

## РАДИОПРОТЕКЦИЯ И РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАДИОМОДУЛЯТОРЫ В ФАРМАКОЛОГИИ

Третьякова М.С.<sup>1</sup>, Белоусов М.В.<sup>2,1</sup>, Плотников Е.В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, e-mail: trremar@mail.ru;

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск;

<sup>3</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр, НИИ Психического здоровья, Томск

---

Лучевая терапия, или «радиотерапия» – один из главных методов лечения пациентов с онкологическими заболеваниями наравне с химиотерапией и хирургическим вмешательством. Несмотря на современные достижения в лучевой терапии, по-прежнему существует противоречивая задача по усилению радиационного повреждения опухолевых клеток и снижению побочных эффектов на здоровые ткани. В значительной степени дальнейший прогресс лучевой терапии связан с правильной разработкой стратегий радиомодуляции, т.е. новых подходов и препаратов – радиопротекторов и радиосенсибилизаторов. Радиосенсибилизаторы представляют собой химические или фармацевтические агенты, которые могут усиливать эффект уничтожения опухолевых клеток за счет ускорения повреждения ДНК, косвенного образования свободных радикалов и других эффектов. Радиопротекторы в целом оказывают защитное влияние на нормальные ткани. В последние годы было использовано несколько стратегий для разработки радиосенсибилизаторов, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью. В данном обзоре особое внимание уделяется механизмам действия радиомодуляторов, обобщен опыт применения радиосенсибилизаторов и радиопротекторов, включая малые молекулы, макромолекулы и наноматериалы. Рассмотрены перспективные подходы, возможные механизмы повышения эффективности и новые разработки в этом направлении.

---

Ключевые слова: радиомодуляция, лучевая терапия, цитотоксичность радиопротекторы, радиосенсибилизаторы.

## RADIOPROTECTION AND RADIOSENSITIZATION: A MODERN VIEW ON RADIOMODULATORS IN PHARMACOLOGY

Tretyakova M.S.<sup>1</sup>, Belousov M.V.<sup>2,1</sup>, Plotnikov E.V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: trremar@mail.ru;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk;

<sup>3</sup>Tomsk National Research Medical Center, Mental Health Research Institut, Tomsk

---

Radiation therapy is one of the most common methods of cancer treatment. Despite modern advances in radiation therapy, there is still a controversial task to enhance radiation damage to the tumor and reduce side effects on healthy tissues. To a large extent, further progress in radiotherapy is associated with the correct development of radio modulation strategies, i.e. new approaches and preparations of radioprotectors and radiosensitizers. Radiosensitizers are chemical or pharmaceutical agents that can enhance the effect of killing tumor cells by accelerating DNA damage, producing free radicals indirectly and other effects. Radioprotectors generally have a protective effect on normal tissues. Several strategies have been used in recent years to develop radiosensitizers with high efficacy and low toxicity. This review analyzes the mechanisms of action, summarizes the experience of using radiosensitizers and radioprotectors, including small molecules, macromolecules and nanomaterials. Promising approaches, possible mechanisms for increasing efficiency and new developments in this direction are considered.

---

Keywords: radiomodulation, radiation therapy, cytotoxicity, radioprotectors, radiosensitizers.

Применение ионизирующего излучения для терапии рака стало революционным прорывом в начале XX в. До настоящего времени лучевая терапия остается эффективным средством борьбы с онкологическими заболеваниями. Более половины пациентов с опухолями проходят лучевую терапию на определенном этапе лечения. Однако побочные эффекты на здоровые ткани ограничивают ее терапевтическую эффективность. Серьезной проблемой является гетерогенность опухолей, что проявляется, в том числе, различной

радиорезистентностью клонов. Развитие лучевой терапии идет в двух основных направлениях. Первое – оптимизация инструментально-аппаратной части, что способствует повышению точности дозирования и прецизионности воздействия пучка исключительно на опухолевый очаг. Второе направление – фармакологическая радиомодификация, позволяющая повысить чувствительность клеток опухоли к излучению, усилить локальный окислительный стресс и минимизировать побочное действие.

Очевидно, что при лечении пациентов со злокачественными образованиями мы имеем дело не со стандартными клеточными культурами, а с опухолевыми клетками различной гетерогенности и нормальной тканью, окружающей опухоль. Поэтому идет поиск препаратов, которые могут воздействовать на опухоль, повышая ее восприимчивость, и при этом не разрушать здоровые клетки организма.

Радиомодификация включает в себя два обширных понятия – радиосенсибилизацию и радиопротекцию [1]. В общем виде радиосенсибилизация усиливает действие ионизирующего излучения на опухоль, радиопротекция, напротив, способствует ослаблению лучевого повреждения здоровых тканей. Основной целью радиомодуляции при лечении онкопатологии является усиление цитотоксического действия на опухоль при минимизации повреждения / защите соседних нормальных тканей.

В этом обзоре мы обобщили применение радиосенсибилизаторов и радиопротекторов при лечении онкологических заболеваний и рассмотрели перспективные разработки в данном направлении.

### **Механизмы радиосенсибилизации**

Радиосенсибилизаторы представляют собой соединения, которые в сочетании с облучением обеспечивают большую супрессию опухоли, чем собственный эффект каждого воздействия. На чувствительность опухолей могут влиять несколько факторов, в том числе степень дифференцировки клеток (чем менее выражена дифференцировка, тем выше радиочувствительность); фазы клеточного цикла (наиболее чувствительны клетки в M и G2 фазах), тип злокачественного образования и вид излучения, используемого при лечении.

Известно, что кислород является мощным радиосенсибилизатором за счет образования свободных радикалов [2]. Высокая оксигенация тканей приводит к повышению радиочувствительности. Токсичность кислорода определяется высокой реактогенностью, с образованием каскадов свободных радикалов, в том числе супероксиданион-радикала, гидроксил-радикала, пероксирадикалов и перекиси водорода, приводящих к повреждению биомолекул и структур клетки. Миметики кислорода схожи по действию с кислородом и включают в себя соединения с высоким сродством к электрону, в которых электронно-аффинная нитрогруппа вступает в реакцию с радикалами, образующимися под действием

ионизирующего излучения. Наиболее известными миметиками кислорода являются нитросодержащие соединения и оксиды азота. Оксиды азота действуют посредством прямых и косвенных механизмов, подобно окислительному стрессу [3]. Пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>), азотистая и азотная кислоты оказывают цитотоксическое действие на клетки за счет истощения глутатиона, ингибирования митохондриального дыхания и нитрозилирования белков [4]. Хорошо изученными миметиками кислорода являются нитроимидазолы, эффекты которых реализуются радиационно-индуцированными окислительно-восстановительными реакциями [5]. Механизм нитроимидазольных соединений основан на взаимодействии электронно-аффинной нитрогруппы с радикалами ДНК, образующимися под действием ионизирующего излучения [5]. В медицинской практике применяют ниморазол, 5-нитроимидазол используется для лечения рака головы и шеи. Эффективность и радиосенсибилизирующий эффект были подтверждены клинически [6].

Классифицировать радиосенсибилизаторы довольно сложно, поскольку некоторые химические вещества обладают сочетанным действием, например препараты металлов – цисплатин, гадолиний. Химиолучевая терапия на основе цисплатина является стандартным методом лечения ряда опухолей, в том числе рака легкого, карциномы шейки матки [7]. Цисплатин, связываясь с пуриновыми основаниями спирали, вызывает сшивки ДНК, тем самым приводя к функциональным нарушениям. В сочетании с облучением накопление повреждений ДНК приводит к недостаточности систем репарации и повышению гибели клеток. Высокую токсичность препарата нивелируют фракционной схемой лечения. Препараты гадолиния в различных формах также показали хорошие результаты в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [8]. Однако в данном случае механизм сенсибилизации не выяснен полностью, но были показаны увеличение клеток, находящихся в позднем апоптозе, и различные митохондриальные нарушения, что приводило к сложному повреждению ДНК и специфическому увеличению аутофагической гибели клеток [9]. Препараты на основе гадолиния при различных типах облучения (радиотерапия, нейтронная терапия или адронная терапия) прокладывают путь к терапии и к персонализированной медицине.

Еще одним препаратом, активно используемым при химиолучевой терапии, является доксорубин [10]. Исследования *in vitro* показали, что доксорубин уменьшал пролиферацию многоклеточного сфероиды линии клеток рака легкого A549 [11]. Доксорубин индуцирует повреждения ДНК и ингибирует топоизомеразу II в клетках в фазе G2/M, его действие дополняет лучевая терапия [11]. Важным направлением является применение антиметаболитов в сочетании с лучевой терапией. Радиосенсибилизация антиметаболитами показала хорошие результаты в клинике у пациентов с раком шейки матки, головы и шеи [12]. Несмотря на то что большинство антиметаболитов нацелены на нарушение

репликации ДНК, они различаются по механизмам действия. Фторурацил и гидроксимочевина нарушают репликацию ДНК, но механизмы действия реализуются через разные мишени, включая ингибирование тимидилатсинтазы или рибонуклеотидредуктазы [12]. Фторурацил (5-FU), капецитабин, доцетаксел также показали хорошие результаты при сочетанном действии лучевой терапией при раке желудочно-кишечного тракта за счет увеличения количества повреждений ДНК [13]. Гемцитабин широко известен своими сенсibiliзирующими свойствами уже более 4 десятилетий. Одной из мишеней при лечении гемцитабином является эпидермальный фактор роста (EGFR) [14]. При раке головы и шеи гемцитабин вызывает деградацию EGFR, тем самым приводя к ингибированию сигнальных молекул АКТ и ERK, что способствует снижению опухолевого роста [15]. Однако такая комбинированная терапия с высокотоксичными препаратами часто дает неоднозначные результаты и не всегда способствует повышению радиочувствительности у большого числа пациентов [16].

Современным направлением является использование таргетных макромолекул для селективной сенсibiliзации опухолей. Специфические белки и пептиды обладают высокой аффинностью к антигенам и рецепторам на поверхности опухолевых клеток. Это позволяет использовать их в качестве перспективных и низкотоксичных радиосенсibiliзаторов. Например, Z<sub>HER2:2891</sub>-ABD-E<sub>3</sub>-mcDM1, конъюгат на основе майтанзина, нацеленный на рецептор HER2, вызывает остановку деления клеток, несущих рецептор HER2, в фазе G<sub>2</sub>/M [17]. AMG102 – моноклональное антитело, связывающееся с HGF (фактор роста гепатоцитов), может ингибировать репарацию повреждений ДНК *in vitro* [18]. Воздействуя на сигнальный путь MET с помощью AMG102, можно усилить повреждение клеток глиобластомы в сочетанном действии с облучением [18].

Радиосенсibiliзаторы разрабатываются на протяжении нескольких десятилетий, с использованием различных стратегий – от простых химических соединений-индукторов образования свободных радикалов и заканчивая разработками сложных комплексов макромолекул и наноматериалов. Каждый подход имеет ряд преимуществ и ограничений, однако высокая гетерогенность опухолевых клеток и различный тип опухоли усложняют процесс подбора препарата с лучевой терапией. Различные механизмы воздействия агентов дают большое «окно» возможностей, но требуют более детального изучения в комбинации с конкретным видом ионизирующего излучения, подбора схем и доз.

### **Механизмы радиопротекции**

При воздействии ионизирующего излучения образуются электроны с большим количеством энергии, которые отрываются от атома. В результате этого процесса образуются две заряженные частицы или ионы: молекула с суммарным положительным зарядом и

свободный электрон с отрицательным зарядом, т.е. происходит ионизация [19]. При воздействии ионизирующего излучения на клетку образуются в избытке активные формы кислорода и свободные радикалы, которые приводят к функциональным нарушениям и окислительному стрессу со всеми вытекающими последствиями на клетку. Механизмом, способствующим выведению клетки из патологического состояния, является антиоксидантная защита. Основой механизма антиоксидантного действия служит ингибирование цепных перекисных реакций липидов [20]. Так, производные витамина Е уже более 30 лет известны как антиоксиданты и хорошо изучены в качестве радиопротектора. Витамин Е является общим названием всех биологически активных стереоизомерных соединений, состоящих из токоферола и токотриенола. Эта способность обусловлена гидроксильной группой в хромановом кольце, которая является сильным донором протонов, восстанавливающих свободные радикалы, улавливанием синглетного кислорода, и, как следствие, защиты ДНК от повреждения ионизирующим излучением [21]. Другие витамины также рассматривались в качестве радиопротекторов, в первую очередь аскорбиновая кислота. Витамин С (аскорбиновая кислота) – водорастворимый витамин, который состоит из гидроксильных групп, связанных с фурановым кольцом, что дает возможность ему быть донором электронов и протонов. Он действует как окислительно-восстановительный буфер, который может восстанавливать и тем самым нейтрализовывать активные формы кислорода (АФК), защищая липидные мембраны и белки от окислительного повреждения. Было также показано на лабораторных животных, что аскорбиновая кислота может предотвращать неблагоприятные последствия облучения всего тела за счет усиления систем антиоксидантной защиты в печени и почках [22]. Нужно отметить, что, несмотря на различные эксперименты и выявленную протекторную активность аскорбиновой кислоты, результаты были противоречивы ввиду наличия прооксидантного эффекта в некоторых условиях, что приводит к радиосенсибилизации клеток. Одним из главных факторов, влияющих на радиопротекторное действие антиоксидантов, при котором они могут как уменьшать, так и усиливать генетические повреждения клеток, при излучении является мощность дозы ионизирующего излучения [23].

Дуализм действия характерен не только для аскорбиновой кислоты. В последнее время вышло несколько научных исследований, подтверждающих антиоксидантное действие гормона мелатонина и его аналогов [24]. Гормон мелатонин рассматривается и как радиопротектор, и как нетоксичный и естественный радиосенсибилизатор [25]. Прямой эффект радиопротекции мелатонина возможен за счет удаления свободных радикалов, в то время как косвенный антиоксидантный эффект является результатом изменений в транскрипции генов, а также в активности антиоксидантов и ферментов, продуцирующих

АФК и оксиды азота [26]. Мелатонин также продемонстрировал способность ингибировать долговременные воспалительные реакции, тем самым ослабляя побочные эффекты лучевой терапии [27].

В этом контексте отдельно стоит рассмотреть эффекты селена, который обладает очень широким спектром биологической активности. Соли селена известны способностью протектировать нормальные клетки при облучении [28]. Однако данные носят противоречивый характер ввиду наличия двойственного эффекта. Есть работы, подтверждающие наличие у селена как антиоксидантных, так и прооксидантных свойств, что открывает возможность его использования в качестве радиосенсибилизатора [29]. Антиоксидантные свойства солей селена, вероятно, связаны с возможностью катализировать восстановление дисульфидных связей в белках и пептидах [30]. Отметим, что синтетические тиолы с радиопротекторными свойствами также обладают высокой токсичностью в радиопротекторных дозах. Используя селениты в малых концентрациях, можно обеспечить более продолжительное защитное окно побочных эффектов при малых дозах облучения, избегая токсичного диапазона доз [31].

Большая группа препаратов, которая имеет свойства радиопротекторов, – аминотиолы. Данные соединения применяются при терапии опухолей различной локализации, при этом отмечают ряд недостатков, таких как токсичность и недостаточная селективность для защиты нормальных клеток, ограниченная защита центральной нервной системы и узкие временные окна [32]. Радиозащитные свойства данной группы соединений связаны с частичной нейтрализацией «кислородного эффекта». Они принимают участие в реакциях радикального окисления/восстановления за счет поглощения ОН и за счет «химического восстановления» (донорство Н из SH-групп) [33]. Амифостин является единственным цитопротекторным средством, одобренным FDA (Food and Drug Administration) США для использования в качестве радиопрофилактического средства. Механизм, лежащий в основе защитного действия амифостина, комплексный, он включает в себя антирадикальное действие, усиленную защиту и репарацию ДНК, а также индукцию гипоксии [34]. Несмотря на прогресс, достигнутый в повышении эффективности амифостина, проблема его токсичности не решена, поэтому изучаются новые препараты на основе аминотиолов [35].

Проблему высокой токсичности синтетических соединений пробуют решить с помощью протекторов природного происхождения. Натуральные растительные продукты обладают меньшей токсичностью, чем синтетические соединения, однако их защитный потенциал часто менее выражен. Множество растительных соединений из растений *Ginkgo biloba*, *Centella asiatica*, *Hippophae rhamnoides*, *Ocimum Santum*, *Panax ginseng*, *Podophyllum hexandrum*, *Amaranthus paniculatus*, *Emblica officinalis*, *Phyllanthus amarus*, *Piper longum*,

*Tinospora cordifolia* и иных защищают от радиационно-индуцированной летальности, перекисного окисления липидов и повреждения ДНК [36]. Ряд источников заявляют о пользе фитохимических веществ растительного происхождения, которые подтверждают радиозащитную активность на различных животных моделях. Среди них растительные фенольные соединения, в том числе предшественники лигнина и флавоноиды [37].

Несмотря на определенные достижения в вопросах радиопротекции и радиосенсибилизации, остается ряд нерешенных вопросов, в первую очередь связанных с повышением эффективности препаратов этих групп. Поэтому разработка новых систем доставки и препаратов, нацеленных на изменение радиочувствительности клеток, является актуальной и в настоящее время.

### **Новые подходы и перспективные направления в радиопротекции и радиосенсибилизации**

Лучевая терапия в сочетании с химиотерапевтическими агентами является классическим подходом к терапии рака. Ключевыми проблемами остаются гетерогенность опухоли и быстрая селекция устойчивых клонов, что затрудняет разработку препаратов, универсально применимых к разным типам рака [38]. Противораковые агенты, нацеленные на ДНК, такие как цисплатин и 5-фторурацил, уже давно используются в клинической практике, доказали свою эффективность, но оказывают серьезный побочный эффект. Поэтому идут постоянный поиск и изучение новых подходов и биологических мишеней для реализации радиомодулирующих эффектов. Например, было показано, что изменение в работе фактора рестрикции APOBEC3G делает клетки более радиочувствительными (на модели ксенотрансплантата у мышей при раке легкого и поджелудочной железы) [39]. Одним из белков-мишеней является сурвивин, который сверхэкспрессируется в опухолевых клетках человека. Данный белок является регулятором клеточного деления, апоптоза, а также участвует в регуляции клеточной миграции, приводящей к метастазированию [40].

Использование наночастиц, нацеленных на клетки, экспрессирующие данный белок, показало хорошие результаты [41]. Новой мишенью при разработке радиосенсибилизаторов может быть рецептор эпидермального фактора роста EGFR. Было показано, что применение анти-EGFR препаратов увеличивает терапевтическую активность лучевой терапии [14]. Наряду с противоопухолевой активностью блокирование EGFR в комбинации с облучением увеличивает цитостатический эффект [42].

Радиосенсибилизирующим действием обладают не только химические агенты. Наночастицы показали себя многообещающими агентами для увеличения радиосенсибилизирующего эффекта на опухолевых клетках. В настоящее время сообщается о разработке новых радиосенсибилизаторов, основанных на наноматериалах с высоким

атомным номером [43]. Особое внимание уделяется наночастицам золота, применение которых может быть разнообразным – как в терапии, так и в диагностике [44]. Наночастицы золота в зависимости от размера и концентрации вызывают повреждение ДНК и индуцируют окислительный стресс. Накопление наночастиц золота в очаге опухоли может заметно усилить воздействие лучевой терапии при снижении системных побочных эффектов за счет уменьшения дозы [45].

Поскольку большинство побочных эффектов носят воспалительный характер, ведется изучение противовоспалительных соединений в качестве протекторов синтетического или природного происхождения [46]. Куркумин является безопасным и хорошо переносимым природным соединением с высоким противовоспалительным действием, которое можно вводить в сочетании с лучевой терапией, не опасаясь побочных эффектов [47]. Наблюдалось снижение воспалительных кожных реакций и орального мукозита, которые возникают при лучевой терапии, после воздействия куркумина в различных формах [48]. Также следует упомянуть, что куркумин рассматривается и как радиосенсибилизатор за счет подавления экспрессии гена EGFR и пути TGF- $\beta$ , подавления механизмов репарации ДНК, что приводит к увеличению радиационно-индуцированной гибели клеток [49]. Однако для оценки положительных свойств этого соединения необходимы клинические испытания.

Ведутся разработки новых синтетических препаратов на основе аминотиолов. Синтез нового аминотиольного соединения осуществляется в направлении увеличения количества тиольных групп и снижения токсичности. Модификация молекул приводит к повышению эффективности нейтрализации АФК и большей стабильности [35].

В целом данные радиомодуляторы включают различные типы макромолекул, низкомолекулярные препараты и соединения, витамины, белки, которые комбинируются с различными протоколами лечения с использованием разной дозы излучения. Показано, что увеличение кумулятивной дозы облучения на 10–20% может способствовать полному излечению ряда опухолей, но значительно возрастет повреждение нормальных органов и тканей, что приведет к тяжелым побочным эффектам. Поэтому вопросы радиомодуляции остаются определяющим фактором в дальнейшем повышении эффективности лучевой терапии [50].

### **Заключение**

Облучение опухолевой ткани неизбежно приводит к облучению здоровых клеток, а радиационно-индуцированная токсичность нормальных клеток оказывает большое влияние на всю тактику лечения. Препараты, использованные в этих целях, должны обладать высокой селективностью, эффективностью, низкой токсичностью и широким временным окном. В целом поиск новых мишеней и новых механизмов радиосенсибилизации и радиопротекции

остаётся актуальной задачей, требующей решения для дальнейшего значимого повышения эффективности лучевой терапии, которая практически достигла предела своего физического и аппаратного развития.

### Список литературы

1. Pucci G., Forte G.I., Cavalieri V. Evaluation of Epigenetic and Radiomodifying Effects during Radiotherapy Treatments in Zebrafish. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. vol. 22, № 16.
2. Richardson R.B., Harper M.E. Mitochondrial stress controls the radiosensitivity of the oxygen effect: Implications for radiotherapy. *Oncotarget.* 2016. vol. 7. № 16, P. 21469-21483.
3. Oronsky B.T., Knox S.J., Scicinski J.J. Is Nitric Oxide (NO) the Last Word in Radiosensitization? A Review. *Transl Oncol.* 2012. vol. 5, № 2. P. 66-71.
4. Islam B.U., Habib S., Ahmad P., Allarakha S., Moinuddin, Ali A. Pathophysiological Role of Peroxynitrite Induced DNA Damage in Human Diseases: A Special Focus on Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP). *Indian J. Clin Biochem.* 2015. vol. 30, № 4. P. 368-385.
5. Wardman P. Nitroimidazoles as hypoxic cell radiosensitizers and hypoxia probes: misonidazole, myths and mistakes. *Br J. Radiol.* 2019. vol. 92, № 1093. P. 20170915.
6. Overgaard J., Eriksen J., Nordmark M., Alsner J., Horsman M.R. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005. vol. 6, № 10. P. 757-764.
7. Katke A., Nanda R., Thejaswini B., Pasha T., Giri G. V., Babu G., Pawar Y. Weekly vs. tri-weekly cisplatin based chemoradiation in carcinoma cervix: a prospective randomized study of toxicity and compliance. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2021. vol. 26, № 6. P. 948-954.
8. Simonet S., Rodriguez-Lafrasse C., Beal D., Gerbaud S., Malesys C., Tillement O., Lux F., Fayyad-Kazan H., Rachidi W., Ardail D. Gadolinium-Based Nanoparticles Can Overcome the Radioresistance of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Through the Induction of Autophagy. *J. Biomed Nanotechnol.* 2020. vol. 16, № 1. P. 111-124.
9. Du Y., Sun H., Lux F., Xie Y., Du L., Xu C., Zhang H., He N., Wang J., Liu Y., Leduc G., Doussineau T., Ji K., Wang Q., Lin Z., Wang Y., Liu Q., Tillement O. Radiosensitization Effect of AGuIX, a Gadolinium-Based Nanoparticle, in Nonsmall Cell Lung Cancer. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2020. vol. 12, № 51. P. 56874-56885. DOI: 10.1021/acsami.0c16548.
10. Chen J. L.-Y., Pan C.-K., Lin Y.-L., Tsai C.-Y., Huang Y.-S., Yang W.-C., Hsu F.-M., Kuo S.-H., Shieh M.-J. Preclinical evaluation of PEGylated liposomal doxorubicin as an effective

radiosensitizer in chemoradiotherapy for lung cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2021. vol. 197, № 12. P. 1131-1142. DOI: 10.1007/s00066-021-01835-9.

11. Xu W.H., Han M., Dong Q., Fu Z.X., Diao Y.Y., Liu H., Xu J., Jiang H.L., Zhang S.Z., Zheng S., Gao J.Q., Wei Q.C. Doxorubicin-mediated radiosensitivity in multicellular spheroids from a lung cancer cell line is enhanced by composite micelle encapsulation. *Int. J. Nanomedicine*. 2012. vol. 7. P. 2661-2671.

12. Shewach D.S., Lawrence T.S. Antimetabolite radiosensitizers. *J. Clin Oncol*. 2007. vol. 25, № 26. P. 4043-4050.

13. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. vol. 83, № 2. P. 581-586.

14. Kobashigawa S., Morikawa K., Mori H., Kashino G. Gemcitabine Induces Radiosensitization Through Inhibition of RAD51-dependent Repair for DNA Double-strand Breaks. *Anticancer Res*. 2015. vol. 35, № 5. P. 2731-2737.

15. Feng F.Y., Varambally S., Tomlins S.A., Chun P.Y., Lopez C.A., Li X., Davis M.A., Chinnaiyan A.M., Lawrence T.S., Nyati M.K. Role of epidermal growth factor receptor degradation in gemcitabine-mediated cytotoxicity. *Oncogene*. 2007. vol. 26, № 23. P. 3431-3439.

16. Mierzwa M.L., Nyati M.K., Morgan M.A., Lawrence T.S. Recent advances in combined modality therapy. *Oncologist*. 2010. vol. 15, № 4. P. 372-381.

17. Xu T., Ding H., Vorobyeva A., Oroujeni M., Orlova A., Tolmachev V., Gräslund T. Drug Conjugates Based on a Monovalent Affibody Targeting Vector Can Efficiently Eradicate HER2 Positive Human Tumors in an Experimental Mouse Model. *Cancers*. 2021. vol. 13, № 1. P. 85.

18. Buchanan I.M., Scott T., Tandle A.T., Burgan W.E., Burgess T.L., Tofilon P.J., Camphausen K. Radiosensitization of glioma cells by modulation of Met signalling with the hepatocyte growth factor neutralizing antibody, AMG102. *J. Cell Mol Med*. 2011. vol. 15, № 9. P. 1999-2006.

19. Sala L., Zerolová A., Rodriguez A., Reimitz D., Davidková M., Ebel K., Bald I., Kočíšek J. Folding DNA into origami nanostructures enhances resistance to ionizing radiation. *Nanoscale*. 2021. vol. 13, № 25. P. 11197-11203. DOI: 10.1039/D1NR02013G.

20. Traber M.G., Stevens J.F. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011. vol. 51, № 5. P. 1000-1013.

21. Satyamitra M., Devi P.U., Murase H., Kagiya V.T. In vivo radioprotection by alpha-TMG: preliminary studies. *Mutat Res*. 2001. vol. 479, № 1-2. P. 53-61.

22. Mortazavi S.M.J., Foadi M., Mozdarani H., Haghani M., Mosleh-Shirazi M.A., Abolghasemi P., Nematollahi S., Sharifzadeh S. Future role of vitamin C in radiation mitigation and its possible

applications in manned deep space missions: Survival study and the measurement of cell viability. *International Journal of Radiation Research*. 2015. vol. 13, № 1. P. 55-60.

23. González E., Cruces M.P., Pimentel E., Sánchez P. Evidence that the radioprotector effect of ascorbic acid depends on the radiation dose rate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018. vol. 62. P. 210-214.

24. Tajabadi E., Javadi A., Azar N.A., Najafi M., Shirazi A., Shabeeb D., Musa A.E. Radioprotective effect of a combination of melatonin and metformin on mice spermatogenesis: A histological study. *Int. J. Reprod Biomed*. 2020. vol. 18, № 12. P. 1073-1080.

25. Griffin F., Marignol L. Therapeutic potential of melatonin for breast cancer radiation therapy patients. *International Journal of Radiation Biology*. 2018. vol. 94, № 5. P. 472-477 DOI: 10.1080/09553002.2018.1446227.

26. Tan D. x., Reiter R.J., Manchester L.C., Yan M.T., El-Sawi M., Sainz R.M., Mayo J.C., Kohen R., Allegra M.C., Hardeland R. Chemical and Physical Properties and Potential Mechanisms: Melatonin as a Broad Spectrum Antioxidant and Free Radical Scavenger. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2002. vol. 2, № 2. P. 181-197. DOI: 10.2174/1568026023394443 .

27. Farhood B., Goradel N.H., Mortezaee K., Khanlarkhani N., Salehi E., Nashtaei M.S., Mirtavoos-mahyari H., Motevaseli E., Shabeeb D., Musa A.E., Najafi M. Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clinical and Translational Oncology*. 2019. vol. 21, № 3. P. 268-279. DOI: 10.1007/s12094-018-1934-0.

28. Farhood B., Mortezaee K., Motevaseli E., Mirtavoos-Mahyari H., Shabeeb D., Elejo Musa A., Sanikhani N.S., Najafi M., Ahmadi A. Selenium as an adjuvant for modification of radiation response. *J. Cell Biochem*. 2019. vol. 120, № 11. P. 18559-18571.

29. Short S.P., Williams C.S. Selenoproteins in Tumorigenesis and Cancer Progression. *Adv Cancer Res*. 2017. vol. 136. P. 49-83.

30. Labunskyy V.M., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*. 2014. vol. 94, № 3. P. 739-777.

31. Kuršvietienė L., Mongirdienė A., Bernatoniienė J., Šulinskienė J., Stanevičienė I. Selenium Anticancer Properties and Impact on Cellular Redox Status. *Antioxidants*. 2020. vol. 9, № 1. P. 80.

32. Copp R.R., Peebles D.D., Soref C.M., Fahl W.E. Radioprotective efficacy and toxicity of a new family of aminothiols analogs. *International Journal of Radiation Biology*. 2013. vol. 89, № 7. P. 485-492. DOI: 10.3109/09553002.2013.770579.

33. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative efficacy and the window of radioprotection for adrenergic and serotonergic agents and aminothiols in experiments with small and large animals // *Journal of Radiation Research*. 2014. vol. 56, № 1. P. 1-10. DOI: 10.1093/jrr/rru087.

34. Kouvaris J.R., Kouloulis V.E., Vlahos L.J. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist*. 2007. vol. 12, № 6. P. 738-747.
35. Li X., Wang X., Miao L., Guo Y., Yuan R., Ren J., Huang Y., Tian H. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Novel Aminothiols Compound as Potential Radioprotector. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. vol. 2021. P. 4714649. DOI: 10.1155/2021/4714649.
36. Kuruba V., Gollapalli P. Natural radioprotectors and their impact on cancer drug discovery. *Radiat Oncol J*. 2018. vol. 36, № 4. P. 265-275.
37. Bache M., Zschornak M.P., Passin S., Kessler J., Wichmann H., Kappler M., Paschke R., Kaluđerović G.N., Kommera H., Taubert H., Vordermark D. Increased betulinic acid induced cytotoxicity and radiosensitivity in glioma cells under hypoxic conditions. *Radiat Oncol*. 2011. vol. 6. P. 111.
38. Marusyk A., Janiszewska M., Polyak K. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance. *Cancer Cell*. 2020. vol. 37, № 4. P. 471-484.
39. Tong Y., Kikuhara S., Onodera T., Chen L., Myat A. B., Imamichi S., Sasaki Y., Murakami Y., Nozaki T., Fujimori H., Masutani M. Radiosensitization to  $\gamma$ -Ray by Functional Inhibition of APOBEC3G. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. vol. 23, № 9. P. 5069.
40. Jaiswal P.K., Goel A., Mittal R.D. Survivin: A molecular biomarker in cancer. *Indian J. Med. Res*. 2015. vol. 141, № 4. P. 389-397.
41. Gaca S., Reichert S., Rödel C., Rödel F., Kreuter J. Survivin-miRNA-loaded nanoparticles as auxiliary tools for radiation therapy: preparation, characterisation, drug release, cytotoxicity and therapeutic effect on colorectal cancer cells. *J. Microencapsul*. 2012. vol. 29, № 7. P. 685-694.
42. Ping Y., Jian Z., Yi Z., Huoyu Z., Feng L., Yuqiong Y., Shixi L. Inhibition of the EGFR with nanoparticles encapsulating antisense oligonucleotides of the EGFR enhances radiosensitivity in SCCVII cells. *Med Oncol*. 2010. vol. 27, № 3. P. 715-721.
43. Xie J., Gong L., Zhu S., Yong Y., Gu Z., Zhao Y. Emerging Strategies of Nanomaterial-Mediated Tumor Radiosensitization. *Adv Mater*. 2019. vol. 31, № 3. P. e1802244.
44. Schuemann J., Berbeco R., Chithrani D.B., Cho S.H., Kumar R., McMahon S.J., Sridhar S., Krishnan S. Roadmap to Clinical Use of Gold Nanoparticles for Radiation Sensitization. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*. 2016. vol. 94, № 1. P. 189-205.
45. Borran A.A., Aghanejad A., Farajollahi A., Barar J., Omid Y. Gold nanoparticles for radiosensitizing and imaging of cancer cells. *Radiation Physics and Chemistry*. 2018. vol. 152. P. 137-144.
46. Zoi V., Galani V., Tsekeris P., Kyritsis A.P., Alexiou G.A. Radiosensitization and Radioprotection by Curcumin in Glioblastoma and Other Cancers. *Biomedicines*. 2022. vol. 10, № 2. P. 312.

47. Tawfik S.S., Abouelella A.M., Shahein Y.E. Curcumin protection activities against  $\gamma$ -Rays-induced molecular and biochemical lesions. *BMC Research Notes*. 2013. vol. 6, № 1. P. 375. DOI: 10.1186/1756-0500-6-375.
48. Shabeeb D., Musa A.E., Abd Ali H.S., Najafi M. Curcumin Protects Against Radiotherapy-Induced Oxidative Injury to the Skin. *Drug Des Devel Ther*. 2020. vol. 14. P. 3159-3163.
49. Zeng Y., Du Q., Zhang Z., Ma J., Han L., Wang Y., Yang L., Tao N., Qin Z. Curcumin promotes cancer-associated fibroblasts apoptosis via ROS-mediated endoplasmic reticulum stress. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2020. vol. 694. P. 108613.
50. Chin M.S., Siegel-Reamer L., FitzGerald G.A., Wyman A., Connor N.M., Lo Y.C., Sioshansi S., Moni J., Giulia Cicchetti M., Lalikos J.F., FitzGerald T.J. Association between cumulative radiation dose, adverse skin reactions, and changes in surface hemoglobin among women undergoing breast conserving therapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017. vol. 4. P. 15-23.