

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОАЛМАЗОВ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

### **Г.М. Бердичевский**

аспирант, кафедра биологической химии,  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)  
E-mail: grishaberd@gmail.com

### **Л.В. Васина**

д.м.н., зав. кафедрой биологической химии,  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)  
E-mail: lubov.vasina@gmail.com.

### **Е.В. Рюмина**

к.б.н., доцент, кафедра биологической химии,  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)  
E-mail: evrumina2@mail.ru

### **В.В. Шаройко**

д.б.н., профессор, кафедра общей и биоорганической химии,  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)  
E-mail: sharoyko@gmail.com

### **К.Н. Семенов**

д.х.н., зав. кафедрой общей и биоорганической химии,  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)  
E-mail: knsemenov@gmail.com

В настоящее время детонационные наноалмазы рассматриваются исследователями как перспективные наноносители в системах доставки биологически активных и лекарственных веществ.

Возможность использования детонационных наноалмазов в биомедицине обусловлена наличием у них комплекса уникальных физико-химических свойств, а именно: наноалмазы обладают большой удельной площадью поверхности, стабильной флуоресценцией, биосовместимостью, способностью к адсорбции или конъюгированию с лекарственными веществами. Эти свойства детонационных наноалмазов обуславливают их использование для создания биомаркеров, биосенсоров, высокоэффективных адсорбентов, катализаторов дезактивации токсинов, стоматологических композитных материалов. Процедура стандартизации и унификации промышленно выпускаемых детонационных наноалмазов существенно расширяет перспективы их применения в медицине.

Целью настоящего обзора является анализ работ отечественных и зарубежных ученых, в которых рассматривается использование детонационных наноалмазов не только в качестве наноносителей в системах доставки цитостатиков для лечения онкологических заболеваний, но и для адресной доставки ряда лекарственных препаратов для лечения других патологий.

**Ключевые слова:** детонационные наноалмазы, система доставки, ДНА-Амик, ДНА-глицин, ДНА-доксорубин.

**Для цитирования:** Бердичевский Г.М., Васина Л.В., Рюмина Е.В., Шаройко В.В., Семенов К.Н. Перспективы использования наноалмазов в медицине (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(1):31–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-05>

Актуальной проблемой медицины и фармакологии является разработка систем адресной доставки лекарственных веществ (ЛВ). Такие системы позволяют снизить токсические эффекты ЛВ благодаря уменьшению дозировки и повысить эффективность ЛВ за счет направленного транспорта к очагу патологического процесса.

Особое место среди наноматериалов, предложенных в качестве носителей, занимают угле-

родные наноструктуры, среди которых фуллерены, нанотрубки, графен, а также детонационные наноалмазы (ДНА) [1].

Целью обзора – анализ работ отечественных и зарубежных ученых, в которых рассматриваются перспективы использования детонационных наноалмазов для адресной доставки ряда лекарственных препаратов при лечении различных заболеваний.

Все носители ЛВ в системах доставки условно можно разделить на три группы:

- 1) нанокapsулы (наноконтeйнеры) – ЛВ инкапсулировано в частицу;
- 2) наносферы – ЛВ равномерно распределено в матрице;
- 3) наночастицы – ЛВ иммобилизовано на поверхности наночастиц [1].

В последние годы одним из наиболее перспективных и безопасных углеродных наноматериалов для применения в качестве носителя ЛВ признается детонационный наноалмаз [2, 3]. В ряде работ показана нетоксичность и биосовместимость ДНА наряду с их способностью проникать через биобарьеры, в том числе гематоэнцефалический [2, 4].

Из всего многообразия углеродных наноматериалов в настоящее время только ДНА и нанотрубки получают в промышленных масштабах (тонны в год).

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДНА

Детонационные наноалмазы выделяют путем окислительной обработки алмазосодержащего конденсированного углерода, образующегося при детонации взрывчатых веществ в неокислительной среде [5]. Условия детонационного синтеза обуславливают сферическую форму и малый размер (2–10 нм) первичных алмазных частиц. Эти частицы имеют химически инертное алмазное ядро, покрытое нарушенной углеродной оболочкой, с которой связан слой поверхностных функциональных групп [6].

Создание систем доставки ЛВ невозможно без выяснения их специфической активности, фармакокинетики и фармакодинамики, острой и хронической токсичности, биораспределения, способности проникать в клетки, органы и ткани, динамики накопления и метаболизма в организме и выведения из него. Разработаны и запатентованы способы визуализации ДНА – использование собственной или приобретенной люминесценции, введение на поверхность ДНА радиоактивной (третий) или рентгеноконтрастной (3,4,6-трийодбензиловый спирт) меток [4].

Использование наноалмаза с тритиевой меткой возможно в любых экспериментах *in vitro* и *ex vivo*. На сегодняшний день этот метод визуализации ДНА является лучшим по своим характеристикам [7]. Показано, что частицы ДНА, находясь

внутри клетки, сформированы в цепочечные агрегаты, которые свободно находятся в цитоплазме. При этом частицы ДНА не проникают в ядро или митохондрии через короткий интервал времени от начала инкубации. Однако через 24 ч частицы ДНА обнаруживаются в ядре, что может быть связано с митозом клетки, в ходе которого происходит фрагментация ядерной оболочки и после завершения клеточного деления ее сборка *de novo* [8].

## ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ДНА

Данные по цитотоксичности ДНА неоднозначны. Так, в одной из работ продемонстрировано, что ДНА в меньшей степени оказывают негативное влияние на жизнедеятельность клеток, чем фуллерены и нанотрубки [9]. При этом изучали воздействие агрегатов ДНА размером 40–100 нм на культуру кератиноцитов линии HaCaT и точную линию аденокарциномы легких человека A549. Наличие ДНА в клетках подтверждено методом трансмиссионной электронной микроскопии. Лишь при сравнительно высоких концентрациях ДНА (1 мг/мл) отмечено легкое подавление роста колонии клеток HaCaT. В целом не наблюдалось влияния ДНА на жизнеспособность клеток, целостность их мембран, а также не выявлена активация внутриклеточного окислительного стресса, характерного для фуллеренов и нанотрубок. Однако в другой работе установлено, что ДНА обладает существенной цитотоксичностью по отношению к клеткам эндотелия [10].

## БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДНА

Изучение гистологического строения сердца, легких, печени и почек кроликов свидетельствует о том, что однократное внутривенное введение 5 мл 1%-ного раствора ДНА в 5%-ном растворе глюкозы не вызывает нарушений в структуре этих органов. Через 15 мин после однократного внутривенного введения золь ДНА конгломераты наночастиц в наибольшем количестве визуализировались в капиллярах легких, несколько реже – в капиллярах печеночных долек, наименьшее количество наночастиц – в капиллярах почечных телец. В сосудистом русле миокарда конгломераты наночастиц не визуализировались [11].

Такое распределение ДНА может свидетельствовать о том, что наноалмазы, попав в кровеносное русло, контактируют своей поверхностью с плазмой крови, растворенными в ней веществами, вследствие чего они теряют свою коллоидную

устойчивость, агрегируя между собой, формируют крупные, видимые при световой микроскопии конгломераты, которые в той или иной степени задерживаются капиллярной сетью легких. Кроме того, учитывая данные о том, что ДНА в организме экспериментальных животных способны фагоцитироваться макрофагами, можно предположить, что отсутствие конгломератов ДНА в сосудах сердца и наличие их в синусоидных капиллярах печени и сосудистом клубочке почечных телец обусловлено присутствием клеток макрофагальной природы – клеток Купфера в печеночных дольках и мезангиоцитов почечных телец. Также можно предположить, что альвеолярные макрофаги легких играют определенную роль в биораспределении ДНА в организме экспериментальных животных [11].

Выводятся ДНА из всех органов практически в течение месяца, что открывает дополнительные возможности применения ДНА в биофармацевтической практике для разработки пролонгированных лекарственных форм [4].

### БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ДНА

Установлено, что карбоксилированные ДНА обладают более высокой биосовместимостью. Так, в работе [14], где было изучено влияние функционализированных ДНА на изолированные митохондрии печени крыс, показано, что карбоксилированный ДНА практически не снижает мембранный потенциал митохондрий даже при концентрации 2,5 мг/мл.

В результате проведенных нами исследований по изучению влияния карбоксилированных ДНА с отрицательным  $\zeta$ -потенциалом и конъюгатов ДНА с цитостатиками доксорубицином и диоксидом на мембрану митохондрий, а именно на АТФазную активность F1Fo из *Escherichia coli*, установлено, что ДНА обладают разобщающими свойствами, способствуя рассеянию протонного градиента. Кроме того, отмечен ингибиторный эффект ДНА на АТФазу. При этом неконъюгированные доксорубицин и диоксид не проявляли подобных свойств, из чего следует, что наблюдаемый эффект целиком связан только с ДНА. В настоящее время результаты данного исследования готовятся к публикации.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДНА В МЕДИЦИНЕ

**Использование ДНА как адсорбента (энтеросорбента).** Наличие высоких адсорбционных

свойств ДНА по отношению к широкому спектру соединений позволяет говорить о перспективности их применения в качестве нового адсорбента и энтеросорбента [12]. Так, ДНА могут быть использованы как энтеросорбент или адсорбент для удаления с поверхности кожи токсичных соединений белковой и небелковой природы (продуктов метаболизма, токсинов, тяжелых металлов, радионуклидов, ксенобиотиков и т.п.), которые образуются при открытых посттравматических и ожоговых ранах. Также ДНА проявляют каталитическую активность в органических реакциях, благодаря чему появляется возможность использовать данный материал не только как адсорбент, но и как катализатор дезактивации, например, микотоксинов [13]. Согласно данным Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, наноалмазы могут применяться в стоматологии с целью защиты дезинфицированных корневых каналов после удаления нерва и пульпы. Также отмечается, что комбинация наноалмазов с гуттаперчей может усилить защитные свойства последней.

**Антибактериальная и фунгицидная активность конъюгатов ДНА-ЛВ.** Изменение химического состава поверхности ДНА является эффективным способом варьирования сорбционных свойств, от которых в значительной степени могут зависеть фармакологические свойства конъюгатов ДНА-ЛВ, в частности антибактериальная и фунгицидная активность.

В исследовании [15] антибиотик широкого спектра действия амикацин (Амик) был ковалентно присоединен к хлорированной поверхности (ДНА-Амик) и иммобилизован путем адсорбции на карбоксилированной поверхности (Амик/ДНА).

Биологическое тестирование *in vitro* показало наличие антибактериальной активности полученных образцов по отношению к *Staphylococcus aureus* FDA P209 и *Escherichia coli* ATCC 25922, близкой к активности свободного амикацина, тогда как в отношении метициллинрезистентного штамма *Staphylococcus aureus* INA 00761, устойчивого и к амикацину, антибактериальный эффект отсутствует. Конъюгат ДНА с антибиотиком амфотерицином В проявляет фунгицидную активность в отношении *Candida albicans* ATCC 24433 и *Candida parapsilosis* ATCC 22019 *in vitro*, соизмеримую с активностью исходного амфотерицина В. Выявлено, что для сохранения антибактериальной активности образцов при их предварительной подготовке важным фактором является применение

антиоксидантов (гидросульфита и цитрата натрия) и лиофилизации. Полученные результаты позволяют рассматривать ДНА как перспективную основу для создания системы доставки амикацина.

Обнаружено изменение антисептической активности конъюгата ДНА с мирамистином по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 и патогенного гриба-сапрофита *Aspergillus niger*. Антисептическая активность мирамистина полностью подавляется в составе конъюгата с наноалмазами, имеющими положительный  $\zeta$ -потенциал, тогда как при адсорбции мирамистина на ДНА с отрицательным  $\zeta$ -потенциалом полного подавления антисептической активности мирамистина не происходит. Предполагается, что различие в токсичности конъюгатов мирамистина с ДНА связано с разным строением поверхностного адсорбционного слоя и прочностью его взаимодействия с поверхностью ДНА [16].

**Антигипоксическая активность конъюгата ДНА-глицин.** Острое нарушение мозгового кровообращения является частой причиной инвалидизации и смертности. В связи с этим представляется актуальным создание профилактических и лекарственных средств, нормализующих мозговое кровообращение.

В работе [17] авторами было установлено, что конъюгат ДНА-глицин статистически достоверно увеличивал время выживания животных в условиях гипоксии при концентрациях 10–20 мг/кг, причем противогипоксический эффект имел дозозависимый характер и выявлялся как при однократном, так и при повторном введении. В тесте нормобарической гипоксии конъюгат ДНА-глицин по противогипоксической активности превосходил ДНА, не уступал глицину и препарату сравнения мексидолу, а в тесте гемической гипоксии существенно превосходил как ДНА и глицин, так и мексидол [17].

**Противоопухолевый эффект конъюгатов ДНА с цитостатиками.** Проведен целый ряд экспериментальных исследований, в которых изучены пути повышения эффективности лечения онкологических заболеваний за счёт комбинированного использования противоопухолевых препаратов и ДНА.

Адсорбция ЛВ на ДНА позволяет не только сохранять специфическую активность ЛВ (например, в случае противоопухолевого препарата 4-гидрокситамоксифена в эксперименте *in vitro* [18]), но даже повышать эффективность ЛВ (например, доксорубинина по отношению к опухолям печени

(LT2-Мус) и молочной железы (4Т1) мышей линии BALB/св эксперименте *in vivo* [19]). Показано, что нековалентный конъюгат ДНА с доксорубицином способствует удержанию действующего вещества в опухолевых клетках и имеет на порядок больший период полувыведения, чем индивидуальный доксорубинин. Полученный комплексный препарат не приводит к миелосупрессии (которая наблюдается при использовании индивидуального доксорубинина) и не вызывает гибель лабораторных животных при введении конъюгата ДНА-доксорубинин в высоких дозах. По сравнению с индивидуальным доксорубицином при концентрации 100 мкг, препарат ДНА-доксорубинин статистически достоверно уменьшает размер опухолей при концентрации доксорубинина, эквивалентной 100 мкг. Доксорубинин в данном препарате удерживается на поверхности ДНА благодаря кулоновскому взаимодействию. При этом добавление раствора NaCl к коллоиду способствует осаждению доксорубинина на поверхность ДНА (концентрация NaCl 10 г/л достаточна для усиления адсорбции на порядок), а уменьшение концентрации NaCl способствует десорбции доксорубинина с поверхности ДНА.

В работе S. Yuan с соавт. показано, что конъюгат ДНА-доксорубинин является цитостатическим препаратом, способным препятствовать развитию химиорезистентности и иммуносупрессии при раке молочной железы (тройной негативный подтип рака молочной железы) [20].

В работе этих же авторов на клеточной модели глиобластомы установлено, что конъюгат ДНА-доксорубинин, в отличие от индивидуального доксорубинина, является индуктором аутофагии, апоптоза [21].

Таким образом, конъюгат ДНА-доксорубинин представляет собой пример того, что химиотерапевтический препарат «Доксорубинин» в конъюгированной наноформе может отличаться по молекулярно-клеточному механизму действия и терапевтической эффективности от своей свободной формы. Это расширяет возможности применения конъюгированных наночастиц препаратов в химиотерапии, в том числе в комбинации с иммунотерапией с целью повышения эффективности лечения онкологических заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детонационные наноалмазы рассматриваются отечественными и зарубежными учеными как пер-

спективные наночастицы в системах доставки биологически активных и лекарственных веществ. Анализ работ ряда исследователей показал, что на сегодняшний день существует устойчивая тенденция расширения области использования систем доставки лекарственных препаратов на основе конъюгированных наночастиц ДНК с потенциальным клиническим применением.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90116.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mendes R.G., Wróbel P.S., Bachmatiuk A., Sun J., Gemming T., Liu Z., Rümmele M.H. Carbon nanostructures as multifunctional drug delivery platforms. *J. Mater. Chem. B*. 2013; 1(4): 401–428.
- Яковлев Р.Ю., Кулакова И.И., Бадун Г.А., Лисичкин Г.В., Валуева А.В., Селезнев Н.Г., Леонидов Н.Б. Физико-химические принципы получения и свойства гибридных материалов на основе детонационных нанодIAMAZOV как систем доставки лекарственных веществ нового поколения. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 3(16): 60–66.
- Shenderova O.A., McGuire G.E. Science and engineering of nanodiamond particle surfaces for biological applications (Review). *Biointerphases*. 2015; 10(3): 30802.
- Яковлев Р.Ю., Соломатин А.С., Леонидов Н.Б., Кулакова И.И., Лисичкин Г.В. Детонационный нанодIAMAZOV – перспективный носитель для создания систем доставки лекарственных веществ. *Российский химический журнал*. 2012; 56(3–4): 114–125
- Shenderova O.A., Gruen D.M. Ultra nanocrystal line diamond synthesis, properties and applications. Ed. by Norwich, New York: William Andrew Publishing. 2006; с. 333–404.
- Кулакова И.И., Корольков В.В., Яковлев Р.Ю., Лисичкин Г.В. Структура частиц химически модифицированного нанодIAMAZOVA детонационного синтеза. *Российские нанотехнологии*. 2010; 5(7–8): 66–73.
- Badun G.A., Chernysheva M.G., Yakovlev R.Y., Leonidov N.B., Semenenko M.N., Lisichkin G.V. A novel approach radiolabeling detonation nanodiamonds through the tritium thermal activation method. *Radiochimica Acta*. 2015; 102(10): 941–946.
- Yakovlev R.Y., Alieva I.B., Leonidov N.B., Rakita D.R., Agafonov V.N., Uzbekov R.E. Interaction dynamics of the nanodiamond with living cells in culture. In *Book of Abstract Int. Conf. Advanced Carbon Nanostructures (ACNS)*. St.-Petersburg, 2011; с. 206.
- Horie M., Komaba L.K., Kato H., Nakamura A., Yamamoto K., Endoh S., Fujita K., Kinugasa S., Mizuno K., Hagihara Y., Yoshida Y., Iwahashi H. Evaluation of cellular influences induced by stable nanodiamond dispersion; the cellular influences of nanodiamond are small. *Diamond and Related Materials*. 2012; 24: 15–24.
- Solarska K., Gajewska A., Kaczorowski W., Bartosz G., Mitura K. Effect of nanodiamond powders on the viability and production of reactive oxygen and nitrogen species by human endothelial cells. *Diamond and Related Materials*. 2012; 21: 107–113.
- Жуков Е.Л., Медведева Н.Н. Реакция внутренних органов кроликов на внутривенное введение нанодIAMAZOVA // *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6: 1–8.
- Медведева Н.Н., Жуков Е.Л. Результаты действия нанодIAMAZOVA и адсорбентов на организм экспериментальных животных. *Вестник КрасГАУ. Ветеринария*. 2010; 2: 93–96.
- Пузырь А.П., Буров А.Е., Бондарь В.С., Трусов Ю.Н. Нейтрализация афлатоксина В1 озонированием и адсорбцией нанодIAMAZOVA. *Российские нанотехнологии*. 2010; 5: 122–125.
- Патент № 2538611 (РФ). Способ определения биологической неэквивалентности нанодIAMAZOVA. Соломатин А.С., Яковлев Р.Ю., Федотчева Н.И., Кондрашова М.Н., Леонидов Н.Б. 2013.
- Соломатин А.С., Яковлев Р.Ю., Леонидов Н.Б., Бадун Г.А., Чернышева М.Г., Кулакова И.И., Ставрианиди А.Н., Шляхтин О.А., Лисичкин Г.В. Получение меченного тритием аммиака и его сорбционная иммобилизация на функционализированных нанодIAMAZOVA. *Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия*. 2018; 59(3): 179–181.
- Chernysheva M.G., Myasnikov I.Yu., Badun G.A. Myramistin adsorption on detonation nanodiamonds in the development of drug delivery platforms. *Diamond and Related Materials*. 2015; 55: 45–51.
- Патент № 2506074 (РФ). Антигипоксикант и способ его получения. Леонидов Н.Б., Яковлев Р.Ю., Кулакова И.И., Лисичкин Г.В. 2014.
- Chen M., Pierstorff E.D., Lam R., Li S.Y., Huang H., Osawa E., Ho D. Nanodiamond-mediated delivery of water-insoluble therapeutics. *ACS Nano*. 2009; 3(7): 2016–2022.
- Chow E.K., Zhang X.Q., Chen M., Lam R., Robinson E., Huang H., Schaffer D., Osawa E., Goga A., Ho D. Nanodiamond therapeutic delivery agents mediate enhanced chemoresistant tumor treatment. *Sci. Trans. Med.* 2011; 3: 73.
- Yuan S.J., Xu Y.H., Wang C., An H.C., Xu H.Z., Li K., Komatsu N., Zhao L., Chen X. Doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond conjugate is a cytostatic agent that evades chemoresistance and reverses cancer-induced immunosuppression in triple-negative breast cancer. *J. Nanobiotechnology*. 2019; 17: 110
- Li T.F., Xu Y.H., Li K., Wang C., Liu X., Yue Y., Chen Z., Yuan S.J., Wen Y., Zhang Q., Han M., Komatsu N., Zhao L., Chen X. Doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond composites stimulate glioblastoma cell immunogenicity through activation of autophagy. *Acta Biomater.* 2019; 86: 381–94.

Поступила после доработки 4 декабря 2020 г.

# PROSPECTS FOR APPLICATIONS OF NANODIAMONDS IN MEDICINE (REVIEW)

© Authors, 2021

**G.M. Berdichevskiy**

Post-graduate Student

Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University(Saint Petersburg)

E-mail: grishaber@gmail.com

**L.V. Vasina**

Dr.Sc. (Med.), Head of the Department of Biological Chemistry,

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University(Saint Petersburg)

E-mail: lubov.vasina@gmail.com.

**E.V. Ryumina**

Ph.D. (Biol.), Assistant Professor,

Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg)

E-mail: evrumina2@mail.ru

**V.V. Sharoyko**

Dr.Sc. (Biol.), Professor,

Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg)

E-mail: sharoyko@gmail.com

**K.N. Semenov**

Dr.Sc. (Chem.), Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry,

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg)

E-mail: knsemenov@gmail.com

Nowadays, detonation nanodiamonds are considered by researchers as promising nanocarriers in the fields of biologically active substances and drug delivery systems.

The possibility of using detonation nanodiamonds in biomedicine is due to the presence of a set of unique physicochemical properties, namely: nanodiamonds have a large specific surface area, stable fluorescence, biocompatibility, the ability to adsorb or conjugate with drugs. These properties of detonation nanodiamonds determine their use to create biomarkers, biosensors, highly effective adsorbents, catalysts for deactivation of toxins, dental composite materials. The procedure for standardisation and unification of industrially produced detonation nanodiamonds significantly expands the prospects for their application in medicine.

The purpose of this review is to analyse the works of domestic and foreign scientists, which consider the use of detonation nanodiamonds not only as nanocarriers in delivery systems of cytostatics for the treatment of cancer, but also for the targeted delivery of a number of drugs for the treatment of other pathologies. The review article will be useful for specialists working in the field of nanomedicine and nanoengineering.

**Key words:** *detonation nanodiamonds, delivery system, DND-Amic, DND-glycine, DND-doxorubicin.*

**For citation:** Berdichevskiy G.M., Vasina L.V., Ryumina E.V., Sharoyko V.V., Semenov K.N. Prospects for applications of nanodiamonds in medicine (review). Enhance functional activity of antigen-presenting cells. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(1):31-37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-05>

## REFERENCES

- Mendes R.G., Wróbel P.S., Bachmatiuk A., Sun J., Gemming T., Liu Z., Rummeli M.H. Carbon nanostructures as multi-functional drug delivery platforms. *J. Mater. Chem. B.* 2013; 1(4): 401-428.
- Jakovlev R.Ju., Kulakova I.I., Badun G.A., Lisichkin G.V., Valueva A.V., Seleznev N.G., Leonidov N.B. Fiziko-himicheskie principy polucheniya i svoystva gibridnykh materialov na osnove detonatsionnykh nanoalmazov kak sistem dostavki lekarstvennykh veshhestv novogo pokoleniya. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* 2016; 3(16): 60-66.
- Shenderova O.A., McGuire G.E. Science and engineering of nanodiamond particle surfaces for biological applications (Review). *Biointerphases.* 2015; 10(3): 30802.
- Jakovlev R.Ju., Solomatin A.S., Leonidov N.B., Kulakova I.I., Lisichkin G.V. Detonatsionnyy nanoalmaz – perspektivnyy nositel' dlja sozdaniya sistem dostavki lekarstvennykh veshhestv. *Rossiyskij himicheskij zhurnal.* 2012; 56(3-4): 114-125
- Shenderova O.A., Gruen D.M. Ultra nanocrystal line diamond synthesis, properties and applications. Ed. by Norwich, New York: William Andrew Publishing. 2006; c. 333-404.
- Kulakova I.I., Korol'kov V.V., Jakovlev R.Ju., Lisichkin G.V. Stroenie chastic himicheskii modifitsirovannogo nanoalmazna detonatsionnogo sinteza. *Rossiyskie nanotekhnologii.* 2010; 5(7-8): 66-73.
- Badun G.A., Chernycheva M.G., Yakovlev R.Y., Leonidov N.B., Semenenko M.N., Lisichkin G.V. A novel approach radiolabeling detonation nanodiamonds through the tritium thermal activation method. *Radiochimica Acta.* 2015; 102(10): 941-946.

8. Yakovlev R.Y., Alieva I.B., Leonidov N.B., Rakita D.R., Agafonov V.N., Uzbekov R.E. Interaction dynamics of the nanodiamond with living cells in culture. In Book of Abstract Int. Conf. Advanced Carbon Nanostructures (ACNS). St.-Petersburg, 2011; с. 206.
9. Horie M., Komaba L.K., Kato H., Nakamura A., Yamamoto K., Endoh S., Fujita K., Kinugasa S., Mizuno K., Hagihara Y., Yoshida Y., Iwahashi H. Evaluation of cellular influences induced by stable nanodiamond dispersion; the cellular influences of nanodiamond are small. *Diamond and Related Materials*. 2012; 24: 15–24.
10. Solarska K., Gajewska A., Kaczorowski W., Bartosz G., Mitura K. Effect of nanodiamond powders on the viability and production of reactive oxygen and nitrogen species by human endothelial cells. *Diamond and Related Materials*. 2012; 21: 107–113.
11. Zhukov E.L., Medvedeva N.N. Reakcija vnutrennih organov krolikov na vnutrivnenoe vvedenie nanoalmazov. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015; 6: 1–8.
12. Medvedeva N.N., Zhukov E.L. Rezul'taty dejstvija nanoalmazov i jeeterosorbentov na organizm jeksperimental'nyh zhivotnyh. *Vestnik KrasGAU. Veterinarija*. 2010; 2: 93–96.
13. Puzyr' A.P., Burov A.E., Bondar' V.S., Trusov Ju.N. Nejtralizacija aflatoksina V1 ozonirovaniem i adsorbiciej nanoalmazami. *Rossijskie nanotehnologii*. 2010; 5: 122–125.
14. Patent № 2538611 (RF). Sposob opredelenija biologicheskoj nejekvivalentnosti nanoalmazov. Solomatin A.S., Jakovlev R.Ju., Fedotcheva N.I., Kondrashova M.N., Leonidov N.B. 2013.
15. Solomatin A.S., Jakovlev R.Ju., Leonidov N.B., Badun G.A., Chernysheva M.G., Kulakova I.I., Stavrianidi A.N., Shljahtin O.A., Lisichkin G.V. Poluchenie mechenogo tritiem amikacina i ego sorbcionnaja immobilizacija na funkcionalizirovannyh nanoalmazah. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser. 2. Himija*. 2018; 59(3): 179–181.
16. Chernysheva M.G., Myasnikov I.Yu., Badun G.A. Myramistin adsorption on detonation nanodiamonds in the development of drug delivery platforms. *Diamond and Related Materials*. 2015; 55: 45–51.
17. Patent № 2506074 (RF). Antigipoksant i sposob ego poluchenija / Leonidov N.B., Jakovlev R.Ju., Kulakova I.I., Lisichkin G.V. 2014.
18. Chen M., Pierstorff E.D., Lam R., Li S.Y., Huang H., Osawa E., Ho D. Nanodiamond-mediated delivery of water-insoluble therapeutics. *ACS Nano*. 2009; 3(7): 2016–2022.
19. Chow E.K., Zhang X.Q., Chen M., Lam R., Robinson E., Huang H., Schaffer D., Osawa E., Goga A., Ho D. Nanodiamond therapeutic delivery agents mediate enhanced chemoresistant tumor treatment. *Sci. Trans. Med*. 2011; 3: 73.
20. Yuan S.J., Xu Y.H., Wang C., An H.C., Xu H.Z., Li K., Komatsu N., Zhao L., Chen X. Doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond conjugate is a cytostatic agent that evades chemoresistance and reverses cancer-induced immunosuppression in triple-negative breast cancer. *J. Nanobiotechnology*. 2019; 17: 110
21. Li T.F., Xu Y.H., Li K., Wang C., Liu X., Yue Y., Chen Z., Yuan S.J., Wen Y., Zhang Q., Han M., Komatsu N., Zhao L., Chen X. Doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond composites stimulate glioblastoma cell immunogenicity through activation of autophagy. *Acta Biomater*. 2019; 86: 381–94.



## Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

**Хелепин** (таблетки, мазь) рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7 – противовирусное средство при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспециды копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

**Хелепин Д** (таблетки, мазь, глазные капли), рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11 – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45  
 Факс: 8(495)712-09-18;  
 e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru