

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАЛЛООКСИДНЫХ НАНОРАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ: ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЧАСТИЦ И ХАРАКТЕРИСТИК ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ НА УВЕЛИЧЕНИЕ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ

© 2020 г. В.Н. Морозов*, **, А.В. Белоусов*, В.И. Зверев***, А.А. Штиль*, ****, *****,
М.А. Кольванова*, **, П.В. Кривошапкин****

*Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123182 Москва, ул. Живописная, 46

**Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

***Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Ленинские горы, 1/2

****Химико-биологический кластер Национального исследовательского университета ИТМО,
191002, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9

*****Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,
Москва, Каширское шоссе, 24

E-mail: morozov.v.n@mail.ru

Поступила в редакцию 31.10.2019 г.

После доработки 02.04.2020 г.

Принята к публикации 07.04.2020 г.

Наночастицы с высоким атомным номером представляют интерес в качестве радиосенсибилизаторов для лучевой терапии онкологических заболеваний. Широкий выбор наночастиц и источников излучения делает актуальной задачу подбора их оптимальных комбинаций для достижения максимальной эффективности облучения. В настоящей работе рассчитаны значения факторов увеличения дозы элементных композиций металлооксидных наночастиц (Al_2O_3 , TiO_2 , MnO_2 , Fe_2O_3 и Fe_3O_4 , NiO , GeO_2 , ZrO_2 , CeO_2 , Gd_2O_3 , Tm_2O_3 , HfO_2 , Ta_2O_5 , Bi_2O_3), а также GeO_2 и HfO_2 , допированных редкоземельными элементами лантаном или иттербием в комбинации с монохроматическими фотонами (1–500 кэВ) и рентгеновским излучением, соответствующим излучению рентгено-терапевтических аппаратов. При концентрации наночастиц, равной 10 мг/мл, максимальные значения факторов увеличения дозы составили от 1.03 до 2.55 для монохроматического излучения и от 1.01 до 2.33 для рассмотренных спектров рентгеновского излучения. Допирование GeO_2 20% лантана или иттербия привело к увеличению максимального значения факторов увеличения дозы на ~10%. Допирование HfO_2 не привело к существенным изменениям значения факторов увеличения дозы. Таким образом, все исследованные элементные композиции наночастиц, за исключением Al_2O_3 (фактор увеличения дозы ≤ 1.02), имеют перспективы использования в рентгенотерапии. В то же время сложная зависимость факторов увеличения дозы от спектрального состава излучения требует детальных исследований влияния условий облучения на величину радиомодифицирующего действия наночастиц.

Ключевые слова: наночастицы, лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, фактор увеличения дозы.

DOI: 10.31857/S0006302920040018

Лучевая терапия используется для радикального и паллиативного лечения широкого спектра новообразований, а также заболеваний неопухолевой природы [1, 2]. Несмотря на интенсивное развитие, все еще существует значительный потенциал для повышения эффективности лучевого лечения [3, 4]: радиорезистентность опухолей и

дозовая нагрузка на окружающие нормальные ткани могут существенно ограничивать применение лучевой терапии. Добиться увеличения эффективности облучения позволяют различные способы модификации радиочувствительности клеток: гипербарическая оксигенация [5], гипертермия [6, 7], использование химических радиомодификаторов, сенсибилизаторов и протекторов [8–14].

Сокращение: ФУД – фактор увеличения дозы.

В последнее время внимание в этом качестве привлекают продукты нанотехнологий [15–17]. Многообещающим классом радиосенсибилизаторов являются наночастицы, содержащие элементы с высоким (относительно биологических тканей) атомным номером (Z) [18–23]. Наиболее перспективным для их использования считается диапазон рентгеновских энергий фотонов (30–300 кэВ): благодаря высокому сечению взаимодействия с излучением наночастицы продемонстрировали в этой области наибольшую эффективность [24–26], а методика с их использованием получила название NEXT (Nanoparticles Enhanced X-ray Therapy) [27].

Нанотехнологии предлагают широкий выбор наночастиц для лучевой терапии. Несмотря на то что со времен пионерской работы [28] наибольшее внимание уделяется наночастицам золота, интерес привлекают и другие материалы, в том числе оксиды металлов [18, 23, 29, 30]. Благодаря своим физико-химическим свойствам, биосовместимости, широким возможностям синтеза и модификации кристаллической решетки, металлооксидные наночастицы перспективны для широкого круга биомедицинских приложений [31, 32]. В качестве противоопухолевых радиосенсибилизаторов эффективность продемонстрировали наночастицы оксидов титана [33], железа [34, 35], тулия [36], церия [37], гафния [38, 39], тантала [40], висмута [41].

Для достижения наибольшего радиомодифицирующего эффекта наночастиц необходимо оптимизировать сочетание их параметров с характеристиками излучения. Поскольку поглощение энергии фотонов зависит в первую очередь от элементного состава, выбор материала наночастиц, при прочих равных условиях, будет определяться именно свойствами излучения. В NEXT может быть использован широкий набор источников фотонов с различными спектральными характеристиками: рентгенотерапевтические аппараты, источники для брахитерапии, монохроматические излучатели [42]. Опубликованные результаты компьютерных расчетов эффективности наночастиц выполнены в основном для отдельных моноэлементных композиций частиц или ограниченного набора источников излуче-

ния [43–46]. Таким образом, задача подбора оптимальных комбинаций наночастиц и условий облучения все еще остается актуальной. Открытым также остается вопрос о влиянии допирования наночастиц. Целью настоящей работы является расчет увеличения поглощенной дозы для ряда элементных композиций металлооксидных наночастиц, в том числе допированных редкоземельными элементами, при использовании излучения различного спектрального состава: монохроматических фотонов и рентгеновского излучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности исследуемых элементных композиций наночастиц рассчитаны значения фактора увеличения дозы (ФУД), определяемого как отношение поглощенной дозы в объеме интереса в присутствии наночастиц (D_2) к поглощенной дозе в том же объеме при их отсутствии (D_1):

$$\text{ФУД} = D_2/D_1. \quad (1)$$

Если известна поглощенная доза D_1 в некотором веществе «1», то при выполнении условий электронного равновесия поглощенная доза D_2 в другом веществе «2» в той же самой точке радиационного поля определяется выражением

$$D_2 = \frac{(\mu/\rho)_2}{(\mu/\rho)_1} D_1, \quad (2)$$

где $(\mu/\rho)_i$ – массовый коэффициент поглощения энергии фотонного излучения для i -го вещества. В случае монохроматического излучения и не очень больших величин объема условия электронного равновесия выполняются достаточно хорошо, ошибка определения поглощенной дозы по формуле (2) не превышает 10%. В случае излучения непрерывного спектра область интереса необходимо располагать на глубине, не меньшей, чем пробег самых быстрых электронов, высвобожденных в веществе фотонами. При этом действующий спектр рентгеновского излучения в области интереса будет отличаться от номинального. В этом случае выражение (2) запишется в виде

$$D_2 = \frac{\int_0^{E_{\max}} \varphi(E) E \left(\frac{\mu(E)}{\rho}\right)_2 dE}{\int_0^{E_{\max}} \varphi(E) E \left(\frac{\mu(E)}{\rho}\right)_1 dE} D_1 = \frac{\overline{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)}_2}{\overline{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)}_1} D_1. \quad (3)$$

В выражении (3) через $\varphi(E)dE$ обозначен поток фотонов, энергия которых заключена в интервале

($E, E + dE$). Окончательно для рентгеновского излучения имеем

Таблица 1. Характеристики рентгеновских трубок, используемых при моделировании рентгеновских спектров

Напряжение, кВ	Материал анода	Фильтрация*
300	W	0.4 мм Cu
250	W	1.6 мм Cu + 4.0 мм Al
200	W	1.2 мм Cu + 4.0 мм Al
160	W	Без дополнительной фильтрации
110	W	1.3 мм Cu + 5.5 мм Al
85	W	2.0 мм Al
40	W	0.8 мм Al

Примечание. * – Для всех вариантов фильтрации по умолчанию учтено бериллиевое окно толщиной 4.0 мм.

$$\text{ФУД} = \left(\frac{\mu}{\rho} \right)_1^2 \quad (4)$$

Значения массового коэффициента поглощения энергии фотонного излучения для различных химических элементов были получены в программе XMuDat [47] на основе данных работы [48]. Для вещества, представляющего собой смесь различных химических элементов, массовый коэффициент поглощения может быть рассчитан как

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \sum_i w_i \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_i, \quad (5)$$

где $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_i$ – коэффициент поглощения энергии фотонного излучения для i -го элемента в смеси, а w_i – массовое содержание данного элемента в смеси.

Увеличение поглощенной дозы было рассчитано для следующих элементных композиций металлооксидных наночастиц: Al_2O_3 ($Z_{\text{Al}} = 13$), TiO_2 ($Z_{\text{Ti}} = 22$), MnO_2 ($Z_{\text{Mn}} = 25$), Fe_2O_3 и Fe_3O_4 ($Z_{\text{Fe}} = 26$), NiO ($Z_{\text{Ni}} = 28$), GeO_2 ($Z_{\text{Ge}} = 32$, полуметалл), ZrO_2 ($Z_{\text{Zr}} = 40$), CeO_2 ($Z_{\text{Ce}} = 58$), Gd_2O_3 ($Z_{\text{Gd}} = 64$), Tm_2O_3 ($Z_{\text{Tm}} = 69$), HfO_2 ($Z_{\text{Hf}} = 72$), Ta_2O_5 ($Z_{\text{Ta}} = 73$), Bi_2O_3 ($Z_{\text{Bi}} = 83$). Концентрации наночастиц в воде принимали равной 10 мг/мл. Для оценки влияния допирования на величину ФУД были выбраны редкоземельные элементы La ($Z_{\text{La}} = 57$) и Yb ($Z_{\text{Yb}} = 70$). Содержание допантов в элементных композициях наночастиц принимали равным 20%.

Расчеты выполнены для моноэнергетических фотонов с энергией от 1 до 500 кэВ (с шагом 1 кэВ), а также рентгеновского излучения со спектральными характеристиками, соответствующими излучению различных рентгенотерапевтических аппаратов. Энергетические спектры

фотонов рассчитаны методом Монте-Карло в программном коде Geant4 [49] для рентгеновских трубок с параметрами, представленными в табл. 1. Подробное описание методики расчета спектров приведено в работе [50].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С физической точки зрения механизм радиомодифицирующего действия наночастиц с высоким атомным номером основан на локальном увеличении поглощенной дозы и генерации вторичного излучения. Эффективность наночастиц определяется увеличением поглощенной энергии первичного излучения и продуктивностью ее конверсии в энергию вторичных частиц. Если на выход вторичного излучения влияет множество параметров наночастиц [51–56], то вероятность взаимодействия с первичными фотонами в основном определяется значением массового коэффициента поглощения энергии, соответствующего данному элементному составу наночастиц.

На рис. 1а приведены отношения массовых коэффициентов поглощения энергии фотонного излучения для исследуемых элементных композиций и воды. Зависимости ФУД исследуемых элементных композиций наночастиц (10 мг/мл) от энергии фотонов для случая моноэнергетического излучения приведены на рис. 1б. Энергия, при которой наблюдается максимальное значение ФУД для данной элементной композиции наночастиц, соответствует оптимальной энергии моноэнергетического излучения. При облучении фотонами такой энергии ожидается наибольшее увеличение поглощенной дозы, следовательно, наибольшая эффективность радиосенсибилизации. Наибольшую эффективность в различных областях энергий фотонов продемонстрировали следующие элементные композиции: 20–57 кэВ (Bi_2O_3), 58–60 кэВ (CeO_2), 61–70 кэВ (Gd_2O_3), 71–85 кэВ (Tm_2O_3), 86–105 кэВ (HfO_2), 106–500 кэВ (Bi_2O_3). Наибольшее значение ФУД,

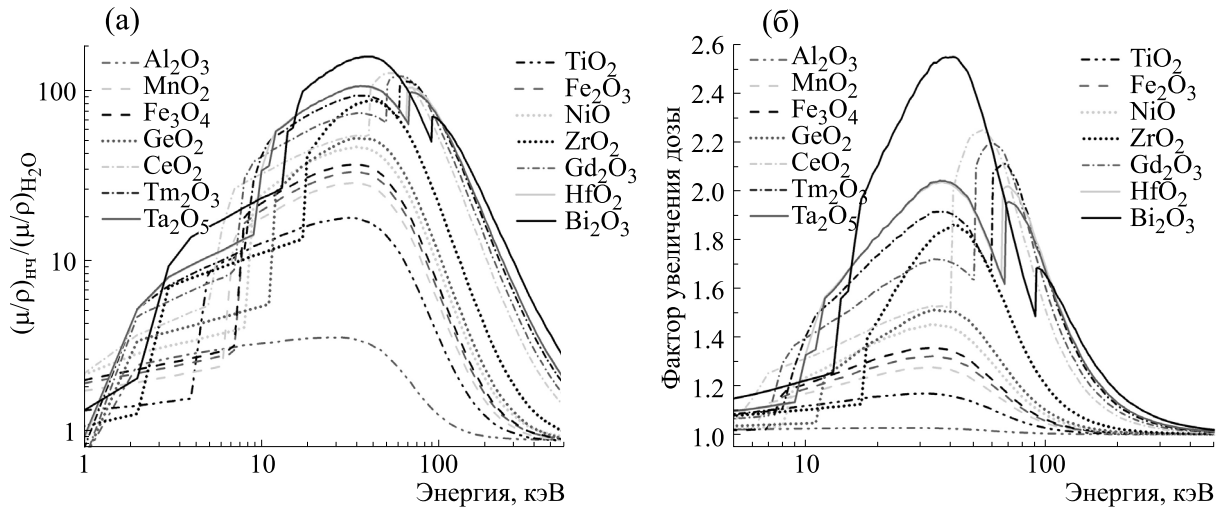


Рис. 1. (а) — Отношение массовых коэффициентов поглощения энергии исследуемых элементарных композиций наночастиц и воды; (б) — зависимости величины фактора увеличения дозы элементарных композиций металлооксидных наночастиц (10 мг/мл) от энергии фотонов.

равное 2.55 продемонстрировал Bi_2O_3 . Максимальные значения ФУД CeO_2 (2.25), Gd_2O_3 (2.19) и Tm_2O_3 (2.11) оказались выше, чем соответствующие элементарным композициям с более высоким Z — HfO_2 (2.03) и Ta_2O_5 (2.04). Максимальные значения ФУД элементарных композиций TiO_2 , MnO_2 , Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , NiO и GeO_2 составили от 1.17 до 1.51. Существенного увеличения поглощенной дозы в присутствии Al_2O_3 установлено не было.

В рентгенотерапевтических аппаратах, классических установках для близкофокусной лучевой терапии, источником излучения являются рентгеновские трубки, генерирующие фотонное излучение в диапазоне энергий от 30 до 300 кэВ. Спектральный состав излучения помимо напряжения на трубке определяется конструктивными особенностями аппарата (материал анода, используемые фильтры) [57]. Рассчитанные энергетические спектры излучения рентгеновских трубок с характеристиками, представленными в табл. 1, приведены на рис. 2.

Рассчитанные значения ФУД для различных комбинаций наночастиц и спектров рентгеновского излучения представлены в табл. 2. Как и в случае моноэнергетического излучения, наименьшее увеличение поглощенной дозы ($\leq 2\%$) продемонстрировал Al_2O_3 . Увеличение поглощенной дозы на $\sim 5\text{--}30\%$ было обнаружено для TiO_2 , MnO_2 , Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , NiO и GeO_2 . Значительно большие значения ФУД продемонстрировали ZrO_2 , CeO_2 , Gd_2O_3 , Tm_2O_3 , HfO_2 , Ta_2O_5 , Bi_2O_3 . Однако все эти значения оказались суще-

ственно меньше максимальных ФУД, полученных для моноэнергетического излучения.

Сложный характер зависимости ФУД от спектрального состава излучения не позволяет сделать однозначных выводов по подбору оптимальных энергетических спектров для каждой элементарной композиции. В то же время полученные данные демонстрируют, что не всегда наночастицам с более высоким Z соответствуют наибольшие значения ФУД [43]. Так, значение ФУД BiO_2 , продемонстрировавшего наибольшее увеличение поглощенной дозы среди всей исследованной линейки элементарных композиций наночастиц, для спектров с максимальной энергией фотонов 110 и 250 кэВ оказалось меньше, чем значение ФУД Gd_2O_3 . Аналогично, для спектров с максимальной энергией 85, 110 и 300 кэВ некоторым элементарным композициям с меньшим Z (например, CeO_2 и Gd_2O_3) соответствовали большие значения ФУД. Однако поскольку для аппаратов различных производителей спектры излучения могут значительно отличаться, а их виды не ограничиваются исследованными в настоящей работе, установление зависимости эффективности различных элементарных композиций наночастиц от спектральных характеристик источников излучения является достаточно сложной задачей. Кроме того, по мере проникновения фотонов в вещество происходит изменение спектрального состава излучения, которое также необходимо учитывать при расчетах.

Отличительной особенностью металлооксидных наночастиц являются широкие возможности допирования кристаллической решетки, благодаря которому они приобретают новые свойства: люминесценцию в ультрафиолетовом, видимом и

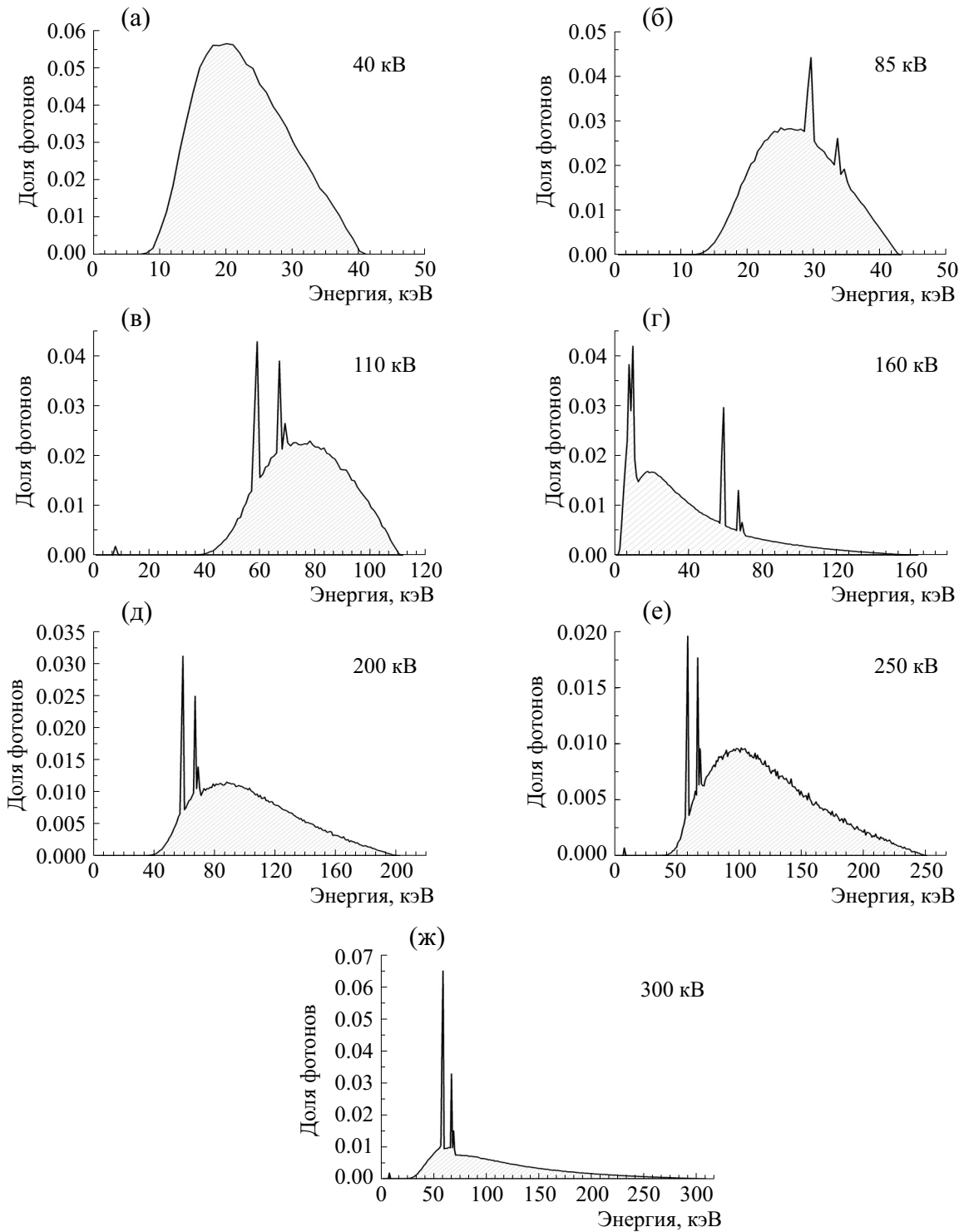


Рис. 2. Спектры рентгеновского излучения при напряжении на лучевых трубках 40 кВ (а), 85 кВ (б), 110 кВ (в), 160 кВ (г), 200 кВ (д), 250 кВ (е) и 300 кВ (ж).

инфракрасном диапазоне, способность выступать контрастными агентами для магниторезонансной томографии [58–62]. В то же время из-

менение элементного состава наночастиц может оказывать влияние на поглощение первичных фотонов и генерацию вторичного излучения, что,

Таблица 2. Значения фактора увеличения дозы исследуемых элементных композиций металлооксидных наночастиц для различных рентгеновских спектров

Материал	Максимальная энергия фотонов в спектре						
	40 кэВ	85 кэВ	110 кэВ	160 кэВ	200 кэВ	250 кэВ	300 кэВ
Al ₂ O ₃	1.01	1.02	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01
TiO ₂	1.09	1.13	1.07	1.08	1.04	1.05	1.08
MnO ₂	1.14	1.21	1.12	1.08	1.06	1.07	1.12
Fe ₂ O ₃	1.16	1.25	1.14	1.08	1.09	1.08	1.14
Fe ₃ O ₄	1.18	1.28	1.15	1.08	1.10	1.09	1.15
NiO	1.21	1.36	1.20	1.08	1.13	1.08	1.13
GeO ₂	1.21	1.42	1.24	1.06	1.16	1.09	1.15
ZrO ₂	1.21	1.73	1.46	1.10	1.30	1.18	1.29
CeO ₂	1.25	1.99	1.93	1.18	1.64	1.43	1.54
Gd ₂ O ₃	1.33	1.89	1.96	1.18	1.68	1.47	1.55
Tm ₂ O ₃	1.41	1.89	1.90	1.17	1.67	1.44	1.45
HfO ₂	1.45	1.93	1.86	1.17	1.66	1.44	1.46
Ta ₂ O ₅	1.45	1.92	1.81	1.17	1.63	1.42	1.45
Bi ₂ O ₃	1.56	2.33	1.88	1.21	1.69	1.47	1.59

Примечание. Полужирным шрифтом отмечены наибольшие значения ФУД для данного рентгеновского спектра.

в свою очередь, может сказаться на эффективности радиосенсибилизации.

На рис. 3 представлены зависимости ФУД от энергии фотонов для оригинальных и допированных редкоземельными элементами La и Yb (20%) элементных композиций GeO₂ (рис. 3а) и HfO₂

(рис. 3б). Такое содержание допантов было выбрано как обеспечивающее эффект люминесценции при сохранении кристаллической структуры наночастиц. Допирование GeO₂ привело к увеличению максимального значения ФУД на ~12% (La) со сдвигом положения максимума с 34 до

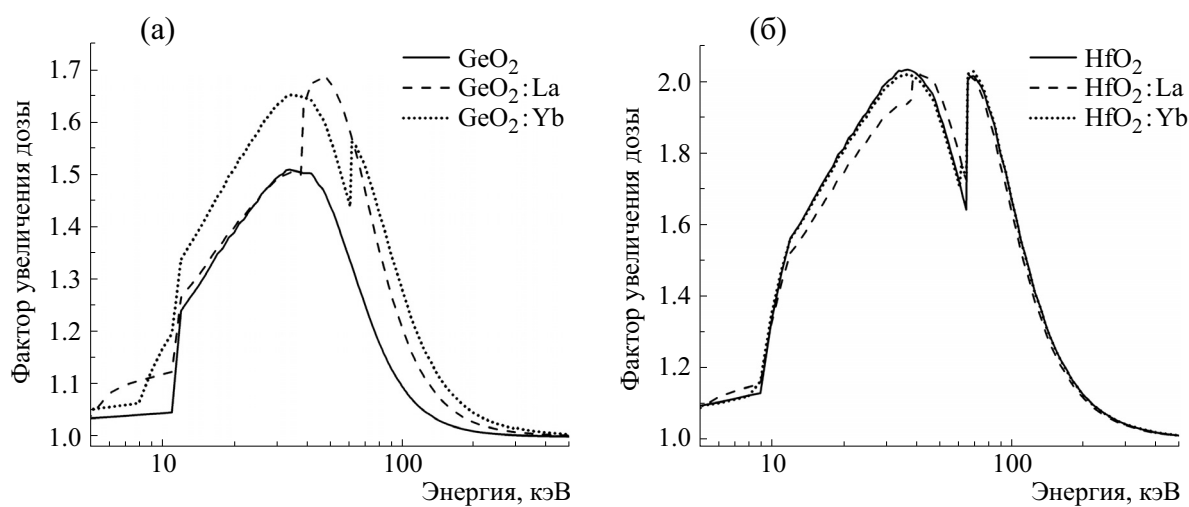


Рис. 3. Зависимости величины фактора увеличения дозы оригинальных и допированных 20% La и 20% Yb элементных композиций GeO₂ (а) и HfO₂ (б) от энергии фотонов.

Таблица 3. Значения фактора увеличения дозы оригинальных и допированных 20% La и 20% Yb элементных композиций GeO₂ и HfO₂ для различных рентгеновских спектров

Материал	Максимальная энергия фотонов в спектре						
	40 кэВ	85 кэВ	110 кэВ	160 кэВ	200 кэВ	250 кэВ	300 кэВ
GeO ₂							
GeO ₂	1.21	1.42	1.243	1.060	1.156	1.092	1.152
GeO ₂ :La	1.22	1.59	1.439	1.094	1.293	1.186	1.265
GeO ₂ :Yb	1.28	1.57	1.452	1.099	1.321	1.206	1.251
HfO ₂							
HfO ₂	1.45	1.93	1.86	1.17	1.66	1.44	1.46
HfO ₂ :La	1.41	1.94	1.86	1.17	1.65	1.43	1.47
HfO ₂ :Yb	1.45	1.92	1.86	1.18	1.66	1.44	1.46

Примечание. Полужирным шрифтом отмечены наибольшие значения ФУД для данного рентгеновского спектра.

47 кэВ и на ~10% (Yb) без существенного сдвига. Увеличения ФУД в результате допирования HfO₂ не наблюдалось, напротив, ФУД допированной 20% La элементной композиции оказался заметно меньше оригинального в области энергий 10–40 кэВ. Сдвиг положения максимума ФУД для HfO₂ с 37 кэВ наблюдался при использовании обоих допантов: до 42 кэВ (La) и до 69 кэВ (Yb).

Значения ФУД оригинальных и допированных GeO₂ и HfO₂ для спектров рентгенотерапевтических аппаратов приведены в табл. 3. Видно, что значения ФУД допированных композиций GeO₂ оказались заметно выше оригинальной для всей линейки энергетических спектров. Допирование HfO₂ не привело к существенным изменениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе эффективность металлооксидных наночастиц в качестве радиосенсибилизаторов для рентгенотерапии была рассмотрена исключительно с физической точки зрения. Все исследованные элементные композиции наночастиц, за исключением Al₂O₃, продемонстрировали значительное по клиническим (и радиобиологическим) меркам (≥ 10%) увеличение поглощенной дозы, что свидетельствует о перспективности их использования в технологии NEXТ. Следует отметить, что кроме физических факторов радиосенсибилизация может быть обусловлена также химическим и/или биологическим действием наночастиц. Таким образом, эффект, наблюдаемый в рамках эксперимента, мо-

жет существенно превосходить предсказанный теоретически.

Наибольшие значения ФУД исследованных элементных композиций наночастиц были получены в комбинации с моноэнергетическим излучением, таким образом, его использование может позволить наиболее эффективно раскрыть способность наночастиц с высоким атомным номером к радиомодификации. Обнаружено, что различия в спектральном составе излучения могут приводить к значительному разбросу значений ФУД отдельных элементных композиций, что свидетельствует о важности дальнейших исследований с использованием большего набора источников излучения. Полученные результаты позволяют в целом положительно оценить влияние допирования, поскольку помимо приобретения новых свойств, присутствие примесей может способствовать повышению радиомодифицирующего потенциала наночастиц, в особенности элементных композиций с небольшими значениями Z.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития ядерной медицины АО «Наука и инновации» ГК «Росатом» (проект АААА-А19-119122590084-4) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-11078).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, et al., *Int. J. Med. Sci.* **9** (3), 193 (2012).
2. L. Gunderson and J. Tepper, *Clinical Radiation Oncology* (Elsevier, Philadelphia, 2016).
3. M. Baumann, M. Krause, J. Overgaard, et al., *Nat. Rev. Cancer* **16** (4), 234 (2016).
4. H. H. W. Chen and M. T. Kuo, *Oncotarget* **8** (37), 62742 (2017).
5. K. Stepień, R. P. Ostrowski, and E. Matyja, *Med. Oncol.* **33** (9), 101 (2016).
6. P. Kaur, M. D. Hurwitz, S. Krishnan, et al., *Cancers (Basel)* **3** (4), 3799 (2011).
7. J. C. Peeken, P. Vaupel, and S. E. Combs, *Front. Oncol.* **7**, 132 (2017).
8. C. K. Nair, D. K. Parida, and T. Nomura, *J. Radiat. Res.* **42** (1), 21 (2001).
9. P. Wardman, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* **19** (6), 397 (2007).
10. D. Citrin, A. P. Cotrim, F. Hyodo, et al., *Oncologist* **15** (4), 360 (2010).
11. R. M. Johnke, J. A. Sattler, and R. R. Allison, *Future Oncol.* **10** (15), 2345 (2014).
12. J. Linam and L. X. Yang, *Anticancer Res.* **35** (5), 2479 (2015).
13. M. Z. Kamran, A. Ranjan, N. Kaur, et al., *Med. Res. Rev.* **36** (3), 461 (2016).
14. H. Wang, X. Mu, H. He, et al., *Trends Pharmacol. Sci.* **39** (1), 24 (2018).
15. Y. Mi, Z. Shao, J. Vang, et al., *Cancer Nanotechnol.* **7** (1), 11 (2016).
16. L. A. Kunz-Schughart, A. Dubrovskaya, C. Peitzsch, et al., *Biomaterials* **120**, 155 (2017).
17. S. Goel, D. Ni, and W. Cai, *ACS Nano* **11** (6), 5233 (2017).
18. Retif, S. Pinel, M. Toussaint, et al., *Theranostics* **5** (9), 1030 (2015).
19. A. Subiel, R. Ashmore, and G. Schettino, *Theranostics* **6** (10), 1651 (2016).
20. S. Her, D. A. Jaffray, and C. Allen, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **109**, 84 (2017).
21. S. Rosa, C. Connolly, G. Schettino, et al., *Cancer Nanotechnol.* **8** (1), 2 (2017).
22. L. Cui, S. Her, G. R. Borst, et al., *Radiother. Oncol.* **124** (3), 344 (2017).
23. Y. Liu, P. Zhang, F. Li, et al., *Theranostics* **8** (7), 1824 (2018).
24. W. N. Rahman, N. Bishara, T. Ackerly, et al., *Nanomedicine* **5** (2), 136 (2009).
25. D. B. Chithrani, S. Jelveh, F. Jalali, et al., *Radiat. Res.* **173** (6), 719 (2010).
26. S. Jain, J. A. Coulter, A. R. Hounsell, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79** (2), 531 (2011).
27. N. P. Praetorius and T. K. Mandal, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **1** (1), 37 (2007).
28. J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz, *Phys. Med. Biol.* **49** (18), N309 (2004).
29. X. Y. Su, P. D. Liu, H. Wu, et al., *Cancer Biol. Med.* **11** (2), 86 (2014).
30. D. R. Cooper, D. Bekah, and J. L. Nadeau, *Front. Chem.* **2**, 86 (2014).
31. S. Andreescu, M. Ornatska, J. S. Erlichman, et al., in *Fine Particles in Medicine and Pharmacy*, Ed. by E. Matijević (Springer, Boston, 2012), pp. 57–100.
32. A. P. Ramos, M. A. E. Cruz, C. B. Tovani, et al., *Biophys. Rev.* **9** (2), 79 (2017).
33. C. Mirjole, A. L. Papa, G. Créhange, et al., *Radiother. Oncol.* **108** (1), 136 (2013).
34. S. Khoei, S. R. Mahdavi, H. Fakhimikabir, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **90** (5), 351 (2014).
35. K. Khoshgard, P. Kiani, A. Haghparast, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **93** (8), 757 (2017).
36. E. Engels, M. Westlake, N. Li, et al., *Biomed. Phys. Eng. Express* **4** (4), 044001 (2018).
37. A. Montazeri, Z. Zal, A. Ghasemi, et al., *Pharm. Nanotechnol.* **6** (2), 111 (2018).
38. L. Maggiorella, G. Barouch, C. Devaux, et al., *Future Oncol.* **8** (9), 1167 (2012).
39. J. Marill, N. M. Anesary, P. Zhang, et al., *Radiat. Oncol.* **9**, 150 (2014).
40. R. Brown, S. Corde, S. Oktaria, et al., *Biomed. Phys. Eng. Express* **3** (1), 015018 (2017).
41. C. Stewart, K. Konstantinov, S. McKinnon, et al., *Phys. Med.* **32** (11), 1444 (2016).
42. E. Brauer-Krisch, J. F. Adam, E. Alagoz, et al., *Phys. Med.* **31** (6), 568 (2015).
43. J. C. Roeske, L. Nunez, M. Hoggarth, et al., *Technol. Cancer Res. Treat.* **6** (5), 395 (2007).
44. M. Hossain and M. Su, *J. Phys. Chem. C Nanomater. Interfaces* **116** (43), 23047 (2012).
45. S. J. McMahon, H. Paganetti, and K. M. Prise, *Nanoscale* **8** (1), 581 (2016).
46. V. N. Morozov, A. V. Belousov, G. A. Krusanov, et al., *Optics and Spectroscopy* **125** (1), 104 (2018). [В. Н. Морозов, А. В. Белоусов, Г. А. Крусанов и др., *Оптика и спектроскопия* **125** (1), 101 (2018)]
47. R. Nowotny, XMuDat: Photon attenuation data on PC, <https://www-nds.iaea.org/publications/iaea-nds/iaea-nds-0195.htm> (1998).
48. J. H. Hubbell and S. M. Seltzer, *Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients*, <http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef> (1996).
49. Geant4: A Simulation Toolkit, <https://geant4.web.cern.ch>.
50. A. V. Belousov, U. A. Bliznyuk, P. Y. Borshegovskaya, et al., *Mosc. Univ. Phys. Bull.* **69** (2), 157 (2014).
51. E. Lechtman, N. Chattopadhyay, Z. Cai, et al., *Phys. Med. Biol.* **56** (15), 4631 (2011).
52. B. Koger and C. Kirkby, *Phys. Med. Biol.* **62** (21), 8455 (2017).
53. N. Ma, F. G. Wu, X. Zhang, et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9** (15), 13037 (2017).

54. A. V. Belousov, V. N. Morozov, G. A. Krusanov, et al., *Dokl. Phys.* **63** (3), 96 (2018).
55. A. V. Belousov, V. N. Morozov, G. A. Krusanov, et al., *Biomed. Phys. Eng. Express* **4** (4), 045023 (2018).
56. A. V. Belousov, V. N. Morozov, G. A. Krusanov, et al., *Biophysics* **64** (1), 23 (2019).
57. F. M. Khan and G. P. Gibbons, *The Physics of Radiation Therapy* (Wolters Kluwer, Philadelphia, 2014).
58. A. Lauria, I. Villa, M. Fasoli, et al., *ACS Nano* **7** (8), 7041 (2013).
59. A. D. Furasova, A. F. Fakhardo, V. A. Milichko, et al., *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **1**, 154 (2017).
60. G. Singh, B. H. McDonagh, S. Hak, et al., *J. Mater. Chem. B* **5**, 418 (2017).
61. I. Villa, C. Villa, A. Monguzzi, et al., *Nanoscale* **10** (17), 7933 (2018).
62. H. Deng, F. Chen, C. Yang, et al., *Nanotechnology* **29** (41), 415601 (2018).

Perspectives of Metal Oxide Nanoradiosensitizers: Impact of Elemental Composition of Particles, Characteristics and Effects of Radiation Sources on Enhancement of the Absorbed Dose

V.N. Morozov^{*, **}, A.V. Belousov^{*}, V.I. Zverev^{***}, A.A. Shtil^{*, ****, *****},
M.A. Kolyvanova^{*, **}, and P.V. Krivoschapkin^{****}

^{*}*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Zhivopisnaya ul. 46, Moscow, 123182 Russia*

^{**}*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia*

^{***}*Department of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia*

^{****}*Biochemistry Cluster, ITMO University, ul. Lomonosova 9, St. Petersburg, 119002 Russia*

^{*****}*Blokhin National Medical Center of Oncology, Kashirskoye shosse 24, Moscow, 115478 Russia*

Nanoparticles of high atomic number materials have gained interest as they seem to be perfect as radiosensitizers for radiation therapy used in cancer treatment. A variety of nanoparticles and radiation sources make actual the challenge to select their optimal combinations to improve as much as possible the therapeutic outcome of radiation therapy. In this study the values of dose enhancement factors were calculated for elemental compositions of metal oxide nanoparticles (Al_2O_3 , TiO_2 , MnO_2 , Fe_2O_3 and Fe_3O_4 , NiO , GeO_2 , ZrO_2 , CeO_2 , Gd_2O_3 , Tm_2O_3 , HfO_2 , Ta_2O_5 , Bi_2O_3) as well as GeO_2 and HfO_2 doped with rare earth La or Yb in combination with monochromatic photons (1-500 keV) and X-ray radiation equivalent to that generated by kilovoltage X-ray therapy machines. The maximum values of dose enhancement factors, which were achieved with 10 mg/ml of nanoparticles, for monochromatic photons and tested X-ray spectra were found to fall in the range of 1.03 to 2.55 and 1.01–2.33, respectively. Doping of GeO_2 with 20% La or Yb increased maximum dose enhancement factor by ~10%. Doping of HfO_2 occurred without significant changes in the value of dose enhancement factor. Thus, all investigated elemental compositions of nanoparticles, except Al_2O_3 (dose enhancement factor ≤ 1.02), are promising for kilovoltage X-ray radiotherapy. However, complex dependence of DEF on the composition of X-ray radiation spectra requires detailed studies of the impact of irradiation conditions on the magnitude of the radiomodifying effect of nanoparticles.

Keywords: nanoparticles, radiation therapy, radiosensitizers, dose enhancement factor