensation on alternative NHEJ, *DNA repair*, 2013, vol. 12, No. 11, pp. 972–981.
- Goodarzi A. A., Noon A. T., Deckbar D. et al. ATM signaling facilitates repair of DNA double-strand breaks associated with heterochromatin, *Molecular cell*, 2008, vol. 31, No. 2, pp. 167–177.
- Iliakis G. Backup pathways of NHEJ in cells of higher eukaryotes: cell cycle dependence, *Radiotherapy and Oncology*, 2009, vol. 92, No. 3, pp. 310–315.
- Frankenberg-Schwager M. Review of repair kinetics for DNA damage induced in eukaryotic cells in vitro by ionizing radiation, *Radiotherapy and Oncology*, 1989, vol. 14, No. 4, pp. 307–320.

36. Chavaudra N., Bourhis J., Foray N. Quantified relationship between cellular radiosensitivity, DNA repair defects and chromatin relaxation: a study of 19 human tumour cell lines from different origin, *Radiotherapy and oncology*, 2004, vol. 73, No. 3, pp. 373–382.
37. Groselj B., Sharma N. L., Hamdy F. C. et al. Histone deacetylase inhibitors as radiosensitisers: effects on DNA damage signalling and repair, *British journal of cancer*, 2013, vol. 108, No. 4, pp. 748–754.
38. Colin C., Devic C., Noel A. et al. DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells, *International journal of radiation biology*, 2011, vol. 87, No. 11, pp. 1103–1112.
39. Diss E., Nalabothula N., Nguyen D. et al. VorinostatSAHA Promotes Hyper-Radiosensitivity in Wild Type p53 Human Glioblastoma Cells, *Journal of clinical oncology and research*, 2014, vol. 2, No. 1, pp. 301–313.
40. Chalmers A., Johnston P., Woodcock M. et al. PARP–1, PARP–2, and the cellular response to low doses of ionizing radiation, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2004, vol. 58, No. 2, pp. 410–419.
41. Thompson L. H. Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2012, vol. 751, No. 2, pp. 158–246.
42. Murr R., Vaissiere T., Sawan C. et al. Orchestration of chromatin-based processes: mind the TRRAP, *Oncogene*, 2007, vol. 26, No. 37, pp. 5358–5372.
43. Bonner W. M., Redon C. E., Dickey J. S. et al.  $\gamma$ H2AX and cancer, *Nature Reviews Cancer*, 2008, vol. 8, No. 12, pp. 957–967.
44. Kuo L. J., Yang L. X.  $\gamma$ -H2AX-a novel biomarker for DNA double-strand breaks, *In Vivo*, 2008, vol. 22, No. 3, pp. 305–309.
45. Kinner A., Wu W., Staudt C., Iliakis G.  $\gamma$ -H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin, *Nucleic acids research*, 2008, vol. 36, No. 17, pp. 5678–5694.
46. Hunt C. R., Ramnarain D., Horikoshi N. et al. Histone modifications and DNA double-strand break repair after exposure to ionizing radiations, *Radiation research*, 2013, vol. 179, No. 4, pp. 383–392.
47. Zimmermann M., de Lange T. 53BP1: pro choice in DNA repair, *Trends in cell biology*, 2014, vol. 24, No. 2, pp. 108–117.
48. Chaurasia P., Sen R., Pandita T. K., Bhaumik S. R. Preferential repair of DNA double-strand break at the active gene *in vivo*, *Journal of Biological Chemistry*, 2012, vol. 287, No. 43, pp. 36414–36422.
49. Suh Y., Lee S. J. Radiation treatment and cancer stem cells, *Archives of pharmacal research*, 2015, vol. 38, No. 3, pp. 408–413.
50. Kim J. S., Kim S. Y., Lee M. et al. Radioresistance in a human laryngeal squamous cell carcinoma cell line is associated with DNA methylation changes and topoisomerase II  $\alpha$ , *Cancer biology & therapy*, 2015, vol. 16, No. 4, pp. 558–566.

Поступила в редакцию: 19.02.2016 г.

Контакт: Карташев Артем Владимирович, [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru)

#### Сведения об авторах:

Карташев Артем Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт радиологического отделения № 4, ФГБУ РНЦПХТ Минздрава России, ассистент кафедры клинической радиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru);

Якубович Елена Игоревна — кандидат биологических наук, в. н. с. лаборатории генной инженерии ФГБУ РНЦПХТ Минздрава России.

**Открыта подписка на 2-е полугодие 2016 года.**

**Подписные индексы:**

**Агентство «Роспечать» 57991**

**ООО «Агентство „Книга-Сервис”» 42177**