

## Нековалентная модификация наноалмазов меченными тритием производными пантотеновой кислоты

© Г. А. Бадун<sup>\*а</sup>, И. Ю. Мясников<sup>\*\*а,б</sup>, А. Г. Казаков<sup>а,б</sup>, Н. В. Федорова<sup>з</sup>, М. Г. Чернышева<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Химический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3; e-mail: \* badunga@yandex.ru, \*\* myasnikov751@gmail.com

<sup>б</sup> Институт геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 19

<sup>в</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва, пл. Акад. Курчатова, д. 1

<sup>з</sup> Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, 119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40

Получена 01.03.2018, после доработки 18.04.2018, принята к публикации 25.04.2018 УДК 544.72:544.344.015.5.081

Определена эффективность введения трития в соли пантотеновой (НО–R–COOH), гопантеновой (НО–R–CH<sub>2</sub>–COOH) и 4-D-фосфопантотеновой [(НО)<sub>2</sub>P(=O)–O–R–COOH] кислот [R = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·СНОНСОНН(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] с помощью метода термической активации при температуре мишени 77 и 295 К. Показано, что фосфатная группа оказывает дезактивирующее действие на скорость изотопного обмена. Меченные тритием соединения использованы для исследования адсорбции производных пантотеновой кислоты из водных растворов и в присутствии 0.9% NaCl на наноалмазах детонационного синтеза (ДН) при температуре 297 ± 3 К. Показано, что предварительное получение устойчивых суспензий ДН повышает их способность адсорбировать изучаемые соединения. Рассчитаны параметры уравнения, описывающего изотермы адсорбции, которые зависят от ионной силы раствора. Определена прочность удерживания адсорбированных веществ при контакте с водой, 0.9%-ным раствором NaCl, раствором 0.01 моль/л HCl и раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) концентрации 40 г/л. Совокупность полученных экспериментальных данных позволяет рассмотреть два механизма удерживания адсорбата на поверхности ДН: обратимая адсорбция за счет ионных взаимодействий и необратимое связывание за счет гидрофобных взаимодействий. Обнаружено, что в присутствии БСА происходит медленная десорбция прочно связанных молекул. Выявленные закономерности подтверждают высокий потенциал ДН как платформы доставки лекарственных средств.

**Ключевые слова:** меченные тритием соединения, радиоактивные индикаторы, адсорбция, детонационные наноалмазы, производные пантотеновой кислоты.

**DOI:** 10.1134/S003383111902014X

Создание систем доставки биологически активных веществ направлено на снижение токсических эффектов, уменьшение дозировки и увеличение эффективности их применения. В последнее время большое внимание уделяется проблеме создания нано- или микроконтейнеров, предназначенных для транспортировки лекарственных средств в очаг поражения. Для применения в медицинской и биохимической практике необходим детальный анализ сорбционных процессов, протекающих на подобных образованиях. В частности, при разработке таких контейнеров одной из основных становится проблема диагностики взаимодействия лекарственного средства с материалом контейнера (сорбция), а также возможность управляемого выхода (десорбция) лекарственного средства в очаг поражения [1–3].

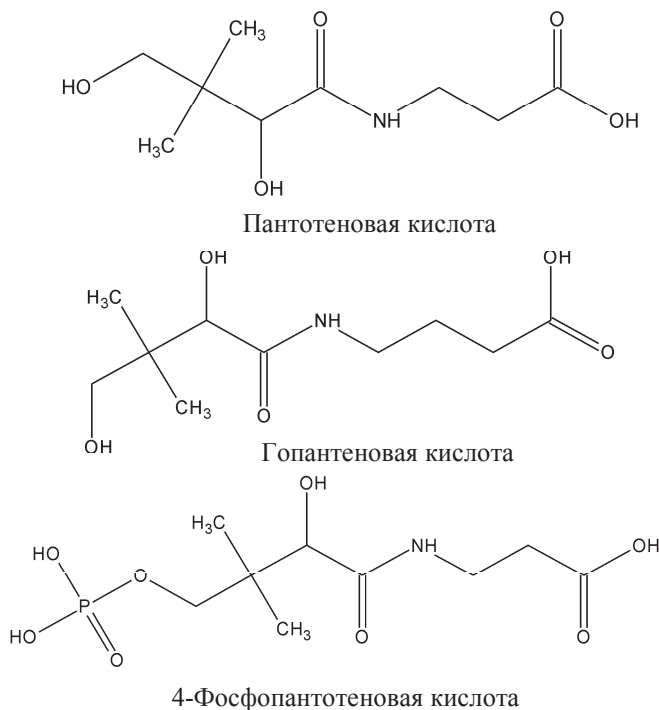
Одним из потенциально перспективных материалов для создания таких контейнеров являются наноалмазы детонационного синтеза (ДН) благода-

ря низкой токсичности и биосовместимости с клетками различного типа [4–7]. Для создания конъюгата на основе ДН и лекарственного препарата проводят либо химическую пришивку физиологически активного соединения к поверхности углеродного материала, либо ее нековалентную модификацию [8–10]. При этих модификациях важно сначала создать прочный комплекс субстрата с носителем, который будет иметь приемлемые коллоидно-химические свойства, а затем в условиях применения высвобождать с нужной скоростью физиологически активное вещество.

Для выявления особенностей взаимодействия биологически активных соединений с углеродными наноматериалами удобно использовать тритий как радиоактивный индикатор, что позволяет определить количество соединения не только в растворе, но и в составе образующегося композита [11]. При дальнейшем исследовании свойств композитов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на лаборатор-

ных животных и клеточных культурах также можно использовать меченные тритием соединения [12–14].

В данной работе определены количественные параметры связывания пантотеновой кислоты и двух ее производных с ДН и последующей десорбции в различные среды с применением меченных тритием соединений. Выбранные вещества имеют общие черты в химической структуре, но различия позволяют выявить специфику их взаимодействия с ДН. Пантотеновая {3-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметил-1-оксобутил)амино]пропановая} кислота представляет собой амид 3-аминопропановой и пантотеновой кислот и содержит в своем составе карбоксильную и гидроксильные группы [HO–R–COOH, R = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]. Пантотеновая кислота играет важную роль в клеточном метаболизме, так как участвует в синтезе кофермента А (CoA). Использовали также 4'-фосфопантотеновую кислоту (HO)<sub>2</sub>P(=O)–O–R–COOH, которая образуется при фосфорилировании пантотеновой кислоты на первом этапе биосинтеза CoA. Третье производное – гопантеновая кислота (HO–R–CH<sub>2</sub>–COOH), которая обладает дополнительным звеном в углеводородной цепочке (4-аминомасляная кислота) и является обменным антагонистом пантотеновой кислоты [15, 16].



Для введения трития в указанные вещества использовали метод термической активации, что позволило также выяснить влияние введенных в пантотеновую кислоту групп на выход и удельную радиоактивность меченых соединений.

## Экспериментальная часть

Из порошка наноалмазов детонационного синтеза производства «Синта» (ДН-С) готовили водные суспензии способом, описанным ранее [11]. Наноалмазы (СКН, Снежинск) представляли собой готовые водные суспензии со средним размером частиц, по данным производителя, 15, 30 и 100 нм (ДН-15, ДН-30 и ДН-100 соответственно). Непосредственно перед применением водные суспензии ДН подвергали дополнительной ультразвуковой обработке в ванне ГРАД 28-35 (110 Вт) в течение 15–20 мин. Методом динамического светорассеяния с помощью системы для характеристики наночастиц Malvern Zetasizer Nano (Malvern Instruments) определили распределение по размеру и электрокинетический потенциал частиц ДН в деионизированной воде, очищенной с помощью системы очистки воды Milli-Q. Все производные пантотеновой кислоты (ППК) – натриевая соль пантотеновой кислоты (ПК), натриевая соль гопантеновой кислоты (ГПК), кальциевая соль 4-*D*-фосфопантотеновой кислоты (ФПК) – производства МИР-ФАРМ (Обнинск, РФ) были предоставлены Институтом фармакологии и биохимии НАН Беларуси.

Меченные тритием соединения получали согласно методике [17]. Использовали смесь газообразного трития (ПО «Маяк», РФ) и водорода в соотношении 1 : 5. Для сравнения результатов с данными других работ радиоактивность и удельная радиоактивность меченых препаратов нормирована на содержание трития в реакционной смеси. Использовали два режима введения трития, отличающиеся температурой (77 и 295 К) мишени вещества, которую получали лиофилизацией водного раствора, содержащего 0.3 мг соединения, на стенках реакционного сосуда. В первом случае охлаждали жидким азотом весь реакционный сосуд, во втором – охлаждали только дно колбы [18]. Вольфрамовую проволоку нагревали электрическим током до температуры 1800 К в течение 10 с, использовали давление трития 0.5 (77 К) и 1.3 Па (295 К).

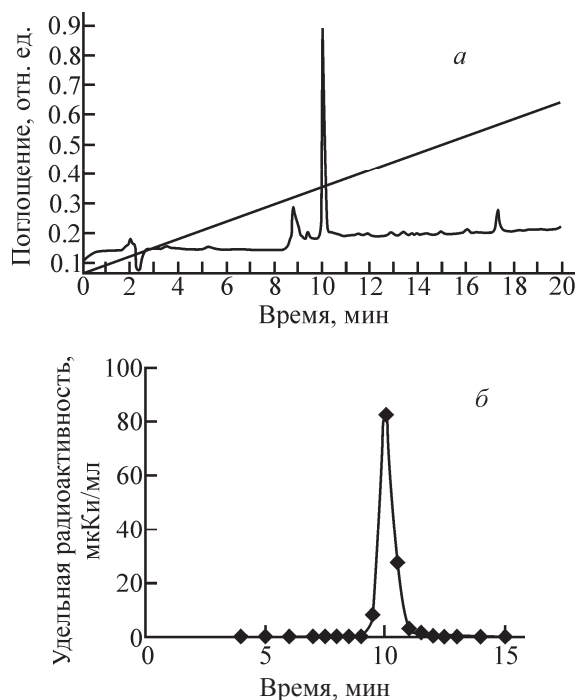
После реакции вещество со стенок колбы смывали водой и измеряли радиоактивность ( $A_0$ , табл. 1) на жидкостном сцинтилляционном спектрометре RackBeta 1215 (LKB) с использованием сцинтилляционной жидкости UltimaGold (Perkin Elmer). Затем с целью удаления лабильного трития упаривали раствор досуха на роторном испарителе, снова растворяли препарат в воде и измеряли активность ( $A_1$ , табл. 1). Анализ меченых препаратов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol в системах: 25%-ный аммиак–этанол (1 : 5) для ПК и ГПК, 25%-ный аммиак–

**Таблица 1.** Параметры реакции и свойства препаратов, полученных методом термической активации трития

Вещество	Температура мишени, К	$A_0$ , мКи	$A_1$ , мКи	$a_{уд}$ , Ки/г
ПК	77	10.4	6.5	15.5
	295	15.2	10.5	26.4
ГПК	77	8.5	4.5	9.0
	295	13.1	7.7	18.2
ФПК	77	8.2	5.0	6.6
	295	10.7	6.7	4.7

вода–изопропанол (1 : 2 : 7) для ФПК.  $R_f$  определяли в иодной камере при хроматографии стандартов. С помощью сканера БетаХром определяли распределение радиоактивности на хроматограмме после нанесения на нее сцинтилляционной жидкости ScintiVerse™ BD Cocktail (Fisher Scientific). Для очистки меченых соединений использовали препаративную ТСХ в указанных выше системах, вещество с силикагеля элюировали водой. Радиохимическая чистота очищенных препаратов составила от 92 до 96%.

Для подтверждения приемлемого качества очистки методом ТСХ провели анализ [ $^3\text{H}$ ]ГПК методом ВЭЖХ на хроматографе Millichrome-5 (рис. 1). Использовали колонку Nucleosil 120-5 C4 2 × 75 мм,  $d_p$  5 мкм при температуре 308 К. Применяли градиентный режим: элюент А – 0.1%-ный раствор трифторуксусной кислоты в воде, элюент В – 0.1%-



**Рис. 1.** ВЭЖХ [ $^3\text{H}$ ]гопантената после очистки с помощью тонкослойной хроматографии: *a* – профиль УФ поглощения (220 нм), *б* – профиль радиоактивности.

ный раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, скорость потока 0.1 мл/мин, детекция при 220 нм, сбор фракций по 30 с. Время выхода ГПК 10.2 мин определяли по немеченому стандарту. В пике [ $^3\text{H}$ ]ГПК содержалось 96% радиоактивности.

Для получения композитов ДН с производными пантотеновой кислоты смешивали суспензию, содержащую 1 мг ДН, с мечеными тритием соединениями таким образом, чтобы объем раствора составлял 1 мл. Ряд экспериментов проводили в 0.9%-ном растворе NaCl (физиологический раствор). После термостатирования суспензий при  $297 \pm 3$  К в течение 2 сут ДН отделяли центрифугированием и измеряли активность надосадочного раствора. Осадок промывали 2 раза водой или физиологическим раствором и определяли содержание меченых соединений в составе композита измерением их радиоактивности. Для этого добавляли сцинтилляционную жидкость UltimaGold к осадку, ресуспендировали и проводили периодические измерения скорости счета до достижения постоянных значений. По уравнениям (1) и (2) находили концентрацию раствора ( $c$ ) и адсорбцию ( $\Gamma$ ) соответственно

$$c = I_1/(\epsilon V a_{уд}), \quad (1)$$

$$\Gamma = (I_2 \epsilon^{-1} - a)/(m a_{уд}), \quad (2)$$

где  $I_1$  и  $I_2$  – скорость счета равновесного раствора и наноалмаза после отмывки,  $\epsilon$  – эффективность регистрации,  $V$  – объем аликвоты,  $a_{уд}$  – удельная активность меченого соединения,  $a$  – активность раствора над осадком после двукратной промывки,  $m$  – масса навески наноалмаза.

Прочность удерживания меченых соединений в составе композитов определяли в десорбционных экспериментах. Для этого к ним добавляли по 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.01 моль/л HCl, раствора 40 г/л БСА или 0.15 моль/л NaCl и выдерживали 15 сут при  $310 \pm 1$  К. Затем ДН отделяли центрифугированием и измеряли активность осадка и надосадочного раствора.

## Результаты и обсуждение

### Получение меченых тритием препаратов

Важным фактором, который влияет на удельную активность и радиохимический выход меченых соединений, получаемых с помощью метода термической активации трития, является температура мишени [17]. Нами рассмотрено влияние температуры мишени на скорость образования меченых производных пантотеновой кислоты, поэтому использовали минимальное время активации реакции 10 с. Выбор давления трития и температуры атомизатора сделан на основании результатов экс-

периментов с близкими по химической природе соединениями [19, 20].

В табл. 1 приведены данные по активности меченых препаратов на всех стадиях очистки и удельной активности меченых ПК, ГПК и ФПК.

Оказалось, что введение в состав молекулы пантотеновой кислоты фосфатной группы сильно изменило результат реакции с атомарным тритием: происходило снижение удельной активности при одинаковых условиях реакции. К тому же если для ПК и ГПК увеличение температуры мишени от 77 до 295 К приводило примерно к двукратному увеличению удельной активности, то для ФПК, наоборот, удельная активность снижалась. Известно, что фосфатная группа является хорошим акцептором термализованных атомов трития, что приводит к увеличению количества трития в лабильных положениях молекулы и снижению удельной активности меченого соединения. Однако аномальное увеличение содержания трития в лабильных положениях молекулы с увеличением температуры мишени позволяет предположить, что фосфатная группа также оказывает дезактивирующее действие на скорость изотопного обмена атомарного трития с пантотеновой кислотой. Сложность механизма взаимодействия трития с пантотеновой кислотой проявилась также в уменьшении удельной активности гопантеновой кислоты, которая содержит в своем составе на одну группу  $-CH_2-$  больше. Столь необычные тенденции в изменении активности меченых продуктов привлекают внимание и требуют дальнейших исследований.

#### Адсорбция на частицах суспензии наноалмазов

Определяли изотермы адсорбции ПК, ГПК и ФПК на суспензиях ДН-С в воде и в 0.9%-ном растворе NaCl при температуре  $297 \pm 3$  К (рис. 2–4). Полученные изотермы адсорбции были описаны уравнением, аналогичным уравнению Ленгмюра

$$\Gamma = \Gamma_{\text{макс}}Ac/(1 + Ac), \quad (3)$$

где  $\Gamma$  – адсорбция мг/г,  $\Gamma_{\text{макс}}$  – максимальная адсорбция, мг/г,  $c$  – концентрация адсорбата, г/л,  $A$  – адсорбционная активность, л/г. Параметры уравнения приведены в табл. 2.

Изотермы адсорбции производных пантотеновой кислоты на наноалмазах оказались типичными для веществ, не образующих мицеллы в растворе: адсорбция плавно возрастала до предельной величины и далее мало менялась с увеличением концентрации раствора. Однако количественные характеристики адсорбции зависели от типа соединения и ионной силы раствора. Предельная величина адсорбции 110 мг/г

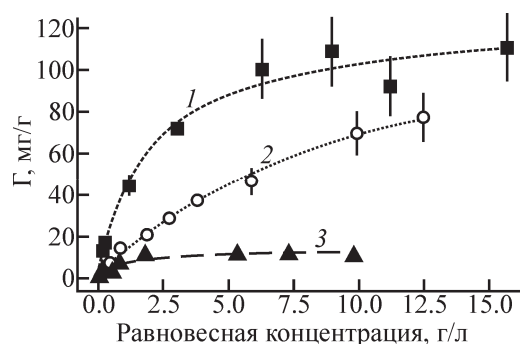


Рис. 2. Изотерма адсорбции ГПК на ДН-С: 1 – суспензия в воде, 2 – суспензия в 0.9%-ном растворе NaCl, 3 – порошок.

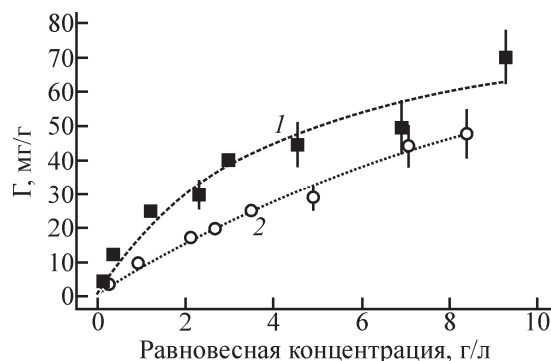


Рис. 3. Изотерма адсорбции ПК на ДН-С: 1 – суспензия в воде, 2 – суспензия в 0.9%-ном растворе NaCl.

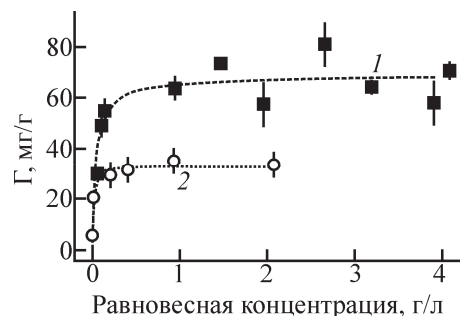


Рис. 4. Изотерма адсорбции ФПК на ДН-С: 1 – суспензия в воде, 2 – суспензия в 0.9%-ном растворе NaCl.

была достигнута только для ГПК при концентрации выше 10 г/л. Однако форма изотермы адсорбции ПК позволяет предположить, что предельная величина адсорбции ПК также близка к этой величине. Ранее было показано, что при адсорбции ГПК на порошке ДН-С максимальная адсорбция составляла  $12.3 \pm 1.2$  мг/г [21], что в 10 раз ниже, чем на суспензии ДН-С. Аналогичный эксперимент, выполненный в данной работе, подтвердил низкую сорбционную способность исходного порошка наноалмазов (рис. 2).

Эти результаты находятся, на первый взгляд, в противоречии с данными по удельной поверхности материалов, определенной методом БЭТ. Для препарата, полученного высушиванием водной суспензии, приготовленной по описанной в экспериментальной части методике, удельная поверхность была равна  $265 \text{ м}^2/\text{г}$ , причем удельная поверхность микропор не



**Таблица 2.** Параметры адсорбции производных пантотеновой кислоты на наноалмазах детонационного синтеза

Параметр уравнения	ПК		ГПК		ФПК	
	вода	0.9%-ный NaCl	вода	0.9%-ный NaCl	вода	0.9%-ный NaCl
$\Gamma_{\text{макс}}$ , мг/г	110 ± 9	110 ± 11	110 ± 20	110 ± 16	67 ± 7	33 ± 3
$A$ , л/г	0.16 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.74 ± 0.08	0.15 ± 0.02	40 ± 2	175 ± 2
$r$	0.992	0.996	0.993	0.996	0.907	0.994

превышала 27 м<sup>2</sup>/г, тогда как удельная поверхность исходного порошка ДН-С составляла 310 м<sup>2</sup>/г. Различие в способности адсорбировать ГПК связана с разной доступностью поверхности материалов к адсорбатам (молекулярный азот и ГПК). Известно, что в исходном порошке ДН-С присутствует аморфный углерод, который имеет высокую удельную поверхность по азоту, однако из-за своей гидрофобности препятствует поступлению водных растворов в поры материала. Похожий эффект наблюдали при адсорбции белка лизоцима на активированном угле и графитовой фольге [22].

При получении устойчивых водных суспензий наноалмазов происходило разрушение агрегатов порошка по мезо- и макропорам и отделение аморфного углерода. Это приводило к тому, что удельная поверхность частиц ДН в водной суспензии становилась меньше, чем в исходном порошке, однако она была полностью доступна адсорбируемому веществу. Исходя из данных по  $\Gamma_{\text{макс}}$  (табл. 2) и доступной поверхности суспензии ДН-С удельное покрытие поверхности молекулами ПК или ГПК находится в интервале от 1.1 до 1.3 молекул/нм<sup>2</sup>, т.е. близко к мономолекулярному слою.

Таким образом, для достижения максимальной адсорбции веществ из растворов на частицах ДН требуется обеспечение максимальной доступности поверхности, что достигается путем предварительного получения устойчивых гидрозолей. При подготовке суспензий ДН следует уделять должное внимание приданию необходимых коллоидно-химических свойств, включая минимальный размер частиц и седиментационную устойчивость при хранении длительное время [23, 24].

Для выявления влияния размера агрегатов наноалмазов, стабилизированных в водных растворах, на адсорбцию исследуемых веществ использовали суспензии ДН производства СКН. В соответствии с характеристиками производителя наночастицы в суспензии первоначально отличались по размерам: средний размер частиц 15, 30 и 100 нм зафиксирован в их обозначениях ДН-15, ДН-30 и ДН-100. Эксперимент проводили при концентрации веществ 8.9, 4.9 и 1.7 г/л для ГПК, ПК и ФПК соответственно. В табл. 3 представлены значения адсорбции этих веществ на суспензиях четырех типов наноалмазов. Оказалось, что адсорбция всех веществ мало зависела от первоначального размера агрегатов наноалмазов производства СКН и была близка к величинам, полученным для

**Таблица 3.** Сравнение адсорбции производных пантотеновой кислоты на наноалмазах детонационного синтеза производства «Синта» и СКН

Препарат	Адсорбция, мг/г, при равновесной концентрации раствора $C$ , г/л		
	ГПК, $C = 9$	ПК, $C = 5$	ФПК, $C = 1.7$
ДН-100	82 ± 9	39 ± 5	84 ± 10
ДН-30	108 ± 12	40 ± 5	85 ± 9
ДН-15	97 ± 10	44 ± 4	83 ± 8
ДН-С	101 ± 15	50 ± 7	67 ± 10

ДН-С. Было также обнаружено, что размер агрегатов наноалмазов увеличивается после контакта с исследуемыми веществами. Предположительно это связано с тем, что при адсорбции исследуемых веществ уменьшается стабильность наночастиц из-за компенсации заряда. Уменьшение электрокинетического потенциала частиц приводит к их слипанию. Установлено, что адсорбция ПК и ГПК на наноалмазах способствует увеличению размера частиц в 2–3 раза (размер наноалмазов ДН-С и ДН-100 возрастает с 70 до 190 нм, ДН-30 и ДН-15 – с 40 до 140 нм по сравнению с немодифицированными суспензиями). Наиболее сильные изменения происходили при добавке ФПК. Частицы, модифицированные ФПК, имели средний размер порядка нескольких сотен нанометров, а суспензия полностью теряла устойчивость и образовывала осадок.

Найденное небольшое различие в адсорбции для наноалмазов производства СКН и «Синта» может быть связано с разницей химического состава, который зависит от способа выделения и очистки препаратов после их получения. Как было показано в работе [25], различие в степени очистки наноалмазов (ДН марок УДА-ВК и УДА-ГО производства «Синта») приводит к разной адсорбции метиленового голубого.

Подтверждением участия ионных взаимодействий в адсорбции исследуемых веществ является значительное уменьшение адсорбции в экспериментах при повышенной ионной силе. Оказалось, что в 0.9%-ном растворе NaCl существенно снижался коэффициент  $A$  в уравнении (3), описывающем изотерму адсорбции, а величина  $\Gamma_{\text{макс}}$  для ПК и ГПК отличалась мало. Практически двукратное снижение  $\Gamma_{\text{макс}}$  было найдено только для ФПК. Вероятно, это связано с тем, что в присутствии NaCl наночастицы агрегируют гораздо быстрее, что приводит к уменьшению доступной для адсорбции поверхности. Так как молекула ФПК вместе с противоионами занимает

**Таблица 4.** Остаточная адсорбция производных пантотеновой кислоты в различных средах

Среда	Остаточная адсорбция, мг/г, при равновесной концентрации маточного раствора $C$ , г/л		
	ГПК, $C = 5$	ПК, $C = 5$	ФПК, $C = 1.7$
Вода	33 ± 5	16 ± 2	36 ± 5
0.9%-ный NaCl	39 ± 6	16 ± 2	40 ± 6
БСА	10 ± 2	8 ± 1	7 ± 1
HCl	35 ± 5	20 ± 3	35 ± 5

достаточно большой объем, проникновение таких молекул в поры агрегатов становится затрудненным, что и отражается на общей величине адсорбции.

Гидрофобная составляющая адсорбции также играет важную роль, что наблюдается в сопоставлении результатов для ПК и ГПК. При примерно одинаковой величине  $\Gamma_{\text{макс}}$  параметр  $A$  выше у ГПК при адсорбции как из воды, так и из 0.9%-ного раствора NaCl. В работе [26] на примере адсорбции хлоридов децил-, додецил- и гексадецилпиридиния на ДН было показано, что гидрофобные взаимодействия усиливаются при удлинении углеводородной цепи молекул.

Для определения прочности удерживания сорбированных соединений провели эксперимент по десорбции в воде, 0.01 моль/л HCl, растворах 40 г/л БСА и 0.15 моль/л NaCl, для чего препараты наноалмазов отмывали от сорбата в надосадочной жидкости, помещали в указанные выше растворы и выдерживали 15 сут при  $310 \pm 1$  К.

Значительная десорбция (до 90%) наблюдалась в присутствии альбумина, что подтверждает высокую способность этого белка связывать различные вещества. Такое поведение адсорбата в растворе с концентрацией, эквивалентной содержанию БСА в плазме крови, является благоприятным для разработки систем доставки биологически активных веществ с помощью препаратов на основе ДН. В остальных средах величина остаточной адсорбции после 15 сут контакта оказалась близкой к адсорбции в физиологическом растворе (табл. 4), что является дополнительным подтверждением двух механизмов удерживания адсорбата на поверхности ДН.

Удерживание веществ наночастицами за счет ионных взаимодействий обратимо и снижается с увеличением ионной силы раствора. Адсорбция за счет гидрофобных взаимодействий гораздо прочнее, и удаление связанных молекул возможно только в присутствии акцепторов с более высокими коэффициентами связывания, например в присутствии белков-транспортеров. Обнаруженные закономерности подтверждают высокий потенциал ДН как перспективной платформы доставки лекарственных средств. Исследование свойств рассматриваемой системы

вполне эффективно может быть реализовано с привлечением всех современных методов, включая и радионуклидные с применением веществ, меченных радиоактивными изотопами.

Авторы выражают благодарность А. Г. Мойсеенку за предоставление исследованных соединений и полезное обсуждение идеи и результатов. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 17-03-00985, 16-33-00765, 14-03-00280).

### Список литературы

- [1] Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Королев Д. В., Галагудза М. М. // Биотехносфера. 2013. Т. 30, N 6. С. 16–27.
- [2] Chen X., Zhang W. // Chem. Soc. Rev. 2017. Vol. 46, N 3. P. 734–760.
- [3] Lim D. G., Kim K. H., Kang E. et al. // Int. J. Nanomed. 2016. Vol. 11. P. 2381–2395.
- [4] Schrand A. M., Huang H., Carlson C. et al. // J. Phys. Chem. B. 2007. Vol. 111, N 1. P. 2–7.
- [5] Mohan N., Chen C. S., Hsieh H. H. et al. // Nano Lett. 2010. Vol. 10, N 9. P. 3692–3699.
- [6] Mochalin V. N., Pentecost A., Li X. M. et al. // Mol. Pharm. 2013. Vol. 10, N 10. P. 3728–3735.
- [7] Huang L. C. L., Chang H. C. // Langmuir. 2004. Vol. 20, N 14. P. 5879–5884.
- [8] Chow E. K., Zhang X. Q., Chen M. et al. // Sci. Translat. Med. 2011. Vol. 3, N 73. P. 73ra21.
- [9] Chung P.-H., Perevedentseva E., Tu J.-S. et al. // Diamond Relat. Mater. 2006. Vol. 15, N 4. P. 622–625.
- [10] Пузырь А. П., Пуртов К. В., Шендерова О. А. et al. // Докл. АН. 2007. Т. 417, N 1. С. 117–120.
- [11] Chernysheva M. G., Myasnikov I. Yu., Badun G. A. // Diamond Relat. Mater. 2015. Vol. 55. P. 45–51.
- [12] Visentin M., Diop-Bove N., Zhao R., Goldman I. D. // Annu. Rev. Physiol. 2014. Vol. 76. P. 251–274.
- [13] Kim S., Shi Y., Kim J. Y. et al. // Expert Opin. Drug Deliv. 2010. Vol. 7, N 1. P. 49–62.
- [14] Бадун Г. А., Чернышева М. Г., Алдобаев В. Н. // Радиохимия. 2016. Т. 58, N 3. С. 264–268.
- [15] Tahiliani A. G., Beinlich C. J. // Vitamins Hormones. 1991. Vol. 46. P. 165–228.
- [16] Мойсеенок А. Г. Пантотеновая кислота: биохимия и применение витамина. Минск: Наука и техника, 1980. 261 с.
- [17] Badun G. A., Chernysheva M. G., Ksenofontov A. L. // Radiochim. Acta. 2012. Vol. 100, N 6. P. 401–408.
- [18] Шевченко В. П., Разживина И. А., Чернышева М. Г. и др. // Радиохимия. 2015. Т. 57, N 3. С. 264–271.
- [19] Тясто З. А., Михалина Е. В., Чернышева М. Г., Бадун Г. А. // Радиохимия. 2007. Т. 49, N 2. С. 163–165.
- [20] Чернышева М. Г., Бадун Г. А., Тясто З. А. и др. // Радиохимия. 2007. Т. 49, N 2. С. 166–169.
- [21] Chernysheva M. G., Myasnikov I. Yu., Badun G. A. // Mendeleev Commun. 2012. Vol. 22. P. 290–291.
- [22] Бадун Г. А., Чернышева М. Г., Разживина И. А. // Радиохимия. 2017. Т. 59, N 3. С. 255–259.
- [23] Gibson N., Shenderova O., Luo T. J. M. et al. // Diamond Relat. Mater. 2009. Vol. 18, N 4. P. 620–626.
- [24] Aleksenskiy A. E., Eydelman E. D., Vul A. Y. // Nanosci. Nanotechnol. Lett. 2011. Vol. 3, N 1. P. 68–74.
- [25] Скорик Н. А., Томилова Е. В., Берендеев Н. М. // Изв. вузов. Физика. 2014. Т. 57, N 7/2. С. 142–147.
- [26] Соболева О. А., Хаменов Г. А., Долматов В. Ю., Сергеев В. Г. // Коллоид. журн. 2017. Т. 79, N 1. С. 83–89.