

І.В. Андрущенко, І.О. Афанасьєва

Лікарські засоби, що застосовуються як радіосенсибілізатори: клініко-фармацевтичні аспекти та перспективи (огляд наукової літератури)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Київ, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.34513

Злоякісні новоутворення є однією з найгостріших проблем сучасної медицини, щорічно забираючи мільйони життів по всьому світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожен 5-й на планеті помирає від раку. В Україні щорічно цей показник становить понад 60 тис. осіб. Серед комплексних підходів до боротьби з новоутвореннями променева терапія посідає ключове місце як необхідний метод для понад половини хворих з онкопатологією. Гіпоксія пухлин є перешкодою щодо ефективності променевої терапії. Радіосенсибілізатори (РС) допомагають подолати її та отримувати бажаний результат, підвищуючи чутливість гіпоксичних новоутворень до іонізуючого випромінювання. Стаття узагальнює інформацію щодо РС: моделі їх дії, фармакокінетичні характеристики, проблеми та перспективи їх вдосконалення й застосування.

Ключові слова: гіпоксія; гіпоксичні пухлини; радіосенсибілізатори; нанотехнології.

Злоякісні новоутворення на сьогодні є однією із найпоширеніших причин захворюваності та смертності. Кожен 5-й серед вмираючих на планеті, за даними ВООЗ, гине саме від раку. ВООЗ, аналізуючи світові тенденції захворюваності на онкопатологію, прогнозує приріст кількості хворих у світі на 2030 р. до 23 млн осіб щорічно, й кількість пацієнтів, що вперше захворіли на рак, зростає на 77% і сягне 35 млн. Статистичні дані, наведені Всесвітнім фондом дослідження раку (World Cancer Research Fund), свідчать, що у 2022 р. діагностовано 19 976 499 випадків онкопатології [1, 2] та 9,7 млн смертей від цієї хвороби (ВООЗ) [3]. В Україні щорічно помирає понад 60 тис. громадян внаслідок захворювання на рак, $\frac{2}{3}$ з яких є суспільно активними людьми [4–6]. У 2022 р. в Україні зареєстрували понад 93 тис. нових випадків злоякісних новоутворень: понад 45 тис. у чоловіків і майже 48 тис. у жінок [2].

У комплексі методів сучасної онкологічної допомоги важливе місце посідає променева терапія, адже вона необхідна більш ніж половині хворих на рак у всьому світі. В Україні понад 90 тис. хворих з онкопатологією щорічно потребують отримання дистанційної променевої терапії [6].

Вивчення гіпоксичних пухлин почалося більше 100 років тому. На початку XX ст. було доведено, що при зміні кровопостачання тканини змінюється її чутливість до радіації. Шварц із колегами ще в 1909 р. зазначили, що нормальні клітини ссавців, опромінені в умовах гіпоксії, були менш чутливими до радіації, ніж ті, що опромінюються за наявності кисню [7].

Гіпоксія пухлин тривалий час вважалася причиною не-ефективності променевої терапії. Але з початком використання РС під час проведення променевої терапії ця думка змінилася.

РС — це речовини, які збільшують пошкодження живого організму внаслідок іонізуючого випромінювання. Введення їх в організм перед опроміненням або під час опромінення призводить до збільшення радіаційного ураження. РС призначені для посилення знищення гіпоксичних пухлинних клітин, при цьому вони мають набагато менший вплив на нормальні тканини [8]. Тобто РС використовують в онкології для лікування новоутворень, які потребують залучення методу променевої терапії.

Кисень є потужним РС, який підвищує радіочутливість пухлинних клітин за допомогою збільшення насиченості киснем гіпоксичних тканин [9]. Молекули кисню як потужні

хімічні РС відіграють вирішальну роль під час променевої терапії. Саме радикали, що утворюються прямо чи опосередковано за допомогою іонізуючого випромінювання, окиснюють ДНК ракових клітин за наявності кисню, викликаючи переважно незворотні розриви ДНК [10].

Властивості, якими мають володіти РС:

1. Діяти подібно до кисню.
2. Вводитися звичайним способом.
3. Сприяти меншому впливу на нормальні тканини [8, 11].

Існують препарати, які діють на різні характеристики пухлин, зокрема на гіпоксію, що їм властива і пов'язана з радіо-резистентністю. Гіпоксія виникає через високий метаболізм новоутворень, неоднорідний ріст їхніх клітин, дисфункціональну васкуляризацію в солідних пухлинах, що й призводить до резистентності пухлин до променевої терапії [12, 13].

Кисень являє собою остаточний потужний РС. Різниця між гіпоксичними тканинами та кисневими і є необхідною щодо чутливості до дії випромінювання. Радіосенсибілізуювальні властивості мають такі лікарські засоби, як, наприклад, нікотинамід, нітроімідазолі, цитотоксини.

Існує 3 моделі дії РС у гіпоксичних пухлинах (так звані гіпоксичні РС):

1. Модель прямої дії, тобто РС працює за допомогою захоплення електронів, які утворюються внаслідок іонізуючого опромінення пухлин (молекули-мішені). Наслідком є збільшення вільних радикалів у макромолекулі.
2. Модель фіксації радикалів, тобто утворення стійких комплексів РС + молекула ДНК. РС безпосередньо зв'язується з радикалами, які утворилися під дією іонізуючого випромінювання. Ці комплекси конкурують з процесом репарації, який мав би сприяти ліквідації пошкоджень у макромолекулі, викликаних вільними радикалами. Наслідок — збільшення кількості незворотних пошкоджень, які спричиняють загибель клітин. Ця модель і є моделлю «ефекту кисню».
3. Модель перешкоджання локальної рекомбінації ОН та гідратованого електрона РС. Наслідок — підвищення концентрації реакційно здатних радикалів ОН [14–16]. Вважається, що РС можуть проявляти одночасно всі свої моделі дій у гіпоксичних пухлинах з перевагою тієї чи іншої моделі. Тому їх вивчення триває [15, 16].

НІКОТИНАМІД (ВІТАМІН В₃)

Водорозчинний вітамін групи В. Фармакологічна група А11НА01 — вітамінні препарати. За будовою близький до нікотинової кислоти. Має подвійний механізм дії. Активує аденозинтрифосфат-залежні калієві канали, що призводить до гіперполяризації мембран клітин, унаслідок чого відбувається дилатація артерійол і, відповідно, збільшення надходження кисню [17] зумовлює розслаблення гладеньких м'язів артеріальних судин.

Нікотинамід пригнічує транзиторне закриття дрібних кровоносних судин, яке викликає періодичну гіпоксію пухлин, таким чином він призводить до окиснення крові. Крім того, викликає значне збільшення співвідношення нуклеозидтрифосфату / неорганічного фосфату, однак слід мати на увазі: пухлинні клітини зазвичай отримують неоптимальний запас субстрату, що відповідає або підвищенню гліколізу та/або переходу на більш окиснювальний метаболізм, що й призводить до розвитку гострої гіпоксії. Яким конкретно чином досягається цей ефект, досі невідомо. Запропоновані механізми можуть і запобігати закупорці судин пухлинними клітинами, і знижувати спонтанну вазомоторну активність або знижувати високий тиск міхтантинної рідини. А все вищенаведене й відіграє певну роль у викликанні гіпоксії [18, 19].

Для більшої ефективності променевої терапії з кінця XX — початку XXI ст. разом з нікотинамідом стали використовувати карбоген. Карбоген — це газ, що складається з 98% кисню та 2% вуглекислого газу, який подається через дихальну маску, коли пацієнти лежать на кушетці під час променевої терапії. Як вже було зазначено, кисень являє собою потужний природний РС [20, 21].

Фармакокінетичні показники нікотинамиду: максимальна концентрація ($C_{\max}$) досягається через 30–60 хв після введення; час напіввиведення ($T_{1/2}$) — 9,3 год; об'єм розподілу (V_d) становить 1,04 л/кг маси тіла, тобто розподіл є рівномірним по всьому організму; біодоступність (F) — 75%. Відповідно, з метою радіосенсибілізації препарат призначали за 60 хв, можливо за 1,5–2 год до процедури в дозуванні 6 г незалежно від маси тіла [22–24]. Його небажані реакції були визначені ще в XX ст. Найпоширенішими з них зафіксовані нудота, рідше — спорожнення кишечника, головний біль, запаморочення, підвищення рівня трансаміназ: аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ). Усі вони мали оборотний характер, вираженість їх проявів зменшувалася, якщо прийом нікотинамиду призначався під час прийому їжі [25].

МЕТРОНІДАЗОЛ (НІТРОІМІДАЗОЛИ)

Антимікробні, антипротозойні лікарські засоби. Фармакологічна група J01XD01. До цієї групи також належать ізонідазол, бензідазол, десметилізонідазол, етанідазол, пімонідазол, німоразол, орнідазол, саназол і доранідазол.

Нітроімідазоли імітують «ефект кисню», тому вони ефективні при радіотерапії високогіпоксичних пухлин, хоча їх клітинна дія ще недостатньо вивчена [15]. У своїй будові вони мають нітратну групу (NO_3^-). Вторинні електрони, які виділяються під час опромінення біологічної тканини, поєднуються з нітроімідазолами. На прикладі метронідазолу, який є пролікувальним препаратом, показано, що його основний аніон є біологічно значущим після радіаційного ураження електронами низької енергії. Певні заміщення групи NO_3^- в імідазольному кільці зумовлюють позитивну спорідненість до електрона [26]. Тобто метронідазол дуже чутливий до електронів з низькою енергією [12, 18].

Нітрогрупа піддається відновному метаболізму, утворюючи активні форми кисню, які швидко пошкоджують ДНК та інші клітинні компоненти, руйнують ДНК-зв'язки [27, 28].

Показана ефективність застосування нітроімідазолів під час терапії гліом — підвищувалася медіана загальної виживаності, подовжувався безрецидивний період [29]. Однак були дослідження, які фіксували й відсутність очікуваних результатів щодо відповіді на опромінення [30, 31].

У цілому нітроімідазоли можуть бути актуальними як базова терапія разом із променевою терапією для деяких видів раку [18].

Фармакокінетичні показники метронідазолу: $C_{\max}$ досягається через 180 хв; $T_{1/2}$ — 8,5 год; V_d становить 0,65 л/кг маси тіла; F — 95%. Як РС призначався за 2–4 год до процедури в дозуванні 2 г/м². Необхідно враховувати токсичність нітроімідазолів взагалі та нейротоксичність безпосередньо. Метронідазол легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Він накопичується в головному мозку, зокрема в гіпокампі, нюховій цибуліні й мозжечку. Нейротоксичність метронідазолу — це мозжечковий синдром (притаманий 77% усіх пацієнтів) і енцефалопатія (у 33% хворих). Можливе виникнення периферичної нейропатії, порушення зору, вестибулотоксичності, кохлеотоксичності, дизартрії та судом. Позитивним є те, що вони мають оборотний характер і зникають після припинення терапії препаратом [32, 33].

ТИРАПАЗАМІН (ЦИТОТОКСИНИ)

Тиарапазамін належить до проліків — це форми речовин, які в біологічних середовищах організму перетворюються на лікарські форми внаслідок метаболічних процесів [34, 35]. Існують проліки, які активуються гіпоксією. Зменшення нітрогрупи молекули з неактивної форми до активної частини під дією гіпоксії зумовлює радіосенсибілізуювальний ефект та можливість перетворення нетоксичних проліків у цитотоксини [12]. Розроблялися різні групи цитотоксинів: хінони, нітроароматичні сполуки, N-оксиди. Для активації вони потребували гіпоксичних умов і специфічних редуктаз. У проведених експериментальних дослідженнях не було отримано очікуваних результатів [18]. Органічні нітроксиди являють собою перспективну групу, їх представником є тиарапазамін (1,2,3-бензотриазин-3-амін-1,4-діоксид). У гіпоксичному середовищі він піддається ферментативному відновленню до гідроксильних вільних радикалів, які невибірково індукують пошкодження ДНК і некроз клітин. Завдяки цьому механізму він може викликати загибель клітин навіть у ракових стовбурових клітинах. Для його активації необхідним є забезпечення тривалої гіпоксії пухлини. Без цієї умови немає жодної користі від застосування тиарапазаміну [36].

Механізм радіосенсибілізації цією сполукою заснований на початковому утворенні інтактного аніон-радикалу, який згодом викликає пошкодження ДНК [16]. Цитотоксини збільшують променеве пошкодження пухлинних клітин за допомогою порушення механізму репарації ДНК, синхронізації входження пухлинних клітин у фази клітинного циклу, зменшення кількості пухлинних клітин, які знаходяться у фазі спокою, здатності девіталізувати резистентні до опромінення пухлинні клітини, що знаходяться в гіпоксії [37]. Як виявлено в дослідженнях, при застосуванні зазначеного РС найчастіше розвивалися такі небажані реакції, як втомлюваність, зниження апетиту або біль. У багатьох — артеріальна гіпертензія та транзиторне підвищення АСТ, АЛТ [36]. При в/в введенні високих доз фіксувалася гостра оборотна втрата слуху. Іншими небажаними реакціями, які часто виникали, були м'язові судороги та симптоми з боку шлунково-кишкового тракту [38]. Незважаючи на величезний прогрес у розробці проліків на доклінічному етапі, їх застосування не зумовило значної клінічної користі. Вірогідно, це пов'язано з їх вузьким терапевтичним індексом, що призводить до виникнення значних небажаних реакцій, які також можуть обмежувати їх застосування [39, 40].

Відсутність специфічності РС до мішені також є проблемою променевої терапії із залученням радіосенсибілізації, ефективність якої не відповідала очікуванням [10]. В Україні, відповідно до уніфікованих протоколів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, а також міжнародних клінічних протоколів, на сьогодні РС під час проведення променевої терапії не призначають [41].

Дослідження щодо розробки нових РС тривають. Останніми десятиріччями були відкриті бактерії, які здатні виробляти природні сполуки, що мають вибірково цитотоксичність проти гіпоксичних пухлинних клітин. Але механізм їх дії поки не зрозумілий і, відповідно, не вивчений. Надії вчених полягають у тому, що цей механізм не включає ферментативну активацію, бо активність ферментів і варіабельність рівнів нітроредуктаз можуть бути причиною обмеження активації РС [18, 42, 43].

Крім того, активно залучаються нанотехнології щодо удосконалення та розробки РС. Удосконалюються наявні, стрімко розробляються та застосовуються нові наноматеріали у сфері медицини та охорони здоров'я в цілому. Клінічні дослідження проходять >200 нанорозробок [44]. Переважна більшість цих наноматеріалів розроблена для подолання недоліків, які зазвичай виникають при використанні наявних методів лікування. Вони спрямовані на забезпечення поліпшеного, ефективного та безпечнішого лікування [45, 46].

За останні двадцять років досягнуто помітного прогресу в галузі наномедицини раку. Відзначимо, що цей напрямок досліджень швидко розвивається, постійно модифікується в об'єктах дослідження, синтезі нових наноматеріалів, що зумовлено підвищенням рівня знань щодо біології, фізіології пухлин [44]. Системи доставки ліків на основі наночастинок у гіпоксичні тканини є швидко прогресуючим напрямком досліджень у розробці ефективних стратегій боротьби з медикаментозною стійкістю солідних пухлин.

Нанотранспортери можуть бути унікально функціональними, їхня форма, розмір і поверхневий заряд налаштовуються для роботи в якості діагностичних, терапевтичних або обох засобів. Тобто вже йдеться про терагностику. Наночастинки мають властивість пасивно спрямовуватися конкретно на ракові клітини; транспортувати корисний «вантаж» через біологічні бар'єри: щільні стромальні тканини, гематоенцефалічний бар'єр тощо; накопичуватися безпосередньо в новоутворенні. Вони чутливі до подразників, можуть мати цікаві функції та успішно їх впроваджувати [28, 38, 47, 48].

В експерименті вперше виявлено, що похідні тирапазаміну, що містять сечовину (синтезований до нанопрепарату зі здатністю спрямовуватися на фібрин), мають вищу цитотоксичність, ніж звичайна форма тирапазаміну [49].

Нанотехнології відіграють важливу роль у галузі медицини та доставки ліків. Збільшують накопичення препаратів у пухлинах, підвищують їх ефективність, зменшують вираженість їх побічної дії на здорові тканини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Cancer Research Fund (2022). Global cancer statistics for the most common cancers in the world. Retrieved from www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/worldwide-cancer-data.
2. Міністерство охорони здоров'я України (2024). День боротьби проти раку: раннє виявлення збільшує шанси на одужання онкопациєнтів. Retrieved from moz.gov.ua/uk/den-borotbi-proti-raku-ranne-vijavlennja-zbilshue-shansi-na-oduzhannja-onkopacientiv.
3. World Health Organization (2024). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Retrieved from www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services.
4. Іванкова, В. С., Столярова, О. Ю., Барановська, Л. М., Хруленко, Т. В., Скоморохова, Т. В., & Пильнов, В. А. (2018). Променева терапія XXI століття. *Клінічна онкологія*, 8(2), 111–115. Retrieved from www.clinicaloncology.com.ua/wp-content/uploads/2018/07/679.pdf. [Ivankova, V. S., Stolyarova, O. Yu., Baranovska, L. M., Khrulenko, T. V., Skomorohova, T. V., & Pylmov, V. A. (2018). Promeneva terapiya XXI stolit'ya. *Clinical oncology*, 8(2), 111–115. Ukrainian].
5. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (2022). Ukraine. Statistics at a glance, 2022. Retrieved from gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheet.pdf.
6. Старенький, В. П., Сухина, О. М., Стадник, Л. Л., & Авер'янова, Л. О. (2020). Аналіз стану радіотерапевтичної допомоги населенню України. Частина 1. Аналіз захворюваності та технічного забезпечення променевої терапії в Україні. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 28(4), 337–352. doi: doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.337-352. [Starenkiy, V. P., Suhina, O. M., Stadnyk, L. L., & Averyanova, L. O. (2020). Analiz stanu radioterapevtychnoi dopomogy naselenniyu Ukrainy. Chastyna 1. Analiz zahvoryuvanosti ta tehničnogo zabezpechennya promenevoi terapii v Ukraini. *Ukrainian journal of radiology and oncology*, 28(4), 337–352. Ukrainian].
7. Favaudon, V., Labarbe, R., & Limoli, C. L. (2022). Model studies of the role of oxygen in the FLAASH effect. *Medical Physics*, 49(3), 2068–2081. doi: [10.1002/mp.15129](https://doi.org/10.1002/mp.15129).
8. Wardman P. (2007). Chemical radiosensitizers for use in radiotherapy. *Clinical Oncology*, 19(6), 397–417. doi: [10.1016/j.clon.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.03.010).
9. Івчук, В. П., Грязов, А. Б., Козаренко, Т. М., & Щербіна, О. В. (2022). Стереотаксична радіохірургія з радіосенсибілізацією пухлини киснем у лікуванні рецидивних мультиформних гліобластом. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 13(4), 14–24. doi: doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.4-2. [Ivchuk, V. P., Gryazov, A. B., Kozarenko, T. M., & Shcherbina, O. V. (2022). Stereotaksychna radiohirurgiya z radiosensibilizatsieyu puhlyn kysnem u likuvanni recidyvnykh multyformnykh glioblastom. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 13(4), 14–24. Ukrainian].
10. Javani, S., Barsbay, M., Ghaffarlou, M., Mousazadeh, N., Mohammadi, A., Mozafari, F., ... Danaf, H. (2022). Metronidazole conjugated bismuth sulfide nanoparticles for enhanced X-ray radiation therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 71, 103336. doi: [10.1016/j.jddst.2022.103336](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103336).
11. Gong, L., Zhang, Y., Liu, C., Zhang, M., & Han, S. (2021). Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int. J. Nanomedicine*, 12(16), 1083–1102. doi: [10.2147/IJN.S290438](https://doi.org/10.2147/IJN.S290438).

12. Lochmann, C., Luxford, T. F. M., Makurat, S., Pysanenko, A., Kočíšek, J., Rak, J., & Denifl, S. (2022). Low-Energy Electron Induced Reactions in Metronidazole at Different Solvation Conditions. *Pharmaceuticals*, 15(6), 701. doi: [10.3390/ph15060701](https://doi.org/10.3390/ph15060701).
13. Zhang, H., Sun, Q., Tong, L., Hao, Y., & Yu, T. (2018). Synergistic combination of PEGylated selenium nanoparticles and X-ray-induced radiotherapy for enhanced anticancer effect in human lung carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1135–1141. doi: [10.1016/j.biopha.2018.08.074](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.074).
14. Грязов, А. Б. (2019). Радіохірургічне лікування метастазів у головний мозок (огляд літератури). *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 1(2), 57–69. Retrieved from rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/266. [Hrizov, A. B. (2019). Radiokhirurhichne likuvannya metastaziv u holovnyi mozok (ohliad literatury). *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 1(2), 57–69. Ukrainian].
15. Dingsdag, S. A., & Hunter, N. (2018). Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J. Antimicrob. Chemother.*, 73(2), 265–279. doi: [10.1093/jac/dkx351](https://doi.org/10.1093/jac/dkx351).
16. Arthur-Baidoo, E., Ameixa, J., Ziegler, P., Ferreira da Silva, F., Ončák, M., & Denifl, S. (2020). Reactions in Tirapazamine Induced by the Attachment of Low-Energy Electrons: Dissociation Versus Roaming of OH. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(39), 17177–17181. doi: [10.1002/anie.202006675](https://doi.org/10.1002/anie.202006675).
17. Rodríguez-Rivera, N. S., & Barrera-Oviedo, D. (2024). Exploring the Pathophysiology of ATP-Dependent Potassium Channels in Insulin Resistance. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 4079. doi: [10.3390/ijms25074079](https://doi.org/10.3390/ijms25074079).
18. Horsman, M. R., Sørensen, B. S., Busk, M., & Siemann, D. W. (2021). Therapeutic Modification of Hypoxia. *Clinical Oncology*, 33, 492–509. doi: [10.1016/j.clon.2021.08.014](https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.08.014).
19. Robinson, S. P., Howe, F. A., Stubbs, M., & Griffiths, J. R. (2000). Effects of nikotinamide and carbogen on tumour oxygenation, blood flow, energetics and blood glucose levels. *British Journal of Cancer*, 82(12), 2007–2014. Retrieved from www.nature.com/articles/6691144.
20. Hoskin, P. J., Rojas, A. M., Bentzen, S. M., & Saunders, M. I. (2010). Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 28(33), 4912–8. doi: [10.1200/JCO.2010.28.495](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.495).
21. The Christie NHS Foundation Trust. Bladder carbogen and nikotinamid (BCON) radiotherapy (2023). Retrieved from www.christie.nhs.uk/patients-and-visitors/your-treatment-and-care/treatments/radiotherapy/types-of-radiotherapy-we-offer/bladder-carbogen-and-nicotinamide-bcon-radiotherapy.
22. Dragovic, J., Kim, S. H., Brown, S. L., & Kim, J. H. (1995). Nicotinamide pharmacokinetics in patients. *Radiotherapy and Oncology*, 36(3), 225–228. doi: [10.1016/0167-8140\(95\)01581-z](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)01581-z).
23. Bernier, J., Stratford, M. R., Denekamp, J., Dennis, M. F., Bieri, S., Hagen, F., ... Rojas, A. (1998). Pharmacokinetics of nicotinamide in cancer patients treated with accelerated radiotherapy: the experience of the Co-operative Group of Radiotherapy of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 48(2), 123–133. doi: [10.1016/s0167-8140\(98\)00048-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(98)00048-6).
24. Anzela, A., Min, M., Knesl, M., Buddle, N., Azzopardi, M., Hooshmand, R., ... Vignarajah, D. D. (2021). Concurrent carbogen and nicotinamide with radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: A report on feasibility in the Australian setting. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, 65(6), 768–777. doi: [10.1111/1754-9485.13265](https://doi.org/10.1111/1754-9485.13265).
25. Cartel, F., Danesi, R., Ducci, F., Fatigante, L., Caciagli, P. G., Tacca, M., & Laddaga, M. (1994). Pharmacokinetics and tolerance of nicotinamide combined with radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme. *Acta Oncol.*, 33(8), 969–73. doi: [10.3109/02841869409098465](https://doi.org/10.3109/02841869409098465).
26. Ribar, A., Fink, K., Probst, M., Huber, S. E., Feketeová, L., & Denifl, S. (2017). Isomer Selectivity in Low-Energy Electron Attachment to Nitroimidazoles. *Chemistry – A European Journal*, 23(52), 12892–12899. doi: [10.1002/chem.201702644](https://doi.org/10.1002/chem.201702644).
27. Zhang, L., Gong, A., Ji, J., Wu, Y., Zhu, X., Lv, S., Lv, H., & Sun, X. (2007). The radiosensitizing effect of doranidazole on human colorectal cancer cells exposed to high doses of irradiation. *BMC Cancer*, 7, 188. doi: [10.1186/1471-2407-7-188](https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-188).
28. Ahmadi, H., Heydari, M., Abdouss, M., Jamalpoor, Z., Fathi-Karkan, S., Rahdar, A., & Pandey, S. (2024). Metronidazole delivery strategies: Optimizing cancer therapy through novel approaches for enhanced delivery, cytotoxicity, and side effect reduction. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 12, 100202. doi: [10.1016/j.ejmc.2024.100202](https://doi.org/10.1016/j.ejmc.2024.100202).
29. Грязов, А. Б., Грязов, А. А., Грідина, Н. Я., & Ступей, В. А. (2022). Стереотаксична радіохірургія радіорезистентних гліобластом. Шляхи подолання радіорезистентності гіпоксичних пухлин. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 30(2), 25–40. doi: doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.25-40. [Gryazov, A. B., Gryadina, N. Ya., & Stuley, V. A. (2022). Stereotaksychna radiohirurgiya radiorezistentnykh glioblastoma. Shlyahy podolannya radiorezistentnosti gipoksichnykh puhlyn. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*, 30(2), 25–40. Ukrainian].
30. Overgaard, J. (1994). Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. *Oncology Research*, 6(10–11), 509–518. Retrieved from pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7620219.
31. Overgaard, J., Hansen, H. S., Andersen, A. P., Hjelm-Hansen, M., Jørgensen, K., Sandberg, E., ... Pedersen, M. (1989). Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 16(4), 1065–8. doi: [10.1016/0360-3016\(89\)90917-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90917-6).
32. Sarna, J. R., Furtado, S., & Brownell, A. K. (2013). Neurologic complications of metronidazole. *Journal Canadian des Sciences Neurologiques*, 40(6), 768–776. doi: [10.1017/S0317167100015870](https://doi.org/10.1017/S0317167100015870).
33. Hernández Cereuolos, A., Romero-Quezada, L. C., Ruvalcaba Ledezma, J. C., & López Contreras, L. (2019). Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(1), 397–401. doi: [10.26355/eurrev.201901.16788](https://doi.org/10.26355/eurrev.201901.16788).
34. Karaman, R. (2014). Using predrugs to optimize drug candidates. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(12), 1405–1419. doi: [10.1517/17460441.2014.954545](https://doi.org/10.1517/17460441.2014.954545).
35. Markovic, M., Ben-Shabat, S., & Dahan, A. (2020). Prodrugs for Improved Drug Delivery: Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products. *Pharmaceutics*, 12(11), 1031. doi: [10.3390/pharmaceutics12111031](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111031).
36. Abi-Jaoudeh, N., Dayyani, F., Chen, P. J., Fernando, D., Fidelman, N., Javan, H., ... Imagawa, D. K. (2021). Phase I Trial on Arterial Embolization with Hypoxia Activated Tirapazamine for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 17(8), 421–434. doi: [10.2147/JHC.S304275](https://doi.org/10.2147/JHC.S304275).
37. Воробйова, Л. І., Неспрядко, С. В., Гончарук, І. В., & Крижанівська, А. Є. (2013). Рак шийки матки: роль хіміотерапії на різних етапах лікування. *Клінічна онкологія*, 3(11), 70–74. Retrieved from nbuv.gov.ua/UJRN/klonok_2013_3_15. [Vorobyova, L. I.,

Nespryadko, S. V., Goncharuk, I. V., & Kryzhanivska, A. E. (2013). Rak shijky matky: rol himioterapii na riznyh etapah likuvannya. *Clinical oncology*, 3(11), 70–74. Ukrainian].

38. Shahpour, M., Adili-Aghdam, M. A., Mahmudi, H., Ghiasvand, S., Dadashi, H., Salemi, A., ... Jahanban-Esfahlan, R. (2024). Dual-stage Acting Dendrimeric Nanoparticle for Deepened Chemotherapeutic Drug Delivery to Tumor Cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 14(3), 634–645. doi: 10.34172/apb.2024.054.

39. Baran, N., & Konopleva, M. (2017). Molecular Pathways: Hypoxia-Activated Prodrugs in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*, 23(10), 2382–2390. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0895.

40. Хайтович, М. В., Зайченко, Г. В., Афанасьєва, І. О., Пінський, Л. Л., Половинка, В. О., Потаскалова, В. С., ... Темірова, О. А. (2024). *Клінічна фармакологія*. Під редакцією М. В. Хайтовича та Г. В. Зайченко (Eds.). (с. 26). Київ: БСВ «Медицина». [Khaitovych, M. V., Zaichenko, H. V., Afanasieva, I. O., Pinskyi, L. L., Polovynka, V. O., Potaskalova, V. S., ... Temirova, O. A. (2024). *Klinichna farmakologiya*. In M. V. Khaitovych & H. V. Zaichenko (Eds.). (p. 26). Kyiv: VSV «Medytsyna». Ukrainian].

41. Державний експертний центр МОЗ України. Міжнародні клінічні протоколи Duodecim Medical Publications Ltd (2024). Retrieved from www.dec.gov.ua/cat_mtd/promeneva-terapiya.

42. Villadsen, N. L., Jacobsen, K. M., Keiding, U. B., Weibel, E. T., Christiansen, B., Vosegaard, T., ... Poulsen, T. B. (2017). Synthesis of ent-BE-43547A1 reveals a potent hypoxia-selective anticancer agent and uncovers the biosynthetic origin of the APD-CLD natural products. *Nature Chemistry*, 9(3), 264–272. doi: 10.1038/nchem.2657.

43. Jacobsen, K. M., Villadsen, N. L., Tørring, T., Nielsen, C. B., Salomón, T., Nielsen, M. M., ... Poulsen, T. B. (2018). APD-Containing Cyclolipopeptide Target Mitochondrial Function in Hypoxic Cancer Cells. *Cell Chemical Biology*, 25(11), 1337–1349. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.07.010.

44. Sahu, A., Kwon, I., & Tae, G. (2020). Improving cancer therapy through the nanomaterials-assisted alleviation of hypoxia. *Biomaterials*, 228, 119578. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119578.

45. Shasha, W., Fang, Y., Kui, C., Gaojian, C., Kehua, T., Hongjun, W., & Li-Qun, W. (2015). Synthesis of Hemoglobin Conjugated Polymeric Micelle: A ZnPc Carrier with Oxygen Self-Compensating Ability for Photodynamic Therapy. *Biomacromolecules*, 16(9), 2693–2700. doi: 10.1021/acs.biomac.5b00571.

46. Yang, J., Li, W., Luo, L., Jiang, M., Zhu, C., Qin, B., & You, J. (2018). Hypoxic tumor therapy by hemoglobin-mediated drug delivery and reversal of hypoxia-induced chemoresistance. *Biomaterials*, 182, 145–156. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.004.

47. Kumari, R., Sunil, D., & Ningthoujam, R. S. (2020). Hypoxia-responsive nanoparticle based drug delivery systems in cancer therapy: An up-to-date review. *Journal Control Release*, 319, 135–156. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.12.041.

48. Zhang, X., Hong, W., Li, Q., Cao, Y., Liu, Y., Guo, X., ... Liang, B. (2023). Tirapazamine-loaded CalliSpheres microspheres: Preparation and characterization as a chemoembolization agent for liver cancer. *MethodsX*, 10, 102188. doi: 10.1016/j.mex.2023.102188.

49. Xu, Y., Lv, J., Kong, C., Liu, Y., Wang, K., Tang, Z., & Chen, X. (2024). Introducing urea into tirapazamine derivatives to enhance anticancer therapy. *National Science Review*, 11, nwae038. doi: doi.org/10.1093/nsr/nwae038.

Drugs used as radiosensitizers: clinical and pharmaceutical aspects and prospects (literature review)

I.V. Andrushchenko, I.O. Afanasieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Malignant neoplasms are one of the most acute problems in modern medicine, claiming millions of lives worldwide annually. According to the World Health Organization (WHO), one in five people on the planet dies from cancer. In Ukraine, this figure exceeds 60,000 annually. Among the comprehensive approaches to combating cancer, radiation therapy holds a important place as a necessary method for over half of oncology patients. Tumor hypoxia is an obstacle to the effectiveness of radiation therapy. Radiosensitizers help overcome this and achieve the desired result by increasing the sensitivity of hypoxic tumors to ionizing radiation. The article summarizes information about radiosensitizers: their action models, pharmacokinetic characteristics, and the challenges and prospects for their improvement and application.

Key words: hypoxia; tumor hypoxia; radiosensitizers; nano-technology.

Адреса для листування:

Андрущенко Ірина Вікторівна

01135, Київ, вул. Стрітенська, 7/9

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

E-mail: novakaledoniya@gmail.com

Correspondence:

Iryna Andrushchenko

7/9 Stritenska str., Kyiv, 01135

Bogomolets National Medical University

E-mail: novakaledoniya@gmail.com