

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ФОТОНАМИ ^{137}Cs И ^{60}Co

© 2019 г. А.В. Белоусов* **, В.Н. Морозов* ***, Г.А. Крусанов* ****,
М.А. Колыванова*, А.А. Штиль*****

*Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ,
123182, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

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

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

****Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/2

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

*****Институт биологии гена РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 34/5

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

Поступила в редакцию 16.08.18 г.

После доработки 15.11.18 г.

Принята к публикации 19.11.18 г.

Для изучения радиомодифицирующего действия наночастиц золота *in vivo* распространена модификация их поверхности полиэтиленгликолем, которая может приводить к изменению спектральных характеристик вторичного излучения, испускаемого наночастицами золота под действием фотонов. Методом Монте-Карло установлено, что при облучении наночастиц золота диаметром 17 нм фотонами ^{137}Cs ($E_{\text{cp}} = 0,662$ МэВ) и ^{60}Co ($E_{\text{cp}} = 1,25$ МэВ) в полиэтиленгликолевой оболочке толщиной 8,5 нм поглощено 53,9% (^{137}Cs) и 51,3% (^{60}Co) электронов ионизации (Оже, Костера–Кронига, флуоресценции), 7,1% (^{137}Cs) и 0,9% (^{60}Co) фотоэлектронов; дополнительно сгенерировано 32,6% (^{137}Cs) и 27,4% (^{60}Co) электронов Комптона, 0,4% (^{137}Cs) и 9,7% (^{60}Co) вторичных фотонов. Модификация поверхности наночастиц золота привела к экранированию области высокой дозы: отношения поглощенных доз фотонов ^{137}Cs и ^{60}Co для немодифицированной и модифицированной наночастиц золота отличались в 1,3–9 раз. Поскольку от свойств вторичного излучения зависит эффективность радиосенсибилизации, полученные результаты свидетельствуют о необходимости оптимизации параметров оболочки наночастиц золота под заданные характеристики источников излучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, наночастицы золота, компьютерное моделирование, метод Монте-Карло, Geant4.

DOI: 10.1134/S0006302919010046

Материалы с высоким (относительно мягких тканей) атомным номером (Z) способны усиливать биологическое действие электромагнитного ионизирующего излучения [1–3]. Недавние исследования продемонстрировали перспективность использования в качестве противоопухолевых радиосенсибилизаторов наноча-

стиц с высокими значениями Z [4–7], в особенности наночастиц золота (НЧЗ) ($Z_{\text{Au}} = 79$) [8–10]. В лучевой тераностике НЧЗ привлекательны благодаря сочетанию многофункциональности [11], высокого коэффициента ослабления фотонного излучения по сравнению с мягкими тканями [12], биосовместимости [13,14] и способности преодолевать биологические барьеры [15].

Контрастирование облучаемой области с помощью НЧЗ позволяет увеличивать локаль-

Сокращения: НЧЗ – наночастицы золота, ПЭГ – полиэтиленгликоль.

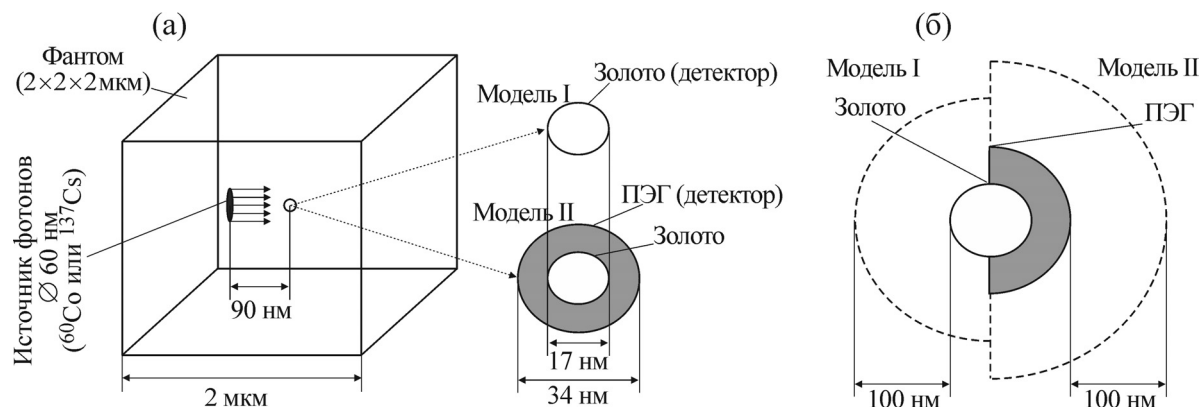


Рис. 1. (а) – Схематичное изображение используемой модели (масштаб не соблюден): НЧЗ помещена в воздушный фантом $2 \times 2 \times 2$ см: модель I – НЧЗ ($\varnothing 17$ нм) без оболочки; модель II – НЧЗ, покрытая оболочкой ПЭГ толщиной 8,5 нм. (б) – Схема расчета пространственного распределения дозы в моделях I и II (масштаб не соблюден).

ную поглощенную дозу излучения и, как следствие, усиливать радиационно-индуцированные повреждения [16,17]. Величина радиосенсибилизирующего действия НЧЗ зависит от эффективности конверсии поглощенной энергии фотонов в энергию вторичного излучения. Свойства вторичного излучения, в особенности низкоэнергетичных электронов, играющих важную роль в формировании дозового распределения [18], зависят от параметров НЧЗ [19,20], в частности от свойств поверхности (химический состав, плотность, геометрия оболочки и др.) [21–23].

Для модификации поверхности НЧЗ широко используется полиэтиленгликоль (ПЭГ) [24, 25]. Полимерная оболочка помогает стабилизировать НЧЗ и избежать агрегации в физиологических условиях [26], предотвращает связывание на поверхности НЧЗ белков-опсоинов, затрудняя их поглощение макрофагами, увеличивает время циркуляции в кровотоке [27, 28], а также способствует эндоцитозу [29].

Модификация поверхности имеет ключевое значение при использовании НЧЗ *in vivo*; в то же время оболочка оказывает значительное влияние на физической [21–23] и химической [30] стадиях взаимодействия излучения с веществом, что в итоге может уменьшить радиомодифицирующий эффект НЧЗ [31,32]. Ранее нами были исследованы изменения в спектральном составе вторичного излучения, вызванные модификацией поверхности НЧЗ ($\varnothing 17$ нм) оболочкой ПЭГ (толщина 8,5 нм) при облучении фотонами с энергией 1,17 и 1,33 МэВ (^{60}Co) [22]. В настоящей работе та же геометрическая модель использована для исследования методом Монте-Карло влияния оболочки ПЭГ на дозовое распределение вокруг НЧЗ и генерацию вторичного излучения для источников гамма-квантов ^{137}Cs ($E_{\text{cp}} = 0,667$ МэВ) и ^{60}Co ($E_{\text{cp}} = 1,25$ МэВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Компьютерное моделирование выполнено с помощью программного кода Geant4 [33,34], используемого для решения широкого спектра задач в области физики высоких энергий, ядерной и ускорительной физике, а также в биомедицинских исследованиях [35]. Geant4 представляет собой инструментарий для моделирования прохождения излучения через вещество с широкими возможностями изменения геометрии и элементного состава материалов, параметров источника, накопления и обработки данных. Была использована разработанная ранее геометрическую модель [22,23] частицы диаметром 17 нм, расположенной в воздушном фантоме размером $2 \times 2 \times 2$ см (рис. 1а). Источник гамма-излучения круглого сечения диаметром 60 нм размещался на расстоянии 90 нм от центра НЧЗ. Расчеты проводили для источника с двумя спектральными линиями 1,17 и 1,33 МэВ (соответствует ^{60}Co) и источника 0,662 МэВ (соответствует ^{137}Cs). Набор физических процессов (PhysicsList) основан на модели Penelope. Рассмотрены две модели (рис. 1а): I – оболочка НЧЗ отсутствует; II – НЧЗ покрыта оболочкой из ПЭГ ($\text{C}_{2n}\text{H}_{4n+2}\text{O}_{n+1}$) толщиной 8,5 нм. При моделировании использованы следующие приближения: оболочка однородна, ее элементный состав – 38,71% С ($Z_{\text{C}} = 6$), 9,68% Н ($Z_{\text{H}} = 1$), 51,61% О ($Z_{\text{O}} = 8$). Фиксировали число вторичных частиц, образовавшихся под действием фотонов и покидающих модель. В модели I детектором служила поверхность НЧЗ, в модели II – поверхность оболочки ПЭГ. Для каждой вторичной частицы, пересекающей поверхность детектора, получали значения следующих параметров: тип частицы, энергия частицы, а также процесс взаимодействия первичных фотонов с веществ-

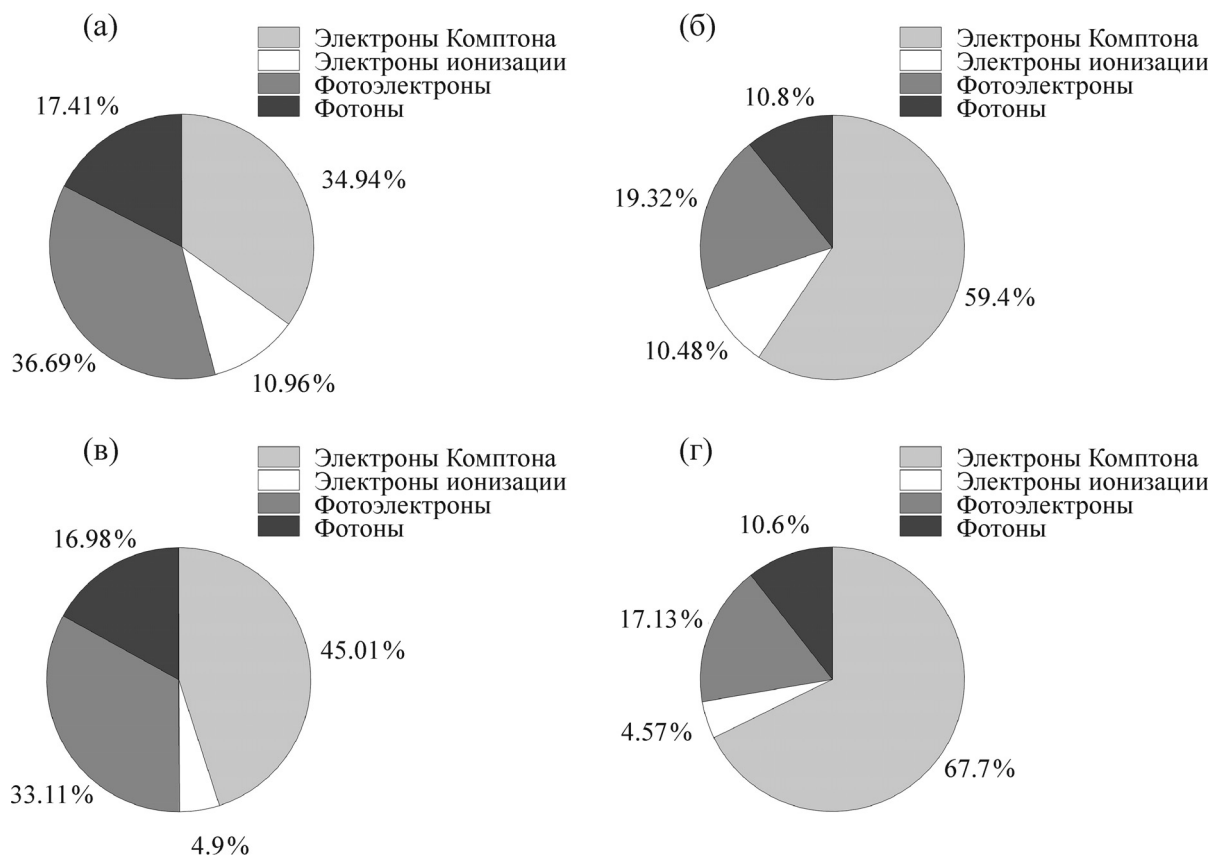


Рис. 2. Доли вторичных частиц в спектрах излучения модели I (а, б) и модели II (в, г) при облучении фотонами ¹³⁷Cs (а, в) и ⁶⁰Co (б, г). Светло-серый цвет – электроны Комптона, белый цвет – электроны ионизации, темно-серый цвет – фотоэлектроны, черный цвет – вторичные фотоны.

вом, приведший к ее образованию. Расчет дозовых распределений проводили в водном фантоме. Накопление поглощенной энергии проводилось в шаровых слоях толщиной 1 нм, центр которых совпадал с центром НЧЗ (рис. 16).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вторичное излучение, испускаемое НЧЗ при взаимодействии с фотонами ¹³⁷Cs и ⁶⁰Co, состоит из электронов ионизации (электроны Оже, Костера–Кронига, флуоресценции), фотоэлектронов, комптоновских электронов и вторичных фотонов. Доли частиц каждого вида от полного количества вторичных частиц в спектре излучения НЧЗ для моделей I и II представлены на рис. 2. Модификация поверхности НЧЗ оболочкой ПЭГ привела к уменьшению фракции низкоэнергетичных электронов ионизации на 55,29% (¹³⁷Cs) и 56,39% (⁶⁰Co); фотоэлектронов – на 9,76% (¹³⁷Cs) и 11,34% (⁶⁰Co); вторичных фотонов – на 2,47% (¹³⁷Cs) и 1,85% (⁶⁰Co). Доля же комптоновских электронов увеличилась на 28,82% (¹³⁷Cs) и 13,97% (⁶⁰Co), что привело к увеличению общего числа

вторичных частиц, покидающих систему «НЧЗ + ПЭГ», на 2,91% (¹³⁷Cs) и 11,79% (⁶⁰Co). Отношения долей вторичных частиц до и после ПЭГилирования НЧЗ для ¹³⁷Cs и ⁶⁰Co составили: ~1,9 против ~1,93 (фотоэлектроны); ~1,05 против ~1,07 (электроны ионизации); ~1,61 против ~1,60 (вторичные фотоны); ~0,59 против ~0,66 (комптоновские электроны).

Модификация поверхности наночастицы также привела к изменению энергии вторичного излучения. В табл. 1 представлены величины средней энергии вторичных частиц, испускаемых НЧЗ в моделях I и II под действием фотонов ¹³⁷Cs и ⁶⁰Co. Наибольшее изменение средней энергии 36,31% (¹³⁷Cs) и 31,03% (⁶⁰Co) наблюдалось для низкоэнергетичной компоненты спектра вторичного излучения. Значение средней энергии электронов ионизации и вторичных фотонов для ¹³⁷Cs до и после модификации поверхности превосходило соответствующие значения для случая ⁶⁰Co в ~1,16 раза, ~1,21 раза (электроны ионизации) и в ~1,09 раза (вторичные фотоны). Изменения средней энергии вторичных фотонов в результате модификации НЧЗ в пределах погрешности не наблюдалось. Прирост средней энергии ком-

Таблица 1. Средняя энергия вторичных частиц, покидающих модели I (НЧЗ) и II (НЧЗПЭГ)

Источник	Вид частиц	Модель I, МэВ	Модель II, МэВ
^{137}Cs	Комптоновские электроны	$(17,76 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	$(19,99 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$
	Электроны ионизации	$(1,68 \pm 0,03) \cdot 10^{-4}$	$(2,29 \pm 0,06) \cdot 10^{-4}$
	Фотоэлектроны	$(23,59 \pm 0,06) \cdot 10^{-2}$	$(25,5 \pm 0,06) \cdot 10^{-2}$
	Фотоны	$(5,12 \pm 0,01) \cdot 10^{-2}$	$(5,13 \pm 0,01) \cdot 10^{-2}$
^{60}Co	Комптоновские электроны	$(40,9 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$	$(46,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$
	Электроны ионизации	$(1,45 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$	$(1,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$
	Фотоэлектроны	$(46,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	$(46,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$
	Фотоны	$(4,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	$(4,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$

птоновских электронов для обоих случаев составил $\sim 13\%$, а значения их средней энергии до и после модификации поверхности оказались в $\sim 2,3$ раза больше для ^{60}Co , чем для ^{137}Cs . Аналогичная картина наблюдалась для фотоэлектронов: до и после модификации поверхности их средние энергии в $\sim 1,95$ и $\sim 1,81$ раза больше в случае ^{60}Co . Их средняя энергия в случае ^{137}Cs изменилась на $\sim 8,1\%$, а в случае ^{60}Co лишь на $\sim 0,2\%$.

Изменения количества вторичных частиц и их средней энергии влияет на величину полной энергии, вынесенной вторичными частицами за пределы обеих моделей (рис. 3). Вклад низкоэнергетических электронов ионизации в полную энергию составлял менее $0,1\%$ (на диаграмме не представлен). Отношения вкладов вторичных частиц в полную энергию до и после ПЭГилования НЧЗ для ^{137}Cs и ^{60}Co составили: $\sim 2,08$ и $\sim 2,3$ (фотоэлектроны); $\sim 3,75$ и $\sim 3,81$ (вторичные фотоны); $\sim 0,55$ и $\sim 0,63$ (комптоновские электроны). Уменьшение вкладов вторичных частиц в полную энергию, вызванное модификацией поверхности, составило: фотоэлектроны $\sim 1,19$ (^{137}Cs) и $\sim 1,31$ (^{60}Co), фотоны $\sim 1,19$ (^{137}Cs) и $\sim 1,21$ (^{60}Co). Для обеих моделей зарегистрировано увеличение вклада комптоновских электронов в вынесенную полную энергию: $\sim 1,25$ (^{137}Cs) и $\sim 1,09$ (^{60}Co).

Изменения числа вторичных частиц, их средней и полной энергии, а также их отношения для ^{137}Cs и ^{60}Co приведены в табл. 2. Изменения спектральных характеристик вторичного излучения, вызванные модификацией НЧЗ, для ^{60}Co и ^{137}Cs несколько отличались, несмотря на небольшие различия вероятности взаимодействия этих фотонов с НЧЗ. Большие энергии вторичных электронов ^{60}Co обуславливают меньшую чувствительность к изменениям и увеличение генерации вторичных фотонов при перестройке оболочек.

Отсчет расстояния при вычислении распределения поглощенной дозы проводили двумя

способами: от центра НЧЗ; от поверхности НЧЗ и ПЭГ. В первом случае (данные не приведены) при наличии полимерной оболочки распределение дозы не изменялось. Дозовые распределения на расстоянии до 100 нм от поверхности детектора в моделях I и II с учетом сдвига представлены на рис. 4а, 4б. В модели I дозу отсчитывали от поверхности НЧЗ, в модели II – от поверхности оболочки. На вставках приведены зависимости отношения поглощенных доз от расстояния. Величина поглощенной дозы для источников ^{60}Co и ^{137}Cs быстро падает по мере удаления от поверхности НЧЗ/ПЭГ: соответствующие значения для моделей I и II отличаются на порядок у поверхности и в $\sim 1,3$ раза – в 80 нм от нее для обоих источников. Значение поглощенной дозы в случае ^{137}Cs больше, чем в случае ^{60}Co для обеих моделей (рис. 4в, 4г). Наличие оболочки не изменяет такое соотношение (см. врезки на рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованной модели обнаружены изменения спектрального состава вторичного излучения, испускаемого НЧЗ под воздействием фотонов ^{137}Cs и ^{60}Co , и пространственного распределения поглощенной дозы в результате модификации поверхности НЧЗ оболочкой ПЭГ. Несмотря на относительно низкую плотность, полимерная оболочка НЧЗ оказалась серьезным препятствием для значительной части вторичного излучения, в особенности его низкоэнергетической компоненты. Поглощенные в оболочке электроны ионизации (электроны Оже, Костера–Кронига, флуоресценции) важны для повреждения внутриклеточных структур [36–40].

Вторичным излучением определяется микро- и наномасштабное пространственное распределение дозы: средняя энергия вторичных частиц характеризует среднюю длину пробега электронов, а их полная энергия – величину

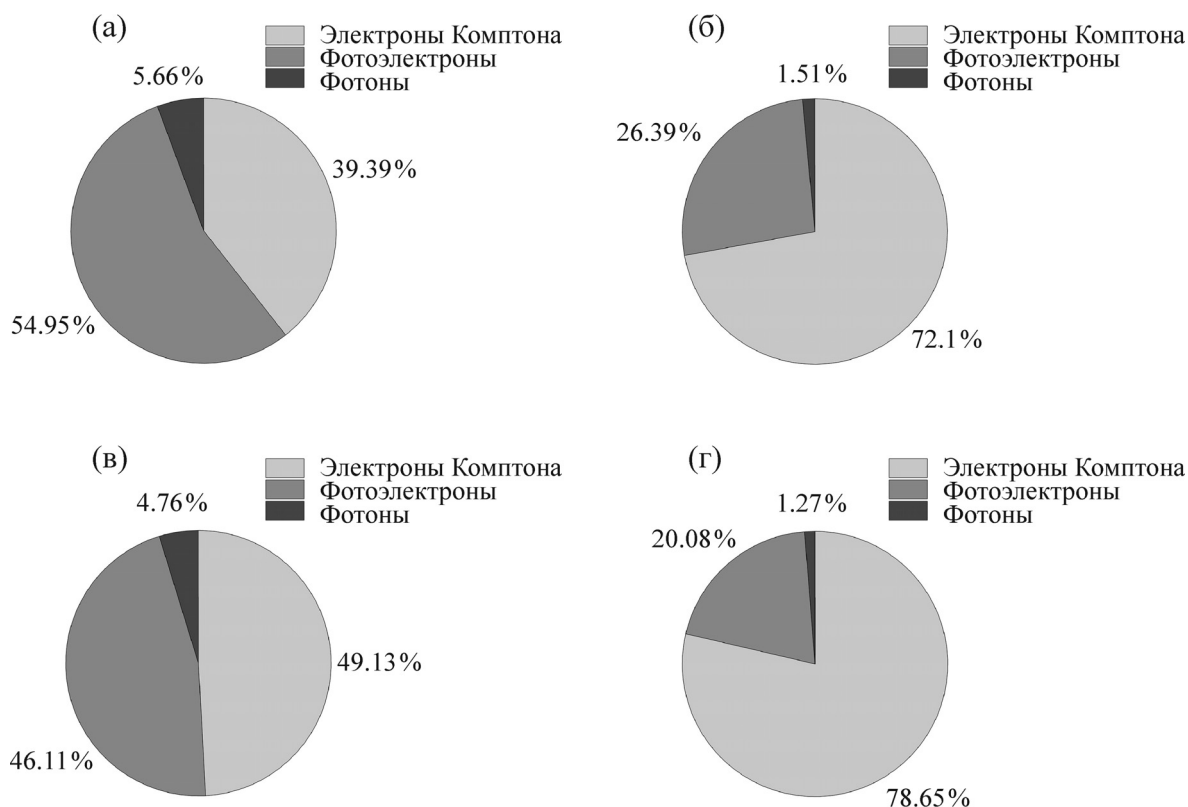


Рис. 3. Диаграммы полной энергии, вынесенной из модели I (а, б) и модели II (в, г) при облучении фотонами ^{137}Cs (а, в) и ^{60}Co (б, г). Светло-серый цвет – электроны Комптона, темно-серый цвет – фотоэлектроны, черный цвет – фотоны. Вклады электронов ионизации в полную энергию, составляющие для всех исследованных случаев ~0,1%, на диаграмме не представлены.

поглощенной дозы [19,41,42]. Поскольку дозу вблизи поверхности НЧЗ формируют низкоэнергетичные электроны [18], ожидалось, что их поглощение в оболочке приведет к уменьшению дозы. Однако изменения спектральных

характеристик вторичного излучения в исследованной модели не привели к изменению пространственного распределения поглощенной дозы; характер зависимости соответствует полученным ранее в сходной модели результа-

Таблица 2. Изменение характеристик энергетических спектров вторичных частиц в результате модификации поверхности НЧЗ оболочкой ПЭГ

Вид вторичного излучения	Параметр	^{137}Cs	^{60}Co	Cs/Co
Комптоновские электроны	Количество	$+(32,6 \pm 0,4)\%$	$+(27,4 \pm 1,7)\%$	$1,04 \pm 0,01$
	Средняя энергия	$+(12,6 \pm 0,3)\%$	$+(12,5 \pm 1,3)\%$	$1,00 \pm 0,01$
	Полная энергия	$+(49,3 \pm 0,4)\%$	$+(43,2 \pm 1,9)\%$	$1,04 \pm 0,01$
Электроны ионизации	Количество	$-(53,9 \pm 0,3)\%$	$-(51,3 \pm 2,0)\%$	$0,95 \pm 0,04$
	Средняя энергия	$+(36,3 \pm 4,3)\%$	$+(31,0 \pm 1,6)\%$	$1,04 \pm 0,04$
	Полная энергия	$-(37,8 \pm 0,4)\%$	$-(35,4 \pm 2,7)\%$	$0,97 \pm 0,04$
Фотоэлектроны	Количество	$-(7,1 \pm 0,3)\%$	$-(0,9 \pm 2,4)\%$	$0,94 \pm 0,02$
	Средняя энергия	$+(8,1 \pm 0,4)\%$	$+(0,2 \pm 0,3)\%$	$1,08 \pm 0,01$
	Полная энергия	$+(0,4 \pm 0,3)\%$	$+(0,1 \pm 2,4)\%$	$1,01 \pm 0,02$
Фотоны	Количество	$+(0,4 \pm 0,4)\%$	$+(9,7 \pm 3,5)\%$	$0,92 \pm 0,03$
	Средняя энергия	$+(0,6 \pm 0,4)\%$	$+(10,2 \pm 3,5)\%$	$0,91 \pm 0,03$
	Полная энергия	$+(0,2 \pm 0,2)\%$	$+(0 \pm 3)\%$	$1,00 \pm 0,03$

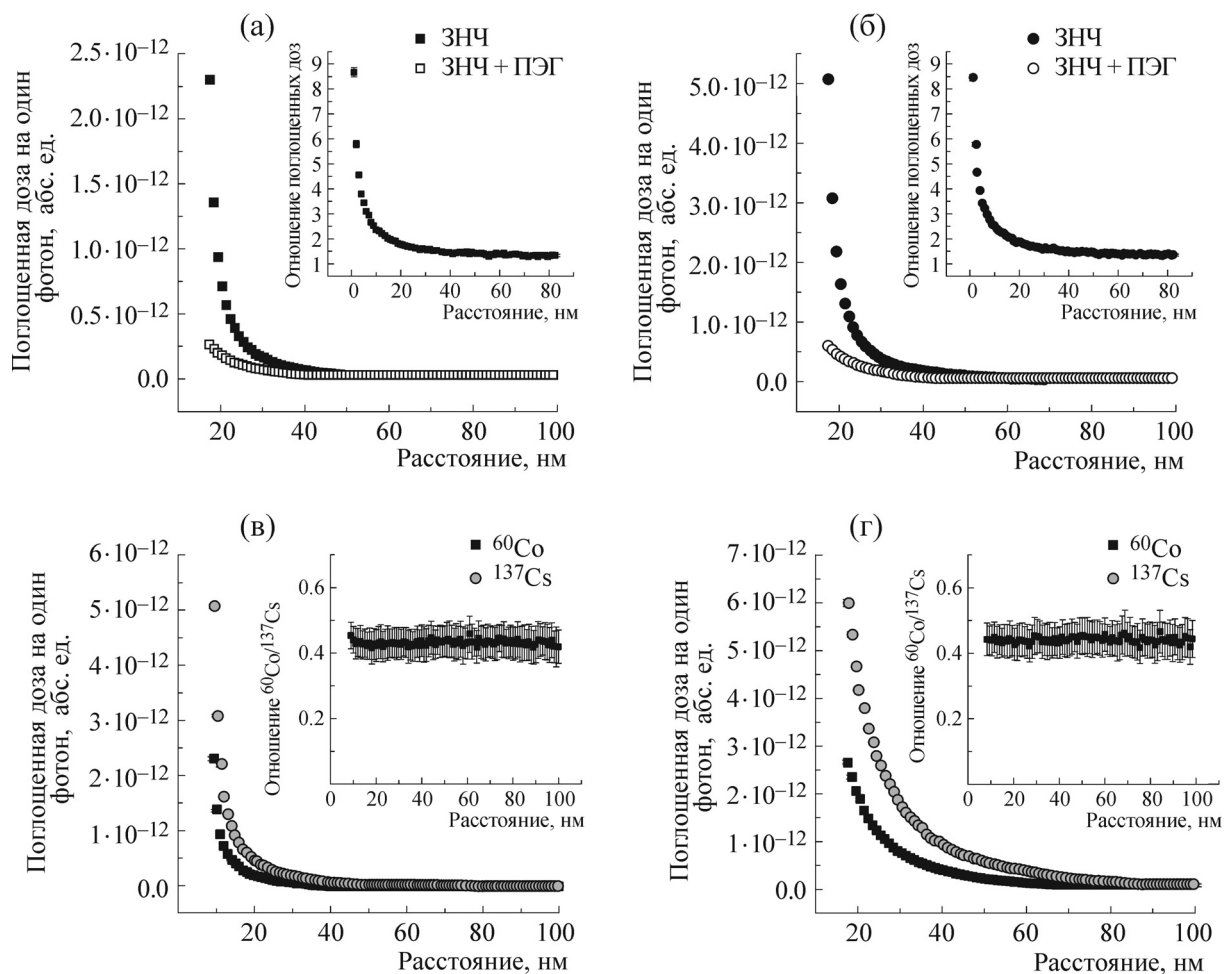


Рис. 4. (а, б) – Распределения поглощенной дозы в зависимости от расстояния до поверхности НЧЗ (черные кружки, модель I) и ПЭГ (белые кружки, модель II) для ^{60}Co (а) и ^{137}Cs (б). На врезках представлены отношения поглощенных доз для моделей I и II. (в, г) – Сравнение значений поглощенной дозы в моделях А (в) и Б (г) при облучении фотонами ^{60}Co (черные квадратики) и ^{137}Cs (серые кружки). На врезках приведены отношения соответствующих значений.

там [21]. Представленные на рис. 4а, 4б различия в дозовом распределении для обоих источников излучения вызваны экранированием области высокой дозы оболочкой. Как известно, ПЭГ используется для защиты поверхности НЧЗ от нежелательного контакта с биомолекулами [43]. Предполагалось, что взаимодействие молекул-мишеней с ПЭГ или рванной НЧЗ будет происходить на расстоянии от поверхности НЧЗ, равном толщине оболочки. В таком случае толщина оболочки будет определять долю поглощаемого вторичного излучения, а также размер экранированной области высокой дозы. Если не учитывать сдвиг точки отсчета, оказывается, что, несмотря на значительное поглощение низкоэнергетичной компоненты вторичного излучения, оболочка ПЭГ не изменяла дозовое распределение. Следует также отметить роль высокоэнергетичных электронов, значительно слабее поглощаемых обо-

лочкой: даже вне клетки НЧЗ позволяют существенно увеличить поглощенную дозу в ядре [44,45].

Значительная доля радиационных биоповреждений реализуется активными формами кислорода [46,47]. Увеличение радиационно-химического выхода активных форм кислорода – ключевой механизм радиосенсибилизирующего действия НЧЗ [48–50]. Модификация поверхности НЧЗ существенно уменьшает выход активных форм кислорода в зависимости от толщины оболочки и типа лигандов [30]. Это можно объяснить, в частности, поглощением вторичных частиц, энергия которых при отсутствии оболочки ионизирует среду. В то же время роль поверхности НЧЗ в катализе радиолитических продуктов конца не определена.

Компьютерные модели, в которых оболочка НЧЗ представлена однородным шаровым слоем [21–23], не вполне соответствуют реальным

условиям, где в зависимости от радиуса кризисны поверхности НЧЗ и длины полимерных цепей возможны различные конформации молекул [51]. Кроме того, перечень материалов для модификации и функционализации НЧЗ широк: полимеры [52,53], низкомолекулярные лекарственные препараты [54,55], пептиды [56], антитела [57,58], углеводы [59], аптамеры [60]. Оболочка может спонтанно образовываться из белков плазмы крови [61,62]. Различная толщина, плотность и состав оболочки, конформация лигандов будут влиять на физические и химические параметры радиосенсибилизации. Оптимальное сочетание этих параметров с условиями облучения – один из ключевых принципов рационального дизайна противоопухолевых нанорadiосенсибилизаторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашение 14.W03.31.002 с Институтом биологии гена РАН) и Фонда содействия инновациям (программа УМНИК грант № 13368ГУ/2018).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. H. Castillo, T. M. Button, R. Doerr, et al., *Am. J. Surg.* **156** (4), 261 (1988).
2. D. F. Regulla, L. B. Hieber, and M. Seidenbusch, *Radiat. Res.* **150** (1), 92 (1998).
3. D. M. Herold, I. J. Das, C. C. Stobbe, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **76** (10), 1357 (2000).
4. X. Y. Su, P. D. Liu, H. Wu, et al., *Cancer Biol. Med.* **11** (2), 86 (2014).
5. P. Retif, S. Pinel, M. Toussaint, et al., *Theranostics* **5** (9), 1030 (2015).
6. Z. Kuncic and S. Lacombe, *Phys. Med. Biol.* **63** (2), 02TR01 (2017).
7. Y. Liu, P. Zhang, F. Li, et al., *Theranostics* **8** (7), 1824 (2018).
8. J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz, *Phys. Med. Biol.* **49** (18), N309 (2004).
9. W. N. Rahman, N. Bishara, T. Ackerly, et al., *Nanomedicine* **5** (2), 136 (2009).
10. S. Zhang, S. Gupta, T. J. Fitzgerald, et al., *Nanotheranostics* **2** (1), 1 (2018).
11. X. Yang, M. Yang, B. Pang, et al., *Chem. Rev.* **115** (19), 10410 (2015).
12. J. H. Hubbell and S. M. Seltzer, *Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients*, <http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/> (1996).
13. A. M. Alkilany and C. J. Murphy, *J. Nanopart. Res.* **12** (7), 2313 (2010).
14. N. Khlebtsov and L. Dykman, *Chem. Soc. Rev.* **40** (3), 1647 (2011).
15. H. Maeda, H. Nakamura, and J. Fang, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **65** (1), 71 (2013).
16. K. Haume, S. Rosa, S. Grellet, et al., *Cancer Nanotechnol.* **7** (1), 8 (2016).
17. S. Rosa, C. Connolly, G. Schettino, et al., *Cancer Nanotechnol.* **8** (1), 2 (2017).
18. S. J. McMahon, W. B. Hyland, M. F. Muir, et al., *Sci. Rep.* **1**, 18 (2011).
19. E. Lechtman, N. Chattopadhyay, Z. Cai, et al., *Phys. Med. Biol.* **56** (15), 4631 (2011).
20. N. Ma, F. G. Wu, X. Zhang, et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9** (15), 13037 (2017).
21. B. Koger and C. Kirkby, *Phys. Med. Biol.* **62** (21), 8455 (2017).
22. A. V. Belousov, V. N. Morozov, G. A. Krusanov, et al., *Dokl. Phys.* **63** (3), 96 (2018).
23. A. V. Belousov, V. N. Morozov, G. A. Krusanov, et al., *Biomed. Phys. Eng. Express* **4** (4), 045023 (2018).
24. J. S. Suk, X. Qingguo, K. Namho, et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* **99** (Pt A), 28 (2016).
25. J. V. Jokerst, T. Lobovkina, R. N. Zare, et al., *Nanomedicine (Lond.)* **6** (4), 715 (2011).
26. M. Eghtedari, A. V. Liopo, J. A. Copland, et al., *NanoLett.* **9** (1), 287 (2009).
27. D. E. Owens 3rd and N. A. Peppas, *Int. J. Pharm.* **307** (1), 93 (2006).
28. F. Alexis, E. Pridgen, L.K. Molnar, et al., *Mol. Pharm.* **5** (4), 505 (2008).
29. J. R. Navarro, D. Manchon, F. Lerouge, et al., *Nanotechnology* **23** (46), 465602 (2012).
30. M. Gilles, E. Brun, and C. Sicard-Roselli, *Colloids Surf. B Biointerfaces* **123**, 770 (2014).
31. F. Xiao, Y. Zheng, P. Cloutier, et al., *Nanotechnology* **22** (46), 465101 (2011).
32. C. Spaas, R. Dok, and O. Deschaume, *Radiat. Res.* **185** (4), 384 (2016).
33. S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, et al., *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **506** (3), 250 (2003).
34. J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, et al., *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **835**, 186 (2016).
35. M. A. Bernal, M. C. Bordage, J. M. C. Brown, et al., *Phys. Med.* **31** (8), 861 (2015).
36. L. Sanche in *Radical and Radical Ion Reactivity in Nucleic Acid Chemistry*, Ed. by M. M. Greenberg (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009), pp. 239–293.
37. E. Alizadeh, A. G. Sanz, G. Garcha, et al., *J. Phys. Chem. Lett.* **4** (5), 820 (2013).
38. E. Alizadeh, T. M. Orlando, and L. Sanche, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **66**, 379 (2014).
39. S. Kouass Sahbani, L. Sanche, P. Cloutier, et al., *J. Phys. Chem. B* **118** (46), 13123 (2014).
40. S. Kouass Sahbani, S. Girouard, P. Cloutier, et al., *Radiat. Res.* **181** (1), 99 (2014).
41. B. L. Jones, S. Krishnan, and S. H. Cho, *Med. Phys.* **37** (7), 3809 (2010).
42. M. K. Leung, J. C. Chow, B. D. Chithrani, et al., *Med. Phys.* **38** (2), 624 (2011).

43. B. Pelaz, P. del Pino, P. Maffre, et al., *ACS Nano* **9** (7), 6996 (2015).
44. M. Hossain and M. Su, *J. Phys. Chem. C Nanomater. Interfaces* **116** (43), 23047 (2012).
45. W. Sung, S.-J. Ye, A. L. McNamara, et al., *Nanoscale* **9** (18), 5843 (2017).
46. R. Kohen and A. Nyska, *Toxicol. Pathol.* **30** (6), 620 (2002).
47. J. P. Silva and O. P. Coutinho, *Drug Discov. Ther.* **4** (3), 144 (2010).
48. M. Misawa and J. Takahashi, *Nanomedicine* **7** (5), 604 (2011).
49. J. C. Jeynes, M. J. Merchant, A. Spindler, et al., *Phys. Med. Biol.* **59** (21), 6431 (2014).
50. X. Liu, Y. Liu Y, P. Zhang, et al., *Int. J. Nanomedicine* **11**, 3517 (2016).
51. K. Rahme, L. Chen, R. G. Hobbs, et al., *RSC Advances* **3** (17), 6085 (2013).
52. Y. Lee, S. H. Lee, J. S. Kim, et al., *J. Control. Release* **155** (1), 3 (2011).
53. M. M. Chili, V. S. R. Rajasekhar Pullabhotla, and N. Revaprasadu, *Mater. Lett.* **65** (17–18), 2844 (2013).
54. W. H. Chen, X. D. Xu, H. Z. Jia, et al., *Biomaterials* **34** (34), 8798 (2013).
55. Y. Ding, Y. Y. Zhou, H. Chen, et al., *Biomaterials* **34** (38), 10217 (2013).
56. J. Zong, S. L. Cobb, and N. R. Cameron, *Biomater. Sci.* **5** (5), 872 (2017).
57. F. Fay and C. J. Scott, *Immunotherapy* **3** (3), 381 (2011).
58. V. H. Shargh, H. Hondermarck, and M. Liang, *Nanomedicine (Lond.)* **11** (1), 63 (2016).
59. K. K. Katti, V. Kattumuri, S. Bhaskaran, et al., *Int. J. Green Nanotechnol. Biomed.* **1** (1), B53 (2009).
60. J. Zhang, B. Liu, and H. Liu, *Nanomedicine (Lond.)* **8** (6), 983 (2013).
61. D. Docter, D. Westmeier, M. Markiewicz, et al., *Chem. Soc. Rev.* **44** (17), 6094 (2015).
62. P. Wang, X. Wang, L. Wang, et al., *Sci. Technol. Adv. Mater.* **16** (3), 034610 (2015).

The Effect of Gold Nanoparticle Surface Modification with Polyethylene Glycol on Distribution of the Absorbed Dose upon Irradiation with ^{137}Cs and ^{60}Co Photons

A.V. Belousov* **, V.N. Morozov* ***, G.A. Krusanov* ****,
M.A. Kolyvanova*, and A.A. Shtil***** *****

*Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation,
ul. Marshala Novikova 23, Moscow, 123182 Russia

**Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

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

****Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University,
Leninskie gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

*****Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Kashirskoye Shosse 24, Moscow, 115478 Russia

*****Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 34/5, Moscow, 119334 Russia

The modification of the surface of gold nanoparticles with polyethylene glycol (PEG) is widely used to investigate *in vivo* the radiomodifying effect of gold nanoparticles. This modification may lead to alterations in spectral characteristics of a secondary radiation spectrum emitted by gold nanoparticles upon the action of photons. Using a Monte-Carlo calculation we found that upon irradiation of 17 nm gold nanoparticles coated with the 8.5 nm polyethylene glycol shell with ^{137}Cs ($E = 0.662$ MeV) and ^{60}Co ($E = 1.25$ MeV) photons, 53.9% (^{137}Cs) and 51.3% (^{60}Co) of ionization electrons (Auger, Coster–Kronig, fluorescence), 7.1% (^{137}Cs) and 0.9% (^{60}Co) of photoelectrons were absorbed, 32.6% (^{137}Cs) and 27.4% (^{60}Co) of Compton electrons, 0.4% (^{137}Cs) and 9.7% (^{60}Co) of secondary photons were additionally generated in the polymer shell. The surface modification with polyethylene glycol led to radiation shielding in the high dose energy region: the ratio of the absorbed doses in ^{137}Cs and ^{60}Co photon beams for non-modified and polyethylene glycol-coated gold nanoparticles differed by a factor of 1.3 to 9. Since the radiosensitizing efficacy of gold nanoparticles depends on the characteristics of secondary radiation, optimization of surface coating emerges as an important step of rational drug design.

Keywords: radiotherapy, radiosensitizers, gold nanoparticles, computer simulation, Monte-Carlo method, Geant4