

## МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИЕ НАНОРАЗМЕРНЫЕ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ю.А. Финогенова<sup>1</sup>, А.А. Липенгольц<sup>1,2,3</sup>, В.А. Скрибичук<sup>1,2</sup>, К.Е. Шпакова<sup>1,2</sup>,  
А.В. Смирнова<sup>1,4</sup>, А.В. Скрибичук<sup>2</sup>, Н.Н. Сычева<sup>2</sup>, Е.Ю. Григорьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup> Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

<sup>3</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России, Москва

<sup>4</sup> Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ,  
Москва

Металлсодержащие наночастицы способны усиливать повреждающее действие ионизирующего излучения, что позволяет использовать их в качестве радиосенсибилизаторов для повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований. Наиболее перспективными являются наночастицы, содержащие элементы с высоким порядковым номером  $Z > 52$ , так как они могут служить дозоповышающими агентами для фотон-захватной терапии и рентгеноконтрастными средствами для компьютерной томографии. Благодаря высокому содержанию атомов металла в каждой наночастице и способности к избирательному накоплению в опухолевой ткани, наноразмерные препараты могут обеспечить доставку в опухоль большего количества атомов металла по сравнению с низкомолекулярными средствами. В настоящее время только два препарата металлсодержащих наночастиц проходят клинические испытания в качестве радиосенсибилизаторов – NBTXR3 и AGuIX. В то же время во множестве экспериментов на лабораторных животных исследуется широкий спектр наночастиц различного состава и структуры. Данный обзор систематизирует результаты *in vivo* исследований, в которых наночастицы, содержащие атомы золота, висмута или гадолиния использовались в комбинации с внешним фотонным излучением для торможения роста модельной опухоли у мелких лабораторных животных.

Ключевые слова: наночастицы, лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, опухоль, золото, висмут, гадолиний, AGuIX

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-99-3-70-86

### Введение

Современный уровень развития наномедицины предлагает широкие возможности для повышения эффективности и безопасности терапии злокачественных новообразований. Нанопрепараты уже прочно вошли в рутинную

практику химиотерапии [1]. Активно разрабатывается методология применения наночастиц и в лучевой терапии. Одним из методов повышения терапевтической эффективности лучевой терапии является применение радиосенсибилизаторов, среди которых находят свое место и наноразмерные препараты.

Главная особенность наночастиц с точки зрения биомедицинского применения – это способность избирательно накапливаться в опухолевой ткани. Этот процесс может быть может происходить по активному или пассивному механизму [2]. Для активного нацеливания поверхность наночастиц модифицируют с помощью молекул, обладающих способностью избирательно связываться с белками, гиперэкспрессированными на мембранах опухолевых клеток. В качестве адресных молекул могут использоваться антитела или Fab-фрагменты, скаффолд-белки, аптамеры или специфичные лиганды к опухолевым рецепторам [3, 4].

Однако наночастицы сами по себе без каких-либо специфичных агентов на поверхности обладают способностью накапливаться в солидных опухолях по пассивному механизму. Это явление было впервые описано в 1986 г. и получило название “усиленное проникновение и удержание” (EPR – enhanced permeation and retention) [5]. В основе EPR-эффекта лежат повышенная васкуляризация опухолевого узла, повышенная проницаемость опухолевых сосудов и нарушение лимфатического дренажа. Все эти причины приводят к тому, что в области опухоли наночастицы легко выходят за пределы кровеносных сосудов, но при этом их возврат обратно в кровеносное русло затруднен, что приводит к постепенному их накоплению в опухоли. При этом эффективность накопления наночастиц в опухоли, соответственно, прямо пропорциональна длительности их циркуляции в кровотоке.

В дальнейшем факторы EPR-эффекта были уточнены: конкретизированы представления о нарушении архитектоники микроциркуляторного русла в солидных опухолях [6], доказана роль клеток эндотелия и опухоль-ассоциированных макрофагов в захвате наночастиц [7, 8]. Была показана значительная гетерогенность EPR-эффекта между опухолями различной природы и локализации, что привело к необходимости тщательного отбора опухолевых моделей для исследований с наночастицами [9]. В целом, обширные исследования EPR-эффекта послужили обоснованием применения наночастиц в биомедицине.

Радиосенсибилизирующие свойства металлсодержащих соединений были доказаны и для низкомолекулярных препаратов [10, 11], но в отличие от них наночастицы могут доставить в опухоль значительно большее количество атомов металла. Поэтому проведено большое

количество работ *in vivo*, в ходе которых доказана не только безопасность металлсодержащих наночастиц и успешность их доставки в экспериментальные опухоли, но и повышение эффективности терапевтического облучения с их помощью.

Данный обзор посвящен обобщению ряда *in vivo* исследований металлсодержащих наночастиц в комбинации с внешним терапевтическим фотонным облучением. Будут рассмотрены наночастицы золота (НЧЗ), гадолиний-содержащие и висмут-содержащие наночастицы.

### **Механизм радиосенсибилизации металлсодержащими наночастицами**

Исследования комбинированного воздействия облучения с металлсодержащими наночастицами тесно связаны с понятием фотонзахватной терапии (ФЗТ). При ФЗТ повреждение опухолевых клеток объясняется локальным увеличением поглощенной дозы в присутствии препаратов, содержащих тяжелые ( $Z > 52$ ) элементы [12]. Взаимодействие внешнего рентгеновского излучения с тяжелыми атомами происходит преимущественно по механизму фотоэффекта, а локальное энерговыделение обусловлено электронами фотопоглощения и сопутствующего Оже-каскада. Таким образом, поражение клеток опухоли формируется за счет вторичного короткопробежного излучения [13]. Важно отметить, что препарат не самостоятельно ингибирует рост опухоли, а только при взаимодействии с внешним облучением. При этом распределение поглощенной дозы определяется распределением препарата [14]. Ограничением ФЗТ является необходимость использования рентгеновского излучения со сравнительно невысокой энергией (100–300 кэВ), так как в области более высоких энергий фотоэффект уже не является преобладающим способом взаимодействия излучения с веществом [15].

Однако механизм радиосенсибилизации с помощью металлсодержащих наночастиц не сводится только к фотоэффекту. Ряд экспериментально полученных фактов указывает на то, что концепция ФЗТ не может служить единственным объяснением наблюдаемых явлений. Например, установлено торможение роста опухоли при комбинации рентгеновского излуче-

ния с введенными в организм наночастицами оксида железа, хотя по классическим представлениям порядковый номер железа ( $Z=26$ ) недостаточен для успешной ФЗТ [16]. Кроме того, в ряде экспериментов было показано, что наночастицы золота повышают терапевтическую эффективность фотонного излучения 6 МВ [17, 18]. В этой области энергий физического увеличения поглощенной дозы не происходит, что было показано математическими расчетами [19] и дозиметрическими исследованиями [20]. Более того, наночастицы золота усиливали торможение роста опухоли у мышей даже при электронном и протонном облучении [21–23]. В экспериментах *in vitro* различные металлосодержащие наночастицы усиливали повреждающее действие облучения протонами [24–26], быстрыми нейтронами [27] и ионами углерода [28].

С современной точки зрения, механизм радиосенсибилизации металлосодержащими наночастицами основан в первую очередь на продукции активных форм кислорода (АФК) при взаимодействии внешнего излучения с каталитической поверхностью наночастиц [29]. К АФК относятся супероксид анион-радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал ( $\bullet OH$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ) и др. Продукция АФК при облучении была доказана в фантомных экспериментах для самых разнообразных металлосодержащих наночастиц [30, 31]. В клетках повышение уровня АФК приводит к оксидативному стрессу, результатом которого является повреждение ДНК в виде двуниевых разрывов и ковалентных сшивок, а также перекисное окисление липидов, входящих в состав мембран. Повреждение мембраны митохондрий приводит к высвобождению проапоптотических белков и запуску апоптоза по внутреннему пути [32, 33].

Таким образом, на физическом и физико-химическом этапе происходит локальное энерговыделение за счет фотоэффекта и/или гиперпродукция АФК. На биологическом же этапе это приводит к гибели опухолевых клеток по механизму апоптоза, некроза или митотической катастрофы [34]. Кроме того, предполагается, что часть клеток опухоли может погибать вследствие “эффекта свидетеля”, то есть в результате опосредованного воздействия различных сигнальных факторов, выделяемых облученными клетками [35]. На макроуровне торможение роста опухоли формируется не только за счет гибели собственно опухолевых клеток, но и в результате повреждения ее кровеносных сосудов.

## Исследования противоопухолевой эффективности с наночастицами золота *in vivo*

Наночастицы золота (НЧЗ) обладают целым рядом благоприятных фармакологических свойств, обеспечивающих широкие возможности их применения в биомедицине. Хорошо изученные способы синтеза позволяют получать наночастицы различного размера и формы [36, 37], а химическая модификация поверхности защищает наночастицы от фагоцитоза, пролонгирует время циркуляции в кровотоке и улучшает накопление в опухолевой ткани [38]. Благодаря высокому заряду ядра атома ( $Z=79$ ) золото может служить оптимальным дозоповышающим агентом для ФЗТ [39] или рентгеноконтрастным средством, что позволяет неинвазивно наблюдать за поведением наночастиц в организме с помощью компьютерной томографии (КТ) [40–42].

В 2004 г. группа Hainfeld J.F. et al. опубликовала результаты исследования противоопухолевой эффективности ФЗТ с НЧЗ размером 2 нм на мышах с подкожной карциномой ЕМТ-6. Доза рентгеновского излучения (250 кВ) составляла 30 Гр. В результате у 9 из 10 мышей, получавших перед облучением внутривенную инъекцию препарата (1,35 мг Au/г веса тела), наблюдалась полная регрессия опухолей. В других группах полных регрессий не отмечалось. При этом было доказано, что наночастицы не имели самостоятельной противоопухолевой активности. Для изучения зависимости противоопухолевого эффекта от количества дозоповышающего агента было проведено облучение в дозе 26 Гр после инъекции 1,35 или 2,7 мг Au/г. Определение продолжительности жизни животных показало связь с дозировкой препарата: в группе 1,35 мг у 50 % животных продолжительность жизни превышала 1 год, а в группе 2,7 мг – у 86 % [43].

В 2010 г. те же авторы опубликовали продолжение этой работы, в котором изучили эффективность ФЗТ на подкожной опухоли SCCVII. Однако вследствие высокой радиорезистентности модельной опухоли при дозе 30 Гр эффект от ФЗТ отсутствовал. При энергии фотонов 157 кэВ значимый терапевтический эффект получен при поглощенной дозе 44 Гр и 50,6 Гр. Однако данный результат сомнителен с точки зрения экстраполяции в клиническую онкологию, поскольку вследствие высокой дозы облучения у мышей наблюдались лучевые

поражения: частичная потеря шерстного покрова и атрофия облученной конечности [44].

Наконец, в 2013 г. группа Hainfeld J.F. et al. опубликовала результаты эксперимента на мышах с ортотопической интракраниальной глиомой Tu-2449. Перед облучением мышам опытной группы вводили наночастицы в дозе 4 мг Au/г. В этой работе была продемонстрирована возможность количественной оценки накопления золота с помощью КТ-изображений: массовая доля золота в опухоли по данным КТ составила 1,5 % w/w. По данным атомно-абсорбционной спектрометрии, содержание золота в опухоли было в 18,8 раз выше, чем в здоровой ткани мозга, что можно объяснить нарушением гематоэнцефалического барьера при развитии опухоли. После облучения в дозе 30 Гр (100 кВ) продолжительность жизни животных контрольной группы не превышала 150 сут, а в опытной группе у 50 % животных превысила 365 сут [45].

На интракраниальной опухоли работала и группа Joh D.Y. et al. Опухолевая модель представляла собой ортотопический ксенографт глиобластомы человека U-251. НЧЗ диаметром 12 нм, покрытые полиэтиленгликолем (ПЭГ), внутривенно вводили мышам опытной группы за 48 ч до облучения в дозе 20 Гр (175 кВ). Увеличение медианы продолжительности жизни мышей относительно контрольной облученной группы составило 100 % [46].

В другом исследовании тех же авторов опухолевой моделью служила фибросаркома HT1080, перевитая подкожно. Через 48 ч после внутривенного введения наночастиц в дозе 1,25 г Au/кг содержание золота в опухоли было в 10 раз выше, чем в мышечной ткани, по данным масс-спектрометрии индукционно-связанной плазмы (ICP-MS). После терапевтического облучения в дозе 20 Гр в опытной группе наблюдалось существенное торможение роста опухоли, а у 2 мышей из 6 продолжительность жизни превысила 100 сут [47].

Убедительные результаты были получены и другой группой авторов на мышах с подкожной глиобластомой U87. Мышам опытной группы внутривенно вводили НЧЗ размером 18 нм, покрытые альбумином, в дозировке 325 мкг на животное. Область опухоли облучали последовательно в дозе 3 Гр через 2 ч после инъекции и 2 Гр через 24 ч. Содержание золота в тканях оценивалось методом атомно-эмиссионной спектрометрии индукционно-связанной плазмы (ICP-AES), и было значительно вы-

ше в опухоли, чем в мышечной ткани, и через 2, и через 24 ч. По сравнению с работами Hainfeld J.F., в данном эксперименте использована низкая доза облучения и низкая доза наночастиц: мышам вводили 250 мкл раствора с концентрацией золота 1,3 мг/мл, что может приблизительно соответствовать 0,016 мг Au/г веса тела. Тем не менее, динамика роста опухоли показала значительное торможение в опытной группе по сравнению с контрольными [48].

В исследовании [49] использовались НЧЗ размером 8 нм, полученные методом лазерной абляции и покрытые ПЭГ. Препарат вводили внутривенно мышам с подкожной аденокарциномой Ca755 за 30 мин до облучения (200 кВ, 10 Гр). В результате в опытной группе у 4 мышей из 6 наступила полная регрессия опухоли, в контрольных группах регрессий не наблюдалось. Через 1 ч после облучения мышам проводили КТ. На полученных томограммах золото присутствовало преимущественно в кровеносных сосудах, и лишь в небольшом количестве – в опухолевой ткани. Расчетная доза, полученная стенками сосудов с учетом локального энерговыделения в присутствии золота, составила 26,8 Гр. Авторы делают вывод, что наиболее вероятной причиной регрессии опухолевого узла у мышей опытной группы было повреждение сосудов опухоли.

Хотя золото – рентгеноплотное вещество, и биораспределение НЧЗ можно изучать методом КТ, однако этот метод обладает сравнительно невысокой чувствительностью с пределом обнаружения ~0,5 мг/г [50]. Для расширения возможностей визуализации были предложены наночастицы, содержащие одновременно золото в качестве дозоповышающего агента и гадолиний в качестве контрастирующего агента для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Следует отметить, что гадолиний обладает и собственными радиосенсибилизирующими свойствами, однако в этих наночастицах содержание золота было во много раз выше, поэтому повышение эффективности терапевтического облучения в данном случае было обусловлено практически исключительно золотом.

В ходе исследования [51] были синтезированы наночастицы Au@DTDTPA-Gd. Препарат вводили внутривенно крысам Fisher344 с интракраниальной глиосаркомой 9L, максимальный сигнал МРТ в зоне опухоли наблюдался с 3-ей по 7-ую мин. На основании полученных данных, терапевтическое облучение начинали че-

рез 5 мин после введения препарата. Лучевая терапия проводилась микропучками синхротронного рентгеновского излучения (microbeam radiotherapy), со средней энергией фотонов 90 кэВ. Опытная группа с предварительным введением препарата Au@DTDTPA-Gd показала увеличение медианы продолжительности жизни на 78 % относительно облученной контрольной группы.

В дальнейшем авторы продолжили исследование наночастиц, содержащих золото, гадолиний и органические хелаторы. Следующая работа была посвящена сравнению двух препаратов – Au@TADOTA-Gd и Au@TADOTAGA-Gd. Наночастицы вводили внутривенно крысам с интракраниальной глиосаркомой 9L за 10 мин до проведения микропучковой лучевой терапии. Препарат Au@TADOTA-Gd не повлиял на терапевтический результат облучения. Инъекция препарата Au@TADOTAGA-Gd, напротив, значительно увеличила противоопухолевый эффект: медиана продолжительности жизни опытной группы составила 138 сут, а в облученной контрольной всего 46 сут (увеличение на 200 %). Авторы делают вывод, что различный противоопухолевый эффект после внутривенного введения обусловлен различиями фармакокинетических свойств наночастиц. По результатам MPT и ICP-MS препарат Au@TADOTAGA-Gd более эффективно накапливался в опухоли. После введения Au@TADOTAGA-Gd повышение сигнала на MPT определялось по всему объему опухоли, а после введения Au@TADOTA-Gd – только на периферии опухолевого узла [52].

В другом исследовании в качестве агента для визуализации использовался не гадолиний, а оксид железа, обладающий способностью обеспечивать T<sub>2</sub>-негативное контрастирование при MPT. Наночастицы имели вид полимерных мицелл с общим размером 100 нм, в которые загружали НЧЗ размером 2,2 нм и наночастицы оксида железа размером 14 нм. В фантомных исследованиях было показано значительное увеличение чувствительности визуализации за счет добавления оксида железа: отличие от фоновой рентгеноплотности на КТ наблюдалось при концентрации золота 500 мкг/мл, в то время как при MPT порог обнаружения железа составлял 3,48 мкг/мл, что соответствует препарату с 12,5 мкг/мл золота. Мышам с подкожной фибросаркомой HT-1080 препарат вводили внутривенно в дозе 400 мг Au/кг, за 24 ч до терапевтического

облучения в дозе 6 Гр. На отдельной группе мышей была проведена ICP-OES, средняя концентрация золота в опухоли через 24 ч составляла 550 мкг/мл, железа – 99 мкг/мл. У 71 % мышей опытной группы наблюдалась полная регрессия (в контрольной облученной группе у 25 %) [53].

Для улучшения эффективности накопления наночастиц в опухолевой ткани используют стратегию адресной доставки. Для этого к поверхности наночастиц присоединяют специфичные агенты, среди которых чаще всего используются моноклональные антитела [54] или лиганды к опухолевым рецепторам [55]. Наиболее популярным лигандом для нацеливания наночастиц являются пептиды, содержащие последовательность RGD – они обладают способностью связываться с интегринами  $\alpha\beta_3$ , гиперэкспрессируемыми в области интенсивного неоангиогенеза.

В исследовании [56] в качестве радиосенсибилизатора использовались золотые наностержни со средним размером 58×14 нм, покрытые оксидом кремния SiO<sub>2</sub>. Одной группе мышей с подкожным ксенографтом MDA-MB-231 вводили наностержни с покрытием SiO<sub>2</sub>-RGD, а другой группе – только SiO<sub>2</sub>. По данным ICP-MS, через 24 накопление в опухоли наностержней с RGD было в 3 раза выше, чем аналогичных без нацеливающего лиганда. Облучение проводили в дозе 10 Гр фотонами 6 МВ. Наностержни с SiO<sub>2</sub>-RGD обеспечили более выраженное торможение роста опухоли. Через 1 месяц после облучения средний объем опухоли в группе, облученной после введения наностержней с SiO<sub>2</sub>-RGD, составлял 569 мм<sup>3</sup>, в группе с препаратом наночастиц без RGD – 1073 мм<sup>3</sup>, а в контрольной облученной группе – 1302 мм<sup>3</sup>.

В работе [57] применение RGD-лиганда также привело к улучшению накопления наночастиц в опухолевой ткани. Наночастицы имели размер золотого ядра менее 2 нм, по данным КТ было доказано выведение их с мочой. В группе мышей с подкожной аденокарциномой 4T1, облученных после инъекции наночастиц без RGD, динамика роста опухоли практически не отличалась от контрольной облученной группы. В группе, которой перед облучением вводили наночастицы с RGD, рост опухоли был существенно замедлен: за 14 сут средний объем опухоли увеличился всего лишь на 30 %.

Таблица 1

Исследования с наночастицами золота *in vivo*

Авторы	Опухолевая модель	Размер и структура наночастиц	Доза препарата	Номинальная энергия и поглощенная доза облучения	Время от инъекции наночастиц до облучения	Результат (в опытной группе)
Hainfeld J.F. et al, 2004	EMT-6 (рак молочной железы мыши)	1,9 нм (препарат AuroVist)	1,35 или 2,7 г Au/кг	250 кВ, 30 Гр и 26 Гр	2 мин	от 50 % до 90 % полных регрессий (в облученной контрольной группе 20 %)
Hainfeld J.F. et al, 2010	SCCVII (плоскоклеточный рак головы и шеи мыши)	1,9 нм (препарат AuroVist)	1,9 г Au/кг	68 кэВ и 157 кэВ, доза от 30 до 50,6 Гр	1 мин	долгосрочная выживаемость у 38 % мышей (в других группах 0 %)
Hainfeld J.F. et al, 2013	Tu-2449 (ортотопическая мышечная глиома)	11 нм (препарат AuroVist)	4 г Au/кг	100 кВ, 30 и 35 Гр	15 ч	выживаемость св. 365 сут у 56 % животных (в облученной контрольной группе у 19 %)
Joh D.Y. et al, 2013	U-251 (ортотопическая глиобластома человека)	12 нм, покрытие ПЭГ	1,25 г Au/кг	175 кВ, 20 Гр	48 ч	медиа́на выживаемости 28 сут (против 14 сут в облученной контрольной группе)
Joh D.Y. et al, 2013	HT1080 (фибросаркома человека)	12 нм, покрытие ПЭГ	1,25 г Au/кг	175 кВ, 20 Гр	?	выживаемость св. 100 сут у 2 мышей из 6 (в других группах не более 50 сут)
Chen N. et al, 2015	U87 (глиобластома человека)	18 нм, покрытие БСА	250 мкл раствора с концентрацией 1,3 мг Au/мл	160 кВ, 3 Гр через 2 ч после инъекции и 2 Гр через 24 ч	3 Гр через 2 ч после инъекции и 2 Гр через 24 ч	значительное торможение роста опухоли
Skribitsky V.A. et al, 2022	Ca755 (рак молочной железы мыши)	8 нм, покрытие ПЭГ	975 мг Au/кг	200 кВ, 10 Гр	30 мин	полная регрессия у 4 мышей из 6 (в других группах регрессий не было)
Miladi I. et al, 2014	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	Au@DTDTPA-Gd	0,7 мл раствора, [Au] = 50 мМ, [Gd] = 5 мМ	от 50 до 350 кэВ (средняя энергия 90 кэВ), микропушковая терапия peak 400 Гр/valley 20 Гр	5 мин	медиа́на выживаемости 129 сут (против 72,5 сут в облученной контрольной группе)
Laurent G. et al., 2016	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	Au@TADOTA-Gd и Au@TADOTAGA-Gd	0,7 мл раствора, [Au] = 45 мМ, [Gd] = 5 мМ	от 50 до 350 кэВ (средняя энергия 90 кэВ), микропушковая терапия peak 400 Гр/valley 20 Гр	10 мин	медиа́на выживаемости 138 сут (против 46 сут в облученной контрольной группе)
McQuade C. et al, 2014	HT1080 (фибросаркома человека)	полимерная мицелла 100 нм, внутрь загружены наночастицы золота 2,2 нм и наночастицы оксида железа 14 нм	400 мг Au/кг	150 кВ, 6 Гр	24 ч	71 % полных регрессий (в контрольной облученной группе 25 %)
Popovtzer A. et al, 2016	A431 (плоскоклеточный рак человека)	30 нм, покрытие ПЭГ 5 кДа, нацеливающий агент – цетуксимаб	200 мкл раствора с концентрацией 25 мг Au/мл	6 МВ, 25 Гр	24 ч	стабилизация роста опухоли (в остальных группах прогрессирование)
Wolfe T. et al, 2015	PC3 (рак предстательной железы человека)	наностержни 31×9 нм, покрытие ПЭГ, нацеливающий агент – гозерелин	300 мкг Au на мышшь	6 МВ, 5 Гр	24 ч	задержка роста опухоли на 17 сут по сравнению с облученной контрольной группой
Zhao N. et al, 2016	MDA-MB-231 (рак молочной железы человека)	наностержни 58×14 нм, покрытие SiO <sub>2</sub> , нацеливающий агент RGD	50 мкг Au/г	6 МВ, 10 Гр	24 ч	через 1 мес средний объем опухоли 569 мм <sup>3</sup> (в контрольной облученной группе 1302 мм <sup>3</sup> )
Liang G. et al, 2017	4T1 (рак молочной железы мыши)	2 нм, нацеливающий агент RGD	200 мкл раствора с концентрацией 20 мМ Au	160 кВ, 6 Гр	4 ч	значительное торможение роста опухоли

В целом, в многочисленных исследованиях *in vivo* наночастицы золота продемонстрировали свойства перспективных радиосенсибилизаторов, способных повышать эффективность терапевтического облучения в широком диапазоне энергий, от 100 кВ до 6 МВ (табл. 1). Химические свойства золота позволяют модифицировать наночастицы с целью создания опухолеспецифичных препаратов. Сочетание радиосенсибилизирующих свойств с возможностью неинвазивно исследовать поведение наночастиц в живом организме методом КТ представляет особый интерес с точки зрения трансляции наночастиц в клиническую онкологию.

### **Исследования противоопухолевой эффективности с висмут-содержащими наночастицами *in vivo***

Из всех стабильных элементов висмут обладает наивысшим зарядом атомного ядра ( $Z=83$ ), что делает его идеальным дозоповышающим агентом для фотон-захватной терапии. Способность соединений висмута усиливать терапевтическую эффективность внешнего рентгеновского излучения была исследована в экспериментах *in vivo* [58]. По сравнению с низкомолекулярными препаратами, наночастицы висмута обладают еще более выигрышными свойствами: с их помощью можно доставить в опухоль большое количество атомов висмута с последующим длительным удержанием в течение времени, достаточного для проведения лучевой терапии.

В отличие от золота, которое обычно присутствует в составе наночастиц в виде элементного металла, висмут чаще используется в виде неорганических соединений, например оксида  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ , сульфида  $\text{Bi}_2\text{S}_3$  или селенида  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ . В работе [59] была доказана биоразлагаемая природа наночастиц, содержащих  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ . Частицы представляли собой нанопластинки с шириной 53,8 нм и толщиной до 6 нм, покрытые поливинилпирролидоном. После интраперитонеальной инъекции мышам наночастицы накапливались преимущественно в печени, максимальная концентрация составила 163,2 мкг/г, однако за 90 сут содержание висмута в печени снизилось до 9,26 мг/г. Способность к биодеградации и экскреции – важное преимущество

наночастиц селенида висмута перед наночастицами золота, для которых показано длительное удержание в печени [60, 61]. Далее на мышах с подкожной карциномой U14 была показана способность наночастиц  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$  усиливать противоопухолевую эффективность облучения. Наночастицы вводили мышам интраперитонеально, за 24 ч до облучения  $^{137}\text{Cs}$  в дозе 5 Гр. За 25 сут в облученной контрольной группе средний размер опухоли увеличился в 2,4 раза, а в облученной с применением наночастиц – в 1,47 раз [59].

В работе [62] исследовались наночастицы со сложной структурой, в основе которой наночастица из черного фосфора, а к поверхности присоединены множественные мелкие наночастицы оксида висмута  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ . Для исследования радиосенсибилизирующих свойств наночастицы вводили внутривенно мышам с подкожной меланомой A375, терапевтическое облучение опухоли проводили в виде 7 фракций по 4 Гр через каждые 3 сут. Через 21 сут опухоли иссекали и взвешивали. Торможение роста опухоли в группе, облученной после введения наночастиц, составило 65,5 %, а в контрольной облученной группе – 41,2 %.

Как и золото, висмут обладает высокой рентгеноплотностью, поэтому оценивать биораспределение наночастиц в органах и тканях можно методом КТ. Du F. et al. исследовали наночастицы оксида висмута  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ , покрытые гиалуроновой кислотой, с размером 45 нм. После внутривенного введения мышам с подкожной опухолью Hepgs на КТ определялось контрастное усиление опухолевого узла, что свидетельствует об успешном накоплении наночастиц. При фракционированном облучении (10 ежедневных фракций по 3 Гр) на клиническом ускорителе применение наночастиц увеличило медиану продолжительности жизни мышей на 46 %: с 24 сут в облученной контрольной группе до 35 сут в опытной группе [63].

Адресная доставка наночастиц – перспективный способ улучшения накопления висмута в опухоли. В работе [64] сравнивали свойства наночастиц с нацеливающим лигандом и без него. Были синтезированы наночастицы селенида висмута  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$  диаметром до 30 нм и толщиной 2 нм. В одном случае наночастицы покрывали только хитозаном ( $\text{Bi}_2\text{Se}_3\text{-CS}$ ), а в другом хитозаном и RGD-пептидами ( $\text{Bi}_2\text{Se}_3\text{-CS-RGD}$ ). Наночастицы вводили внутривенно либо интратуморально мышам с подкожной карци-

Таблица 2

Исследования с висмут-содержащими наночастицами *in vivo*

Авторы	Опухолевая модель	Размер и структура наночастиц	Доза препарата	Номинальная энергия и поглощенная доза облучения	Время от инъекции наночастиц до облучения	Результат (в опытной группе)
Zhang X.-D. et al, 2013	U14 (рак шейки матки мыши)	$\text{Bi}_2\text{Se}_3$ нанопластины с шириной 53,8 нм и толщиной до 6 нм	20 мг/кг, интраперитонеальная инъекция	662 кэВ ( $^{137}\text{Cs}$ ), 4 Гр	?	за 25 сут средний размер опухоли увеличился в 1,47 раз (в облученной контрольной группе – в 2,4 раза)
Huang H. et al, 2018	A375 (меланома человека)	гетероструктура P/ $\text{Bi}_2\text{O}_3$ : наночастицы фосфора с наночастицами $\text{Bi}_2\text{O}_3$ (5 нм), общий размер наночастицы 300 нм, толщина 25 нм	100 мкг/кг	клинический радиотерапевтический аппарат, 4 Гр	6 ч	торможение роста опухоли 65,5 % (в облученной контрольной группе 41,2 %)
Du F. et al, 2017	Herps	$\text{Bi}_2\text{O}_3$ , 45 нм, покрытие гиалуроновой кислотой	10 мг/кг	6 МэВ, 30 Гр за 10 фракций (разовая доза 3 Гр)	3 ч	медиана выживаемости 35 сут (в облученной контрольной группе 24 сут)
Song Z. et al, 2017	HeLa (рак шейки матки человека)	$\text{Bi}_2\text{Se}_3$ наночастицы диаметром до 30 нм и толщиной 2 нм, покрытие – хитозан, нацеливающий агент RGD	0,1 мл раствора с концентрацией 1 мг/мл	6 МэВ, 10 фракций по 4 Гр	6 ч	через 21 сут торможение роста опухоли 53 % (в облученной контрольной группе 30 %)
Mao F. et al, 2016	4T1 (рак молочной железы мыши)	$\text{Bi}_2\text{Se}_3$ , размер до 3 нм, покрытие – альбумин	200 мкл раствора с концентрацией 655 мкг/мл $\text{Bi}_2\text{Se}_3$	6 Гр	?	выраженное торможение роста опухоли; в комбинации с фототермической терапией 100 % регрессий
Cheng X. et al, 2017	4T1 (рак молочной железы мыши)	$\text{Bi}_2\text{S}_3$ наностержни длиной до 70 нм	100 мкл раствора с концентрацией 2 мг/мл	4 Гр	2 ч	умеренное торможение роста опухоли; в комбинации с фототермической терапией – выраженное торможение и 100 % выживаемость в течение 22 сут
Song G. et al, 2015	4T1 (рак молочной железы мыши)	$\text{MnSe}@\text{Bi}_2\text{Se}_3$ core/shell: ядро $\text{MnSe}$ в форме пули, оболочка $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ , общий размер ~132×111 нм, покрытие C18PMH-PEG	Инtratуморальная инъекция, 25 мкл, 4 мг/кг	140 кэВ, 4 Гр	1 ч	торможение роста опухоли 41 % (в облученной контрольной группе 23 %, а при комбинации с фототермической терапией 90 %)

номой HeLa, облучение проводили в виде 10 фракций по 4 Гр излучением 6 МэВ. Через 21 сут после инъекции наночастиц средний объем опухоли в контрольной облученной группе составлял 1,78 см<sup>3</sup>, в облученной после внутривенного введения  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ -CS – 1,48 см<sup>3</sup>, а в облученной после введения опухолеспецифичных наночастиц  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ -CS-RGD – 1,20 см<sup>3</sup>.

В ряде работ изучались свойства наночастиц висмута в качестве радиосенсибилизаторов и агентов для гипертермии. В исследовании [65] сочетание лучевой и фототермической терапии с использованием наночастиц селенида висмута привело к 100 % регрессий опухоли. В работе [66] применялись наностержни из сульфида висмута  $\text{Bi}_2\text{S}_3$ , за 20 сут

средний объем опухоли в группе мышей после проведения фототермической терапии увеличился в 12 раз, а в группе с комбинированной фототермической и лучевой терапией – в 3 раза.

Группа Song G. et al. изучали наночастицы  $\text{MnSe@Bi}_2\text{Se}_3$  с core/shell структурой, ядро которых было построено из селенида марганца  $\text{MnSe}$ , а оболочка – из селенида висмута  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ . Общий гидродинамический размер наночастиц составлял 140 нм. Благодаря сочетанию Mn и Bi наночастицы обеспечивали контрастное усиление как при МРТ в режимах  $T_1$  и  $T_2$ , так и при КТ, что было подтверждено *in vivo* после интратуморальной инъекции мышам с подкожной аденокарциномой 4T1. Фототермическая терапия и облучение фотонами 6 МВ проводились также после интратуморальной инъекции. Облучение в отсутствие наночастиц обеспечило торможение роста опухоли на 23 %, в присутствии наночастиц  $\text{MnSe@Bi}_2\text{Se}_3$  – на 41 %, а сочетание фототермической и лучевой терапии – на 90 % [67].

Таким образом, наночастицы висмута можно рассматривать как эффективные радиосенсибилизаторы в экспериментальной онкологии (табл. 2). Как и в случае с золотом, высокий заряд атомного ядра висмута обеспечивает рентгеноплотность наночастиц, что позволяет неинвазивно оценивать биораспределение по данным КТ и отбирать опухолевые модели, для которых комбинированное воздействие с терапевтическим облучением будет наиболее успешно.

### **Исследования противоопухолевой эффективности с гадолиний-содержащими наночастицами *in vivo***

Радиосенсибилизирующие свойства гадолиний-содержащих соединений известны достаточно давно. Ещё в 1996 г. были опубликованы результаты *in vivo* исследований препарата motexafin, содержащего атом гадолиния в составе тексафиринового кольца. Введение мотексафина мышам перед терапевтическим облучением усилило торможение роста опухоли ЕМТ6 и увеличило продолжительность жизни мышей с SMT-F [68].

В современной медицине препараты гадолиния рутинно применяются как  $T_1$ -конт-

растные средства для МРТ. При этом благодаря достаточно высокому атомному номеру ( $Z=64$ ) гадолиний может быть использован как дозоповышающий агент при ФЭТ. В экспериментах *in vivo* было показано повышение противоопухолевой эффективности ортовольтного рентгеновского облучения в сочетании с гадолиний-содержащим МР-контрастным средством “Дипентаст” [69].

Для наночастиц характерно более длительное время циркуляции в кровотоке, чем для низкомолекулярных фармацевтических средств. Вследствие этого наночастицы гадолиния могут успешно накапливаться в экспериментальных опухолях благодаря EPR-эффекту. Например, группой Du F. et al. были синтезированы углеродные точки, легированные атомами гадолиния, общим размером 18 нм. Фармакокинетические свойства полученных наночастиц исследовали методом МРТ в сравнении с официальным МР-контрастным средством “Магневист”. В течение 6 ч после внутривенной инъекции мышам “Магневист” полностью выводился из организма, в то время как наночастицы всё ещё присутствовали в сердце и почках мыши. В подкожной опухоли наночастицы, по данным МРТ, также накапливались интенсивнее, чем “Магневист”. Терапевтическое облучение опухоли проводили на клиническом ускорителе (6 МВ), в виде 3 фракций по 3 Гр. В отсутствие наночастиц облучение приводило к уменьшению размера опухоли на 12 %, в присутствии – на 53 %. Увеличение медианы продолжительности жизни мышей составило 33 % относительно контрольной облученной группы [70].

На сегодняшний день наиболее изученным наноразмерным препаратом, содержащим в составе атомы гадолиния, является AGuIX (табл. 3). Активные исследования AGuIX начались в 2011 г. с публикации [71], в которой Lux F. et al. впервые описали структуру наночастиц и показали их способность контрастировать  $T_1$ -взвешенные изображения на МРТ. Структура AGuIX включает полисилоксановую сеть, к которой ковалентно присоединены 10 хелаторов DOTA, удерживающих атомы гадолиния. Общий размер наночастицы  $4 \pm 2$  нм, масса – около 10 кДа. Благодаря малому размеру, наночастицы AGuIX проникают через поры почечного фильтра и экскретируются из организма с мочой.

В 2011 г. были опубликованы результаты *in vivo* исследования, в котором AGuIX вводили

Таблица 3

Исследования с гадолиний-содержащими наночастицами *in vivo*

Авторы	Опухолевая модель	Размер и структура наночастиц	Доза препарата	Номинальная энергия и поглощенная доза облучения	Время от инъекции наночастиц до облучения	Результат (в опытной группе)
Du F. et al, 2017	Herps	углеродные точки, легированные Gd, общий размер 18 нм	10 мг/кг	6 МВ, 3 фракции по 3 Гр	3 ч	медиана выживаемости 32 сут (в контрольной облученной группе 24 сут)
Le Duc G. et al, 2011	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	AGuIX	1,4 мл раствора, [Gd] = 40 мМ	терапия микропучками, от 50 до 350 кВ (средняя энергия 90 кэВ), кожная доза: peak 400 Гр / valley 20 Гр	5 мин или 20 мин	увеличение продолжительности жизни на 373 % (в контрольной облученной группе на 147 %)
Le Duc G. et al, 2014	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	AGuIX	1,4 мл раствора, [Gd] = 40 мМ	терапия микропучками, от 50 до 350 кВ (средняя энергия 90 кэВ), кожная доза: peak 400 Гр / valley 20 Гр	20 мин	увеличение продолжительности жизни на 439 % (в контрольной облученной группе на 131 %)
Dufort S. et al, 2016	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	AGuIX	1,4 мл раствора, [Gd] = 40 мМ	терапия микропучками, от 50 до 350 кВ (средняя энергия 90 кэВ), кожная доза: peak 400 Гр / valley 20 Гр	1 ч или 24 ч	увеличение продолжительности жизни на 377 % (в контрольной облученной группе на 130 %)
Dufort S. et al, 2019	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	AGuIX	1,4 мл раствора с концентрацией 40 г/л	терапия микропучками, от 50 до 350 кВ (средняя энергия 90 кэВ)	4 ч	медиана выживаемости 40 сут, в комбинации с темозоломидом и облучением – 46 сут
Verry C. et al, 2016	9L (ортотопическая глиосаркома крыс)	AGuIX	1 мл раствора, [Gd] = 100 мМ	6 МВ, 2 фракции по 10 Гр	7 ч	через 7 сут торможение роста опухоли на 54 % (в облученной контрольной группе на 38 %)
Kotb S. et al., 2016	метастазы B16F10 (сингенная меланома) в головной мозг мыши	AGuIX	10 мг на мышшь	320 кВ, 7 Гр	3,5 ч	увеличение продолжительности жизни на 29 % (в контрольной облученной группе на 15 %)
Detappe A. et al, 2016	sarpan-1 (аденокарцинома поджелудочной железы человека)	AGuIX	0,25 мг/г	220 кВ или 6 МВ, 10 Гр	15 мин	через 50 сут в группе «6 МВ» средний объем опухоли был в 2 раза меньше, чем в облученной контрольной; в группе «220 кВ» – в 3 раза меньше, чем в облученной контрольной
Detappe A. et al, 2016	sarpan-1 (аденокарцинома поджелудочной железы человека)	AGuIX	0,25 мг/г	6 МВ или 6 МВ-FFF	15 мин	значительное торможение роста опухоли, более выраженное при облучении 6 МВ-FFF
Hu P. et al, 2019	HerG2 (гепатоцеллюлярный рак человека)	AGuIX	1 или 10 мг AGuIX на мышшь, в объеме 0,5 мл	300 кВ, 6 Гр	1 ч	через 17 сут в группе «10 мг AGuIX» размер опухоли уменьшился на 83 % (в облученной контрольной группе на 40 %)
Du Y. et al, 2020	H1299 (немелкоклеточный рак легкого человека)	AGuIX	420 мг/кг	<sup>137</sup> Cs (662 кэВ), 10 Гр	15 мин	значительное торможение роста опухоли
Miladi I. et al, 2015	SQ20B (плоскоклеточный рак головы и шеи человека)	AGuIX	Интра tumorальная инъекция, 1 мкмоль	320 кВ, 10 Гр	сразу после инъекции	через 7 недель средний объем опухоли был в 5 раз меньше, чем в контрольной облученной группе
Quatre R. et al, 2018	CAL33 (плоскоклеточный рак головы и шеи человека), ортотопическая модель	AGuIX	200 мкл раствора, [Gd] = 50 мМ	через 23 сут после резекции опухоли, 200 кэВ, 10 Гр	1 ч	стабилизация роста опухоли, медиана выживаемости 196 сут (в контрольной облученной группе 75 сут)

внутривенно крысам с интракраниальной глиосаркомой 9L перед проведением микропучковой лучевой терапии синхротронным излучением со средней энергией 90 кэВ. Одной группе крыс препарат вводили за 5 мин, а другой – за 20 мин до облучения. Медиана продолжительности жизни крыс облученной контрольной группы составила 47 сут. В группе, облученной через 20 мин после инъекции, продолжительность жизни увеличилась до 90 сут. Однако в группе, облученной через 5 мин – сократилась до 34 сут. По данным ICP-MS, через 5 мин после инъекции содержание гадолиния было высоким в обоих полушариях мозга крысы, но в здоровом полушарии оно быстро падало, и через 20 мин уже было в 2 раза ниже, чем в пораженном. Авторы предполагают, что сокращение выживаемости крыс могло быть вызвано лучевым повреждением здоровой ткани мозга [72].

Далее, на той же опухолевой модели было выполнено сравнение радиосенсибилизирующей активности МР-контрастного средства “Дотарем” и наночастиц AGuIX. Препараты вводили крысам внутривенно, в одном объеме и с одинаковой концентрацией гадолиния, за 20 мин до проведения микропучковой лучевой терапии. В группе, получавшей инъекцию “Дотарема”, продолжительность жизни не изменилась, медиана составила 43 сут (против 44 сут в облученной контрольной группе). Инъекция наночастиц AGuIX обеспечила существенное повышение противоопухолевого эффекта: медиана продолжительности жизни составила 102,5 сут, что соответствует увеличению на 133 % [73].

Наконец, в работе [74] было установлено, что введение AGuIX за 24 ч до микропучковой лучевой терапии увеличивает продолжительность жизни крыс с глиосаркомой 9L более эффективно, чем введение за 1 ч. Полученные результаты авторы объясняют фармакокинетическими свойствами наноразмерного препарата, его способностью к накоплению и удержанию в опухоли за счет EPR-эффекта.

В целом, именно на моделях интракраниальных опухолей свойства AGuIX были изучены наиболее широко. Например, было доказано, что применение AGuIX улучшает исход микропучковой терапии в сочетании с темозоломидом при лечении глиосаркомы крыс 9L [75]. Кроме того, и в случае мегавольтного облучения (6 МВ) введение AGuIX приводило к торможению роста глиосаркомы 9L по данным

MPT, а у одной крысы опытной группы произошла полная регрессия опухоли [76]. Менее популярны мышинные модели интракраниальных новообразований. В исследовании [77] AGuIX использован на мышах C57BL/6J с модельными метастазами меланомы B16F10 в головной мозг. Препарат вводили за 3,5 ч до терапевтического облучения в дозе 7 Гр (320 кВ), но медиана продолжительности жизни мышей увеличилась всего лишь до 15 сут против 13 сут в облученной контрольной группе.

Помимо интракраниальных моделей, ряд исследований был проведен на иммунодефицитных мышах с подкожными ксенографтами. Показано, что AGuIX усиливал торможение роста опухоли саран-1 (аденокарцинома поджелудочной железы человека) как при облучении ортовольтным рентгеновским излучением, так и при облучении на клиническом ускорителе [78, 79]. В других работах радиосенсибилизирующие свойства AGuIX были продемонстрированы на модели гепатоцеллюлярного рака HepG2 [80] и немелкоклеточного рака легкого H1299 [81].

В двух исследованиях AGuIX применяли для преодоления радиорезистентности плоскоклеточного рака головы и шеи. В одном случае наночастицы в комбинации с облучением в дозе 10 Гр (320 кВ) способствовали торможению роста подкожного ксенографта SQ20B. Для лучшего контроля концентрации наночастиц в опухолевой ткани в данной работе использован интратуморальный путь введения [82]. В другом случае облучение с AGuIX применяли на послеоперационном этапе, после иссечения ортотопического ксенографта CAL33. У всех мышей развился рецидив опухоли. Медиана продолжительности жизни мышей после операции в группе, облученной после инъекции AGuIX, увеличилась на 161 % (196 сут против 75 сут в облученной контрольной группе) [83].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат AGuIX на сегодняшний день является наиболее перспективным из гадолиний-содержащих радиосенсибилизаторов благодаря уникальному сочетанию МР-контрастных свойств, способности к накоплению и длительному удержанию в опухолях различной природы и возможности почечной экскреции.

## Заключение

Металлосодержащие наночастицы продемонстрировали способность улучшать эффективность лучевой терапии в самых разнообразных условиях радиобиологического эксперимента: на подкожных и ортотопических модельных опухолях, при облучении фотонами ортовольтного и мегавольтного диапазона, и даже при протонном облучении. Широкий спектр экспериментов *in vivo* создает платформу для трансляции наноразмерных радиосенсибилизаторов в клиническую практику. Однако на сегодняшний день опубликованы результаты клинических испытаний только двух таких препаратов: гадолиний-содержащего AGuIX и наночастиц на основе оксида гафния NBTXR3. Оба препарата показали отличную переносимость, возможность неинвазивной визуализации (AGuIX – методом МРТ, а NBTXR3 – методом КТ) и оптимальные радиосенсибилизирующие свойства. В настоящее время клинические испытания обоих препаратов продолжаются с расширением спектра локализации злокачественных новообразований [84]. Вопрос о повышении эффективности лучевой терапии остается актуальным, и необходимо еще множество исследований, как клинических, так и доклинических, для успешного введения наноразмерных радиосенсибилизаторов в рутинную практику современной онкологии.

## Список литературы

1. Wu D, Si M, Xue HY, Wong HL. Nanomedicine applications in the treatment of breast cancer: current state of the art. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 5879-92. DOI: 10.2147/IJN.S123437.
2. Li R, Zheng K, Yuan C, Chen Z, Huang M. Be Active or Not: the Relative Contribution of Active and Passive Tumor Targeting of Nanomaterials. *Nanotheranostics*. 2017; 1 (4): 346-57. DOI: 10.7150/ntno.19380.
3. Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 66: 2-25. DOI: 10.1016/j.addr.2013.11.009.
4. Boateng F, Ngwa W. Delivery of Nanoparticle-Based Radiosensitizers for Radiotherapy Applications. *Int J Mol Sci*. 2019; 21 (1): 273. DOI: 10.3390/ijms21010273.
5. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*. 1986; 46 (12 Pt 1): 6387-92.
6. Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature reviews materials*. 2016; 1 (5): 1-12.
7. Sindhvani S, Syed AM, Ngai J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours. *Nat Mater*. 2020; 19 (5): 566-75. DOI: 10.1038/s41563-019-0566-2.
8. Golombek SK, May JN, Theek B, et al. Tumor targeting via EPR: Strategies to enhance patient responses. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 130: 17-38. DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.007.
9. Natfji AA, Ravishankar D, Osborn HMI, Greco F. Parameters Affecting the Enhanced Permeability and Retention Effect: The Need for Patient Selection. *J Pharm Sci*. 2017; 106 (11): 3179-87. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.06.019.
10. Miller RA, Woodburn K, Fan Q, Renschler MF, Sessler JL, Koutcher JA. In vivo animal studies with gadolinium (III) texaphyrin as a radiation enhancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 45 (4): 981-9. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00274-6.
11. Yang W, Huo T, Barth RF, et al. Convection enhanced delivery of carboplatin in combination with radiotherapy for the treatment of brain tumors. *J Neurooncol*. 2011; 101 (3): 379-90. DOI: 10.1007/s11060-010-0272-z.
12. Lipengolts AA, Finogenova YA, Skribitsky VA, Grigorieva EY. Binary technologies of malignant tumors radiotherapy. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021; 2058 (1): 012039.
13. Шейно ИН, Ижевский ПВ, Липенгольц АА, и др. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 192-209. [Sheino IN, Izhevskij PW, Lipengolts AA, et al. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 192-209 (In Russian)].
14. Липенгольц АА, Воробьева ЕС, Финогенова ЮА, Медведева БМ, Васильева ВВ, Григорьева ЕЮ. Фотон-захватная терапии с неспецифическими контрастирующими средствами. *Медицинская физика*. 2019; (4): 16-20. [Lipengolts AA, Vorobyeva ES, Finogenova

- YA, Medvedeva BM, Vasileva VV, Grigorieva EY. Photon capture therapy with non-specific contrast agents. 2019; (4); 16-20 [In Russian]].
15. Шейно ИН, Ижевский ПВ, Липенгольц АА. Обоснование принципа фотон-захватной терапии злокачественных новообразований. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (4); 878-81. [Sheino IN, Izhevskij PW, Lipengolts AA. Background of photon-capture therapy principle of cancer treatment. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013; 9 (4); 878-81 [In Russian]].
  16. Choi GH, Seo SJ, Kim KH, et al. Photon activated therapy (PAT) using monochromatic synchrotron X-rays and iron oxide nanoparticles in a mouse tumor model: feasibility study of PAT for the treatment of superficial malignancy. *Radiat Oncol*. 2012; 7: 184. DOI: 10.1186/1748-717X-7-184.
  17. Dou Y, Guo Y, Li X, et al. Size-Tuning Ionization To Optimize Gold Nanoparticles for Simultaneous Enhanced CT Imaging and Radiotherapy. *ACS Nano*. 2016; 10 (2): 2536-48. DOI: 10.1021/acsnano.5b07473.
  18. Liu S, Piao J, Liu Y, et al. Radiosensitizing effects of different size bovine serum albumin-templated gold nanoparticles on H22 hepatoma-bearing mice. *Nanomedicine (Lond)*. 2018; 13 (11): 1371-83. DOI: 10.2217/nmm-2018-0059.
  19. Abolaban F, Nisbet A. Radiation dose enhancement in megavoltage radiation therapy using au, gd, pt, ag, and bi nanoparticles of various concentration level. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022; 12 (2): 2404-14.
  20. Воробьева ЕС, Липенгольц АА, Черепанов АА, и др. Возможность проведения фотон-захватной терапии с использованием 6 МВ фотонного излучения. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2017; (4): 63-7. [Vorobyeva ES, Lipengolts AA, Cherepanov AA, et al. Feasibility of using 6 MV photon beams in contrast-enhanced radiotherapy. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2017; (4): 63-7 [In Russian]].
  21. Chang MY, Shiau AL, Chen YH, Chang CJ, Chen HH, Wu CL. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. *Cancer Sci*. 2008; 99 (7): 1479-84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00827.x.
  22. Kim JK, Seo SJ, Kim KH, et al. Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced x-ray emission effect. *Nanotechnology*. 2010; 21 (42): 425102. DOI: 10.1088/0957-4484/21/42/425102.
  23. Kim JK, Seo SJ, Kim HT, et al. Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles. *Phys Med Biol*. 2012; 57 (24): 8309-23. DOI: 10.1088/0031-9155/57/24/8309.
  24. Rashid RA, Abidin SZ, Anuar MA, et al. Radiosensitization effects and ROS generation by high Z metallic nanoparticles on human colon carcinoma cell (HCT116) irradiated under 150 MeV proton beam. *OpenNano*. 2019; 4: 100027.
  25. Cunningham C, de Kock M, Engelbrecht M, Miles X, Slabbert J, Vandevoorde C. Radiosensitization Effect of Gold Nanoparticles in Proton Therapy. *Front Public Health*. 2021; 9: 699822. DOI: 10.3389/fpubh.2021.699822.
  26. Klebowski B, Stec M, Depciuch J, et al. Improving the Effect of Cancer Cells Irradiation with X-rays and High-Energy Protons Using Bimetallic Palladium-Platinum Nanoparticles with Various Nanostructures. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (23): 5899. DOI: 10.3390/cancers14235899.
  27. Kim EH, Kim MS, Song HS, et al. Gold nanoparticles as a potent radiosensitizer in neutron therapy. *Oncotarget*. 2017; 8 (68): 112390-400. DOI: 10.18632/oncotarget.19837.
  28. Kaur H, Pujari G, Semwal MK, Sarma A, Avasthi DK. In vitro studies on radiosensitization effect of glucose capped gold nanoparticles in photon and ion irradiation of HeLa cells. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2013; 301: 7-11.
  29. Dubey P, Sertorio M, Takiar V. Therapeutic Advancements in Metal and Metal Oxide Nanoparticle-Based Radiosensitization for Head and Neck Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (3): 514. DOI: 10.3390/cancers14030514.
  30. Guerreiro A, Chatterton N, Crabb EM, Golding JP. A comparison of the radiosensitisation ability of 22 different element metal oxide nanoparticles using clinical megavoltage X-rays. *Cancer Nanotechnology*. 2019; 10 (1): 1-20.

31. Zwiehoff S, Johny J, Behrends C, et al. Enhancement of Proton Therapy Efficiency by Noble Metal Nanoparticles Is Driven by the Number and Chemical Activity of Surface Atoms. *Small*. 2022; 18 (9): e2106383. DOI: 10.1002/smll.202106383.
32. Новиков ВЕ, Левченкова ОС, Пожилова ЕВ. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12 (4): 13-21. [Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova YV. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2014; 12 (4): 13-21 (In Russian)].
33. Шлапакова ТИ, Костин РК, Тягунова ЕЕ. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия*. 2020; 46 (5): 466-85. [Shlapakova TI, Kostin RK, Tyagunova EE. Reactive Oxygen Species: Involvement in Cell Processes and Progression of Pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020; 46 (5): 466-85 (In Russian)].
34. Liu Y, Zhang P, Li F, et al. Metal-based NanoEnhancers for Future Radiotherapy: Radiosensitizing and Synergistic Effects on Tumor Cells. *Theranostics*. 2018; 8 (7): 1824-49. DOI: 10.7150/thno.22172.
35. Rosa S, Connolly C, Schettino G, Butterworth KT, Prise KM. Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. *Cancer Nanotechnol*. 2017; 8 (1): 2. DOI: 10.1186/s12645-017-0026-0.
36. Wuithschick M, Birnbaum A, Witte S, et al. Turkevich in New Robes: Key Questions Answered for the Most Common Gold Nanoparticle Synthesis. *ACS Nano*. 2015; 9 (7): 7052-71. DOI: 10.1021/acsnano.5b01579.
37. Popov AA, Zelepukin IV, Tikhonowski GV, et al. Comparison of pharmacokinetics and biodistribution of laser-synthesized plasmonic Au and TiN nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021; 2058 (1): 012004.
38. Muddineti OS, Ghosh B, Biswas S. Current trends in using polymer coated gold nanoparticles for cancer therapy. *Int J Pharm*. 2015; 484 (1-2): 252-67. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.038.
39. Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the theoretical radiation dose enhancement from nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat*. 2007; 6 (5): 395-401. DOI: 10.1177/153303460700600504.
40. Dong YC, Hajfathalian M, Maidment PSN, et al. Effect of Gold Nanoparticle Size on Their Properties as Contrast Agents for Computed Tomography. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 14912. DOI: 10.1038/s41598-019-50332-8.
41. Yoo D, Jung W, Son Y, Jon S. Glutathione-Responsive Gold Nanoparticles as Computed Tomography Contrast Agents for Hepatic Diseases. *ACS Appl Bio Mater*. 2021; 4 (5): 4486-94. DOI: 10.1021/acsubm.1c00224.
42. Lipengolts AA, Finogenova YA, Skribitsky VA, et al. CT and MRI Imaging of Theranostic Bimodal Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Au NanoParticles in Tumor Bearing Mice. *Int J Mol Sci*. 2022; 24 (1): 70. DOI: 10.3390/ijms24010070.
43. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol*. 2004; 49 (18): N309-N315. DOI: 10.1088/0031-9155/49/18/n03.
44. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Phys Med Biol*. 2010; 55 (11): 3045-59. DOI: 10.1088/0031-9155/55/11/004.
45. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine (Lond)*. 2013; 8 (10): 1601-9. DOI: 10.2217/nnm.12.165.
46. Joh DY, Sun L, Stangl M, et al. Selective targeting of brain tumors with gold nanoparticle-induced radiosensitization. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62425. DOI: 10.1371/journal.pone.0062425.
47. Joh DY, Kao GD, Murty S, et al. Theranostic gold nanoparticles modified for durable systemic circulation effectively and safely enhance the radiation therapy of human sarcoma cells and tumors. *Transl Oncol*. 2013; 6 (6): 722-31. DOI: 10.1593/tlo.13433.
48. Chen N, Yang W, Bao Y, Xu H, Qin S, Tu Y. BSA capped Au nanoparticle as an efficient sensitizer for glioblastoma tumor radiation therapy. *RSC Advances*. 2015; 5 (51): 40514-20.
49. Skribitsky VA, Finogenova YA, Lipengolts AA, et al. *In Vivo* Studies of Laser-Ablated Gold Nanoparticles as Dose Enhancers for Binary Radiotherapy of Cancer. *Physics of Atomic Nuclei*. 2022; 85 (9): 1598-602.

50. Липенгольц АА, Будаева ЮА, Блайкнер М, и др. Количественное определение йода при помощи рентгеновской компьютерной томографии для дозиметрического обеспечения фотон-захватной терапии. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016; (6): 16-20. [Lipengolts AA, Budaeva JA, Blaickner M, et al. Iodine quantification with computed tomography for the purpose of dose assessment in contrast enhanced radiotherapy. Bulletin of Russian State Medical University. 2016; (6): 16-20 (In Russian)].
51. Miladi I, Alric C, Dufort S, et al. The *in vivo* radiosensitizing effect of gold nanoparticles based MRI contrast agents. *Small*. 2014; 10 (6): 1116-24. DOI: 10.1002/smll.201470036.
52. Laurent G, Bernhard C, Dufort S, et al. Minor changes in the macrocyclic ligands but major consequences on the efficiency of gold nanoparticles designed for radiosensitization. *Nanoscale*. 2016; 8 (23): 12054-65. DOI: 10.1039/c6nr01228k.
53. McQuade C, Al Zaki A, Desai Y, et al. A multifunctional nanoplatform for imaging, radiotherapy, and the prediction of therapeutic response. *Small*. 2015; 11 (7): 834-43. DOI: 10.1002/smll.201401927.
54. Popovtzer A, Mizrahi A, Motiei M, et al. Actively targeted gold nanoparticles as novel radiosensitizer agents: an *in vivo* head and neck cancer model. *Nanoscale*. 2016; 8 (5): 2678-85. DOI: 10.1039/c5nr07496g.
55. Wolfe T, Chatterjee D, Lee J, et al. Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy *in vivo* [published correction appears in *Nanomedicine*. 2016 Apr; 12 (3): 851-2]. *Nanomedicine*. 2015; 11 (5): 1277-83. DOI: 10.1016/j.nano.2014.12.016.
56. Zhao N, Yang Z, Li B, et al. RGD-conjugated mesoporous silica-encapsulated gold nanorods enhance the sensitization of triple-negative breast cancer to megavoltage radiation therapy. *Int J Nanomedicine*. 2016; 11: 5595-610. DOI: 10.2147/IJN.S104034.
57. Liang G, Jin X, Zhang S, Xing D. RGD peptide-modified fluorescent gold nanoclusters as highly efficient tumor-targeted radiotherapy sensitizers. *Biomaterials*. 2017; 144: 95-104. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.08.017.
58. Липенгольц АА, Воробьева ЕС, Черепанов АА, и др. Исследование распределения поглощенной дозы при фотон-захватной терапии с интратуморальным введением дозоповышающего агента в меланоме В16F10. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018; (5): 70-5. [Lipengolts AA, Vorobyeva ES, Cherepanov AA, et al. Evaluation of absorbed dose distribution in melanoma B16F10 during contrast enhanced radiotherapy with intratumoral administration of dose-enhancing agent. Bulletin of Russian State Medical University. 2018; (5): 70-5 (In Russian)].
59. Zhang XD, Chen J, Min Y, et al. Metabolizable Bi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub> nanoplates: biodistribution, toxicity, and uses for cancer radiation therapy and imaging. *Advanced Functional Materials*. 2014; 24 (12): 1718-29.
60. Sadauskas E, Danscher G, Stoltenberg M, Vogel U, Larsen A, Wallin H. Protracted elimination of gold nanoparticles from mouse liver. *Nanomedicine*. 2009; 5 (2): 162-9. DOI: 10.1016/j.nano.2008.11.002.
61. Li X, Wang B, Zhou S, et al. Surface chemistry governs the sub-organ transfer, clearance and toxicity of functional gold nanoparticles in the liver and kidney. *J Nanobiotechnology*. 2020; 18 (1): 45. DOI: 10.1186/s12951-020-00599-1.
62. Huang H, He L, Zhou W, et al. Stable black phosphorus/Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> heterostructures for synergistic cancer radiotherapy. *Biomaterials*. 2018; 171: 12-22. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.022.
63. Du F, Lou J, Jiang R, et al. Hyaluronic acid-functionalized bismuth oxide nanoparticles for computed tomography imaging-guided radiotherapy of tumor. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 5973-92. DOI: 10.2147/IJN.S130455.
64. Song Z, Chang Y, Xie H, Yu XF, Chu PK, Chen T. Decorated ultrathin bismuth selenide nanosheets as targeted theranostic agents for *in vivo* imaging guided cancer radiation therapy. *NPG Asia Materials*. 2017; 9 (10): e439-e439.
65. Mao F, Wen L, Sun C, et al. Ultrasmall Biocompatible Bi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub> Nanodots for Multimodal Imaging-Guided Synergistic Radiophothermal Therapy against Cancer. *ACS Nano*. 2016; 10 (12): 11145-55. DOI: 10.1021/acsnano.6b06067.
66. Cheng X, Yong Y, Dai Y, et al. Enhanced Radiotherapy using Bismuth Sulfide Nanoagents Combined with Photo-thermal Treatment. *Theranostics*. 2017; 7 (17): 4087-98. DOI: 10.7150/thno.20548.

67. Song G, Liang C, Gong H, et al. Core-Shell MnSe@Bi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub> Fabricated via a Cation Exchange Method as Novel Nanotheranostics for Multimodal Imaging and Synergistic Thermoradiotherapy. *Adv Mater.* 2015; 27 (40): 6110-7. DOI: 10.1002/adma.201503006.
68. Young SW, Qing F, Harriman A, et al. Gadolinium(III) texaphyrin: a tumor selective radiation sensitizer that is detectable by MRI [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Mar 2; 96 (5): 2569]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93 (13): 6610-5. DOI: 10.1073/pnas.93.13.6610.
69. Lipengolts AA, Cherepanov AA, Kulakov VN, Grigorieva EY, Sheino IN, Klimanov VA. Antitumor efficacy of extracellular complexes with gadolinium in Binary Radiotherapy. *Appl Radiat Isot.* 2015; 106: 233-6. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.07.051.
70. Du F, Zhang L, Zhang L, et al. Engineered gadolinium-doped carbon dots for magnetic resonance imaging-guided radiotherapy of tumors. *Biomaterials.* 2017; 121: 109-20. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.008.
71. Lux F, Mignot A, Mowat P, et al. Ultrasmall rigid particles as multimodal probes for medical applications. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011; 50 (51): 12299-303. DOI: 10.1002/anie.201104104.
72. Le Duc G, Miladi I, Alric C, et al. Toward an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticles. *ACS Nano.* 2011; 5 (12): 9566-74. DOI: 10.1021/nn202797h.
73. Le Duc G, Roux S, Paruta-Tuarez A, et al. Advantages of gadolinium based ultrasmall nanoparticles vs molecular gadolinium chelates for radiotherapy guided by MRI for glioma treatment. *Cancer Nanotechnol.* 2014; 5 (1): 4. DOI: 10.1186/s12645-014-0004-8.
74. Dufort S, Le Duc G, Salomý M, et al. The High Radiosensitizing Efficiency of a Trace of Gadolinium-Based Nanoparticles in Tumors. *Sci Rep.* 2016; 6: 29678. DOI: 10.1038/srep29678.
75. Dufort S, Appelboom G, Verry C, et al. Ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticles improve high-grade rat glioma survival. *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 215-9. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.05.065.
76. Verry C, Dufort S, Barbier EL, et al. MRI-guided clinical 6-MV radiosensitization of glioma using a unique gadolinium-based nanoparticles injection. *Nanomedicine (Lond).* 2016; 11 (18): 2405-17. DOI: 10.2217/nnm-2016-0203.
77. Kotb S, Detappe A, Lux F, et al. Gadolinium-Based Nanoparticles and Radiation Therapy for Multiple Brain Melanoma Metastases: Proof of Concept before Phase I Trial. *Theranostics.* 2016; 6 (3): 418-27. DOI: 10.7150/thno.14018.
78. Detappe A, Kunjachan S, Sancey L, et al. Advanced multimodal nanoparticles delay tumor progression with clinical radiation therapy [published correction appears in *J Control Release.* 2021 Jan 10; 329: 1283-5]. *J Control Release.* 2016; 238: 103-13. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.021.
79. Detappe A, Kunjachan S, Drané P, et al. Key clinical beam parameters for nanoparticle-mediated radiation dose amplification. *Sci Rep.* 2016; 6: 34040. DOI: 10.1038/srep34040.
80. Hu P, Fu Z, Liu G, et al. Gadolinium-Based Nanoparticles for Theranostic MRI-Guided Radiosensitization in Hepatocellular Carcinoma. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 368. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00368.
81. Du Y, Sun H, Lux F, et al. Radiosensitization Effect of AGuIX, a Gadolinium-Based Nanoparticle, in Nonsmall Cell Lung Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020; 12 (51): 56874-85. DOI: 10.1021/acsami.0c16548.
82. Miladi I, Aloy MT, Armandy E, et al. Combining ultrasmall gadolinium-based nanoparticles with photon irradiation overcomes radioresistance of head and neck squamous cell carcinoma. *Nanomedicine.* 2015; 11 (1): 247-57. DOI: 10.1016/j.nano.2014.06.013.
83. Quatre R, Jacquet T, Atallah I, et al. Evaluation of the theranostic properties of gadolinium-based nanoparticles for head and neck cancer. *Head Neck.* 2019; 41 (2): 403-10. DOI: 10.1002/hed.25460.
84. Chuang YC, Wu PH, Shen YA, et al. Recent Advances in Metal-Based NanoEnhancers for Particle Therapy. *Nanomaterials (Basel).* 2023; 13 (6): 1011. DOI: 10.3390/nano13061011.

**METAL NANOPARTICLES AS RADIOSENSITIZERS FOR CANCER RADIOTHERAPY *IN VIVO***

Y.A. Finogenova<sup>1</sup>, A.A. Lipengolts<sup>1,2,3</sup>, V.A. Skribitsky<sup>1,2</sup>, K.E. Shpakova<sup>1,2</sup>, A.V. Smirnova<sup>1,4</sup>,  
A.V. Skribitskaya<sup>2</sup>, N.N. Sycheva<sup>2</sup>, E.Y. Grigorieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Research Nuclear University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Metal nanoparticles are capable of enhancing the destructive effect of ionizing radiation on biological tissue, which allows them to be used as radiosensitizers for improving the efficacy of cancer radiotherapy. The most promising nanoparticles are those with a high atomic number ( $Z > 52$ ), since they can serve both as dose-enhancing agents for contrast-enhanced radiotherapy and as contrast media for computed tomography. Due to the high metal content in each particle and the ability to selectively accumulate in tumor tissue, nanoscale agents can deliver more metal atoms to the tumor compared to low-molecular compounds. At present, only two metal nanoparticle agents (NBTXR3 and AGuIX) are undergoing clinical trials as radiosensitizers. However, a wide range of nanoparticles with different composition and structure is being extensively studied in laboratory animals. This review summarizes the results of *in vivo* studies where nanoparticles containing gold, bismuth or gadolinium were used in combination with external photon irradiation in order to inhibit the growth of model tumors in small laboratory animals.

Key words: *nanoparticles, radiotherapy, radiosensitizers, cancer, gold, bismuth, gadolinium, AGuIX*

E-mail: [b-f.finogenova@yandex.ru](mailto:b-f.finogenova@yandex.ru)