

# The effect of radiation dose rate on radiosensitization potential of PEG-coated bismuth oxide nanoparticles: A nanoscopic biodosimetry by DNA plasmid

Farshad Seyednejad<sup>1\*</sup>, Elham Mansouri<sup>2</sup>, Asghar Mesbahi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Madani Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

## ARTICLE INFO

### Article History:

Received: 13/Jan/2024

Revised: 29/Nov/2024

Accepted: 01/Dec/2024

ePublished: 19/Apr/2025

### Keywords:

- Plasmid
- Nanoparticle
- Radiosensitization

## Abstract

**Background.** Nanoparticle-based radiation therapy using metal nanoparticles is an adjuvant therapy that makes tumor cells more sensitive to radiation. In this study, we have used plasmid to study the effect of radiation dose rate on the amount of radiation sensitization of bismuth oxide nanoparticles.

**Methods.** In this study, bismuth oxide nanoparticles coated with polyethylene glycol were used as megavoltage radiation sensitizers. In this research, we used DNA plasmid PCEP4-102 as a nanoscopic dosimetry probe to measure the radiation sensitization effect of metal nanoparticles in radiation therapy. Plasmid samples with and without coated nanoparticles were irradiated with 6 megavolt X-rays at dose rates of 50 MU/min and 833 MU/min.

**Results.** The dose enhancement factor for plasmid samples containing Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles irradiated with 6 megavolt X-rays was  $1.33 \pm 0.1$ . Increasing the dose rate from 50 MU/min to 833 MU/min did not cause any obvious change in the amount of plasmid damage in the plasmid samples without nanoparticles. Considering the plasmid samples containing metal nanoparticles, the values of the dose enhancement factor for the samples exposed to 6MV X-ray irradiation at a dose rate of 833 MU/min were significantly increased compared to the samples irradiated with 6 MV X-rays at a dose rate of 50 MU/min.

**Conclusion.** This study confirms the efficiency of bismuth oxide nanoparticles in increasing the effectiveness of radiation therapy. In the presence of nanoparticles, increasing the dose rate can cause more damage to the plasmid by chemical and physicochemical enhancement in radiation therapy by megavolt photons.

**Practical Implications.** The results of this study confirm the radiosensitization potential of metallic nanoparticles and show that increasing the dose rate leads to an increase in the damaging effect of nanoparticle-aided radiation therapy.

**How to cite this article:** Seyednejad F, Mansouri E, Mesbahi A. The effect of radiation dose rate on radiosensitization potential of PEG-coated bismuth oxide nanoparticles: A nanoscopic biodosimetry by DNA plasmid. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47(2):. doi: 10.34172/mj.025.33539. Persian.

## Extended Abstract

### Background

Radiosensitizers can increase the effects of radiation therapy through multiple mechanisms,

including physical, physico-chemical, chemical, and biological processes. Due to the recent advances in nanotechnology, it is increasingly possible to

\*Corresponding author; Email: [fnejad@gmail.com](mailto:fnejad@gmail.com)

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

selectively accumulate metal nanomaterials in tumor cells in order to increase the contrast between tumor and normal tissues, which leads to increased radiosensitizing properties compared to radiation therapy alone. In fact, the efficiency of radiation sensitization with metal nanoparticles is based on the production of secondary electrons, free radicals, and reactive oxygen species (ROS). Nanoparticle-based radiation therapy using metal nanoparticles is an adjuvant therapy that makes tumor cells more sensitive to radiation. Plasmid is a small circular DNA molecule in bacteria and some other microscopic organisms that is similar to DNA found in human mitochondria and can be used as a tool for nanoscale dosimetry. In this study, we have used plasmid to study the effect of radiation dose rate on the amount of radiation sensitization of bismuth oxide nanoparticles.

## Methods

In this study, bismuth oxide nanoparticles coated with polyethylene glycol were used as megavoltage radiation sensitizers. In this research, we used DNA plasmid PCEP4-102 as a nanoscopic dosimetry probe to measure the radiation sensitization effect of metal nanoparticles in radiation therapy. In the hydrothermal method, 0.5 mol of  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  was dissolved in 30 mL of 0.05 mol/L  $\text{HNO}_3$  solution to obtain a clear aqueous solution. Then, 20 mL of polyethylene glycol (PEG-4000) was added to this solution as a dispersant. Next, 50 mL of 4 mol/mL NaOH aqueous solution was rapidly added to the mixture of solutions with vigorous stirring, which immediately resulted in the formation of a yellow precipitate in the vessel. After performing the reaction at 90°C for 2 hours with stirring, the sediments obtained were filtered and washed several times with alcohol and deionized water. Then, they were dried in a vacuum dryer at 60°C to obtain the final yellow  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  samples. Nanoparticles were used at a concentration of 50  $\mu\text{g/mL}$ . The yield of single-strand breaks (SSBs) was calculated as the slope of the logarithmic plot of the fraction of supercoiled (SC) plasmids as a function of dose. DSB efficiency was calculated as the slope of the plot of the fraction of L plasmids as

a function of radiation dose. Plasmid samples were mixed with metal nanoparticles in polypropylene tubes before irradiation. Plasmid samples with and without nanoparticles were irradiated with 6 megavolt X-rays at dose rates of 50 MU/min and 833 MU/min. After irradiation, plasmid samples containing bismuth oxide nanoparticles and samples without nanoparticles were stored at -40°C and analyzed by agarose gel electrophoresis within a few hours.

## Results

Irradiation of the plasmid sample with 6MV photons and 12 Gy pulses led to the emergence of circular and linear plasmid DNA. After irradiation, the proportion of supercoiled (SC) cores was greatly reduced, which mainly favored the transformation into a circular shape. The presence of bismuth oxide nanoparticles in plasmid samples exposed to radiation caused a significant increase in the amount of plasmid DNA damage. The efficiency of double-strand breaks (DSBs) was calculated as the slope of the plot of the fraction of L plasmids as a function of radiation dose. The dose enhancement factor for plasmid samples containing  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  nanoparticles irradiated with 6 megavolt X-rays was  $1.33 \pm 0.1$ . Increasing the dose rate from 50 MU/min to 833 MU/min did not cause an obvious change in the amount of plasmid damage in the plasmid samples without nanoparticles. Considering the plasmid samples containing metal nanoparticles, the values of the dose enhancement factor for the samples exposed to 6 MV X-ray irradiation at a dose rate of 833 MU/min were significantly increased compared to the samples irradiated with 6 MV X-rays at a dose rate of 50 MU/min.

## Conclusion

The use of heavy metal nanoparticles in radiation therapy with high-energy megavolt X-rays can lead to physical-chemical and chemical enhancement. This study confirms the efficiency of bismuth oxide nanoparticles in increasing the effectiveness of radiation therapy. It can be concluded that the presence of bismuth oxide nanoparticles leads to a physical, chemical, and

physicochemical enhancement and has a significant radiosensitization effect. For MV photons, chemical enhancement seems to have the greatest effect on the dose enhancement of bismuth oxide nanoparticles. Increasing the radiation dose rate can increase the physico-chemical and radiosensitivity potential of nanoparticles. When nanoparticles are not present, changing the dose rate does not affect the extent of DNA damage. Because free radicals

have specific lifetimes, changing the dose rate can affect the chemical enhancement, while changing the dose rate does not seem to affect the physical enhancement rate. In samples containing metal nanoparticles, ROS production increased significantly with increasing radiation dose rate from 50 MU/min to 833 MU/min.

## اثر آهنگ دُز در حساس سازی پرتوی نانوذرات اکسید بیسموت پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول: بیودزیمتری در مقیاس نانو با استفاده از DNA پلاسمید

فرشاد سیدنژاد<sup>۱\*</sup>، الهام منصوری<sup>۲</sup>، اصغر مصباحی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه رادیوانکولوژی، بیمارستان شهید مدنی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳  
اصلاح نهایی: ۱۴۰۳/۹/۹  
پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۱۱  
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۱/۳۰

#### کلید واژه‌ها:

- پلاسمید
- نانوذره
- حساسیت پرتویی

### چکیده

**زمینه.** پرتودرمانی مبتنی بر نانوذرات با استفاده از نانوذرات فلزی، یک درمان کمکی است که سلول‌های تومور را در برابر تشعشع حساس‌تر می‌کند. پلاسمید DNA یک DNA کوچک مشابه DNA موجود در میتوکندری انسان است و می‌تواند به عنوان ابزاری برای دزیمتری در مقیاس نانو استفاده شود. در این مطالعه، ما با استفاده از پلاسمید به بررسی اثر آهنگ دُز در میزان حساس سازی پرتوی نانوذره اکسید بیسموت پرداخته ایم.

**روش کار.** در این مطالعه از نانوذرات اکسید بیسموت پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول به عنوان حساس کننده پرتوی مگاولتاژ استفاده شد. بدین ترتیب، از DNA پلاسمید Pcep4-۱۰۲۲ به عنوان یک پروب دزیمتری در مقیاس نانو برای اندازه گیری اثر حساس سازی پرتوی نانوذرات فلزی در پرتودرمانی استفاده کردیم. نمونه‌های پلاسمید با و بدون نانوذرات، با پرتوهای ایکس ۶ مگا ولتی با آهنگ دُز ۵۰ MU/min و ۸۳۳ MU/min تحت تابش قرار گرفتند.

**یافته‌ها.** فاکتور افزایش دُز برای نمونه‌های پلاسمید حاوی نانوذرات  $Bi_2O_3$ ، برای نمونه‌های تابش یافته با پرتوهای ایکس ۶ مگا ولتی  $1/33 \pm 0/1$  است. افزایش آهنگ دُز از ۵۰ MU/min به ۸۳۳ MU/min تغییر آشکاری در میزان آسیب پلاسمید برای نمونه‌های پلاسمید بدون نانوذره ایجاد نکرد. در حالی که برای نمونه‌های پلاسمید حاوی نانوذرات فلزی، مقادیر فاکتور افزایش دُز برای نمونه‌های تحت تابش پرتوهای ایکس ۶ مگا ولتی با آهنگ دُز ۸۳۳ MU/min در مقایسه با گروه‌هایی که با پرتوهای ایکس ۶ مگا ولتی با آهنگ دُز ۵۰ MU/min تابش شده بودند، به طور معنی داری افزایش یافت.

**نتیجه گیری.** این مطالعه کارآمدی نانوذرات اکسید بیسموت را در افزایش اثربخشی پرتودرمانی تأیید می‌کند. بر این اساس، می‌توان نتیجه گرفت که حضور نانوذرات اکسید بیسموت منجر به افزایش اثرات فیزیکی، شیمیایی و فیزیکوشیمیایی می‌شود و اثر حساس سازی پرتوی معنی داری دارد. برای فوتون‌های مگاولتی، به نظر می‌رسد که افزایش شیمیایی بیشترین تأثیر را در افزایش دُز نانوذرات فلزی دارد. در حضور نانوذرات، افزایش آهنگ دُز می‌تواند باعث آسیب بیشتر به پلاسمید از طریق افزایش شیمیایی و فیزیکوشیمیایی در پرتودرمانی با فوتون‌های مگاولتی شود.

**پیامدهای عملی.** نتایج این مطالعه پتانسیل حساسیت پرتویی نانوذرات فلزی را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که افزایش نرخ دُز منجر به افزایش اثر مخرب پرتودرمانی به کمک نانوذرات می‌شود.

### مقدمه

پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو، تجمع انتخابی نانو مواد فلزی در سلول‌های تومور به منظور افزایش تضاد بین تومور و بافت‌های طبیعی، که در مقایسه با پرتودرمانی به تنهایی منجر به افزایش خواص حساس کنندگی پرتو می‌شود، به طور فزاینده‌ای امکان پذیر شده است. در واقع، کارایی حساس سازی پرتویی با نانوذرات فلزی

استفاده از حساس کننده‌های پرتودرمانی، روشی مؤثر برای افزایش کارایی پرتودرمانی با دُزهای پایین تر پرتو است.<sup>۱</sup> حساس کننده‌های پرتویی می‌توانند اثرات پرتودرمانی را از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله فرآیندهای فیزیکی، فیزیکوشیمیایی، شیمیایی و بیولوژیکی افزایش دهند. با

\* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: fnejad@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) CC BY منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

استفاده از سیستم Imager GelDoc-ItTS2 310، مجهز به GelCam 310 (Benchtop UV transilluminator (UVP) تصویربرداری شدند. کمی‌سازی با استفاده از نرم‌افزار Image Quant TL (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) انجام گرفت؛ به‌طوری که باندهای DNA سوپرکویل (SC: DNA دست‌نخورده)، دایره‌ای باز (OC: شکستگی‌های تک‌رشته‌ای) و نوار خطی (L: شکستگی دورشته‌ای) بر اساس شدت روشنایی هر باند DNA کمی‌سازی شده و به مقدار کل DNA نرمالیزه شدند. روشنایی باند SC با ضرب در ضریب  $1/42$  جبران شد.<sup>۶</sup> نمونه‌های پلاسمید قبل از تابش با نانوذرات فلزی در لوله‌های پلی‌پروپیلن مخلوط شدند. تمامی ذرات در غلظت  $50 \mu\text{g/ml}$  بر میلی‌لیتر استفاده شدند. بازده شکست تک رشته‌ای به‌عنوان شیب نمودار پاسخ به دُز (کسری از پلاسمیدهای SC به‌عنوان تابعی از دُز) محاسبه شد. همچنین، بازده شکست دو رشته‌ای به‌عنوان شیب نمودار پاسخ به دُز (کسری از پلاسمیدهای L به‌عنوان تابعی از دُز تابش) محاسبه شد. کاوشگر فلورسنت ۲۲- [۶- (۴- آمینو) فنوکسی- $\text{H}^3$ -گزانتن-۳-ا-ون-۹-ایل] بنزوئیک اسید (Sigma-Aldrich 200-679-5) (APF) که به رادیکال‌های هیدروکسیل حساس است، برای اندازه‌گیری بازده ROS استفاده شد. سپس، از یک صفحه‌خوان (Thermo ScientificTM Varioskan multimode) برای اندازه‌گیری روشنایی نمونه‌های تابش شده استفاده شد.

### سنتر نانوذرات اکسید بیسموت پوشش داده شده با پلی‌اتیلن گلیکول

در روش هیدروترمال،  $5\text{ mg}$  از  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  در  $30\text{ mL}$  محلول  $5\text{ mg}/100\text{ mL}$   $\text{HNO}_3$  حل شد تا محلول آبی شفاف به دست آید. سپس،  $20\text{ mL}$  پلی‌اتیلن گلیکول (PEG-4000) به عنوان متفرق کننده به این محلول اضافه شد. سپس،  $50\text{ mL}$  محلول آبی  $4\text{ mg}/100\text{ mL}$   $\text{NaOH}$  با هم‌زدن شدید به سرعت به مخلوط محلول‌ها اضافه شد که بلافاصله منجر به تشکیل رسوبات زرد در ظرف شد. پس از ادامه واکنش در دمای  $90^\circ\text{C}$  به مدت  $2\text{ h}$  و تحت هم‌زدن، رسوبات به‌دست آمده صاف شده و چندین بار با الکل و آب دیونیزه شسته شدند. سپس، در خشک‌کن در دمای  $60^\circ\text{C}$  به مدت  $24\text{ h}$  و در خلأ خشک شدند تا نمونه‌های زرد رنگ نهایی  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  به دست آید. کنترل کیفی نانوذرات با استفاده از اسپکتروسکوپی UV-vis، پراکندگی دینامیکی نور (DLS)، اندازه‌گیری پتانسیل زتا و میکروسکوپی الکترونی انجام خواهد شد.

مبتنی بر تولید الکترون‌های ثانویه، رادیکال‌های آزاد و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) است.<sup>۲</sup> پلاسمید DNA یک DNA کوچک مشابه DNA موجود در میتوکندری انسان است و می‌تواند به‌عنوان ابزاری برای دُزیمتری در مقیاس نانو استفاده شود.<sup>۳</sup> با استفاده از DNA پلاسمید، می‌توان اثر حساس‌سازی پرتویی نانوذرات را در مقیاس نانو اندازه‌گیری کرد و اطلاعات دقیق‌تری در مورد اثرات مخرب پرتوهای یونیزان به دست آورد. DNA پلاسمید ابزاری مفید برای درک رویدادهای پیچیده آسیب DNA ناشی از تشعشع در داخل بدن است، زیرا آسیب پرتویی باعث ایجاد تغییرات ساختاری در DNA می‌شود که به‌راحتی می‌تواند توسط الکتروفورز ژل آگارز آشکار و اندازه‌گیری شود. کسری از شکستگی‌ها (تک‌رشته و دو رشته) که پس از قرار گرفتن در معرض اشعه ایکس یا گاما بر روی ساختار پلاسمید ایجاد می‌شود، می‌تواند به‌عنوان کمیت بیودزیمتری استفاده شود. DNA پلاسمید بومی و آسیب‌نندیده ساختار ابرماریج (SC) را تشکیل می‌دهد. اگر تشعشع باعث شکستگی‌های تک رشته‌ای (SSBs) در DNA پلاسمید شود، یک ساختار دایره‌ای باز (OC) تشکیل می‌شود. علاوه بر این، اگر تشعشع باعث شکستگی‌های دو رشته‌ای (DSBs) در DNA پلاسمید شود، ساختار خطی (L) شکل می‌گیرد.<sup>۴-۷</sup> شورمن و همکاران نشان دادند که قرار دادن پلاسمید در معرض الکترون‌های  $3$  تا  $20$  الکترون ولتی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی باعث شکسته شدن رشته DNA شود.<sup>۸</sup> مطالعات دیگر شواهدی مبنی بر توانایی فوتون‌های کم‌انرژی  $7$  الکترون ولتی برای القای شکست تک‌رشته و دو رشته در DNA پلاسمید تابش‌یافته ارائه کردند.<sup>۹</sup> در مطالعه حاضر، DNA پلاسمید Pcep4 به‌عنوان یک پروب دُزیمتری در مقیاس نانو در حضور و عدم حضور نانوذرات فلزی در معرض اشعه ایکس  $6$  و  $8\text{ mg}$  مگاولتی قرار گرفت. آسیب پرتویی با جداسازی قطعات مختلف DNA با الکتروفورز ژل آگارز تعیین شد. در این تحقیق اثر انرژی، دُز و آهنگ دُز مورد مطالعه قرار گرفت.

### روش کار

نمونه‌های پلاسمید ( $20\text{ mg}$  میکرولیتر) با  $3\text{ mg}$  میکرولیتر رنگ بارگذاری (ThermoFischer Scientific) و  $1\text{ mg}$  میکرولیتر DNA پلاسمید ( $50\text{ ng}$  نانوگرم) تهیه شدند. این نمونه‌ها روی ژل آگارز ( $30\text{ mg}$  گرم آگارز و  $300\text{ mL}$  سی‌سی TAE؛ Fisher Bioreagents) تحت ولتاژ  $25$  ولت به مدت  $3/5$  ساعت الکتروفورز شدند. پس از جداسازی، از اتیدیوم بروماید ( $1\text{ mg}$  میکروگرم در میلی‌لیتر) برای رنگ‌آمیزی استفاده شد. ژل‌های آگارز پس از الکتروفورز با

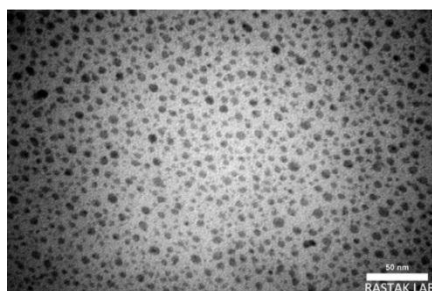
## شرایط پرتودهی

برای تابش نمونه‌های DNA پلاسمید، از شتاب‌دهنده خطی آنکور (مستقر در بیمارستان شهید مدنی تبریز) که با انرژی‌های مگاولتی در درمان‌های بالینی استفاده می‌شود، بهره‌گیری شد. نمونه‌ها با آهنگ دُزهای ۵۰ و ۸۳۳ MU/Min تابش داده شدند. برای بررسی تأثیر آهنگ دُز، از شتاب‌دهنده خطی زیمنس Oncor استفاده شد که قابلیت تولید آهنگ دُزهای ۵۰ و ۳۰۰ MU/min را داراست. میزان دُز و خروجی دستگاه بر اساس قانون عکس مجذور فاصله تنظیم گردید. در مرحله اول، برای دستیابی به آهنگ دُز ۸۳۳ MU/min و خروجی ۳/۷۸ Gy/MU، نمونه‌ها در فاصله ۶۰ سانتی‌متری قرار گرفته و دستگاه با آهنگ دُز ۳۰۰ MU/min تابش می‌کرد. در مرحله دوم، نمونه‌ها در فاصله ۱۰۰ سانتی‌متری از منبع قرار گرفته و با آهنگ دُز ۵۰ MU/min تابش شدند؛ خروجی دستگاه در حالت ۱ cGy/MU بود. به این ترتیب، اختلافی حدود ۱۶/۵ برای اعمال شد. تمام تابش‌ها با فوتون‌های ۶ مگاالکترون ولت انجام گرفت. نمونه‌های پلاسمید (با و بدون نانوذرات اکسید بیسموت، گادولینیوم و اکسید آهن) قبل از تابش با نانوذرات فلزی در لوله‌های پلی‌پروپیلن مخلوط شدند؛ تمامی ذرات در غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر استفاده شدند.

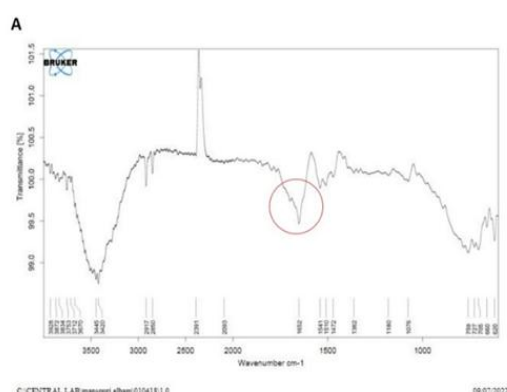
## یافته‌ها

شکل ۱ تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری (TEM) از نانوذرات  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  پوشش داده شده با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) را نشان می‌دهند که اندازه متوسط آنها به ترتیب ۱۱/۵۲ نانومتر و ۵/۴۳ نانومتر است. پتانسیل زتای این نانوذرات  $9/54 \pm 2/54$  میلی‌ولت اندازه‌گیری شد. همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR) پیک‌های جذبی زیر را نشان می‌دهد:

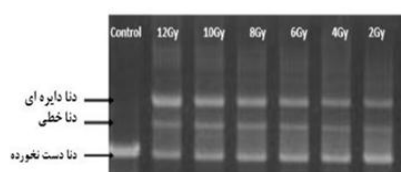
- پیک گسترده و قوی در ناحیه ۳۴۷۳ سانتی‌متر<sup>-۱</sup> مربوط به ارتعاشات کششی گروه‌های (OH<sup>-</sup>) روی سطح ذرات.
  - پیک جذبی در ۱۶۴۳ سانتی‌متر<sup>-۱</sup> مربوط به ارتعاشات خمشی آب.
  - پیک‌های جذبی در محدوده ۱۰۲۸ و ۱۴۶۰ سانتی‌متر<sup>-۱</sup> مربوط به ارتعاشات کششی گروه‌های کربونیل (C=O) در ساختار نانوذرات  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  پوشش داده شده با PEG.
  - پیک‌های جذبی در محدوده ۸۰۰ تا ۱۴۲۰ سانتی‌متر<sup>-۱</sup> مربوط به ارتعاشات کششی گروه‌های Bi-O-Bi و Bi-O.
- این نتایج به وضوح تغییرات سطح نانوذرات  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  با پوشش PEG را نشان می‌دهند.



شکل ۱. تصویر TEM (میکروسکوپی الکترونی عبوری) نانوذرات  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  با پوشش پلی‌اتیلن گلیکول سنتز شده



شکل ۲. نتیجه FTIR نانوذرات اکسید بیسموت پوشش‌دار شده با پلی‌اتیلن گلیکول



شکل ۳. تصویری از نمونه‌های پلاسمید Pcep4 که با اشعه‌ایکس تا دُز ۱۲ Gy تابش شده و روی ژل آگارز اجرا می‌شود که القای آسیب DNA را به صورت DNA دایره‌ای (C)، شکستگی تک‌ رشته‌ای و DNA خطی (L) شکستگی دورشته‌ای نشان می‌دهد. نمونه‌ها در صفر گری فقط یک نوار از DNA دست نخورده و در ۲-۱۲ گری نوارهای DNA دست نخورده، دایره‌ای و خطی را نشان می‌دهند.

باریکه‌های پرتوهای ایکس مگاولتی مجموعه‌ای از پرتوها با انرژی‌های مختلف هستند و اشعه‌ایکس کم‌انرژی موجود در این باریکه‌ها از طریق اثرات فوتوالکتریک باعث ایجاد حساسیت پرتویی می‌شود. علاوه بر این، الکترون‌های کامپتون فوتون‌های کم‌انرژی تولید می‌کنند که منجر به اثرات فوتوالکتریک می‌شوند. همچنین، این اثرات ممکن است از طریق یک مکانیسم شیمیایی، مانند تولید گونه‌های اکسیژن فعال و اثرات شیمیایی ناشی از سطوح نانوذرات فلزی پوشش داده شده رخ دهند؛ این ویژگی‌های خاص نانوذرات هستند و در مواد حجیم مشاهده نمی‌شوند. همچنین، فاکتور افزایش بازده گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) (به صورت نسبت بازده ROS در نمونه‌های با نانوذره به بازده ROS در نمونه‌های بدون نانوذره) به عنوان شدت فلورسانس پروب

اندازه‌گیری کرد. این در حالی است که به نظر می‌رسد تغییر میزان دُز تأثیری در میزان افزایش فیزیکی ندارد. تأثیر آهنگ دُز بر حساسیت پرتویی را نمی‌توان تنها با فرآیندهای فیزیکی توضیح داد، بلکه با فرآیندهای فیزیکیوشیمیایی و شیمیایی تبیین کرد. وجود نانوذرات منجر به تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد و ROS می‌شود. افزایش شیمیایی به برهم کنش رادیکال‌ها با سطح نانومواد بستگی دارد و از آنجا که رادیکال‌ها طول عمر مشخصی دارند، تغییر آهنگ دُز می‌تواند افزایش شیمیایی را تغییر دهد. در حالی که به نظر می‌رسد تغییر میزان دُز تأثیری در میزان افزایش فیزیکی ندارد. اسمال و همکاران، مورزو و همکاران نشان دادند که در مورد پلاسمیدهای بدون نانوذره، بازده شکستگی دو رشته به‌طور قابل‌توجهی تحت تأثیر آهنگ دُز قرار نمی‌گیرد.<sup>۱۳، ۱۴</sup> با این وجود، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که تغییرات در میزان دُز می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر میزان حساس شدن پرتوی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی تأثیر بگذارد.<sup>۱۵، ۱۶</sup> به نظر می‌رسد در حضور نانوذرات، تعداد آسیب‌های القایی DNA می‌تواند تحت تأثیر تغییرات آهنگ دُز باشد. جالب است که این روند زمانی که نانوذرات حضور ندارند، ظاهر نمی‌شود.

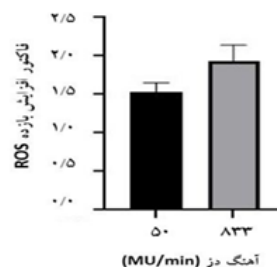
### نتیجه‌گیری

استفاده از نانوذرات فلزات سنگین در پرتودرمانی با پرتوهای مگاولتی پرنرزی می‌تواند منجر به افزایش فیزیکی-شیمیایی و شیمیایی شود. افزایش آهنگ دُز تابش می‌تواند به افزایش این اثرات و همچنین پتانسیل حساسیت پرتویی نانوذرات منجر شود. هنگامی که نانوذرات وجود ندارند، تغییر آهنگ دُز تأثیری بر میزان آسیب DNA ندارد. تأثیر آهنگ دُز بر حساسیت پرتویی نانوذرات را نمی‌توان صرفاً با فرآیندهای فیزیکی توضیح داد، بلکه باید عوامل فیزیکی-شیمیایی/بیوشیمیایی نیز در نظر گرفته شوند تا بتوان مکانیسم‌های دخیل را به درستی درک کرد. از آنجا که رادیکال‌های آزاد طول عمر مشخصی دارند، تغییر میزان دُز می‌تواند بر افزایش شیمیایی تأثیر بگذارد. در حالی که به نظر می‌رسد تغییر آهنگ دُز تأثیری بر میزان افزایش فیزیکی نداشته باشد.

### قدردانی

پدیدآورندگان این مقاله کمال تشکر و قدردانی خود را از مراکز تحقیقاتی کاربردی دارویی و پزشکی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تقدیم می‌دارند.

فلورسنت حساس به بازده ROS در نمونه‌های تحت تأثیر تشعشع ۶ مگاولتی با آهنگ دُز  $50 \text{ MU/min}$  و  $833 \text{ MU/min}$  مقایسه و در شکل ۴ نشان داده شده است. با توجه به نتایج به دست آمده تفاوت معنی‌داری بین میزان بازده ROS در نمونه‌های تحت تأثیر با آهنگ دُز  $50 \text{ MU/min}$  و  $833 \text{ MU/min}$  مشاهده شد (آزمون تی تست  $P \leq 0.05$ ).



شکل ۴. فاکتور افزایش بازده گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) (به صورت نسبت بازده ROS در نمونه‌های با نانوذره اکسید بیسموت به بازده ROS در نمونه‌های بدون نانوذره) در نمونه‌های تحت تأثیر اشعه مگاولتی با آهنگ دُز  $50 \text{ MU/min}$  و  $833 \text{ MU/min}$

### بحث

یوگو و همکاران فاکتور افزایش دُز  $1/4 \pm 0.2$  برای شکست تک‌رشته و  $1/2 \pm 0.2$  برای شکست دورشته را در نمونه‌های پلاسمید تابش شده توسط اشعه‌ایکس ۶ مگاولتی در حضور نانوذرات طلا گزارش کردند.<sup>۷</sup> گنگ و همکاران نیز فاکتور افزایش دُز  $1/37$  را برای فوتون‌های ۶ مگاولتی در حضور نانوذرات طلای پوشش داده شده با گلوکز گزارش کرده‌اند.<sup>۱۰</sup> لیو و همکاران مقادیر فاکتور افزایش دُز  $1/33$  -  $1/59$  را برای نانوذرات پوشش داده شده با پلی‌اتیلن گلیکول که سلول‌های CT26 را در معرض فوتون‌های ۶ مگاولتی قرار داده بودند، گزارش کرده‌اند.<sup>۱۱</sup> افزایش آهنگ دُز از  $50 \text{ MU/min}$  به  $833 \text{ MU/min}$  تغییر آشکاری در آسیب پلاسمید برای نمونه‌های پلاسمید بدون نانوذره ایجاد نکرد. در حالی که برای نمونه‌های پلاسمید حاوی نانوذرات اکسید بیسموت، مقادیر فاکتور افزایش دُز به دست آمده از طریق سنجش DNA پلاسمید برای نمونه‌های تحت تابش اشعه‌ایکس ۶ مگاولتی با  $833 \text{ MU/min}$  در مقایسه با گروه‌هایی که با اشعه‌ایکس ۶ مگاولتی با  $50 \text{ MU/min}$  تابش شده بودند، به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافت. تعداد آسیب‌های ناشی از DNA می‌تواند تحت تأثیر تغییرات آهنگ دُز قرار گیرد. افزایش شیمیایی به برهم کنش رادیکال‌ها با سطح نانومواد بستگی دارد و از آنجا که رادیکال‌ها طول عمر مشخصی دارند، تغییر آهنگ دُز می‌تواند افزایش شیمیایی را تغییر دهد. بنابراین، با تغییر آهنگ دُز، می‌توان تأثیر آن بر افزایش فیزیکی و شیمیایی را به‌طور مستقل بررسی و

## مشارکت پدیدآوران

الهام منصوری و اصغر مصباحی: ایده‌پردازی و مشاوره اجرایی؛  
فرشاد سیدنژاد: جمع‌آوری داده، نگارش متن اولیه، بازبینی نقادانه  
متن؛ الهام منصوری: ایده‌پردازی، انجام آزمایشات، تحلیل و تفسیر  
داده‌ها و جمع‌بندی نتایج را بر عهده داشتند. تمامی نویسندگان  
نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کردند.

## منابع مالی

دانشگاه علوم پزشکی تبریز مسئولیت تأمین منابع مالی این  
مطالعه را بر عهده داشته است.

## دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجادشده در مطالعه فعلی در صورت درخواست  
معقول از پدیدآور رابط ارائه می‌گردد.

## ملاحظات اخلاقی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه مقطع دکترای تخصصی خانم الهام  
منصوری فارغ التحصیل دکترای فیزیک پزشکی مرکز تحقیقات  
کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز است که با کد رهگیری  
۶۶۱۵۵ و کد اخلاق IR.TBZMED.VCR.REC.1399.438 در  
کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب شده  
است.

## تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این  
مقاله ندارند.

## References

- Mansouri E, Mesbahi A, Hejazi MS, Tarhriz V, Hamishehkar H, Seyednejad F. A Comprehensive Analysis of Radiosensitization Properties of Metallic Nanoparticles in Brachytherapy of Gastric Adenocarcinoma by I-125 Seed: A Simulation Study by MCNPX and MCNP6 Codes. *Magnetochemistry*. 2022;8(9):97. doi: 10.3390/magnetochemistry8090097.
- Chen Y, Yang J, Fu S, Wu J. Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9407-30. doi: 10.2147/IJN.S272902.
- Mansouri E, Mesbahi A, Hejazi MS, Montazersaheb S, Tarhriz V, Ghasemnejad T, et al. Nanoscopic biodosimetry using plasmid DNA in radiotherapy with metallic nanoparticles. *J Appl Clin Med Phys*. 2023;24(2):e13879. doi: 10.1002/acm2.13879.
- McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Nanodosimetric effects of gold nanoparticles in megavoltage radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2011;100(3):412-6. doi: 10.1016/j.radonc.2011.08.026.
- Butterworth KT, Coulter JA, Jain S, Forker J, McMahon SJ, Schettino G, et al. Evaluation of cytotoxicity and radiation enhancement using 1.9 nm gold particles: potential application for cancer therapy. *Nanotechnology*. 2010;21(29):295101. doi: 10.1088/0957-4484/21/29/295101.
- Mroz RM, Schins RP, Li H, Jimenez LA, Drost EM, Holownia A, et al. Nanoparticle-driven DNA damage mimics irradiation-related carcinogenesis pathways. *Eur Respir J*. 2008;31(2):241-51. doi: 10.1183/09031936.00006707.
- Yogo K, Misawa M, Shimizu H, Kitagawa T, Hirayama R, Ishiyama H, et al. Radiosensitization Effect of Gold Nanoparticles on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic MV X-rays. *Nanomaterials*. 2022;12(5):771. doi: 10.3390/nano12050771.
- Schürmann R, Tsering T, Tanzer K, Denifl S, Kumar SVK, Bald I. Resonant Formation of Strand Breaks in Sensitized Oligonucleotides Induced by Low-Energy Electrons (0.5-9 eV). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2017;56(36):10952-5. doi: 10.1002/anie.201705504.
- Melia E, Parsons JL. DNA damage and repair dependencies of ionising radiation modalities. *Biosci Rep*. 2023;43(10):BSR20222586. doi: 10.1042/BSR20222586.
- Geng F, Song K, Xing JZ, Yuan C, Yan S, Yang Q, et al. Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer. *Nanotechnology*. 2011;22(28):285101. doi: 10.1088/0957-4484/22/28/285101.
- Liu CJ, Wang CH, Chien CC, Yang TY, Chen ST, Leng WH, et al. Enhanced x-ray irradiation-induced cancer cell damage by gold nanoparticles treated by a new synthesis method of polyethylene glycol modification. *Nanotechnology*. 2008;19(29):295104. doi: 10.1088/0957-4484/19/29/295104.
- Small KL, Henthorn NT, Angal-Kalinin D, Chadwick AL, Santana E, Aitkenhead A, et al. Evaluating very high energy electron RBE from nanodosimetric pBR322 plasmid DNA damage. *Sci Rep*. 2021;11(1):3341. doi: 10.1038/s41598-021-82772-6.

13. Morozov KV, Kolyvanova MA, Kartseva ME, Shishmakova EM, Dement'eva OV, Isagulieva AK, et al. Radiosensitization by Gold Nanoparticles: Impact of the Size, Dose Rate, and Photon Energy. *Nanomaterials*. 2020;10(5):952. doi: 10.3390/nano10050952
14. Cheng Neal N, Starkewolf Z, Davidson RA, Sharmah AL, Changju LJ, Guo T. Chemical Enhancement by Nanomaterials under X-ray Irradiation. *J Am Chem Soc*. 2012;134(4):1950-3. doi: 10.1021/ja210239k.
15. Khoshgard K, Kiani P, Haghparast A, Hosseinzadeh L, Eivazi MT. Radiation dose rate affects the radiosensitization of MCF-7 and HeLa cell lines to X-rays induced by dextran-coated iron oxide nanoparticles. *Int J Radiat Biol*. 2017;93(8):757-63. doi: 10.1080/09553002.2017.1321806