

М.В. Пустовалова<sup>1,2</sup>, В.Д. Некрасов<sup>1</sup>, Е.В. Андреев<sup>3,4</sup>, И.Н. Фадейкина<sup>3,4</sup>,  
С.В. Леонов<sup>1</sup>, А.Н. Нечаев<sup>3,4</sup>, А.Н. Осипов<sup>1,2,3</sup>

## СИНТЕЗИРОВАННЫЕ С ПОМОЩЬЮ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА И ЗОЛОТА КАК РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт, Московская обл., Долгопрудный

<sup>2</sup>Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>3</sup>Объединенный институт ядерных исследований, Московская обл., Дубна

<sup>4</sup>Государственный университет «Дубна», Московская обл., Дубна

Контактное лицо: Андреян Николаевич Осипов, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** 1) Синтез и характеристика наночастиц серебра и золота, стабилизированных  $\beta$ -циклодекстрином. 2) Оценка влияния синтезированных наночастиц на выраженность радиобиологических эффектов в облученных клетках рака молочной железы (РМЖ).

**Материал и методы:** Наночастицы золота и серебра синтезировали с использованием  $\beta$ -циклодекстрина в качестве восстановителя и стабилизатора. В работе были использованы клеточные линии РМЖ человека MDA-MB-231 (ER-/PR-/EGFR+/HER2-) и MCF7 (ER+/PR+/EGFR-/HER2-). Клетки облучали на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин, напряжении 200 кВ, токе 5,0 мА, фильтре 1,5 мм Al. Наночастицы вносили за 24 ч до облучения в концентрации 0,5 мг/л. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля. Для оценки радиобиологических эффектов анализировали фокусы белка-маркера повреждений ДНК ( $\gamma$ H2AX) через 1 и 24 ч после облучения. Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Статистическую значимость оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). **Результаты:** Показана эффективная радиосенсибилизация клеток рака молочной железы (РМЖ) линий MDA-MB-231 и MCF7 с помощью наночастиц золота и серебра, синтезированных на основе  $\beta$ -циклодекстрина. Полученные результаты свидетельствуют о достижении статистически значимых результатов уже при концентрации 0,5 мг/л, что как минимум в 20 раз меньше концентраций, используемых ранее для достижения значимого эффекта.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, наночастицы серебра, наночастицы золота,  $\beta$ -циклодекстрин

**Для цитирования:** Пустовалова М.В., Некрасов В.Д., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н. Синтезированные с помощью  $\beta$ -циклодекстрина наночастицы серебра и золота как радиосенсибилизаторы при лучевой терапии рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 35–39. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-35-39

M.V. Pustovalova<sup>1</sup>, V.D. Nekrasov<sup>1</sup>, E.V. Andreev<sup>3,4</sup>, I.N. Fadeikina<sup>3,4</sup>,  
S.V. Leonov<sup>1</sup>, A.N. Nechaev<sup>3,4</sup>, A.N. Osipov<sup>1</sup>

## Synthesized Using $\beta$ -Cyclodextrin Silver and Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

<sup>2</sup>A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

<sup>4</sup>Dubna State University, Dubna, Russia

Contact person: A.N. Osipov, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** 1) Synthesis and characterization of  $\beta$ -cyclodextrin stabilized silver and gold nanoparticles. 2) Evaluation of the effect of the synthesized nanoparticles on the severity of radiobiological effects in irradiated breast cancer (BC) cells.

**Material and methods:** Gold and silver nanoparticles were synthesized using  $\beta$ -cyclodextrin as a reducing agent and stabilizer. Human BC cell lines MDA-MB-231 (ER-/PR-/EGFR+/HER2-) and MCF7 (ER+/PR+/EGFR-/HER2-) were used in the work. The cells were irradiated on a RUB RUST-M1 (Russia) X-ray irradiation facility, equipped with two X-ray emitters, at a dose rate of 0.85 mGy/min, 200 kV voltage, 5.0 mA current, 1.5 mm Al filter. Nanoparticles were added 24 h before irradiation at a concentration of 0.5 mg/l. Cells without nanoparticles were used as a control. To assess radiobiological effects, foci of the DNA damage marker protein ( $\gamma$ H2AX) were analyzed 1 and 24 hours after irradiation. Statistical and mathematical data analysis was performed using GraphPad Prism 9.0.2.161 software (GraphPad Software). Statistical significance was assessed using analysis of variance (ANOVA).

**Results:** Effective radiosensitization of BC cell lines MDA-MB-231 and MCF7 using  $\beta$ -cyclodextrin stabilized gold and silver nanoparticles (AuNPs and AgNPs) was shown. The results obtained indicate the achievement of statistically significant results already at a concentration of 0.5 mg/l, which is at least 20 times less than the concentrations previously used to achieve a significant effect.

**Keywords:** breast cancer, radiation therapy, radiosensitizers, silver nanoparticles, gold nanoparticles,  $\beta$ -cyclodextrin

**For citation:** Pustovalova MV, Nekrasov VD, Andreev EV, Fadeikina IN, Leonov SV, Nechaev AN, Osipov AN. Synthesized Using  $\beta$ -Cyclodextrin Silver and Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):35–39. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-35-39

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований и основной причиной смертности от рака среди женщин во всем мире [1]. Одним из наиболее широко используемых методов лечения РМЖ является лучевая терапия (ЛТ). Целью современной ЛТ является увеличение терапевтического индекса, отражающего достижение необходимого терапевтического эффекта, например, локального контроля над опухолью, при минимальном токсическом воздействии на нормальные ткани. Одним из путей решения этой проблемы и повышения эффективности ЛТ являются радиосенсибилизаторы, представляющие собой группу соединений, которые обладают способностью усиливать повреждения, наносимые опухолевой ткани ионизирующим излучением. Развитие нанотехнологий привело к созданию инновационных систем на основе элементов с высоким  $Z$ , обладающих высокой энергопоглощающей способностью и радиосенсибилизирующим действием [2, 3]. Их использование в ЛТ является многообещающим подходом, поскольку может помочь свести к минимуму дозу излучения, необходимую для уничтожения опухоли, и, тем самым, минимизировать дозу излучения и побочные эффекты для нормальных тканей.

Цель работы: 1) Синтез и характеристика наночастиц серебра и золота, стабилизированных  $\beta$ -циклодекстрином. 2) Оценка влияния синтезированных наночастиц на выраженность радиобиологических эффектов в облученных клетках РМЖ.

Применяемый при синтезе наночастиц  $\beta$ -циклодекстрин обладает широким потенциалом использования для конъюгирования лекарственных средств, для реализации механизма контролируемой деградации комплексов с ним. При этом циклодекстрин повышает способность наночастиц к проникновению через ткани и слизистые оболочки, что облегчает доставку основного компонента комплекса, повышает биодоступность плохо растворимых компонентов. Циклодекстрин используется и как восстановитель. При восстановлении ионов серебра и золота этим циклическим олигомером глюкозы процесс происходит за счет  $\alpha$ -D-1,4-гликозидных связей, а характерная форма молекулы способствует одновременной стабилизации наночастиц [4].

Для оценки радиобиологических эффектов через 1 и 24 ч после облучения проводили подсчет фокусов (локализованных динамических скоплений) белка-маркера поврежденных ДНК – фосфорилированного гистона H2AX ( $\gamma$ H2AX). Образование фокусов  $\gamma$ H2AX вследствие локального ремоделирования хроматина, необходимого для доступа и привлечения факторов репарации ДНК, является важным компонентом запуска процессов отклика клетки на образование повреждения ДНК (репарации, остановки клеточного цикла, клеточной гибели) [5, 6]. Показано, что количество остаточных (регистрируемых через 24–72 ч после облучения) фокусов  $\gamma$ H2AX может служить прогностическим критерием репродуктивной клеточной гибели [7, 8] и таким образом использоваться для первичной экспресс-оценки эффективности различных схем ЛТ, в том числе и в ком-

бинации с теми или иными фармакологическими препаратами [9, 10].

## Материалы и методы

### Методика синтеза и характеристика наночастиц

Синтез наночастиц золота (НЧЗ- $\beta$ -ЦД) проводили на основе методики, предложенной в работе Saito et al. [11]. В качестве источника  $Au^{3+}$  использовали  $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$  ( $\geq 49,0$  % (Au), Acros Organics), в качестве восстановителя и стабилизатора использовали  $\beta$ -циклодекстрин (Panreac). На первом этапе для синтеза затравочного раствора наночастиц золота готовили раствор из 35 мл деионизированной воды (Milli-Q, Millipore с удельным сопротивлением 17 МОм·см при 22 °C) и 10 мл раствора  $\beta$ -циклодекстрина 0,01 М (98,0 % (CDH), pH которого доводили до значения 10,6 1М раствором NaOH (98 %, Panreac). После этого нагревали до кипения при перемешивании, а затем добавляли 200 мкл 0,01 М раствора  $HAuCl_4$ . Реакцию останавливали через 2 ч путём понижения температуры раствора при погружении в холодную воду. Для выделения зародышей конечный раствор центрифугировали при 11 тыс. об/мин в течение 20 минут, декантировали и редеспергировали в воде. На втором этапе проводили синтез наночастиц золота. Для этого в колбу последовательно добавляли 47 мл дистиллированной воды, 1 мл раствора  $\beta$ -циклодекстрина 0,01 М, pH которого доводили до значения 10,6 1М раствором NaOH. После этого нагревали до кипения, а затем добавляли 1 мл затравочного раствора и 600 мкл  $HAuCl_4$  (0,01 М). Реакцию завершали через 1 ч после добавления  $HAuCl_4$  путём охлаждения раствора до комнатной температуры. Полученные наночастицы золота центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 мин и промывали два раза деионизированной водой до pH  $\approx 7$ .

Наночастицы серебра, покрытые  $\beta$ -циклодекстрином (НЧС- $\beta$ -ЦД), синтезировали с использованием  $\beta$ -циклодекстрина в качестве восстановителя и стабилизатора. Готовили два раствора: 50 мл 1 мМ  $AgNO_3$  (х.ч., Лен-Реактив) и 100 мл 1 мМ  $\beta$ -ЦД. Раствор  $\beta$ -ЦД помещали в колбу объемом 250 мл, далее добавляли 1М NaOH до pH=11. После этого раствор нагревали до 70 °C и по каплям добавляли раствор  $AgNO_3$ . Реакция продолжалась в течение 30 минут, а затем смесь центрифугировали при 17000 об/мин в течение 20 мин и промывали два раза деионизированной водой до pH  $\approx 7$ .

### Характеризация наночастиц

Для характеристики формы и распределения наночастиц серебра по размерам использовали метод просвечивающей электронной микроскопии (Thermo Scientific Talos F200iS/TEM). В качестве подложки использовали медные сетки с тонкой пленкой аморфного углерода (SPI supplies). Для осаждения наночастиц подложку погружали в коллоидный раствор наночастиц серебра и золота, затем высушивали на воздухе. При помощи программы JMicroVision 1.3.4 по микро-

фотографиям были рассчитаны размеры наночастиц и стандартное отклонение. Для каждого образца проводился анализ выборки, включающей не менее 50 частиц. Концентрацию наночастиц определяли по спектрам поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях, полученным на двухлучевом спектрофотометре Evolution 600 (Thermo Scientific), длина оптического пути составляла 1 см в соответствии с работами [12, 13]. Значение pH коллоидных растворов наночастиц серебра и растворов реагентов для синтеза измеряли на pH-метре SG2-ELK (Mettler Toledo).  $\zeta$ -потенциал синтезированных наночастиц определяли методом лазерного доплеровского микроэлектрофореза на приборе Zetasizer Nano ZSP (Malvern). Для измерения использовали U-образную кювету со встроенными золотыми электродами DTS1070 (Malvern).

### Культивирование клеток

В работе были использованы клеточные линии РМЖ человека MDA-MB-231 (ER-/PR-/EGFR+/HER2-) и MCF7 (ER+/PR+/EGFR-/HER2-). Клетки культивировали в среде DMEM (Gibco, Fisher Scientific, Waltham, США) с добавлением 10 % фетальной сыворотки крупного рогатого скота (КРС), L-глутамина и 1 % пенициллина / стрептомицина (Sigma -Aldrich, США) при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub>.

### Облучение

Клетки облучали на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин, напряжении 200 кВ, токе 5,0 мА, фильтре 1,5 мм Al. Наночастицы вносили за 24 ч до облучения в концентрации 0,5 мг/л. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля.

### Иммуноцитохимический анализ фокусов гистона $\gamma$ H2AX

Клетки высаживали в 96-луночный планшет в количестве 10<sup>4</sup> клеток/луночка. Наночастицы вносили за 24 ч до облучения в концентрации 0,5 мг/л. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля. Через 1 ч и 24 ч после облучения в дозе 2 Гр клетки фиксировали 4 % параформальдегидом 15 минут при комнатной температуре и пермеабилizировали 1 час при комнатной температуре в 0,1 % растворе Тритона X-100 с добавлением 2 % бычьего сывороточного альбумина. Клетки инкубировали в течение часа с первичными антителами к  $\gamma$ H2AX (разведение 1:200, клон EP854(2)Y, Merck-Millipore, США). После отмывки от несвязавшихся антител добавляли раствор вторичных антител Alexa Fluor® 488 (Goat Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Fluor® 488), разведение 1:2000, ab150113, Abcam Limited, США) на 1 час при комнатной температуре. Окраска ядер осуществляли с помощью красителя Hoechst 33342 (Life technologies Corporation, США). Визуализация клеток осуществлялась на микроскопе EVOS M5000 (Invitrogen, США) при объективе 40-х.

### Статистический анализ

Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Результаты представлены как среднее арифметическое (M) ± стандартная погрешность среднего (SEM) трех независимых экспериментов. Статистическую значимость проверяли с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

## Результаты и обсуждение

### Характеризация наночастиц серебра и золота, стабилизированных $\beta$ -циклодекстрином

На рис. 1а представлен спектр поглощения НЧС- $\beta$ -ЦД, на котором можно наблюдать пик плазмонного резонанса при 415 нм, характерный для наночастиц серебра. Концентрация НЧС- $\beta$ -ЦД, оцениваемая по спектру поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях (рис. 1а), составила  $\approx$  17 мг/л. Средний размер НЧС- $\beta$ -ЦД, оцениваемый с помощью просвечивающей электронной микроскопии, составил 14 ± 4 нм (рис. 1б). Среднее значение дзета-потенциала составило 35 мВ.

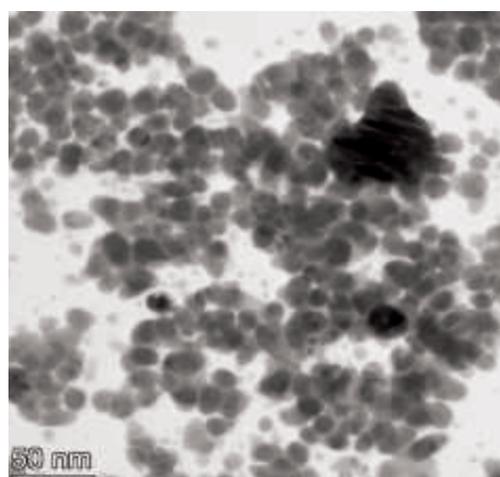
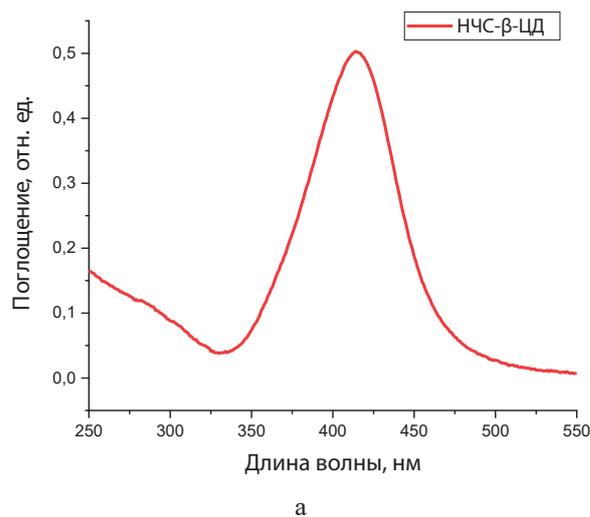
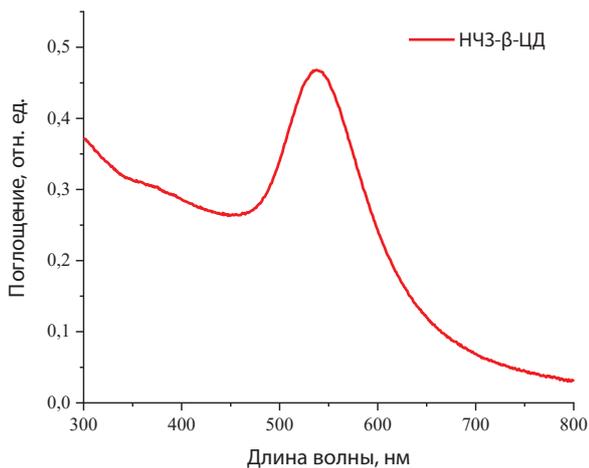


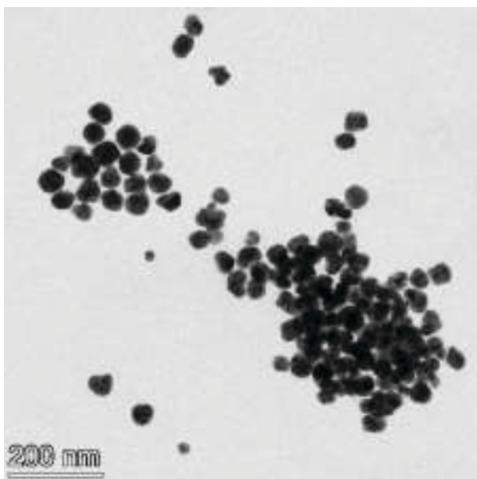
Рис. 1. Характеризация наночастиц серебра (НЧС- $\beta$ -ЦД), стабилизированных  $\beta$ -циклодекстрином. Спектр поглощения НЧС- $\beta$ -ЦД в УФ-видимой области (а). Микрофотография НЧС- $\beta$ -ЦД, полученная методом просвечивающей электронной микроскопии. Шкала 50 нм (б)

Fig. 1. Characterization of silver nanoparticles (SNP- $\beta$ -CD) stabilized with  $\beta$ -cyclodextrin. The absorption spectrum of SNP- $\beta$ -CD in the UV-visible region (a). Microphotography of SNP- $\beta$ -CD obtained by transmission electron microscopy. The scale is 50 nm (b)

На рис. 2а представлен спектр поглощения НЧЗ- $\beta$ -ЦД, на нём можно наблюдать пик плазмонного резонанса при 540 нм, характерный для наночастиц золота. Концентрация НЧЗ- $\beta$ -ЦД, оцениваемая по спектру поглощения (рис. 2а), составила  $\approx$  5 мг/л. Размеры НЧЗ- $\beta$ -ЦД оценивали с помощью сканирующей электронной микроскопии (рис. 2б). Средний размер НЧЗ- $\beta$ -ЦД со-



а



б

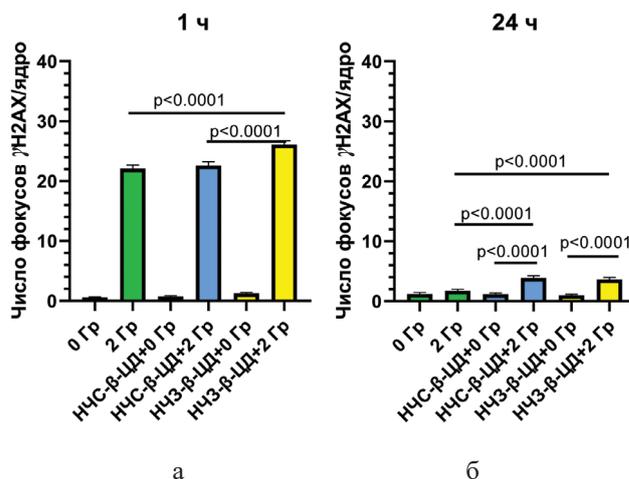
Рис. 2. Характеризация наночастиц золота (НЧЗ-β-ЦД), стабилизированных β-циклодекстрином. Спектр поглощения НЧЗ-β-ЦД в УФ-видимой области (а). Микрофотография НЧЗ-β-ЦД, полученная методом сканирующей электронной микроскопии. Шкала 200 нм (б)

Fig. 2. Characterization of gold nanoparticles (GNP-β-CD) stabilized with β-cyclodextrin. The absorption spectrum of GNP-β-CD in the UV visible region (a). A microphotograph of GNP-β-CD obtained by scanning electron microscopy. The scale is 200 nm (b)

ставил  $41 \pm 9$  нм. Среднее значение дзета-потенциала составило 24 мВ.

**Оценка влияния наночастиц на изменение числа фокусов гистона γH2AX**

Результаты исследования показали, что через 1 час после облучения в дозе 2 Гр число фокусов γH2AX в клетках MCF7, инкубированных с НЧЗ-β-ЦД, было статистически значимо выше по сравнению с облученными клетками без добавления НЧ и с добавлением НЧС-β-ЦД (рис. 3 а,  $p < 0,0001$ ). Через 24 ч число фокусов γH2AX в ядрах облученных клеток MCF7 снизилось до контрольного уровня, в то время как в клетках, инкубированных с НЧС-β-ЦД и НЧЗ-β-ЦД, число остаточных фокусов было статистически значимо выше соответствующих им необлученных контролей (рис. 3 б,  $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что число остаточных фокусов в этих клетках также было статистически значимо выше по сравнению с облученными клетками без добавления НЧ ( $p < 0,0001$ ). Это может свидетельствовать о существенном вкладе



а

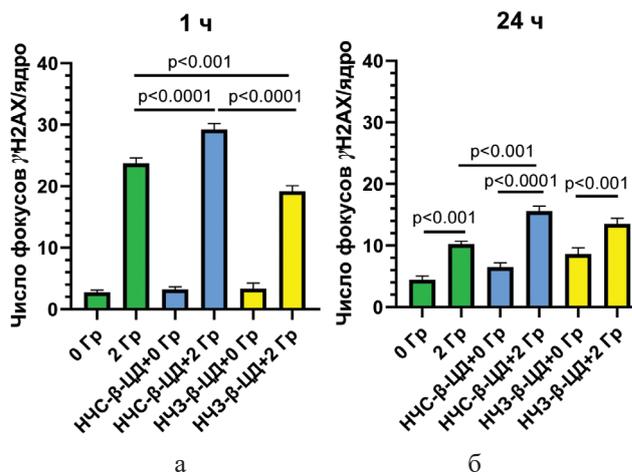
б

Рис. 3. Изменение числа фокусов γH2AX в клетках РМЖ MCF7, инкубированных с наночастицами серебра (НЧС-β-ЦД) и золота (НЧЗ-β-ЦД). Число фокусов в клетках MCF7 через 1 ч (а) и 24 ч (б) после облучения в дозе 2 Гр

Fig. 3. Changes in the number of γH2AX foci in MCF7 breast cancer cells incubated with silver (SNP-β-CD) and gold (GNP-β-CD) nanoparticles. The number of foci in MCF7 cells after 1 hour (a) and 24 hours (b) after irradiation at a dose of 2 Gy

НЧС-β-ЦД и НЧЗ-β-ЦД в формирование комплексных повреждений ДНК, вызванных облучением этих клеток.

В отличие от MCF7, инкубация с НЧС-β-ЦД, а не с НЧЗ-β-ЦД, приводила к увеличению числа фокусов γH2AX в клетках MDA-MB-231 через 1 ч после облучения ( $p < 0,0001$ , рис. 4а). Интересно, что инкубация с НЧЗ-β-ЦД, наоборот, вызывала снижение числа фокусов γH2AX в клетках MDA-MB-231 в 1,2 и 1,5 раз по сравнению с облученным контролем без наночастиц и с НЧС-β-ЦД, соответственно ( $p < 0,0001$ , рис. 4а). Облучение в дозе 2 Гр приводило к поддержанию повышенного числа остаточных фокусов γH2AX как в клетках без наночастиц, так и в клетках, инкубированных с НЧС-β-ЦД и НЧЗ-β-ЦД ( $p < 0,0001$ , рис. 4б). То есть, увеличение времени инкубации до 24 ч не приводило к снижению числа фокусов в этих клетках до контрольного уров-



а

б

Рис. 4. Изменение числа фокусов γH2AX в клетках РМЖ MDA-MB-231, инкубированных с наночастицами серебра (НЧС-β-ЦД) и золота (НЧЗ-β-ЦД). Число фокусов в клетках MDA-MB-231 через 1 ч (а) и 24 ч (б) после облучения в дозе 2 Гр

Fig. 4. Changes in the number of γH2AX foci in breast cancer cells MDA MB-231 incubated with silver (SNP-β-CD) and gold (GNP-β-CD) nanoparticles. The number of foci in MDA-MB-231 cells after 1 hour (a) and 24 hours (b) after irradiation at a dose of 2 Gy

ня (рис. 46). Наоборот, наблюдалось увеличение числа «спонтанных» фокусов в необлученных клетках MDA-MB-231, инкубированных с наночастицами, по сравнению со значением, наблюдавшимся через 1 ч инкубации после облучения (рис. 46). Известно, что в отличие от MCF7, которые экспрессируют p53 дикого типа, MDA-MB-231 экспрессируют мутантный p53. Это может являться причиной повышенного уровня эндогенного  $\gamma$ H2AX, наблюдавшегося ранее [14], что может отражать повышенную генетическую нестабильность этих клеток. С другой стороны, увеличение числа спонтанных фокусов может свидетельствовать о дополнительной токсичности НЧС- $\beta$ -ЦД и НЧЗ- $\beta$ -ЦД для клеток MDA-MB-231 в отсутствие облучения при увеличении времени инкубации. Клетки MDA-MB-231, относящиеся к трижды-негативному подтипу РМЖ, обладают высоким метастатическим потенциалом, что позволяет им эффективно поглощать синтетические наночастицы, в отличие от клеток с низким метастатическим потенциалом [15].

Таким образом, можно сделать вывод о вкладе как нестабильного p53, так и более эффективного поглощения наночастиц клетками MDA-MB-231 в образование повышенного уровня фокусов  $\gamma$ H2AX. Наши данные согласуются с полученными ранее результатами, где было показано, что наночастицы серебра оказывали более выраженный цитотоксический эффект на клетки MDA-

MB-231, а не MCF7 [16]. ТЭМ-анализ выявил накопление наночастиц в ядре этих клеток, в то время как в клетках MCF7 преобладающее количество наночастиц было обнаружено в цитоплазме [16]. Близость наночастиц к ДНК и одновременное образование вторичных комптоновских электронов при облучении может являться логичным объяснением существования повышенного уровня фокусов  $\gamma$ H2AX в клетках MDA-MB-231.

### Заключение

Впервые проведено исследование влияния наночастиц золота и серебра, синтезированных на основе  $\beta$ -циклодекстрина, на формирование и элиминацию фокусов  $\gamma$ H2AX в клетках РМЖ линий MCF7 и MDA-MB-231, облученных рентгеновским излучением. Полученные результаты свидетельствуют о достижении статистически значимых результатов уже при концентрации 0,5 мг/л, что как минимум в 20 раз меньше концентраций, используемых ранее для достижения значимого эффекта [17].

### Благодарность

Авторы выражают благодарность Мутали Алишеру, сотруднику Лаборатории ядерных реакций Объединенного института ядерных исследований, и Ivan Padron Ramirez за помощь в проведении экспериментов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Arnold M., Morgan E., Rumgay H., Mafra A., Singh D., Laversanne M., et al. Current and Future Burden of Breast Cancer: Global Statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
- Chen Y., Yang J., Fu S., Wu J. Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9407-30. doi: 10.2147/IJN.S272902.
- Jackson N., Cecchi D., Beckham W., Chithrani D.B. Application of High-Z Nanoparticles to Enhance Current Radiotherapy Treatment. *Molecules*. 2024;29:11:24-38. doi: 10.3390/molecules29112438.
- Khan M.J., Ahmad A., Zamzami M.A., Siddiqui S., Khan M.A. Bidirectional Approach of  $\beta$ -Cyclodextrin-Capped Silver Nanoparticles: Reduction in Toxicity and Enhancement in Antibacterial Activity. *Clean Technologies and Environmental Policy*. 2023;26:11:3955-64. doi: 10.1007/s10098-023-02618-9.
- Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Vorobyeva N., Zyuzikov N., et al. Early and Late Effects of Low-Dose X-ray Exposure in Human Fibroblasts: DNA Repair Foci, Proliferation, Autophagy, and Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25:15:8253. doi: 10.3390/ijms25158253.
- Osipov A.A., Chigasova A.K., Yashkina E.I., Ignatov M.A., Vorobyeva N.Y., Osipov A.N. Link Between Cellular Senescence and Changes in The Number and Size of Phosphorylated Histone H2ax Foci in Irradiated Human Fibroblasts. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69:3:13-8. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-3-13-18.
- Babayan N.S., Guryev D.V., Vorobyeva N.Y., Grigoryan B.A., Tadevosyan G.L., Apresyan L.S., et al. Colony-Forming Ability and Residual Foci of DNA Repair Proteins in Human Lung Fibroblasts Irradiated with Subpicosecond Beams of Accelerated Electrons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172:1:22-5. doi: 10.1007/s10517-021-05323-z.
- Van Oorschot B., Oei A.L., Nuijens A.C., Rodermond H., Hoeben R., Stap J., et al. Decay of Gamma-H2AX Foci Correlates with Potentially Lethal Damage Repair and P53 Status in Human Colorectal Carcinoma Cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2014;19:1:37-51. doi: 10.2478/s11658-013-0113-0.
- Sorokin M., Kholodenko R., Grekhova A., Suntsova M., Pustovalova M., Vorobyeva N., et al. Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors May be Linked with the Decreased sensitivity to X-ray Irradiation. *Oncotarget*. 2017;9:4:5111-24. doi: 10.18632/oncotarget.23700.
- Olive P.L. Retention of  $\gamma$ H2AX Foci as an Indication of Lethal DNA Damage. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;101:1:18-23. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.055.
- Saito K., McGehee K., Norikane Y. Size-Controlled Synthesis of Cyclodextrin-Capped Gold Nanoparticles for Molecular Recognition Using Surface-Enhanced Raman Scattering. *Nanoscale Advances*. 2021;3:11:3272-8. doi: 10.1039/d1na00125f.
- Paramelle D., Sadovoy A., Gorelik S., Free P., Hobbly J., Fernig D.G. A Rapid Method to Estimate the Concentration of Citrate Capped Silver Nanoparticles from UV-Visible Light Spectra. *The Analyst*. 2014;139:19:4855-4861. doi: 10.1039/c4an00978a.
- Haiss W., Thanh N.T.K., Aveyard J., Fernig D.G. Determination of Size and Concentration of Gold Nanoparticles from UV-Vis Spectra. *Analytical Chemistry*. 2007;79:11:4215-21. doi: 10.1021/ac0702084.
- Mirzayans R., Andrais B., Scott A., Wang Y.W., Weiss R.H., Murray D. Spontaneous Gamma2ax Foci in Human Solid Tumor-Derived Cell Lines in Relation to p21WAF1 and WIP1 Expression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16:5:11609-28. doi: 10.3390/ijms160511609.
- Merkher Y., Kontareva E., Bogdan E., Achkasov K., Maximova K., Grolman J.M., et al. Encapsulation and Adhesion of Nanoparticles as a Potential Biomarker for TNBC Cells Metastatic Propensity. *Sci Rep*. 2023;13:1:12289. doi: 10.1038/s41598-023-33540-1.
- Thompson E.A., Graham E., MacNeill C.M., Young M., Donati G., Wailles E.M., et al. Differential Response of MCF7, MDA-MB-231, and MCF 10A Cells to Hyperthermia, Silver Nanoparticles and Silver Nanoparticle-Induced Photothermal Therapy. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30:5:312-23. doi: 10.3109/02656736.2014.936051.
- Nosrati H., Salehiabar M., Charmi J., Yaray K., Ghaffarlu M., Balcioglu E., et al. Enhanced in Vivo Radiotherapy of Breast Cancer Using Gadolinium Oxide and Gold Hybrid Nanoparticles. *ACS Applied Bio Materials*. 2023;6:2:784-92. doi: 10.1021/acsabm.2c00965.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Радиобиологические исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>). Синтез и характеристика наночастиц выполнены в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 1024011000011-7-1.4.2; 3.5.2 Конъюгаты боросодержащих квантовых точек с био векторами для диагностики и бор-нейтронозахватной терапии поверхностных злокачественных опухолей (FEEM-2024-0011)).

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** Radiobiological research was carried out with the support of the Russian Science Foundation (project No. 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>). The synthesis and characterization of nanoparticles were performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 1024011000011-7-1.4.2; 3.5.2 Conjugates of boron-containing quantum dots with biovectors for the diagnosis and boron-neutron capture therapy of superficial malignant tumors (FEEM-2024-0011)).

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.