

УДК 616-006-085:615.849

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ РЕНТГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Попова Н.Р., Сорокина С.С., Карманова Е.Е.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, e-mail: nellipopovaran@gmail.com, sorokinasvetlana.iteb@gmail.com, silisti@bk.ru

В данном обзоре рассматривается один из современных подходов к повышению эффективности лучевой терапии онкологических заболеваний с применением фотодинамической терапии (ФДТ). В частности, более детально рассматривается относительно новое направление в ФДТ – рентген-индуцированная фотодинамическая терапия опухолей (Х-ФДТ). Применение Х-ФДТ позволяет устранить основные ограничения стандартной ФДТ с использованием света, связанные с ограниченной проникающей способностью последнего, а также повысить эффективность терапии относительно устойчивых метастазирующих опухолей. В настоящем обзоре раскрываются основные принципы этого метода и технологические решения с помощью успешного внедрения нанотехнологий. Особое внимание уделено наноматериалам на основе редкоземельных металлов, поскольку элементы именно этой химической группы обладают свойствами, необходимыми для их использования в Х-ФДТ. В данном обзоре также рассмотрены современные наноконъюгаты на основе наночастиц редкоземельных металлов с фотосенсибилизаторами, применяемыми при Х-ФДТ, принцип их работы, а также экспериментальные данные по их биологическому действию. Особое внимание уделяется сцинтилляционным наночастицам фторида церия, представляющего большой интерес для Х-ФДТ благодаря сочетанию уникальных физико-химических свойств, а также его биодоступности. Кроме того, данный материал является наименее изученным в сфере применения в биомедицинских целях.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фторид церия, фотосенсибилизатор, сцинтилляционные наночастицы, лучевая терапия.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00564, <https://rscf.ru/project/23-23-00564/>.

THE POSSIBILITY OF USING NANOPARTICLES OF RARE EARTH METALS IN X-RAY-INDUCED PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMORS

Popova N.R., Sorokina S.S., Karmanova E.E.

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail: nellipopovaran@gmail.com, sorokinasvetlana.iteb@gmail.com, silisti@bk.ru

This review discusses one of the modern approaches to enhancing the effectiveness of radiation therapy for oncological diseases using photodynamic therapy (PDT). Specifically, a relatively new direction in PDT is examined in more detail – X-ray-induced photodynamic therapy of tumors (X-PDT). The use of X-PDT helps overcome the main limitations of standard PDT using light, namely its limited penetration capacity, and improves therapy efficacy for resistant metastatic tumors. This review covers the key principles of this method and the technological solutions achieved through successful implementation of nanotechnology. Special attention is given to nanomaterials based on rare earth metals, as elements from this chemical group have the necessary properties for their use in X-PDT. The review also discusses modern nanocomposites based on rare earth metal nanoparticles with photosensitizers, used in X-PDT, their working principles, and experimental data on their biological effects. Special emphasis is placed on cerium fluoride scintillation nanoparticles, as this nanomaterial is of great interest for X-PDT due to its combination of unique physicochemical properties and biocompatibility. Additionally, this material is the least studied for its application in biomedical purposes.

Keywords: photodynamic therapy, cerium fluoride, photosensitizer, scintillation nanoparticles, radiation therapy.

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-23-00564, <https://rscf.ru/project/23-23-00564/>.

На сегодняшний день разработано множество подходов к лечению онкологических заболеваний, среди них – фотодинамическая терапия (ФДТ), которая появилась в качестве альтернативного метода лечения, считаясь минимально инвазивным методом по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией. Метод основан на избирательном накоплении в опухолевой ткани фотосенсибилизатора (ФС), способного генерировать активные формы кислорода (АФК) под действием видимого или ближнего инфракрасного света определенной длины волны, вызывая гибель опухолевых клеток [1]. Было показано, что используемый в ФДТ свет возбуждения имеет ограниченную способность проникать в ткань (1–15 мм), в связи с чем дальнейшее развитие этого метода возможно только в случае преодоления данного ограничения [2]. Чтобы решить эту проблему, было предложено использовать рентгеновское излучение для передачи энергии ФС в случаях с более глубоко залегающими опухолями [3], а также множественными метастазами, недоступными для ФДТ. Показано, что энергию рентгеновских лучей можно регулировать от 50 кэВ до 6 МэВ, при этом проникновение рентгеновских лучей происходит на глубину от 1 до 40 см [4]. Такой подход получил название «рентген-индуцированная фототерапия опухолей» (Х-ФДТ) [5–7].

Цель исследования – оценить перспективу применения наночастиц редкоземельных металлов, в частности фторида церия, как основы для комбинированного фотосенсибилизатора, используемого при современном методе терапии опухолей – рентген-индуцированной фотодинамической терапии.

В течение последних нескольких лет Х-ФДТ рассматривается в качестве уникального радиосенсибилизирующего метода при лечении радиорезистентных опухолей [7]. Также Х-ФДТ терапию с использованием низкоинтенсивного рентгеновского излучения называют «фотодинамическая терапия самосветом» – Self Light PDT (SLPDT) [8, 9]. Ожидается, что ХРДТ преодолит ограничения традиционной ФДТ по глубине проникновения «активатора» и обеспечит высокоточное лечение глубоких опухолевых клеток с минимальным повреждением здоровых тканей. Предполагается, что некоторые устойчивые к ФДТ опухолевые клетки более чувствительны к ионизирующему излучению, а некоторые радиационно-резистентные опухолевые клетки чувствительны к ФДТ [4]. ФДТ и лучевая терапия служат разным целям: синглетный кислород воздействует на клеточные мембраны, а ионизирующее излучение – на ядерную ДНК [10]. Синергизм между ними в уничтожении клеток может улучшить контроль над опухолью. Это требует одновременного применения фотооблучения и рентгеновского облучения, чего трудно добиться в клинике. Синергизм объясняет лучшую эффективность Х-ФДТ в отношении уничтожения клеток, чем лучевая терапия, даже в отношении клеток, устойчивых к лучевой терапии. В частности, было обнаружено, что Х-ФДТ может эффективно убивать клетки H1299, которые являются

радиорезистентными клетками немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Например, при дозе 5 Гр + MC540-SAO:Eu@mSiO₂ (50 мкг/мл) X-PDT удалось снизить долю выживаемости клеток до 17,5% по сравнению с 42,5% для одной лучевой терапии. Повышенная эффективность наблюдалась не только *in vitro*, но и *in vivo* на модели подкожной опухоли или при имплантации клеток H1299 в легкое. Результаты показывают, что толщина ткани все еще может влиять на эффективность X-ФДТ, однако это влияние намного меньше, чем при ФДТ, которая теряет свою эффективность при залегании целевой ткани более 1 см [11]. С целью проверки синергизма были оценены эффекты индоцианина зеленого (ICG) в качестве сенситизатора после комбинированного лечения рентгеновским излучением и ФДТ на клетках рака молочной железы человека MCF-7. Результаты показали, что комбинация низких доз (50 мкМ ICG, 60 Дж/см² света и 4 Гр рентгеновского излучения) приводит к гибели раковых клеток и снижает процент жизнеспособных раковых клеток до 3,42% [9]. Аналогичные результаты были получены с использованием митоксантрона в качестве сенситизатора после комбинированной обработки клеток MCF-7 рентгеновским излучением и ФДТ. Оказалось, что комбинированный метод оказывает сильное цитотоксическое действие и дозозависимый ответ на клетки рака молочной железы MCF-7. Кроме того, сочетание ФДТ при 10 Дж/см² и рентгеновского излучения 4 Гр значительно снизило процент жизнеспособных раковых клеток [12].

На данный момент X-ФДТ потенциально реализуема только с помощью нанотехнологий. Для этого необходимо, чтобы синтезированные наночастицы были определенного размера (до 150 нм в среднем), имели возможность дополнительной модификации их поверхности нацеливающими лигандами, которые можно будет систематически вводить для селективной X-PDT. Лечение X-PDT сводит к минимуму потенциальные побочные эффекты местной лучевой терапии из-за применения низких доз облучения, таких как 1 Гр, в то время как типичная доза для солидной эпителиальной опухоли варьируется от 60 до 80 Гр [13]. Недавние достижения в области X-PDT продемонстрировали тенденцию к минимизации доз рентгеновского излучения до довольно низких значений [14]. Большинство ФС можно возбуждать только УФ-видимым светом для лечения рака кожи, легких или пищевода. Как уже отмечалось, существует возможность использовать рентгеновские лучи для активации фотосенсибилизаторов (ФС), однако в ряде исследований было обнаружено, что эффективность фотостимуляторов для усиления радиации очень низка. В некоторых случаях фотосенсибилизаторы даже снижают эффективность сопутствующей лучевой терапии [8]. Одна из возможных причин заключается в том, что ФС, такие как порфирин, имеют очень низкую тормозную способность и не могут эффективно поглощать рентгеновские лучи для активации [15]. Поскольку не все фотосенсибилизаторы оказались

подходящими для используемых в настоящее время сцинтилляционных наночастиц, необходимо найти наиболее эффективную биосовместимую комбинацию этих двух агентов [13].

В качестве агентов ХРДТ предлагаются такие наноматериалы, как металлоорганические каркасы, обладающие свойствами фотосенсибилизаторов, и сцинтилляционные наночастицы. Часто фотосенсибилизатор для Х-ФДТ включает в себя комбинацию традиционных ФС и сцинтилляционных наночастиц, т.е. соединений, способных люминесцировать под действием рентгеновского излучения (СНЧ) [10, 16]. СНЧ активируются рентгеновскими лучами и передают энергию либо в виде видимого света, либо в форме флуоресцентного резонансного переноса энергии на ФС, что зависит от расстояния между СНЧ и ФС. Впервые использование сцинтилляционных наночастиц для стимуляции фотосенсибилизаторов было предложено Ченом и Чжаном в 2006 г. [3].

Для того чтобы лечение Х-ФДТ было эффективным, используемый ФС должен соответствовать ряду важных требований. Во-первых, спектр излучения сцинтилляционных наночастиц должен совпадать со спектром поглощения ФС. Это гарантирует эффективную активацию ФС и генерацию АФК, в частности синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$). Во-вторых, ФС должны легко и стабильно прикрепляться к СНЧ или связываться с ними. В-третьих, СНЧ должны обладать высокой эффективностью сцинтилляционной люминесценции при возбуждении рентгеновским излучением, чтобы было достаточно энергии для активации ФС. Наконец, СНЧ и ФС должны быть нетоксичными [3, 17]. Кроме того, СНЧ обычно содержат высокий ядерный заряд (high-Z) элемент с радиосенсибилизирующими свойствами и могут обеспечить возможность их визуализации для томографии (КТ) [18]. В обзорах [13, 16, 19] были рассмотрены различные виды сцинтиллирующих наночастиц, фотосенсибилизаторов и их комбинации. Согласно этим работам, Х-РДТ можно разделить на: Х-РДТ на основе металлов; Х-РДТ на основе редкоземельных элементов; Х-РДТ на основе квантовых точек; Х-РДТ на основе кремния.

Наноматериалы на основе редкоземельных металлов представляют интерес для применения их в Х-ФДТ благодаря их характерному атомному строению [20] и относительно низкой цитотоксичности элементов в их различных химических формах. Спектральные особенности этой группы элементов включают флуоресценцию, индуцированную рентгеновскими лучами. Эти свойства являются ключевыми для ХРДТ.

Существует ряд работ по синтезу и исследованию таких элементов, как лантан (La), гадолиний (Gd), тербий (Tb), европий (Eu), иттрий (Y) и церий (Ce). Структура рентген-сенсибилизаторов на основе редкоземельных элементов, используемых в Х-ФДТ, представляет собой: $\text{LaF}_3:\text{Ce}^{3+}\text{Tb}^{3+}$ [21], $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$ [16], $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+} @\text{SiO}_2@\text{RB}$ [19], $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$

@RB [22], CeF₃ -Verteoporphin [10], LiYF₄:Ce³⁺ @SiO₂@ZnO-ПЭГ [23], SrAl₂O₄:Eu²⁺ @SiO₂@MC540 [17] и Tb₂O₃@SiO₂@Порфирина [24], TbCl₃ [25] и др. [3, 5, 7, 26].

Фотосенсибилизаторы на основе нанокристаллического церия представляют большой интерес для их использования в X-ФДТ. Наночастицы оксида церия, помимо своих уникальных физико-химических свойств и биодоступности, также обладает сильными поглощением в УФ-области [27]. Так был синтезирован многофункциональный наносцинтиллятор-радиосенсибилизатор SCNPs@DMSN@CeOx-PEG (SSCP) с КТ-визуализацией для высокочувствительной X-ФДТ раковых клеток. Примечательно, что размер квантов CeOx можно регулировать и оптимизировать, чтобы сделать выбросы спектра ядра LiLuF₄, легированного церием, полностью соответствующими спектру поглощения внешнего CeOx. Кроме того, оболочка CeOx сохраняет постоянную фотодинамическую эффективность под непрямым рентгеновским облучением, которое удерживает высокую генерацию синглетного кислорода и гидроксильного радикала. Присущая SSCP способность КТ-визуализации также способствует планированию и проведению лечения [18]. В работе [28] было продемонстрировано, что наночастицы LaF₃:Ce³⁺ с эмиссией при 520 нм, конъюгированные с протопорфирином IX, индуцируют окислительный стресс, повреждение митохондрий и фрагментацию ДНК в клетках рака предстательной железы человека под действием рентгеновского облучения.

Фторид церия является одним из лучших и перспективных для использования в промышленности и биомедицине сцинтилляторов [10, 29–31]. Такие соединения способны излучать свет при поглощении ими ионизирующего излучения разных видов, включая рентгеновское. В случае синтеза комбинированного ФС в наноразмерном состоянии ионы церия в наночастице CeF₃ способны передавать энергию возбуждения не только ионам, легированным в его кристаллическую решетку, например иону тербия, находящимся в кристаллической решетке, но и молекулам фотосенсибилизатора на поверхности наночастицы [31, 32]. Клемент и другие [10] конъюгировали наночастицы фторида церия с Verteoporphin, оценивая генерацию ¹O₂ и летальность клеток карциномы поджелудочной железы (Panc1) при низких и высоких энергиях. Римолди с соавторами синтезировали и охарактеризовали композитную наноструктуру на основе сочетания CeF₃ и оксида цинка (ZnO) для применения в фотодинамической терапии с самосветом [29]. Авторы смоделировали этот эффект путем непосредственного возбуждения флуоресценции CeF₃ УФ-излучением. CeF₃ является эффективным сцинтиллятором, поскольку при облучении рентгеновскими лучами он излучает УФ-свет за счет флуоресценции на длине волны 325 нм. ZnO фотоактивируется в каскаде с образованием активных форм кислорода. Этот эффект был продемонстрирован в физической смеси различных наночастиц CeF₃ и ZnO. Оксидная поверхность обеспечивает платформу для

рациональной функционализации, например путем нацеливания молекул на конкретные опухоли. Показано, что наноструктура стабильна в водной среде с превосходной оптической связью между двумя компонентами, высокой степенью поглощения и хорошей жизнеспособностью клеток с очень низкой внутренней цитотоксичностью в темноте [29]. Предлагаемый нанокompозит может позволить снизить дозы лучевой терапии, поскольку он усиливает действие рентгеновских лучей, генерируя цитотоксические активные формы кислорода в виде синглетного кислорода. CeF_3 поглощает рентгеновское излучение с энергией 6 МэВ и активирует фотосенсибилизатор ZnO [11]. Эффективность была оценена на клетках аденокарциномы человека (A549), и было показано, что $\text{CeF}_3\text{-ZnO}$ блокирует клеточный цикл раковых клеток перед митозом в темноте. При низкоинтенсивном рентгеновском облучении (2 Гр) генерируются активные формы кислорода (синглетный кислород), что дополнительно блокирует клеточный цикл и снижает жизнеспособность на 18% по отношению к суммарному действию рентгеновского излучения и темновой активности нанокompозита. Данный нанокompозит также успешно протестирован на клетках аденокарциномы человека A549 [29]. В статье [10] авторы показали способность конъюгатов – наночастиц CeF_3 с коммерческим фотосенсибилизатором вертепорфином – генерировать синглетный кислород в результате УФ и рентгеновского облучения. М.Ю. Лосицкий с соавторами [32] показали, что ионы церия в наночастице CeF_3 способны передавать энергию возбуждения не только иону тербия, находящемуся рядом в кристаллической решетке, но и молекулам органического фотосенсибилизатора, находящимся возле поверхности наночастицы. Авторы установили, что спектры возбуждения фторида церия, как с тербием, так и без него, совпадают с максимумом при длине волны 277 нм. Квант УФ-света возбуждает ион церия, который излучает сам или передает свою энергию тербию. Это явление может быть использовано при фотодинамической терапии опухолей. Если опухоль находится глубоко и стандартный луч лазера не достает до фотосенсибилизатора, но конъюгат $\text{CeF}_3\text{:Tb}^{3+}$ сенсбилизатор можно возбудить рентгеновскими лучами. При этом происходит перенос энергии, и фотосенсибилизатор (например, хлорин еб) «атакует» опухоль синглетным кислородом [31, 32]. Совместная группа ученых из Польши и Германии методом соосаждения синтезировала нанокристаллы фторида тербия, покрытые оболочкой, состоящей из фторида церия. Поверхность этих нанокристаллов ядро/оболочка была дополнительно модифицирована кремнеземом. Исследование свойств сформированных таким образом нанокристаллов $\text{TbF}_3\text{@CeF}_3$ и $\text{TbF}_3\text{@CeF}_3\text{@SiO}_2$ методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения в сочетании с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией показало сложную структуру образующихся нанокристаллов. В дополнение к фотофизическим анализам были проведены исследования цитотоксичности на клетках HskMEC (микроваскулярные эндотелиальные

клетки кожи человека) и раковых клетках меланомы мышей (B16F0). Цитотоксичность наноматериалов была нейтральной для исследованных клеток с отсутствием токсического или антипролиферативного действия в культурах клеток, как в отношении нормальных, так и в отношении раковых клеток [11]. Были синтезированы наночастицы $\text{CeF}_3:\text{Tb}@\text{LaF}_3$ и $\text{CeF}_3:\text{Tb}@\text{LaF}_3@\text{SiO}_2$, охарактеризованные методами рентгеновской дифракции, просвечивающей электронной микроскопии, а также УФ/видимой и фотолюминесцентной спектрофотометрии. Рентгенограммы показали разрешенные плоскости отражения с большой шириной, что подтверждает нанокристаллическую природу наночастиц размером 18 нм, а инфракрасные спектры с преобразованием Фурье выявили однородный гладкий слой кремнезема, инкапсулирующий люминесцентное затравочное ядро, и подтвердили поликристаллическую природу наночастиц [33]. Результаты фотолюминесцентной спектрофотометрии подтвердили легирование ионами тербия в кристаллической решетке CeF_3 , а результаты цитотоксического анализа МТТ показали, что синтезированные наночастицы обладают минимальной токсичностью по сравнению с контрольным препаратом (дазатиниб) на клеточных линиях HT-29 и HepG2 [7, 26]. Американские и канадские ученые исследовали фотолюминесценцию наночастиц CeF_3 и LaF_3 , легированного церием [34]. Наночастицы $\text{Ce}_x\text{La}_{1-x}\text{F}_3$ были предложены для использования в системах «наносцинтиллятор – фотосенсибилизатор», где возбуждение наночастиц ионизирующим излучением могло бы привести к передаче энергии молекулам фотосенсибилизатора, эффективно сочетая эффекты лучевой терапии и фотодинамической терапии. В исследовании сообщается о новых методах синтеза диспергируемых в воде наночастиц ядра/оболочки $\text{Ce}_{0.1}\text{La}_{0.9}\text{F}_3/\text{LaF}_3$ и $\text{CeF}_3/\text{LaF}_3$, а также об исследовании передачи энергии ФС. Обнаружено, что передача энергии происходит преимущественно каскадно, при этом возбуждение «обычного» сайта Ce^{3+} при 252 нм передается молекулам ФС на поверхности наночастиц через промежуточные «возмущенные» сайты Ce^{3+} .

Важно отметить, что фторид церия является менее токсичным по сравнению с наночастицами халькогенидов кадмия или свинца, используемых в биомедицинских целях [30, 35]. Кроме того, было показано, что наночастицы CeF_3 улучшают регенерацию головки плоского червя планарии после ионизирующего облучения за счет усиления роста бластымы, увеличения количества митозов, выживаемости необластов и модуляции экспрессии генов, ответственных за их пролиферацию и дифференцировку. Действие наночастиц CeF_3 опосредовано сверхэкспрессией «генов, индуцированных ранами», а также генов, регулирующих необласты и стволовые клетки [35]. Наночастицы фторида церия, как и наночастицы фторида церия, легированные тербием, не проявляли цитотоксичности и генотоксичности в отношении стволовых клеток пульпы зуба даже в высоких концентрациях

(10^{-4} M). В миллимолярных концентрациях (от 10^{-5} до 10^{-6} M) наночастицы значительно повышали экспрессию генов, ответственных за клеточный цикл, дифференцировку и пролиферацию [36].

Несмотря на то что исследования токсичности полученных наноматериалов вызывают первоочередной интерес, часто в работах по разработке и получению новых наноматериалов для ФДТ данные об их биосовместимости и цитотоксичности *in vivo* не представлены или исследования не проведены. При этом токсичность церия достаточно хорошо изучена. Так, было показано, что полулетальная доза хлорида и нитрата церия при введении их внутривентриально мышам составила 353 и 470 мг/кг соответственно [37]. В относительно недавнем 90-дневном исследовании на крысах, проведенном Байем и его коллегами [11], показано, что уровень безвредного воздействия нитрата церия составляет 75 мг/кг массы тела в сутки. В исследовании [38] показано, что церий в форме оксида демонстрирует мощные антиоксидантные свойства, что крайне важно для Х-ФДТ, при дозировке ниже порогового значения. При концентрации в воздухе до 641 мг/м³ оксид церия вызывал проокислительный сдвиг и последующую антиоксидантную реакцию в легких у крыс, подвергшихся его воздействию в течение 1–14 дней [39], т.е., помимо всего прочего, оксид церия обладает еще и выраженными сигнальными эффектами. Известны данные и о периоде полураспада церийсодержащих наночастиц после экспозиции крыс в воздушной смеси с оксидом церия. Было показано, что период полураспада наночастиц оксида церия в легких крысы составлял около 40 дней [40].

Таким образом, рассмотренные в данном обзоре наночастицы редкоземельных металлов, в частности фторида церия, являются перспективной основой для создания отечественного комбинированного фотосенсибилизатора для Х-ФДТ с целью повышения эффективности лечения онкологических заболеваний.

Список литературы

1. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.-H., Childs C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2004. Vol. 1. No. 1. P. 27-42. DOI: 10.1016/S1572-1000(04)00007-9.
2. Camara A.R., Gouvêa P.M.P., Dias A.C.M.S., Braga A.M.B., Dutra R.F., De Araujo R.E., Carvalho I.C.S. Dengue immunoassay with an LSPR fiber optic sensor // Optics Express. 2013. Vol. 21. No. 22. P. 27023. DOI: 10.1364/OE.21.027023.

3. Chen J., Patil S., Seal S., McGinnis J.F. Rare earth nanoparticles prevent retinal degeneration induced by intracellular peroxides // *Nature Nanotechnology*. 2006. Vol. 1. № 2. P. 142-150. DOI: 10.1038/nnano.2006.91.
4. Sivasubramanian M., Chuang Y., Lo L.-W. Evolution of Nanoparticle-Mediated Photodynamic Therapy: From Superficial to Deep-Seated Cancers // *Molecules*. Evolution of Nanoparticle-Mediated Photodynamic Therapy. 2019. Vol. 24. No. 3. P. 520. DOI: 10.3390/molecules24030520.
5. Cline B., Delahunty I., Xie J. Nanoparticles to mediate X-ray-induced photodynamic therapy and Cherenkov radiation photodynamic therapy // *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2019. Vol. 11. No. 2. P. e1541. DOI: 10.1002/wnan.1541.
6. Fan W., Huang P., Chen X. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy // *Chemical Society Reviews*. 2016. Vol. 45. No. 23. P. 6488-6519. DOI: 10.1039/C6CS00616G.
7. Wang G.D., Nguyen H.T., Chen H., Cox P.B., Wang L., Nagata K., Hao Z., Wang A., Li Z., Xie J. X-Ray Induced Photodynamic Therapy: A Combination of Radiotherapy and Photodynamic Therapy // *Theranostics*. X-Ray Induced Photodynamic Therapy. 2016. Vol. 6. No. 13. P. 2295-2305. DOI: 10.7150/thno.16141.
8. Master A., Livingston M., Sen Gupta A. Photodynamic nanomedicine in the treatment of solid tumors: perspectives and challenges // *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*. Photodynamic nanomedicine in the treatment of solid tumors. 2013. Vol. 168. No. 1. P. 88-102. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.02.020.
9. Hu T., Wang Z., Shen W., Liang R., Yan D., Wei M. Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy // *Theranostics*. 2021. Vol. 11. No. 7. P. 3278-3300. DOI: 10.7150/thno.54227.
10. Clement S., Deng W., Camilleri E., Wilson B.C., Goldys E.M. X-ray induced singlet oxygen generation by nanoparticle-photosensitizer conjugates for photodynamic therapy: determination of singlet oxygen quantum yield // *Scientific Reports*. X-ray induced singlet oxygen generation by nanoparticle-photosensitizer conjugates for photodynamic therapy. 2016. Vol. 6. No. 1. P. 19954. DOI: 10.1038/srep19954.
11. Belanova A., Chmykhalo V., Beseda D., Belousova M., Butova V., Soldatov A., Makarenko Y., Zolotukhin P. A mini-review of X-ray photodynamic therapy (XPDT) nanoagent constituents' safety and relevant design considerations // *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2020. Vol. 19. No. 9. P. 1134-1144. DOI: 10.1039/c9pp00456d.
12. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020. Vol. 17. No. 11. P. 657-674. DOI: 10.1038/s41571-020-0410-2.

13. Gadzhimagomedova Z., Zolotukhin P., Kit O., Kirsanova D., Soldatov A. Nanocomposites for X-Ray Photodynamic Therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. No. 11. P. 4004. DOI: 10.3390/ijms21114004.
14. He Z., Zhou H., Zhang Y., Du X., Liu S., Ji J., Yang X., Zhai G. Oxygen-boosted biomimetic nanoplatform for synergetic phototherapy/ferroptosis activation and reversal of immune-suppressed tumor microenvironment // *Biomaterials*. 2022. Vol. 290. P. 121832. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121832.
15. Yu W., Zhen W., Zhang Q., Li Y., Luo H., He J., Liu Y. Porphyrin-Based Metal–Organic Framework Compounds as Promising Nanomedicines in Photodynamic Therapy // *ChemMedChem*. 2020. Vol. 15. No. 19. P. 1766-1775. DOI: 10.1002/cmdc.202000353.
16. Ren X.-D., Hao X.-Y., Li H.-C., Ke M.-R., Zheng B.-Y., Huang J.-D. Progress in the development of nanosensitizers for X-ray-induced photodynamic therapy // *Drug Discovery Today*. 2018. Vol. 23. No. 10. P. 1791-1800. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.05.029.
17. Chen H., Wang G.D., Chuang Y.-J., Zhen Z., Chen X., Biddinger P., Hao Z., Liu F., Shen B., Pan Z., Xie J. Nanoscintillator-Mediated X-ray Inducible Photodynamic Therapy for In Vivo Cancer Treatment // *Nano Letters*. 2015. Vol. 15. No. 4. P. 2249-2256. DOI: 10.1021/nl504044p.
18. Liu S., Fang L., Ding H., Zhang Y., Li W., Liu B., Dong S., Tian B., Feng L., Yang P. Alternative Strategy to Optimize Cerium Oxide for Enhanced X-ray-Induced Photodynamic Therapy // *ACS Nano*. 2022. Vol. 16. No. 12. P. 20805-20819. DOI: 10.1021/acsnano.2c08047.
19. Hu T., Wang Z., Shen W., Liang R., Yan D., Wei M. Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy // *Theranostics*. 2021. Vol. 11. No. 7. P. 3278-3300. DOI: 10.7150/thno.54227.
20. Bazin H., Préaudat M., Trinquet E., Mathis G. Homogeneous time resolved fluorescence resonance energy transfer using rare earth cryptates as a tool for probing molecular interactions in biology // *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2001. Vol. 57. No 11. P. 2197-2211. DOI: 10.1016/s1386-1425(01)00493-0.
21. Chen W. Nanoparticle Fluorescence Based Technology for Biological Applications // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2008. Vol. 8. No 3. P. 1019-1051. DOI: 10.1166/jnn.2008.301.
22. Tang Y., Hu J., Elmenoufy A.H., Yang X. Highly Efficient FRET System Capable of Deep Photodynamic Therapy Established on X-ray Excited Mesoporous LaF₃: Tb Scintillating Nanoparticles // *ACS Applied Materials & Interfaces*. Highly Efficient FRET System Capable of Deep Photodynamic Therapy Established on X-ray Excited Mesoporous LaF₃. 2015. Vol. 7. No 22. P. 12261-12269. DOI: 10.1021/acsami.5b03067.
23. Zhang C., Zhao K., Bu W., Ni D., Liu Y., Feng J., Shi J. Marriage of scintillator and semiconductor for synchronous radiotherapy and deep photodynamic therapy with diminished

oxygen dependence // *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*. 2015. Vol. 54. No 6. P. 1770-1774. DOI: 10.1002/anie.201408472.

24. Bulin A.-L., Vasil'ev A., Belsky A., Amans D., Ledoux G., Dujardin C. Modelling energy deposition in nanoscintillators to predict the efficiency of the X-ray-induced photodynamic effect // *Nanoscale*. 2015. Vol. 7. No 13. P. 5744-5751. DOI: 10.1039/c4nr07444k.

25. Shimada H. PULMONARY TOXICITY OF SYSTEMIC TERBIUM CHLORIDE IN MICE // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1996. Vol. 48. No 1. P. 81-92. DOI: 10.1080/009841096161483.

26. Sztandera K., Gorzkiewicz M., Klajnert-Maculewicz B. Nanocarriers in photodynamic therapy—in vitro and in vivo studies // *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2020. Vol. 12. No 3. P. e1509. DOI: 10.1002/wnan.1599.

27. Jia T., Xu J., Dong S., He F., Zhong C., Yang G., Bi H., Xu M., Hu Y., Yang D., Yang P., Lin J. Mesoporous cerium oxide-coated upconversion nanoparticles for tumor-responsive chemophotodynamic therapy and bioimaging // *Chemical Science*. 2019. Vol. 10. No 37. P. 8618-8633. DOI: 10.1039/C9SC01615E.

28. Zou X., Yao M., Ma L., Hossu M., Han X., Juzenas P., Chen W. X-ray-induced nanoparticle-based photodynamic therapy of cancer // *Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. No 15. P. 2339-2351. DOI: 10.2217/nnm.13.198.

29. Rimoldi T., Orsi D., Lagonegro P., Ghezzi B., Galli C., Rossi F., Salviati G., Cristofolini L. CeF₃-ZnO scintillating nanocomposite for self-lighted photodynamic therapy of cancer // *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*. 2016. Vol. 27. No 10. P. 159. DOI: 10.1007/s10856-016-5769-3.

30. Ermakov A., Popov A., Ermakova O., Ivanova O., Baranchikov A., Kamenskikh K., Shekunova T., Shcherbakov A., Popova N., Ivanov V. The first inorganic mitogens: Cerium oxide and cerium fluoride nanoparticles stimulate planarian regeneration via neoblastic activation // *Materials Science and Engineering: The first inorganic mitogens*. 2019. Vol. 104. P. 109924. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109924.

31. Shcherbakov A.B., Zholobak N.M., Baranchikov A.E., Ryabova A.V., Ivanov V.K. Cerium fluoride nanoparticles protect cells against oxidative stress // *Materials Science & Engineering. Materials for Biological Applications*. 2015. Vol. 50. P. 151-159. DOI: 10.1016/j.msec.2015.01.094.

32. Losytskyy M.Yu., Kuzmenko L.V., Shcherbakov O.B., Gamaleia N.F., Marynin A.I., Yashchuk V.M. Energy Transfer in Ce_{0.85}Tb_{0.15}F₃ Nanoparticles-CTAB Shell-Chlorin e6 System // *Nanoscale Research Letters*. 2017. Vol. 12. No 1. P. 294. DOI: 10.1186/s11671-017-2077-x.

33. Zhang W., Quan Z., Jia P., Lin C., Luo Y., Chen Y., Fang J., Zhou W., O'Connor C., Lin J. A Facile Synthesis and Photoluminescent Properties of Redispersible CeF₃, CeF₃:Tb³⁺, and

CeF₃:Tb³⁺/LaF₃ (Core/Shell) Nanoparticles // *Cheminform.* 2006. Vol. 37. DOI: 10.1021/cm052360x.

34. Cooper D.R., Kudinov K., Tyagi P., Hill C.K., Bradforth S.E., Nadeau J.L. Photoluminescence of cerium fluoride and cerium-doped lanthanum fluoride nanoparticles and investigation of energy transfer to photosensitizer molecules // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. Vol. 16. No 24. P. 12441-12453. DOI: 10.1039/C4CP01044B.

35. Filippova K.O., Ermakov A.M., Popov A.L., Ermakova O.N., Blagodatsky A.S., Chukavin N.N., Shcherbakov A.B., Baranchikov A.E., Ivanov V.K. Mitogen-like Cerium-Based Nanoparticles Protect *Schmidtea mediterranea* against Severe Doses of X-rays // *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. Vol. 24. No 2. P. 1241. DOI: 10.3390/ijms24021241.

36. Popov A.L., Zholobak N.M., Shcherbakov A.B., Kozlova T.O., Kolmanovich D.D., Ermakov A.M., Popova N.R., Chukavin N.N., Bazikyan E.A., Ivanov V.K. The Strong Protective Action of Ce³⁺/F⁻ Combined Treatment on Tooth Enamel and Epithelial Cells // *Nanomaterials.* 2022. Vol. 12. No 17. P. 3034. DOI: 10.3390/nano12173034.

37. Haley T.J. Pharmacology and Toxicology of the Rare Earth Elements // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1965. Vol. 54. No 5. P. 663-670. DOI: 10.1002/jps.2600540502.

38. Xia T., Kovochich M., Liong M., Mädler L., Gilbert B., Shi H., Yeh J.I., Zink J.I., Nel A.E. Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties // *ACS nano.* 2008. Vol. 2. No 10. P. 2121-2134. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1027.

39. Srinivas A., Rao P.J., Selvam G., Murthy P.B., Reddy P.N. Acute inhalation toxicity of cerium oxide nanoparticles in rats // *Toxicology Letters.* 2011. Vol. 205. No 2. P. 105-115. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1027.

40. Keller J., Wohlleben W., Ma-Hock L., Strauss V., Gröters S., Küttler K., Wiench K., Herden C., Oberdörster G., van Ravenzwaay B., Landsiedel R. Time course of lung retention and toxicity of inhaled particles: short-term exposure to nano-Ceria // *Archives of Toxicology. Time course of lung retention and toxicity of inhaled particles.* 2014. Vol. 88. No 11. P. 2033-2059. DOI: 10.1007/s00204-014-1349-9.