

НАНОЧАСТИЦЫ ЭЛЕМЕНТНОГО БОРА-10, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ФРАГМЕНТАЦИИ, ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: ЭКСПЕРИМЕНТЫ IN VITRO

А. И. Касатова^{1,2}, К. С. Кузьмина², Д. А. Касатов², Е. В. Бармина^{1,3}, К. О. Айбыжы³,
П. А. Котельникова^{1,4}, М. С. Григорьева¹, Д. С. Петруня^{1,5}, Е. Л. Завьялов⁶, С. Ю. Таскаев^{1,2},
С. М. Деев^{4,5,7}, И. Н. Завестовская^{1,5}

Впервые продемонстрировано использование наночастиц элементного бора-10, полученных методом лазерной фрагментации микропорошка в изопропанол, в качестве агента для бор-нейтронозахватной терапии. Исследование было выполнено на клеточных культурах человека U87, BT474 и VJ-5TA. Установлено, что данные наночастицы не токсичны для всех трех клеточных культур в концентрациях бора-10, необходимых для успешного проведения бор-нейтронозахватной терапии. Клеточные культуры были предварительно инкубированы с наночастицами, а затем облучены в течение 30 минут потоком эпитепловых нейтронов, генерируемым на ускорительном источнике ВИТА (ИЯФ СО РАН, г. Новосибирск). На основании результатов in vitro исследований (МТТ-тест и клоногенный анализ) было получено усиление терапевтического эффекта бор-нейтронозахватной терапии.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, наночастицы элементного бора, лазерная фрагментация, клеточные культуры.

¹ ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53; e-mail: d.petrunya@lebedev.ru.

² Институт ядерной физики СО РАН, 630090 Россия, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 11.

³ ИОФ РАН, 119991 Россия, Москва, ул. Вавилова, 38.

⁴ Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, 117997 Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.

⁵ НИЦ “Курчатовский институт”, 123182 Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

⁶ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Россия, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10.

⁷ ФГБОУ ВО “МГУ им. Н. П. Огарёва”, 430005 Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, 68.

Введение. По оценке GLOBOCAN – базы данных по онкологической заболеваемости Международного агентства исследований рака и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2022 году во всем мире было зарегистрировано 20 миллионов новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО). Злокачественные новообразования стали причиной смерти 9.7 миллионов человек в 2022 г. [1] и входят в тройку основных причин смерти в возрастной группе 30–69 лет в 177 из 183 стран мира [2].

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – метод лучевой терапии, в основе которого лежит избирательное уничтожение клеток опухоли. В терапии используется нерадиоактивный изотоп бора-10, который вводят в виде различных соединений и облучают потоком эпитепловых нейтронов. В результате реакции захвата бором-10 нейтрона образуется ядро лития и α -частица, которые характеризуются высоким энерговыделением и малой длиной пробега, что позволяет локально уничтожать опухолевые клетки [3]. Данный метод был использован в клинических исследованиях на ядерных реакторах и источниках нейтронов на основе ускорителей, получены положительные результаты [4].

В настоящее время в клинической практике используют борфенилаланин (ВРА). Данный препарат не обладает высокой избирательностью накопления в тканях опухоли, а также характеризуется вариабельностью поглощения опухолями одного гистологического типа. Именно поэтому продолжаются поиски агентов доставки бора, которые бы соответствовали следующим характеристикам: отсутствие токсичности, концентрация более 20 мкг/г, соотношение опухоль/кровь и опухоль/здоровая окружающая составляет 3:1 и более, сохранение достаточной концентрации в опухоли в течение всего периода облучения и быстрое выведение препарата из окружающих тканей и органов [5]. В данный момент идёт разработка препаратов доставки на основе различных наносистем, включая липосомы, антитела, белковые конъюгаты, аптамеры и т. д. [6]. Применение наночастиц (НЧ) в адресных технологиях радионуклидной терапии и бинарных методах лучевой терапии является перспективным направлением, позволяющим повысить эффективность и уменьшить побочные эффекты и воздействие ионизирующего излучения на здоровые органы [7–9]. НЧ на основе бора активно применяются в качестве сенситизаторов бинарных адронных терапий: терапии протонными пучками [10–12] и с применением тепловых и эпитепловых нейтронных пучков [13]. В сравнении с молекулярными борсодержащими препаратами для БНЗТ, призванными играть эту роль [14], НЧ элементного бора несут в себе максимальное число атомов, эффективно взаимодействующих с используемым излучением.

В данной работе исследовались НЧ элементного бора, которые были получены методом лазерной фрагментации в изопропанолe микропорошка бора, обогащенного изотопом бора-10 на 85%. НЧ с высоким содержанием ^{10}B впервые используются в *in vitro* экспериментах БНЗТ. Ранее нами были продемонстрированы низкая цитотоксичность и высокая эффективность БНЗТ с применением аморфных и кристаллических НЧ бора, полученных лазерной абляцией и фрагментацией природного микропорошка бора (с содержанием ^{10}B всего 20%) [13].

Описание наночастиц. НЧ бора были получены методом лазерной фрагментации микропорошка бора-10 в изопропанолe в проточной кювете. В качестве источника излучения использовался Nd:YAG-лазер (EKSPLA NL210-SH, Ekspla Vilnius, Lithuania) со следующими характеристиками: длина волны 1064 нм, длительность импульсов 4 нс, энергия в импульсах 2.8 мДж, частота следования импульсов 1 кГц. Концентрация бора составляла 100 мкг/мл, объем рабочей жидкости – 70 мл. Лазерное излучение перемещалось с помощью гальванооптической системы со скоростью 100 мм/с и фокусировалось F-Theta-объективом ($F = 10$ см). Расчетный диаметр лазерного луча в перетяжке составлял 50 мкм. Время фрагментации суспензии составляло 60 мин. В результате анализа методом динамического рассеяния установлено, что лазерная фрагментация микропорошка бора в течение 60 минут позволяет получить НЧ бора с размерами от 40 до 200 нм. Для получения НЧ размером 50 нм отбирали супернатант после центрифугирования в течение 5 минут при 3000g. Акцент на достижении такого среднего размера был обусловлен планируемыми биологическими применениями НЧ элементного бора, поскольку размеры НЧ сильно влияют на эффективность их клеточной интернализации и длительность циркуляции в кровотоке [15, 16].

Поверхность полученных НЧ была модифицирована покрытием Silane-PEG. На 1 мл суспензии НЧ (1 г/л) добавляли 100 мкл Silane-PEG (5 кДа) в этаноле (1 г/л), 65 мкл воды и 20 мкл 30% водного раствора аммиака. Образцы тщательно перемешивали на вортексе и обрабатывали ультразвуком. Покрытие проводили при 60 градусах 4 часа. Далее НЧ отмывали от полимера в 96% этаноле трёхкратным центрифугированием при 5000g в течение 15 минут и переводили в воду трёхкратным центрифугированием при 5000g. Размер покрытых НЧ составил 141.2 ± 51.7 нм. Суспензия оставалась стабильной в воде как минимум 1 месяц. Наблюдалось медленное осаждение наиболее крупных частиц, после покачивания пробирки суспензия восстанавливала свои свойства. В клеточной среде с добавлением 10% сыворотки НЧ были стабильны как минимум в течение одних суток, гидродинамические размеры НЧ сразу, через 1, 2 и 24 часа после

добавления среды составили, соответственно: $D_0 = 145.3 \pm 66.3$, $D_{1h} = 146.7 \pm 58.8$, $D_{3h} = 147.9 \pm 56.2$, $D_{24h} = 145.2 \pm 65.7$ нм.

Протокол эксперимента. Исследование было выполнено на клеточных культурах человека U87 – глиобластома, BT474 – карцинома молочной железы и VJ-5TA – иммортализованные дермальные фибробласты, которые культивировали по стандартной методике согласно паспорту культуры.

Для оценки цитотоксичности НЧ элементного бора использовали МТТ-тест, основанный на колориметрической оценке активности клеток по интенсивности реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ НАДФ-Н-зависимыми оксидоредуктазными ферментами в нерастворимый формазан [17]. Клетки в экспоненциальной фазе роста высевали в 96-луночные планшеты по 4×10^4 и затем инкубировали с НЧ элементного бора в широком диапазоне концентраций бора-10 в течение 24 часов, контрольные лунки инкубировали в среде, не содержащей бор-10, количество повторов для каждой точки составило 5 ($n = 5$). После этого проводили измерение оптической плотности растворов в каждой лунке на спектрофотометре Multiskan SkyHigh (Thermo Fisher Scientific, США). Процент выживших клеток рассчитывали относительно контроля.

Для проведения экспериментов по определению выживаемости клеточных культур после облучения потоком нейтронов были сформированы контрольная и три опытные группы. Клетки контрольной группы не инкубировали с НЧ и не подвергали облучению; клетки группы “облучение без НЧ” облучали потоком нейтронов без предварительной инкубации с НЧ; клетки группы “НЧ без облучения” инкубировали с НЧ и не подвергали облучению; клетки группы “НЧ с облучением” предварительно инкубировали с НЧ и подвергали облучению потоком нейтронов. С целью подготовки образцов к облучению клетки высевали в культуральные флаконы с площадью ростовой поверхности 25 см^2 , через сутки клетки помещали в среду, содержащую НЧ, с концентрацией бора-10 40 мкг/мл полной культуральной среды и инкубировали в течение 24 часов (группы “НЧ без облучения” и “НЧ с облучением”). Клетки контрольной группы и группы “облучение без НЧ” инкубировали в среде, не содержащей бор-10. Затем клетки отмывали при помощи натрий-фосфатного буфера, снимали с пластика, осаждали центрифугированием и переносили по 1×10^6 клеток в криоампулы в объеме 1 мл. Транспортировка криоампул осуществлялась в термоизолирующем контейнере.

Облучение. Облучение проводили на ускорительном источнике нейтронов VITA в ИЯФ СО РАН [18]. Ускорительный источник нейтронов VITA состоит из тандемного ускорителя с вакуумной изоляцией для получения стационарного пучка протонов или

дейтронов, оригинальной тонкой литиевой мишени для генерации нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ и системы формирования вертикального пучка, оптимизированной для облучения конкретных биологических объектов [19]. В качестве системы формирования пучка использовали полиэтилен с объемным вкраплением висмута высотой 72 мм, расположенный между мишенным узлом и фантомом. Криоампулы с клетками групп “облучение без НЧ” и “облучение с НЧ” помещали в ячейки фантома из полиметилметакрилата высотой 220 мм на расстоянии 25 мм от центра фантома, в пустых ячейках фантома располагали криоампулы с деионизированной водой. Фантом размещали под системой формирования пучка на расстоянии 10 мм, также под фантомом размещали отражатель нейтронов – полиэтилен с объемным вкраплением висмута высотой 30 мм. Позиционирование фантома с клетками осуществлялось с помощью роборуки ESTUN ER50B-2100 (Китай). Перед облучением распределение нейтронного потока было измерено малогабаритным детектором с двумя литиевыми полистирольными сцинтилляторами, один из которых обогащен бором. Облучение проводили в течение 30 минут при энергии протонов 2.0 МэВ до флюенса тока 1 мА·ч. Криоампулы с клетками групп контроля и групп “НЧ без облучения” помещали в те же условия в помещение с природным фоном радиации.

Для определения выживаемости клеток после БНЗТ воздействия потока нейтронов и наночастиц проводили МТТ-тест и клоногенный анализ.

Для проведения МТТ-теста клетки высевали в 96-луночные планшеты по 1×10^4 по 8 повторов для каждой экспериментальной группы ($n = 8$) и инкубировали 4 суток. Выживаемость рассчитывали относительно значений контрольных групп, основываясь на оптической плотности каждой лунки.

При проведении клоногенного анализа высевали по 200 клеток на лунку 12-луночного культурального планшета по 4 повтора для каждой экспериментальной группы ($n = 4$). На 10 сутки для окрашивания колоний клетки фиксировали смесью 6% глутарового альдегида и 0.5% кристаллического фиолетового. Колонии, содержащие более 50 клеток, подсчитывали визуально при помощи светового инвертированного микроскопа Olympus SKX53 (Япония). Долю выживших клеток в опытных группах рассчитывали с учетом выживаемости в контроле.

Статистическая обработка. Количественные данные выражали как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0, используя непараметрический U критерий Манна–Уитни при уровне достоверности $p < 0.001$.

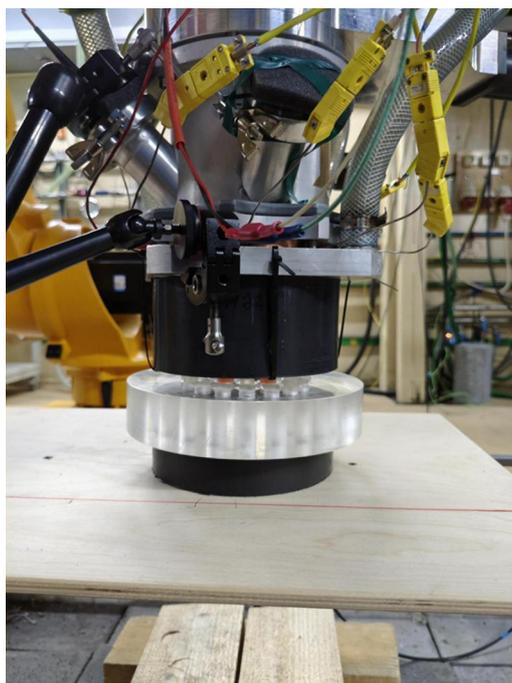


Рис. 1: Геометрия эксперимента *in vitro*. Позиционирование фантома с клетками групп “облучение без НЧ” и “облучение с НЧ” в нейтронном поле.

Результаты и обсуждение. Цитотоксичность НЧ элементного бора в концентрациях бора-10 10–320 мкг/мл культуральной среды определяли при помощи МТТ-теста (рис. 2) [19]. Было обнаружено, что данные НЧ не токсичны для всех трех клеточных культур в концентрациях бора-10 до 80 мкг/мл, что свидетельствует о безопасности применения НЧ в концентрациях, необходимых для БНЗТ [5]. Наименее чувствительной к воздействию НЧ элементного бора оказалась клеточная культура ВТ474, токсический эффект был обнаружен при инкубации с НЧ с концентрацией бора-10 320 мкг/мл. В это же время выживаемость U87 статистически значимо снизилась уже при воздействии НЧ с концентрацией бора-10 80 мкг/мл.

На рис. 3 показан процент выживаемости клеток опытных групп относительно контрольных. Облучение клеток группы “облучение без НЧ” не привело к достоверному снижению выживаемости, что говорит о безопасности применения выбранных параметров облучения. Выживаемость клеток U87, инкубированных с НЧ элементного бора и не подвергавшихся облучению, снизилась на 3.5%, в то время как для клеток линий ВТ474 и ВJ-5ТА снижение выживаемости составило 2.6 и 1.5%, соответственно. Выживаемость всех используемых в эксперименте культур группы “облучение с НЧ”

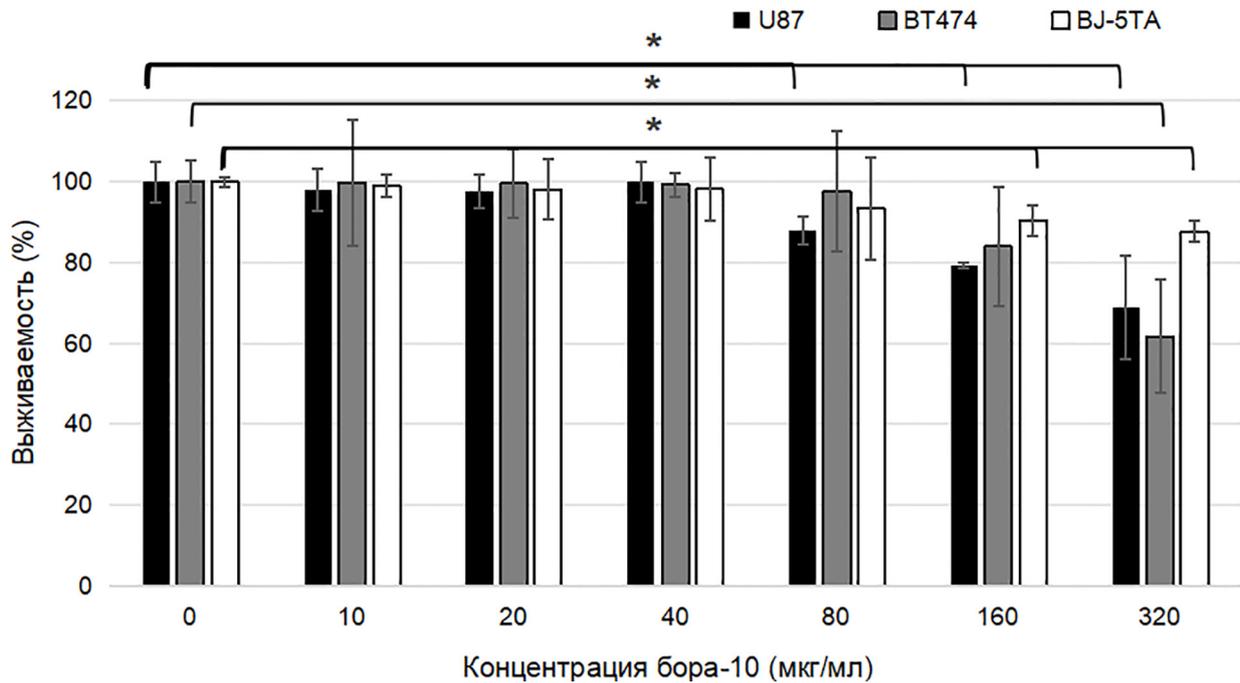


Рис. 2: Выживаемость клеточных культур U87, BT474 и BJ-5TA после инкубации с НЧ элементного бора без облучения в течение 24 часов. МТТ-тест. * – $p < 0.001$ в сравнении с группой контроля, U-критерий Манна–Уитни ($n = 5$).

статистически значимо снизилась относительно контрольной и других опытных групп ($p < 0.001$).

На рис. 4 показаны результаты клоногенного анализа после облучения клеточных культур потоком эпитепловых нейтронов. Данный тест часто используется в радиобиологии для определения нарушения пролиферативной активности клеток, выражающейся в их способности к делению, после воздействия ионизирующего излучения [20]. Доля выживших клеток U87 в группе “облучение с НЧ” составила 35%, что достоверно отличается от результата, полученного в других группах. Наибольший эффект был обнаружен для клеточной культуры BT474, доля выживших клеток составила менее 1%. Полученные данные не совсем согласуются с результатом, полученном в МТТ-тесте: выживаемость клеток линии BT474 после облучения потоком нейтронов в присутствии НЧ составила 74%, в то время как выживаемость U87 в этом тесте была ниже и составила 63%. Высокая выживаемость клеток по результатам МТТ-теста предположительно связана с тем, что метаболическая активность митохондриальных ферментов в клетках может сохраняться даже после их значительного повреждения [21], в то время как

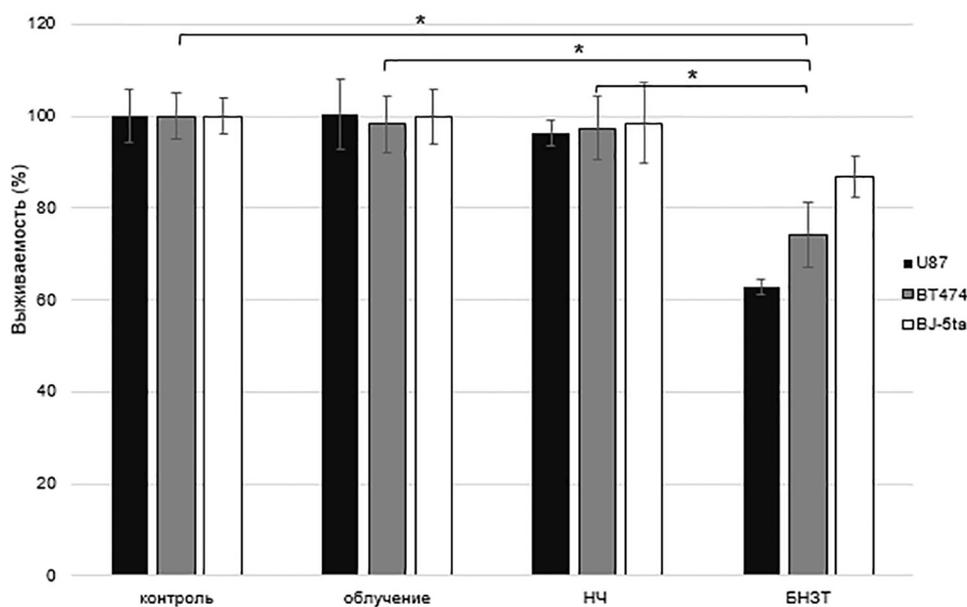


Рис. 3: Выживаемость клеточных культур U87, BT474 и BJ-5TA, предварительно инкубированных с НЧ элементного бора с концентрацией 40 мкг/мл, после облучения потоком нейтронов в течение 30 минут ($E_p = 2.0$ МэВ, $I = 1$ МА·ч). МТТ-тест. * – $p < 0.001$ в сравнении с группами контроля, с группой “облучение без НЧ”, с группой “НЧ без облучения”. U-критерий Манна-Уитни ($n = 8$).

клоногенный анализ позволяет определить способность клетки образовывать колонию и является методом оценки подавления пролиферативной активности клеток [22]. Наиболее устойчивыми к облучению потоком нейтронов в присутствии НЧ были клетки BJ-5TA, доля выживших клеток снизилась до 42% относительно контрольной группы. Несмотря на разные результаты двух использованных клеточных тестов, в обоих случаях опухолевые клеточные культуры были более чувствительными к облучению потоком нейтронов в присутствии НЧ, чем культура фибробластов. Следует заметить, что доля выживших клеток групп “облучение без НЧ” и “НЧ без облучения” снизилась не более, чем на 5% относительно контроля.

Снижение клоногенной активности после BNCT зависело от клеточной культуры. В данном исследовании использовали клетки опухолей двух гистологических типов: карциномы молочной железы и глиобластомы, а также дермальные фибробласты. В исследовании Hellweg С.Е. и др. авторы отмечают вариативность доли выживших эмбриональных стволовых клеток мыши различных линий после воздействия ионизирующего излучения в дозе 4 Гр от 5 до 70% [23]. В работе Huang С.У. и соавторов изучали

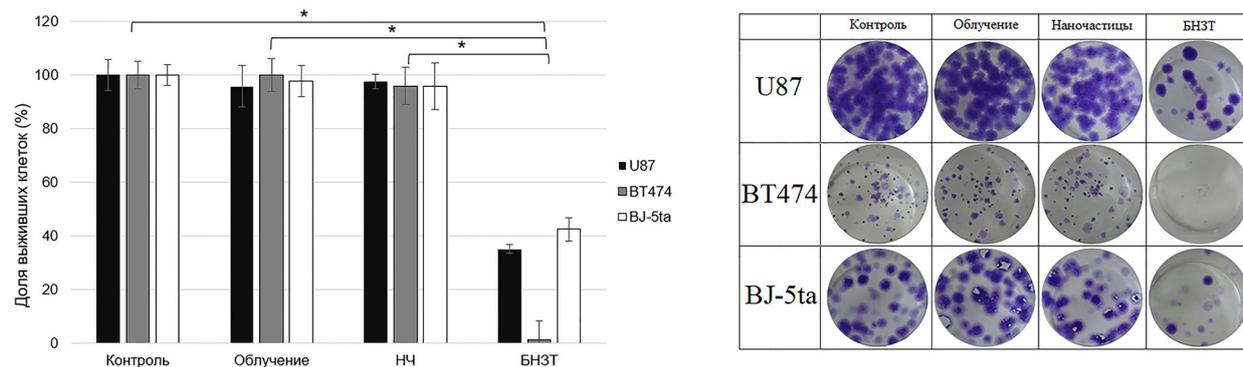


Рис. 4: Определение доли выживших клеток U87, BT474 и BJ-5TA, предварительно инкубированных с НЧ элементного бора, после облучения потоком нейтронов в течение 30 минут ($E_p = 2.0$ МэВ, $I = 1$ мА·ч). Клоногенный анализ. * – $p < 0.001$ в сравнении с группой контроля, с группой “облучение без НЧ”, с группой “НЧ без облучения”. U-критерий Манна–Уитни ($n = 4$).

влияние БНЗТ на радиорезистентные клеточные культуры гепатоцеллюлярной карциномы. Было установлено, что доля выживших клеток при воздействии γ -излучения в дозе 5 Гр составила 15%, в то время как эта же доза, полученная при проведении БНЗТ, оказалась летальной для 100% клеток, что связано с более высокой относительной биологической эффективностью БНЗТ [24]. По мнению ряда исследователей, НЧ элементного бора не обладают свойствами активного нацеливания, а также имеют тенденцию к агрегации с течением времени, находясь в водных растворах [6]. Использование конъюгатов НЧ с направляющими биомолекулами может увеличить адресную доставку соединений в опухолевые клетки и улучшить эффективность проводимой терапии [25].

В литературе описывается ряд попыток повысить накопление бора в опухоли за счет присоединения направляющих агентов. Так, например, были использованы низкомолекулярные соединения, такие как фолиевая кислота, для доставки к клеткам глиобластомы U87 MG со сверхэкспрессией FR- α птероил-клозо-додекабората [26]. Также для адресной доставки бора в опухолевые клетки были использованы короткие пептиды аргинина [27], пептид, проникающий через клеточную мембрану с боркаплатом [28], антагонист рецептора гастрин-высвобождающий пептида с карбораном [29]. Кроме того, быстрая пролиферация опухолевых клеток сопровождается существенным увеличением уровня поглощения глюкозы, что позволяет использовать углеводы для избирательного накопления соединений бора в опухоли [30]. В данной работе поверхность

НЧ элементного бора, обогащенного изотопом бор-10, на 85% была модифицирована покрытием Silane-PEG на основе полиэтиленгликоля с помощью методов силановой химии для повышения коллоидной стабильности НЧ и повышения их биосовместимости [31].

Заключение. В настоящей работе продемонстрировано использование НЧ элементного бора, полученных методом лазерной фрагментации микропорошка в изопропанолe, поверхность которых была модифицирована покрытием Silane-PEG, в качестве агента для БНЗТ. *In vitro* исследования были выполнены на клеточных культурах человека U87, BT474 и VJ-5TA. Для оценки цитотоксичности НЧ элементного бора использовали МТТ-тест. Было обнаружено, что данные НЧ не токсичны для всех трех клеточных культур в концентрациях бора-10, необходимых для проведения БНЗТ. Для определения выживаемости клеток после воздействия потока нейтронов в присутствии НЧ проводили МТТ-тест и клонотенный анализ. Клеточные культуры были предварительно инкубированы с НЧ, а затем облучались на источнике нейтронов ускорительного типа VITA в течение 30 мин. Облучение потоком эпитепловых нейтронов клеток группы “облучение без НЧ” не привело к достоверному снижению выживаемости, что говорит о безопасности применения выбранных параметров облучения. В то же время в группе “облучение с НЧ” наиболее устойчивыми к действию продуктов реакции БНЗТ оказались дермальные фибробласты VJ-5TA, доля выживших клеток снизилась до 42% относительно контрольной группы. Наибольший эффект был обнаружен для клеточной культуры карциномы молочной железы BT474, доля выживших клеток составила менее 1%.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-62-00018 “Перспективные комбинированные технологии нейтрон-захватной терапии”.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, et al., *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **74**(3), 229 (2024). DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] F. Bray, M. Laversanne, E. Weiderpass, I. Soerjomataram, *Cancer* **127**(16), 3029 (2021). DOI: 10.1002/cncr.33587.
- [3] A. M. Hughes, N. Hu, *Cancers (Basel)* **15**(16), Article number: 4091 (2023). DOI: 10.3390/cancers15164091.

- [4] W. H. Jin, C. Seldon, M. Butkus, et al., *International Journal of Particle Therapy* **9**(1), 71 (2022). DOI: 10.14338/IJPT-22-00002.1.
- [5] R. F. Barth, G. Wu, M. D. G. H. Vicente, et al., *Cancer Communications* **44**(8), 889 (2024). DOI: 10.1002/cac2.12581.
- [6] G. Ailuno, A. Balboni, G. Caviglioli, et al., *Cells* **11**(24), Article number: 4029 (2022). DOI: 10.3390/cells11244029.
- [7] V. M. Petriev, V. K. Tischenko, A. A. Mikhailovskaya, et al., *Scientific Reports* **9**(1), Article number: 2017 (2019). DOI: 10.1038/s41598-018-38474-7.
- [8] I. Roy, S. Krishan, A. V. Kabashin, et al., *ACS Nano* **16**, 5036 (2022). DOI: 10.1021/acsnano.1c10550.
- [9] I. N. Zavestovskaya, M. V. Filimonova, A. L. Popov, et al., *Materials Today Nano* **27**, Article number: 100508 (2024). DOI: 10.1016/j.mtnano.2024.100508.
- [10] A. I. Pastukhov, I. B. Belyaev, J. C. Bulmahn, et al., *Scientific Reports* **12**, Article number: 9129 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-13066-8.
- [11] I. N. Zavestovskaya, A. L. Popov, D. D. Kolmanovich, et al., *Nanomaterials* **13**, Article number: 2167 (2023). DOI: 10.3390/nano13152167.
- [12] A. L. Popov, D. D. Kolmanovich, N. N. Chukavin, et al., *Molecules* **29**, Article number: 3936 (2024). DOI: 10.3390/molecules29163936.
- [13] I. N. Zavestovskaya, A. I. Kasatova, D. A. Kasatov, et al., *International Journal of Molecular Sciences* **24**(23), Article number: 17088 (2023). DOI: 10.3390/ijms242317088.
- [14] C. Salt, A. J. Lennox, M. Takagaki, et al., *Russian Chemical Bulletin* **53**, 1871 (2004). DOI: 10.1007/s11172-005-0045-6.
- [15] I. V. Zelepukin, A. A. Popov, V. O. Shipunova, et al., *Materials Science and Engineering: C* **120**, Article number: 111717 (2021). DOI: 10.1016/j.msec.2020.111717.
- [16] N. Hoshyar, S. Gray, H. Han, G. Bao, *Nanomedicine* **11**(6), 673 (2016). DOI: 10.2217/nmm.16.5.
- [17] M. Ghasemi, S. Liang, Q. M. Luu, I. Kempson, *Methods in Molecular Biology* **2644**, 15 (2023). DOI: 10.1007/978-1-0716-3052-5_2.
- [18] С. Ю. Таскаев, *Ускорительный источник нейтронов ВИТА* (Москва, Физматлит, 2024). ISBN 978-5-9221-1979-5.
- [19] М. И. Бикчурина, Т. А. Быков, Г. Д. Верховод и др., *Письма в ЭЧАЯ* **20**, № 4(249), 1021 (2023). DOI: 10.1134/S1547477123040106.
- [20] N. A. Franken, H. M. Rodermond, J. Stap, et al., *Nature Protocols* **1**(5), 2315 (2006). DOI: 10.1038/nprot.2006.339.

- [21] C. A. Nadalutti, S. Ayala-Peña, J. H. Santos, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **322**(2), 135 (2022). DOI: 10.1152/ajpcell.00389.2021.
- [22] В. А. Климанов, *Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами* (Москва, НИЯУ МИФИ, 2011). ISBN 978-5-7262-1490-0.
- [23] C. E. Hellweg, V. Shinde, S. P. Srinivasan, et al., *Cells* **9**(7), Article number: 1650 (2020). DOI: 10.3390/cells9071650.
- [24] C. Y. Huang, Z. Y. Lai, T. J. Hsu, et al., *Journal of Hepatocellular Carcinoma* **9**, 1385 (2022). DOI: 10.2147/JHC.S383959.
- [25] V. O. Shipunova, E. N. Komedchikova, P. A. Kotelnikova, et al., *Pharmaceutics* **15**(3), Article number: 833 (2023). DOI: 10.3390/pharmaceutics15030833.
- [26] F. Nakagawa, H. Kawashima, T. Morita, H. Nakamura, *Cells* **9**(7), Article number: 1615 (2020). DOI: 10.3390/cells9071615.
- [27] Y. Iguchi, H. Michiue, M. Kitamatsu, et al., *Biomaterials* **56**, 10 (2015). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.061.
- [28] A. Isono, M. Tsuji, Y. Sanada, et al., *ChemMedChem* **14**(8), 823 (2019). DOI: 10.1002/cmdc.201800793.
- [29] P. Hoppenz, S. Els-Heindl, M. Kellert, et al., *The Journal of Organic Chemistry* **85**(3), 1446 (2020). DOI: 10.1021/acs.joc.9b02406.
- [30] J. Matović, J. Järvinen, H. C. Bland, et al., *Molecular Pharmaceutics* **17**(10), 3885 (2020). DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00630.
- [31] L. Shi, J. Zhang, M. Zhao, et al., *Nanoscale* **13**(24), 10748 (2021). DOI: 10.1039/d1nr02065j.

Поступила в редакцию 11 декабря 2024 г.

После доработки 6 января 2025 г.

Принята к публикации 8 января 2025 г.