

УДК 616-092.11, 615.015.1, 615.011, 57.013, 573.6

УГЛЕРОДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ: ЗА И ПРОТИВ (PRO ET CONTRA). II. ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ В НЕЙРОБИОЛОГИИ И НЕВРОЛОГИИ

© 2022 г. О. И. Большакова¹, А. Д. Слободина¹, С. В. Саранцева^{1,*}

¹Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ “Курчатовский институт”,
Гатчина, Россия

*E-mail: Sarantseva_SV@nrcki.pnpi.ru

Поступила в редакцию 21.06.2021 г.

После доработки 21.06.2021 г.

Принята к публикации 23.06.2021 г.

Открытые в течение нескольких последних десятилетий углеродные структуры – фуллерены, эндо-фуллерены, нанотрубки, наноалмазы и графены, обладая целым рядом уникальных свойств, могли бы стать основой для создания нового класса нейропротекторных лекарств, однако до сих пор этого не произошло, несмотря на годы исследований. В первой части обзора описывается значимость функционализации углеродных наночастиц для их использования в биологии и медицине, а также обсуждаются данные об их токсичности. Во второй части представлены работы российских и зарубежных ученых, демонстрирующие нейропротекторные свойства углеродных наночастиц и возможности применения их в нейробиологии и неврологии. Описан успешный опыт таких экспериментов и обозначены существующие проблемы.

DOI: 10.56304/S1992722322020066

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Нейропротекторная активность углеродных наночастиц

1.1. Антиамилоидогенная активность

1.2. Антиоксидантная активность

2. Наночастица как вектор для доставки лекарств через гематоэнцефалический барьер

3. Диагностика и визуализация. Биосенсоры

4. Платформы и субстраты для роста и дифференцировки нервных клеток

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Предполагаемая схема инициации и развития некоторых нейродегенеративных заболеваний (НЗ) включает в себя многочисленные факторы, в числе которых можно отметить агрегацию амилоидных белков и окислительный стресс (ОС). Углеродные наночастицы (УНЧ) могли бы стать основой для создания нейропротекторных лекарств, так как обладают уникальными свойствами: фуллерены и их производные известны как мощные антиоксиданты [1, 2], нанотрубки и наноалмазы (НА) представляются перспективными

материалами для регенерации поврежденных нервных волокон [3–5], графен – хорошая основа для биосенсоров [6, 7]. Многие наночастицы (НЧ) способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут быть использованы как непосредственно для лечения, так и для доставки лекарств к нервным клеткам (рис. 1). В предыдущей части обзора описана необходимость функционализации УНЧ с учетом ее направленности для успешного применения в биологических и медицинских исследованиях, а также проанализированы работы, направленные на изучение токсичности НЧ *in vitro* и *in vivo*. Однако не меньший интерес представляют исследования нейропротекторной активности этих структур и возможности их применения в неврологии, нейробиологии и клеточных технологиях.

1. НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

В настоящее время существует множество исследований, демонстрирующих нейропротекторную активность УНЧ на различных моделях НЗ. Например, на моделях болезни Альцгеймера (БА) на крысах анализировали влияния водной суспензии фуллерена C₆₀, гидратированного фулле-



Рис. 1. Применение углеродных наночастиц в биологии и медицине.

рена C_{60} ($C_{60}HyFn$) и НА на симптомы заболевания. При изучении состояния пространственной памяти у животных и сравнении полученных результатов с результатами использования донепезила — ингибитора ацетилхолинэстеразы, применяемого в терапии БА, была показана эффективность фуллерена [8]. $C_{60}HyFn$ предотвращал нарушение спектров электроэнцефалограммы и снижал разрушение кортикального слоя гиппокампа у животных. Авторы предположили, что нейропротекторные эффекты могут быть связаны с влиянием фуллеренола на пресинаптические дофаминовые рецепторы [9]. Использование НА улучшило обучение и память крыс, а также гистологическую картину в их мозге [10].

Нейропротекторная активность производных фуллерена ($C_{60}-OH$ и $C_{60}-NH_2$) была продемонстрирована на клеточной модели прионной болезни [11]. На модели болезни Паркинсона (БП) на мышах тестировали одностенные углеродные нанотрубки (ОСУНТ), функционализированные полиэтиленгликолем (ПЭГ). Их вводили внутривенно или непосредственно в боковой желудочек мозга. Вне зависимости от способа введения ОСУНТ предотвращали гибель дофаминергических нейронов и нарушение поведения у мышей [12]. Кроме того, ОСУНТ защищали от повреждения нейроны крыс с индуцированным инсультом [13, 14]. Есть данные о нейропротекторных свойствах оксида графена (ОГ). Так, показано, что ОГ усиливает дифференцировку клеток SH-SY5Y, увеличивает длину нейритов и экспрессию нейронального маркера MAP2 в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y [15]. При этом основными механизмами, обеспечивающими нейропротекторную активность НЧ, могут являться их

способность препятствовать агрегации амилоидных белков и антиоксидантная активность (рис. 2).

1.1. Антиамилоидогенная активность

Нарушение фолдинга некоторых белков, приводящее к образованию амилоидных агрегатов, может стать причиной развития целого ряда заболеваний, включая БА, БП, болезнь Крейтцфельда—Якоба, диабет второго типа, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота и различные формы системного амилоидоза [16–18]. Общей чертой этих заболеваний является превращение белков из растворимой, обычно безвредной формы, в нерастворимые амилоидные агрегаты, имеющие высокое содержание β -складчатой структуры [19, 20]. Помимо амилоидозов некоторые другие дегенеративные заболевания могут быть обусловлены внутри- или внеклеточным отложением агрегатов, но в настоящее время их молекулярная основа неизвестна [17]. Считается, что на тенденцию к агрегации могут влиять общие физико-химические свойства белков, такие как средняя гидрофобность, суммарный заряд и склонность к образованию α - и β -структур [21]. Накопление амилоидных агрегатов (олигомеров, протофибрилл, фибрилл) приводит к нарушению регуляции клеточного гомеостаза, внутриклеточного транспорта и целостности мембраны [18].

Одна из стратегий терапии заболеваний, характеризующихся отложением патологических агрегатов в органах и тканях, направлена на поиск и разработку препаратов, способных замедлить или предотвратить их образование, а также разрушить уже сформировавшиеся структуры [22]. Применение УНЧ в качестве ингибиторов

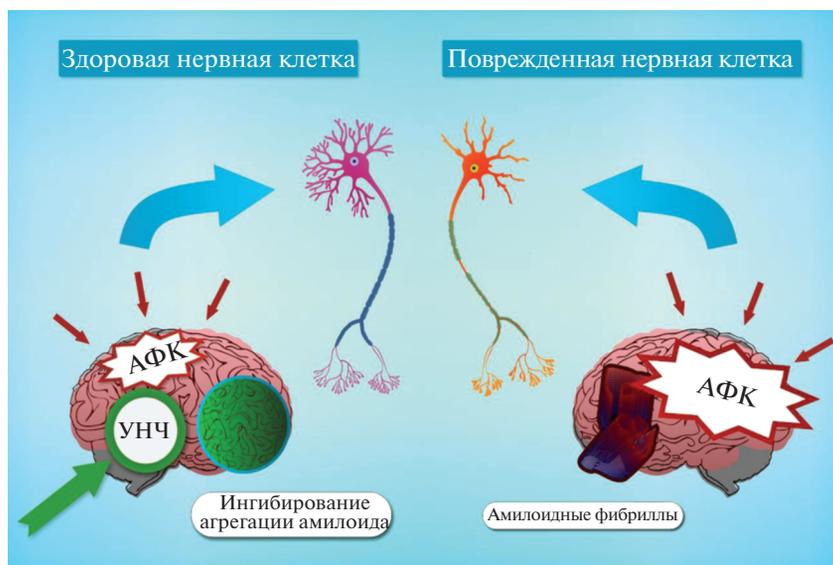


Рис. 2. Нейропротекторная активность углеродных наночастиц.

амилоидогенеза вызывает особый интерес благодаря таким физико-химическим свойствам, как большая площадь поверхности при очень маленьком размере, возможность функционализации и модификации, а также способность к проникновению через ГЭБ [23].

В настоящее время в литературе можно найти значительное количество исследований, посвященных анализу антиамилоидных свойств фуллеренов. Предполагается, что важнейшее значение в создании упорядоченной β -структуры амилоидных фибрилл имеет мотив LVFF (с 17-го по 20-й аминокислотный остаток) амилоидного пептида бета ($A\beta$), а решающее значение в их формировании и стабилизации имеет гидрофобный ароматический остаток фенилаланина в положении 19, взаимодействующий с фуллеренами гораздо сильнее, чем другие аминокислотные остатки. При этом значительно ослабляется межмолекулярное взаимодействие фенилаланин–фенилаланин, необходимое для формирования β -слоев, что приводит к замедлению процесса агрегации $A\beta$ [24–26]. С помощью методов молекулярного моделирования было показано, что среди фуллеренов C_{20} , C_{36} , C_{60} , C_{70} и C_{84} наиболее эффективно разрушает фибриллы, формируемые пептидом $A\beta_{17-42}$, фуллерен C_{60} [24]. Методом атомно силовой микроскопии (АСМ) было обнаружено, что фуллерены C_{60} и C_{180} ингибируют рост фибрилл, образованных пептидом $A\beta_{16-22}$, причем фуллерен C_{180} обладает более сильным антиамилоидогенным потенциалом [25]. Различными методами (флуоресцентного анализа (ФА), АСМ и компьютерного моделирования) продемонстрирована эффективность фуллеренола $C_{60}(OH)_{16}$ как инги-

битора роста амилоидных фибрилл, образуемых пептидом $A\beta_{40}$ [26]. Методами электронной микроскопии (ЭМ) и ФА обнаружена способность водорастворимых производных фуллерена C_{60} разрушать зрелые амилоидные фибриллы, образованные $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$, и ингибировать рост новых [27–29]. Методом АСМ показано, что инкубация $A\beta_{42}$ с фуллеренолом $C_{60}(OH)_{30}$ в течение 24 ч при температуре 37°C снижает агрегацию пептида $A\beta_{42}$, что указывает на его антиамилоидогенную активность [30]. Решающую роль во взаимодействии между $A\beta$ и НЧ играет гидрофобное взаимодействие, которое ослабляется с увеличением числа гидроксильных групп. Так, с помощью моделирования методом молекулярной динамики (ММД) было обнаружено, что увеличение числа гидроксильных групп, которые несет C_{60} , приводит к более медленной динамике и более слабой силе связывания НЧ с протофибриллами $A\beta_{40/42}$ [31]. В [32] пришли к выводу, что для разработки антиамилоидных препаратов, сочетающих антиоксидантное и антиагрегатное действие, может быть использован водный молекулярно-коллоидный раствор фуллерена C_{60} , предотвращающий агрегацию $A\beta_{25-35}$ в цитоплазме нейронов и снижающий нейродегенерацию на модели БА на крысах, созданной с помощью микроинъекций $A\beta_{25-35}$. Анализ динамики состояния гиппокампа показал, что к 14-му дню в большинстве пирамидальных клеток наблюдалась дегенерация, а в цитоплазме нейронов – отложения $A\beta_{25-35}$. Поскольку этим процессам сопутствует ОС, предположили, что водный молекулярно-коллоидный раствор фуллерена C_{60} будет препятствовать этим негативным эффектам, действуя при этом как ан-

тиоксидант. Введение низких концентраций раствора фуллерена C_{60} предотвратило нейродегенерацию и накопление амилоида в нейронах гиппокампа [32]. О том, что фуллерен C_{60} и его производные эффективно снижают агрегацию $A\beta$, сообщается и в других работах [33–37].

Производные фуллеренов могут ингибировать агрегацию не только пептида $A\beta$, но и других амилоидных белков. Например, с помощью моделирования ММД, АСМ и окрашивания тиофлавином Т было продемонстрировано, что $C_{60}(OH)_{24}$ подавляет агрегацию островкового амилоидного полипептида человека (IAPP), которая связана с диабетом второго типа [38]. Фуллеренолы $C_{60}(OH)_{30}$ и $C_{70}(OH)_{30}$ предотвращали агрегацию α -синуклеина в модели БП на *Drosophila melanogaster* [39]. Методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) изучено ингибирующее действие производных фуллерена C_{60} на формирование амилоидных фибрилл мышечным X-белком семейства тайтина. Показано, что эти структуры не только разрушают зрелые амилоидные фибриллы, но и препятствуют образованию новых [40]. Таким образом, в настоящее время антиамилоидогенную активность фуллеренов и их производных можно считать доказанным фактом.

Что касается УНТ, то они характеризуются гидрофобными поверхностями с высокой удельной площадью [41] и при попадании в биологическую среду адсорбируют белки, образуя “белковую корону” [42]. В литературе сообщается о двух противоположных действиях УНТ на процесс образования фибрилл – его ускорение и ингибирование. Предполагается, что эффект УНТ зависит от сродства белков к УНТ, конформации белков в “белковой короне” и кинетического барьера фибриллообразования [43]. В [44] исследовали влияние многостенных УНТ (МСУНТ) на агрегацию β 2-микроглобулина и обнаружили, что МСУНТ ускоряют процесс образования фибрилл за счет укорочения лаг-фазы. Было показано, что β -2-микроглобулин может образовывать несколько слоев на поверхности МСУНТ, поэтому предполагается, что повышенная концентрация белка на поверхности МСУНТ действительно способствует образованию олигомеров. Поскольку зрелых фибрилл, связанных с УНТ, обнаружено не было, выдвинута гипотеза о том, что УНТ действуют как обычные катализаторы и ускоряют процесс образования фибрилл [45]. В [46] была рассмотрена возможность действия МСУНТ в качестве искусственных молекулярных шаперонов, которые помогают в сворачивании белка и предотвращают его агрегацию. С помощью ТЭМ продемонстрировано, что МСУНТ предотвращают индуцированную 2,2,2-трифторэтанолом агрегацию рекомбинантного фактора роста фибробластов человека-1 (hFGF-1), содержащего

β -листы. Причем белок может быть либо адсорбирован на поверхности МСУНТ с закрытыми концами, либо инкапсулирован в МСУНТ с открытыми концами. Исследование спектров кругового дихроизма в УФ-диапазоне показало, что МСУНТ не только препятствуют агрегации hFGF-1 в присутствии 2,2,2-трифторэтанола, но и помогают белку восстановить свое нативное состояние. ОСУНТ проникают в цитоплазму и ядро через липидный бислой [47] легче, чем МСУНТ, и не проявляют цитотоксичности [48, 49]. Поэтому они более перспективны для разработки ингибиторов агрегации амилоидных белков. Так, с помощью метода обмена репликами (REMD) было показано, что взаимодействие ОСУНТ с аморфными $A\beta_{16-22}$ октамерами предотвращает образование β -листов и приводит к образованию неупорядоченных агрегатов, а взаимодействие ОСУНТ с префибрилярным бислоем β -листа дестабилизирует структуру β -листа также с образованием неупорядоченных агрегатов. Ингибирование образования β -листов $A\beta_{16-22}$ и дестабилизация префибрилярных структур являются результатом действия одних и тех же сил между ОСУНТ и пептидом $A\beta_{16-22}$: сильных гидрофобных и π -стэкинговых взаимодействий [50]. С помощью ММД было продемонстрировано, что два несвязанных β -листа $A\beta_{25-35}$, сочетающих параллельные и антипараллельные нити, могут собираться в β -бочки, обертывающие ОСУНТ. Такой механизм приводит к блокированию пептидной затравки для дальнейшего добавления мономеров или олигомеров и уменьшению числа мономеров или олигомеров, доступных для роста фибрилл. Оба эффекта оказывают ингибирующее действие на фибриллообразование, поэтому в [51] с учетом полученных результатов высказано предположение о том, что ОСУНТ могут являться мощными ингибиторами образования фибрилл $A\beta_{25-35}$.

Плохая диспергируемость УНТ в водной среде значительно затрудняет их практическое применение в качестве ингибиторов амилоидогенеза. Функционализация УНТ за счет присоединения гидрофильных групп ($-NH_2$, $-OH$, $-COOH$ и др.) может значительно улучшить их диспергируемость и биосовместимость [52]. Исследование ингибирующего действия гидроксильрованных ОСУНТ (ОСУНТ–ОН) на фибриллогенез $A\beta_{42}$ методами флуориметрического анализа с тиофлавином Т и АСМ показало, что ОСУНТ–ОН ингибируют фибриллогенез и дезагрегируют предварительно сформированные амилоидные фибриллы. Причем соотношение гидроксильных групп в ОСУНТ–ОН играет важную роль в их способности блокировать агрегацию $A\beta_{42}$ – увеличение числа гидроксильных групп значительно улучшает ингибирующую активность ОСУНТ–ОН [53]. В [54] исследовано влияние ОСУНТ–ОН на агре-

гацию hIAPP методом REMD. Было показано, что ОСУНТ–ОН за счет водородных связей, ван-дер-ваальсовых и π -стекинговых взаимодействий с hIAPP значительно ослабляют связь между белками, которые имеют решающее значение для формирования β -листов, тем самым замедляя дальнейшую агрегацию. Полученные в результате моделирования данные были подтверждены флуориметрическим анализом с тиофлавином T, методом кругового дихроизма, ТЭМ и АСМ. Экспериментальные результаты продемонстрировали, что ОСУНТ–ОН взаимодействуют с hIAPP и значительно ингибируют фибрилляцию hIAPP.

Графен также может взаимодействовать с амилоидами. При этом важная роль во взаимодействиях амилоид–графен принадлежит ароматическим кольцам, так как взаимосвязь графена с амилоидами, содержащими ароматические аминокислоты, сильнее, чем с несодержащими их. С помощью теории функционала плотности было установлено, что взаимодействие между графеном и амилоидами сильнее, чем между двумя амилоидными β -листами. Это согласуется с экспериментальными наблюдениями, что графен и его модификации (ОГ и квантовые точки графена (КТГ)) сильно взаимодействуют с ароматическими аминокислотами в боковых цепях амилоида и ингибируют агрегацию амилоидных фибрилл [55]. В [56] с помощью ФА с тиофлавином T и ТЭМ продемонстрировано, что графен блокирует образование амилоидных агрегатов лизоцима яичного белка предположительно через π – π -взаимодействия между графеном и ароматическими аминокислотами. В [57] как экспериментально, так и теоретически показано, что графен может ингибировать фибриллизацию A β и разрушать предварительно сформированные амилоидные фибриллы. С помощью моделирования ММД было выявлено, что графеновые нанослои могут проникать в фибриллы и извлекать из них пептиды благодаря дисперсионным взаимодействиям между графеном и молекулами пептидов, а также π -стекинговым взаимодействиям между графеном и фенилаланином, что значительно ослабляет связь между пептидными молекулами внутри фибриллы.

Так как графен не растворим в воде, то перспективным направлением является исследование антиамилоидогенных свойств водорастворимых НЧ на основе графена. Так, было показано, что листы ОГ и КТГ действуют как эффективные ингибиторы агрегации *in vitro* полноразмерных и фрагментированных форм A β [58–61], α -синуклеина [62, 63], а также hIAPP [64, 65]. Листы ОГ и КТГ ингибируют агрегацию α -синуклеина при высоких концентрациях, однако при низких соотношениях НЧ к белку наблюдается обратный эффект усиления агрегации [63]. ОГ, модифицированный тиофлавином S, может эффективно

диссоциировать амилоидные отложения при облучении лазером в ближнем ИК-диапазоне как в буфере, так и в спинномозговой жидкости мышцей. Кроме того, дезагрегацию амилоидов можно контролировать по изменению флуоресценции красителя тиофлавина S, который избирательно связывается с фибриллами, но не с мономерами белка [66].

Данные о том, что графен может способствовать амилоидогенезу некоторых белков, в литературе не встречаются, однако таким свойством обладает графит, представляющий собой “стопку” из множества слоев графена [67, 68].

Обзор литературы о способности НА стимулировать или ингибировать процесс амилоидоза показывает, что этому вопросу посвящено незначительное число научно-исследовательских работ. Так, в [10] обнаружили, что вводимые внутрибрюшинно крысам НА снижают уровень A β ₄₂ в гиппокампе, где патологические изменения при БА происходят раньше, чем в других областях мозга. НА оказались эффективнее в сочетании с мемантином, который крысы получали перорально.

Несмотря на то что антиамилоидогенные свойства УНЧ требуют дальнейшего изучения, полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что разработка на их основе нанотерапии амилоидозов, безусловно, оправдана.

1.2. Антиоксидантная активность

Среди причин, способствующих развитию многих НЗ, важнейшую роль играет ОС. Известно, что ткани головного мозга обладают высоким уровнем метаболизма и потребляют значительное количество кислорода. Нервные клетки, богатые липидами, имеют преимущественно аэробный метаболизм и при этом низкую активность ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода (АФК) [69]. Кроме того, некоторые клетки, например астроциты и олигодендроциты, могут накапливать ионы железа в составе белковых комплексов и поэтому обладают повышенной чувствительностью к ОС [70]. АФК способны вызывать повреждение клеточных мембран, фрагментацию ДНК, инактивацию транспортных белков и ингибирование выработки энергии митохондриями. В то же время регенерация нервных клеток ограничена. В качестве примера нейродегенеративных расстройств, связанных с избытком АФК и радикалов оксида азота (NO), можно привести БА, БП, БХ, болезнь Лу Герига, боковой амиотрофический склероз [69, 71]. ОС вносит свой негативный вклад при травмах головного и спинного мозга, инсультах, ишемии. Для ликвидации АФК в мозге и смягчения ОС используют различные экзогенные антиоксиданты.

Среди УНЧ самыми перспективными в этом плане являются фуллерены и их производные. Они обладают антиоксидантными свойствами благодаря способности присоединять десятки свободных радикалов и дезактивировать их [1]. Тем самым предотвращается вредное воздействие ОС на белки, липиды, ДНК и др. Водорастворимые производные фуллеренов – фуллеоренолы – поглощают свободные радикалы более эффективно, чем традиционные антиоксиданты [2]. Методами компьютерного моделирования показано, что C_{60} может поглощать протоны, приобретая положительный заряд, и проникать в митохондрии, разобщая дыхание и фосфорилирование, что, в свою очередь, приводит к снижению производства АФК [72]. В настоящее время появляется все больше данных о том, что фуллерены и их производные проявляют антиоксидантную активность не только в растворах, но и на культурах клеток и в экспериментах *in vivo*. При этом они только уменьшают, но не предотвращают гибель нервных клеток.

ОС может быть связан с чрезмерным возбуждением рецепторов глутаминовой кислоты и через каскад событий вызывать апоптоз [73]. L-глутамат – нейротрансмиттер, участвующий в процессах обучения и памяти, в повышенных концентрациях способен вызывать дегенерацию и гибель нейронов, участвуя таким образом в генезисе развития НЗ. На культуре нервных клеток было показано, что фуллеренол оказывает нейропротекторное действие, блокируя рецепторы глутамата и снижая концентрацию внутриклеточного кальция [74]. Предполагается, что ОС способствует как эксайтотоксической, так и апоптотической гибели нейронов. Было исследовано два производных фуллерена: $C_{60}(OH)_{12}$ и $C_{60}(OH)_{18-20}O_{3-7}$ и обнаружено, что препараты на 80% снизили вызванную ОС гибель нейронов в культуре [75]. Эффективными нейропротекторами оказались растворимые в воде карбоксифуллерены, содержащие группы малоновой кислоты. Они уменьшили апоптотическую гибель культивируемых корковых нейронов [76]. Подобное соединение (C_3 -фуллеро-*mpic*-метанодикарбоновая кислота) предотвращало апоптоз у находящихся в условиях ОС клеток мозжечка [77]. В исследовании [78] растворимые карбоксифуллерены DF70 и TF70 предохраняли клетки от окислительного повреждения, проникая в них и локализуясь в основном в лизосомах. По данным [79] карбоксифуллерены могут накапливаться в митохондриях, нейтрализуя свободные радикалы и защищая клетки от апоптоза. С помощью компьютерного молекулярного моделирования удалось показать, что реакционная способность карбоксифуллеренов по отношению к супероксиду зависит не только от количества карбоксильных групп, но и от их распределения на поверхности фуллерена. То есть

существует связь между активностью нейрозащиты и структурой соединения [80].

Как известно, одними из причин гибели нейронов черной субстанции при БП могут быть окисление дофамина и нарушение дофаминергической нейротрансмиссии. Оказалось, что карбоксифуллерен может защищать дофаминергические нейроны от вредного воздействия ОС, вызванного нейротоксинами [81]. Поэтому не удивительно возникновение интереса к анализу антиоксидантных и нейропротекторных эффектов производных фуллеренов на моделях БП. На клеточной модели БП было показано, что фуллеренол $C_{60}(OH)_{24}$ препятствует дисфункции митохондрий, снижает количество АФК, увеличивает жизнеспособность клеток [82]. В исследовании, проведенном на обезьянах [83], был использован карбоксифуллерен C_3 , представляющий собой функционализированный растворимый фуллерен, способный проникать в мембраны нейронов и обладающий к тому же противовоспалительными свойствами. Применение C_3 улучшило функциональные результаты в модели БП на приматах. Кроме того, не было обнаружено доказательств токсичности препарата. В 2018 г. вышла публикация, посвященная фармакокинетике C_3 у приматов и мышей [84]. Согласно полученным результатам препарат широко распространялся по тканям, включая мозг, и долгое время оставался стабильным. Период полувыведения C_3 составлял 8.2 ± 0.2 ч. C_3 выводился печеночной и почечной экскрецией, и не было отмечено никаких признаков почечных, печеночных, электролитных или гематологических аномалий, а также нарушений в электрической активности сердца. Однако есть сведения, что другой карбоксифуллерен, хотя и ослаблял кортикальный инфаркт при ишемии у крыс, получавших его методом внутрицеребровентрикулярной инфузии (0.3 мг на крысу), вызывал у них неблагоприятные изменения поведения и даже смерть. Введение этого препарата внутривенно не приводило к защите от инфаркта мозга [85]. Исследование фуллеренолов $C_{60}(OH)_{30}$ и $C_{70}(OH)_{30}$ на модели БП на *Drosophila melanogaster* показало их нейропротекторную активность, снижение гибели дофаминергических нейронов в мозге мух, снижение ОС [39]. В исследовании [86] предлагают новую стратегию лечения БП путем сочетания клинического использования леводопы и сильнодействующих антиоксидантов. В этой работе водорастворимое производное фуллерена C_{60} предотвращало вызванную леводопой гибель хромаффинных клеток в культуре, которые предполагалось использовать как трансплантаты при БП.

Производные фуллеренов оказались эффективны и на других моделях НЗ. Например, фуллеренол $C_{60}(OH)_{30}$ снижал ОС и уменьшал общую

нейродегенерацию в мозге мух в модели БА на *Drosophila melanogaster* [30]. В [87] был разработан на основе фуллерена препарат ABS-75 для рецептор-специфической антиоксидантной терапии, представляющий собой водорастворимое производное фуллерена, в котором присутствуют адамантильные группы, антагонисты рецепторов глутамата и антиоксидантная карбоксифуллереновая составляющая. Препарат сочетал в себе антиоксидантные и антиэксцитотоксические свойства. Он остановил окислительное повреждение в спинном мозге мышей в хронической модели рассеянного склероза, снизил дегенерацию аксонов и демиелинизацию, блокировал воспалительную компоненту заболевания. В результате развитие болезни значительно замедлялось. Особенно эффективным было лечение во время прогрессивной стадии заболевания. Применение гидратированного фуллерена C_{60} ($C_{60}H_{y}Fn$) для лечения мышей с гипергомоцистеинемией, которую связывают, в том числе, с БА, значительно снизило уровень гомоцистеина в сыворотке крови, а также уровни экспрессии гена *TRPM2* и апоптоза в нейронах. При этом повышение уровня экспрессии *TRPM2* может быть индуцировано ОС [88]. Производное фуллерена FC_4S уменьшало обширность инфаркта при очаговой церебральной ишемии. После внутривенного введения препарата крысам содержание NO в плазме увеличивалось, а уровень лактатдегидрогеназы снижался. Предполагается, что положительные эффекты могут быть связаны с его антиоксидантными свойствами и повышением выработки NO [89]. В то же время существуют данные о том, что фуллеренол в определенных условиях может улавливать синтезируемый специальными синтазами NO, который, как известно, является важной сигнальной молекулой, но в высоких концентрациях может быть цитотоксичным. Улавливая NO, фуллеренол предотвращает снижение активности антиоксидантных ферментов, т.е. работает как модулятор участия АФК в клеточных процессах [90].

Отметим, что не все производные фуллеренов являются антиоксидантами. Например, водорастворимое производное фуллерена C_{60} – пирролидина с тремя цепями этиленгликоля и тремя аммониевыми группами не показало значительного изменения концентрации супероксид-анион-радикала $O_2^{\cdot-}$ и, как следствие, не уменьшало и повреждения нейронов [91]. Таким образом, на антиоксидантную активность может влиять функционализация фуллерена, в частности природа химических фрагментов, прикрепленных к фуллереновой основе, агрегационные свойства полученного продукта и другие факторы.

Данных об антиоксидантной активности других УНЧ в литературе значительно меньше. Со-

гласно [92] у исследованных ОСУНТ способность поглощать радикалы кислорода была почти в 40 раз выше, чем у фуллерена DF-1. При функционализации ОСУНТ гидрокситолуолом наблюдалось снижение антиоксидантной активности. В [12] анализировали уровень ОС и митохондриальные нарушения, характерные для НЗ, в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y. При добавлении в культуральную среду 50 мкМ оксидопамина количество АФК в клетках сильно возрастало. Если культивирование осуществлялось на поверхности, покрытой ОСУНТ–ПЭГ, наблюдалось лишь незначительное увеличение АФК, митохондриальная мембрана не была повреждена. Уровень АФК снижался и в том случае, когда клетки напрямую обрабатывали ОСУНТ–ПЭГ и оксидопамином.

О графене и его производных, наоборот, есть сведения, что они могут вызвать дозозависимый ОС и даже привести к небольшому снижению жизнеспособности клеток при высоких концентрациях [93].

В [94] было предположено, что НА обладают антиоксидантной активностью благодаря присутствию им свойствам оксидазы, пероксидазы и каталазы, зависящим от pH среды. Выдвинута гипотеза о том, что молекулярным механизмом их пероксидазоподобной активности является ускорение переноса электронов, источник которого – кислородсодержащие функциональные группы на их поверхности. В [95] продемонстрирована антиоксидантная активность гидратированных карбоксилированных НА, которые обладали способностью улавливать свободные радикалы и снижать окислительное повреждение в эритроцитах после γ -облучения. Карбоксилированный НА (НА–COOH) и комплекс НА–COOH/эвгенол также показали антиоксидантный эффект по сравнению с отрицательным контролем. При этом препараты отличались высокой стабильностью, улучшали проницаемость кожи и не проявляли значительного токсического воздействия на мышечные макрофагальные клетки [96]. Существуют данные, что НА, конъюгированные с лактоферрином, демонстрируют антиоксидантную активность в остеобластоподобных клетках MC3T3-E1, обработанных H_2O_2 [97]. Однако каких-либо сведений об использовании НА в качестве антиоксидантов при исследовании заболеваний нервной системы не обнаружено.

2. НАНОЧАСТИЦА КАК ВЕКТОР ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ ГЭБ

В последнее время большое внимание уделяется созданию систем целевой эффективной доставки лекарств в пораженные органы и ткани. Для этого используют липосомы, дендримеры, различные НЧ и др. [98–100]. При лечении НЗ

необходимо также, чтобы препараты могли преодолевать ГЭБ. Являясь ограничительным барьером, ГЭБ препятствует попаданию различных молекул (в том числе нейротоксичных) в центральную нервную систему (ЦНС): наличие плотных контактов между клетками и отсутствие транспортных путей между ними затрудняет проход растворенных веществ через церебральный эндотелий. Важными факторами, влияющими на пассивный транспорт частиц через ГЭБ, являются их молекулярная масса и липофильность. Но даже обладающие свойством липофильности вещества могут спонтанно возвращаться в кровоток [101]. Если лекарство не способно пересечь ГЭБ, его доставка осуществляется непосредственно в ткани мозга или инвазивными методами временного нарушения ГЭБ (осмотическими, химическими, физическими, биологическими), что может привести к значительному повреждению головного мозга. Понятно, что этот подход не является эффективным. Перспективным методом можно считать интраназальное введение препаратов, но надо помнить, что даже попадающие в ЦНС лекарства могут неселективно распределяться в головном мозге, подвергаться опсонизации и обладать значительными побочными эффектами [101]. В то же время большинство УНЧ легко преодолевает клеточную мембрану, в том числе мембрану эндотелиальных клеток ГЭБ, поэтому их использование в качестве векторов для избирательной доставки лекарств в мозг гораздо безопаснее и представляется крайне перспективным. В обзоре [102] подробно описано, как НЧ могут проходить через биологические барьеры, в том числе ГЭБ. Было отмечено, что нейрональные пути могут быть использованы для доставки нанофармпрепаратов и в то же время они могут обеспечить непреднамеренный доступ НЧ к мозгу. НЧ способны не только проникать через ГЭБ, но и благодаря функционализации поверхности высвобождать активные ингредиенты в определенном месте [103]. Идеальным вариантом стала бы возможность доставлять НЧ к определенным типам нервных клеток. Для этого существуют различные стратегии: использование лигандов с дофамином, покрытие НЧ аполипопротеином E, модификация их поверхности для облегчения проникновения в определенные группы клеток и др. [104]. Важную роль в распределении НЧ в головном мозге играет поверхностный заряд, который может меняться в процессе функционализации. Например, катионные молекулы интенсивнее транспортируются через ГЭБ по сравнению с анионными или нейтральными [105].

Фуллерены благодаря своей сферической форме и липофильности могут легко проникать в клетки. В [106] впервые было показано, что фуллерен $C_{60}(OH)_{24}$ способен индуцировать ионную проницаемость двуслойной липидной мем-

браны через образование ионных пор. С помощью ММД проанализированы взаимодействие фуллеренов с липидными мембранами и пассивный транспорт в них. Показано, что проницаемость липидной мембраны для фуллеренов значительно выше, чем для других известных пенетрантов [107]. При соответствующей модификации эти НЧ могут служить носителями лекарственных веществ, контрастных агентов, радиофармацевтических препаратов и средством их адресной доставки. Этому способствует и возможность фуллеренов ковалентно связываться с биологически активными ароматическими молекулами [108]. Есть данные о том, что аминокислотное производное фуллерена, функционализированное плазмидной векторной ДНК, эффективнее проникает в клетки, чем векторы на основе липидов. Поглощение клетками комплекса фуллерен/ДНК происходит по механизму эндоцитоза и ДНК в этом случае защищена фуллереном от ферментативного расщепления, что увеличивает успех трансфекции [109]. В [110] исследовали взаимодействие фуллерена C_{60} , содержащего порфириноподобные кластеры переходного металла-N4 (TMN4C55, TM = Fe, Co и Ni), с нестероидным противовоспалительным препаратом ибупрофен, который предлагается использовать в комплексном лечении БА и БП, так как воспалительные процессы вовлечены в их патогенез. Результаты показали, что в таком комплексе C_{60} сильно адсорбирует ибупрофен посредством электростатической связи, т.е. может служить средством доставки препарата. Если молекулы четырех препаратов, используемых для лечения глиабластом, соединяли с молекулами фуллерена C_{60} , это облегчало доставку лекарств в биологические системы. При этом во всех случаях C_{60} не нарушал химических характеристик молекул, являясь хорошим носителем для их доставки к клеткам-мишеням [111].

Приведенные примеры говорят о том, что использование фуллеренов в качестве векторов имеет большие перспективы не только в онкологии, где такие разработки в настоящее время активно ведутся, но и в экспериментальной и клинической неврологии.

Согласно [112] большим потенциалом в качестве одного из компонентов систем доставки обладают УНТ. В [113] полагают, что высокоочищенные и функционализированные УНТ практически нетоксичны, если используются в низких концентрациях и локально. При этом они способны переносить большие дозы радионуклидов и химиотерапевтических агентов, увеличивая селективность лекарственных препаратов и снижая побочные эффекты. Однако есть данные о том, что ингаляционный или внутривенный контакт с ними может вызывать сосудистые реакции, такие как увеличение числа атеросклеротических бля-

шек, вазомоторная дисфункция, а также изменение артериального давления и нарушение ритма сердечных сокращений у лабораторных животных [114]. Но токсичность УНТ может быть снижена строгим контролем их физико-химических свойств. Например, на модели БП на мышах была продемонстрирована эффективность ОСУНТ, функционализированных ПЭГ и лактоферрином, которые переносили и доставляли в мозг дофамин. У этих мышей были снижены уровень ОС и воспалительные реакции [115].

Графен как платформа для доставки генов и лекарств привлекает исследователей, поскольку обладает большой площадью поверхности и наличием свободных π -электронов. Благодаря этим свойствам графен позволяет загружать сразу много биоактивных соединений и высвобождать их контролируемым образом [116]. Например, ОГ был успешно использован для загрузки противоопухолевого лекарства с помощью простой физической адсорбции посредством π -стэкинга [117]. Описан биосовместимый гидрогель, содержащий ОГ, созданный для эффективной доставки гена фактора роста эндотелия сосудов-165 для терапии повреждений сердца. Продемонстрирована его эффективность *in vivo* на модели инфаркта миокарда на крысах [118]. Согласно [116] графеновые наноллисты могут быть пригодны в качестве вектора для доставки генов, так как они защищают ДНК от деградации, обеспечивая высокую эффективность трансфекции, и легко поглощаются клетками.

Наибольшее число научных изысканий в области целевой доставки лекарственных средств посвящено НА. В обзоре [119] проанализированы различные аспекты использования НА в нейроисследованиях, в том числе терапевтический потенциал этих НЧ. При связывании с детонационными наноалмазами (ДНА) даже достаточно сложные вещества типа белков и ферментов практически полностью сохраняют свою природную активность. В случае использования плохо растворимых в воде лекарственных веществ кластеры ДНА могут способствовать переводу их в растворимую фазу с сохранением лечебного действия [120]. При анализе комплексов ДНА (деагломерированных механическим способом) с несколькими терапевтическими агентами, не растворимыми в воде, оказалось, что в комплексе с НА эти препараты легко растворялись в воде, показывая применимость НА как агентов по доставке подобных лекарств [121]. В [122] использовали композитные частицы НА с покрытием сополимером ПЭГ–ПЭИ для внутриклеточной доставки плохорастворимых молекул. В [123] сравнивали влияние нековалентного или ковалентного присоединения гидрофильных полимеров или поверхностно-активных веществ к НА на эффективность пероральной доставки не растворимого

в воде лекарственного препарата куркумин. Полученные данные показали, что ковалентное присоединение обладало большей эффективностью и биосовместимостью, чем чистые НЧ и НЧ с нековалентным покрытием. В работе [124], также посвященной оптимизации пероральной доставки куркумина, была разработана система, состоящая из НА, *d*- α -токоферола, ПЭГ и сукцината (ТПГС). Куркумин был загружен в кластеры НА, затем на этот комплекс был нанесен ТПГС. Наноконплекс показал высокую эффективность загрузки и замедленное высвобождение лекарственного средства. При этом есть немногочисленные данные, позволяющие предположить, что НЧ при пероральном введении могут проникать через ГЭБ [102]. Отметим, что куркумин является сильным природным антиоксидантом и исследуется в последнее время как нейропротекторное средство [125]. Выяснению вопроса о том, как химия поверхности НА влияет на адсорбцию и высвобождение тиопропина – антиоксиданта с низкой биодоступностью, использующегося для лечения цистинурии и ревматоидного артрита, посвящена работа [126]. Исследование показало высокую нагрузочную способность у аминированных НА (НА–NH₂), тогда как гидроксированные НА (НА–ОН) оказались эффективнее для постепенного высвобождения лекарства. То есть изменяя химический состав поверхности, можно использовать НА для конкретных целей. В работе [127] решалась проблема загрузки НА блокатормедленных кальциевых каналов – препаратом амлодипин, которая была успешно осуществлена. Амлодипин способен проходить через ГЭБ, но авторы полагают, что их работа открывает новые возможности и для других лекарств.

В ряде случаев НЗ определяются наследственными факторами и тогда эффективной может оказаться генная терапия. ДНА с положительными зарядами могут образовывать комплексы с нуклеиновыми кислотами и служить для доставки генов. Положительный заряд на поверхности ДНА можно создать с помощью покрытия полимером. В [128] анализировали возможность использования НА для доставки системы CRISPR-Cas9 для редактирования генома. Карбоксилированные НА диаметром 3 нм ковалентно конъюгировали с флуоресцентным белком mCherry, к которому были прикреплены две конструкции ДНК: одна кодировала эндонуклеазу Cas9 и репортер GFP, другая – sgРНК и содержала вставку матрицы HDR, предназначенную для введения мутации с.625C > T в ген *RS1*, ассоциированный с развитием X-сцепленного врожденного ретиношизиса (X-СВРШ). В итоге удалось ввести мутацию в сетчатку мыши и наблюдать несколько эффектов, специфичных для X-СВРШ. Такие НЧ также успешно доставлялись в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) челове-

ка. В [129] с помощью НА трансфицировали в ИПСК микроРНК (miR-181a) и показали, что это способствует дифференцировке ИПСК в функциональные кардиомиоциты. То есть такой способ доставки может иметь клинический потенциал.

3. ДИАГНОСТИКА И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ. БИОСЕНСОРЫ

УНЧ представляют собой мощную платформу для создания биосенсоров и различных диагностических средств. Зонды и датчики на их основе могут обнаруживать и измерять ферментативную активность протеаз, ионы и метаболиты в нервных клетках в норме и при патологии, изучать биохимические и физиологические процессы в нейронах и глии [130]. Используя УНЧ, можно сделать более эффективными уже существующие диагностические методы. Например, с помощью фуллеренов можно переносить в клетки нестабильные атомы. Атомы металлов, помещенные внутрь фуллеренов, образуют эндометаллофуллерены. В отличие от комплексов, содержащих бифункциональные хелаторы, которые предотвращают прямое связывание токсичного или радиоактивного иона металла со средой организма и обеспечивают термодинамическую стабильность, в эндометаллофуллеренах изотоп упакован в углеродную замкнутую оболочку, поэтому они относительно нетоксичны и более устойчивы к метаболизму [131]. Эндометаллофуллерены могут применяться в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии и визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Оптические свойства графена делают его перспективным для биоимиджинга. Например, КТГ обладают флуоресценцией, которая может быть применена для улучшения методов визуализации, выявления и диагностики заболеваний на ранних стадиях [132]. Собственная фотолуминесценция листов ОГ использовалась для визуализации живых клеток в видимом и ИК-диапазоне [117]. В обзоре [7] обсуждаются различные стратегии создания биосенсоров на основе графена и направления будущих исследований. В настоящее время в здравоохранении задействовано множество биосенсоров, в том числе включающих аптамеры. Были суммированы данные о взаимодействии ОГ с ДНК и сведения об использовании как его собственной флуоресценции, так и применяемых для разработки флуоресцентных датчиков свойств, таких как гашение свечения и, наоборот, усиление сигнала. В итоге пришли к выводу, что графен идеально подходит для мультиплексного обнаружения различных мишеней, включая ДНК, белки, ионы металлов и др. Кроме того, ОГ параллельно может являться средством доставки сенсоров на основе ДНК и РНК в клет-

ки, куда они не могут проникать самостоятельно, и даже применяться для полуколичественного определения целевых молекул. Например, благодаря стратегии амплификации сигнала на основе экзонуклеазы III был создан включаемый апта-сенсор на платформе ОГ для обнаружения лизодима, который, как известно, является амилоидным белком. Определяемая таким методом флуоресценция линейно зависела от концентрации белка. Чувствительность сенсора была очень высокой. В [133] предполагают, что с помощью этого метода можно детектировать и другие белки.

НА обладают сильной стабильной флуоресценцией и поэтому тоже имеют большие перспективы для визуализации биологических объектов. Оказалось, например, что флуоресцентные НА, покрытые ПЭГ на основе сывороточного альбумина человека, проходят ГЭБ и попадают в мозг мышей. Их можно отследить на уровне отдельных клеток: нейронов и астроцитов, т.е. использовать для визуализации последних [134]. Также флуоресцентные НА, обладающие яркостью и фотостабильностью, применяли для измерения аксонного транспорта, нарушение которого характерно для наследственных форм НЗ, что позволило обнаруживать НА внутри нейронов [135]. В [136] использовали флуоресцентный НА с биосовместимыми свойствами для изучения дифференцировки нервных клеток. Последние были получены из стволовых клеток, а наличие НА в нейронах определяли с помощью конфокальной микроскопии. Отметим, что НЧ не влияли на морфологию, жизнеспособность клеток и экспрессию нейрон-специфического маркера β -III-тубулина.

4. ПЛАТФОРМЫ И СУБСТРАТЫ ДЛЯ РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Одним из направлений нейроисследований является создание имплантов, позволяющих устранять дефекты нервной системы. Кроме того, клеточная заместительная терапия предусматривает введение в структуры мозга выращенных *in vitro* нейронов. В настоящее время существует целый ряд работ, доказывающих перспективность этой развивающейся области. В нескольких обзорах систематизированы исследования УНТ как субстратов для роста нервных клеток [4, 113, 137]. Считается, что этому способствуют их форма и свойства, в частности электропроводность. В этих обзорах приводятся примеры работ, в которых нервные клетки успешно культивировались на подложках из ОСУНТ, образуя плотные контакты с последними. При этом нейроны откликались на внешнюю электростимуляцию через УНТ, т.е. наблюдалась полная биосовместимость нейронов и ОСУНТ. Например, клетки

нейробластомы человека SH-SY5Y дифференцировали в нейроны на поверхности стекла, покрытого комплексом ОСУНТ–ПЭГ. Через семь дней оценивали морфологию клеток и длину нейритов. Они были длиннее и сложнее, чем в контроле [12]. УНТ могут быть успешно использованы не только для изучения роста нейронов и организации нейронных сетей, но и для увеличения эффективности передачи сигналов в нервной системе, и создания нанoeлектронов, которые стимулируют нейроны так же эффективно, как металлические, но вызывают меньшую воспалительную реакцию [138].

Подложки, покрытые графеном, также обладают потенциалом для роста и стимуляции нервных клеток. Их электрические свойства и проводимость значительно лучше, чем у графита, а удельное сопротивление ниже. За счет этих же свойств на покрытых графеном поверхностях удается обнаруживать микромолярные концентрации нейромедиаторов, например, дофамина [139]. Для улучшения прикрепления нейронов на основе графена были созданы 2D- и 3D-полимерные каркасы. Эксперименты на клеточных культурах показали, что конструкции способствуют как их адгезии, так и их росту [140]. 3D-каркасы имитируют микроокружение естественного внеклеточного матрикса и не вызывают сильного иммунного ответа *in vivo*, поэтому их создание имеет огромное значение в биомедицине, например для восстановления поврежденных нервов. В [141] речь идет о нанокompозитном каркасе, состоящем из проводящего полимера и нанолитов ОГ. На поверхность нанокompозита через функциональные группы карбоновой кислоты были ковалентно пришиты молекулы интерферона- γ или фактора роста тромбоцитов, которые способствовали дифференцировке и росту нейронов или олигодендроцитов соответственно. Таким образом, каркас можно было изменять в зависимости от целей и задач исследования. Предполагается, что добавление ОГ к полимерным подложкам для выращивания клеток, в том числе нейронов, может улучшить их механические свойства за счет кислородсодержащих функциональных групп на его поверхности, взаимодействующих с гидроксильными или аминогруппами полимеров, обеспечивая межфазное связывание между ними и ОГ [139]. Тема использования графена для выращивания и дифференцировки нейронов, их регенерации, стимуляции и обнаружения их активности хорошо освещена в обзоре [116, 142].

НА благодаря химической инертности и биосовместимости тоже активно исследуются в качестве потенциального субстрата для культивирования нервных клеток. В [5] исследовали оптимальные для дифференцировки и роста нейронов характеристики кристаллической структуры НА. Было показано, что кристаллы маленького разме-

ра способствуют более высокой плотности нейритов. При этом бор, включенный в структуру НА, как допант не оказывал влияния на клетки. В [143] на подложке из amino-функционализированных НА культивировали гибридные клетки нейробластомы-глиомы, а также нейроны и шванновские клетки, выделенные из крыс. Нервные ствольные клетки человека хорошо росли и спонтанно дифференцировались в нейроны на стекле, покрытом НА (10 нм) с концевыми группами кислорода и водорода. При использовании НА с кислородной группой увеличивались общая длина нейритов, их ветвление и плотность. При этом НА прикреплялись к стеклу с помощью простой обработки ультразвуком [144]. При исследовании различных НА-покрытий на способность увеличивать адгезию нервных клеток было показано, что на это влияют размер и кривизна НЧ [145]. Обнаружено также, что на различных субстратах, покрытых НА, можно культивировать нейроны столь же успешно, как и на стандартных материалах, покрытых белком [146]. Так, в [147] изучали взаимодействие нейронов циркадных ритмоводителей насекомых с поверхностями ультракристаллических НА. Было показано, что клетки быстро и прочно прикреплялись к подложке без применения белков адгезии, что позволило значительно улучшить протокол приготовления первичных культур нервных клеток, а также методики их иммуоцитохимического окрашивания. Сообщается о новом материале, изготовленном из ультрананокристаллического алмаза с использованием азота. Обработка полученных пленок кислородной плазмой влияла на их электрохимическую емкость и биосовместимость. Этот материал был задействован для выращивания нейронов коры головного мозга крыс и оказалось, что значимую роль играет шероховатость поверхности [148]. Таким образом, поверхности, покрытые НА простыми и недорогими способами, способствуют росту нейронов. Это может иметь значение для нейробиологических исследований, а также для создания медицинских имплантов и приборов с алмазными покрытиями деталей, которые контактируют с нервной системой.

Кроме описанного выше УНЧ могут использоваться как магнитные НЧ для термической стимуляции нейронов в глубоких областях мозга или как альтернатива оптогенетическим методам [130]. Electroды, изготовленные из композитов на основе УНЧ, обладают уникальной молекулярной структурой и хорошей электропроводностью [4]. ОГ может рассматриваться как перспективный кандидат для фототермической терапии БА, обладающей лучшей селективностью и меньшими побочными эффектами по сравнению с традиционной химиотерапией и лучевой терапией, так как воздействию света подвергается только пораженный участок тела [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, УНЧ благодаря своим уникальным свойствам находят применение в различных областях нейронауки. Но если использование в качестве субстратов для роста нервных клеток не вызывает вопросов, то разработки, связанные с их поступлением в организм человека, вызывают недоверие как в научном, так и в медицинском сообществе. Основные вопросы относятся к токсичности УНЧ и их накоплению внутри организма. И это несмотря на многочисленные исследования, противоречащие этим утверждениям. Однако в последнее время стало очевидным, что разрешить эти разногласия можно, поскольку накопилось достаточное количество работ, свидетельствующих о том, что токсичность УНЧ и их поведение в организме зависят от контролируемых факторов: чистоты препарата, особенностей функционализации, физико-химических характеристик. Учитывая их, можно получать НЧ, способные приносить гораздо больше пользы, чем вреда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yamakoshi Y., Umezawa N., Ryu A. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. № 42. P. 12803. <https://doi.org/10.1021/ja0355574>
2. Trajkovic S., Dobric S., Jacevic V. et al. // Colloids Surf. B. 2007. V. 58. № 1. P. 39. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.01.005>
3. John A.A., Vellayappan M.V., Balaji A. et al. // Int. J. Nanomedicine. 2015. V. 10. № 1. P. 4267. <https://doi.org/10.2147/IJN.S83777>
4. Xiang C., Zhang Y., Guo W., Liang X.J. // Acta Pharm. Sin. B. 2020. V. 10. № 2. P. 239. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.003>
5. Nistor P.A., May P.W., Tamagnini F. et al. // Biomaterials. 2015. V. 61. P. 139. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.04.050>
6. Carneiro P., Morais S., Pereira M.C. // Nanomater. Basel Switz. 2019. V. 9. № 12. P. 1663. <https://doi.org/10.3390/nano9121663>
7. Liu Z., Liu B., Ding J., Liu J. // Anal. Bioanal. Chem. 2014. V. 406. № 27. P. 6885. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7888-3>
8. Nikpour M., Sharafi A., Hamidi M., Andalib S. // ACS Chem. Neurosci. 2020. V. 11. № 17. P. 2549. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00213>
9. Vorobyov V., Kaptsov V., Gordon R. et al. // J. Alzheimers Dis. 2015. V. 45. № 1. P. 217. <https://doi.org/10.3233/JAD-142469>
10. Alawdi S.H., El-Denshary E.S., Safar M.M. et al. // Mol. Neurobiol. 2017. V. 54. № 3. P. 1906. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9762-0>
11. Ye S., Zhou T., Pan D. et al. // J. Biomed. Nanotechnol. 2016. V. 12. № 9. P. 1820. <https://doi.org/10.1166/jbn.2016.2281>
12. Kim O.-H., Park J.H., Son J.I. et al. // Int. J. Nanomed. 2020. V. 15. P. 7615. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276380>
13. Lee H.J., Park J., Yoon O.J. et al. // Nat. Nanotechnol. 2011. V. 6. № 2. P. 121. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.281>
14. Moon S.U., Kim J., Bokara K.K. et al. // Int. J. Nanomed. 2012. V. 7. P. 2751. <https://doi.org/10.2147/IJN.S30273>
15. Lv M., Zhang Y., Liang L. et al. // Nanoscale. 2012. V. 4. № 13. P. 3861. <https://doi.org/10.1039/c2nr30407d>
16. Singh P.K., Maji S.K. // Cell. Biochem. Biophys. 2012. V. 64. № 1. P. 29. <https://doi.org/10.1007/s12013-012-9364-z>
17. Stefani M. // Biochim. Biophys. Acta. 2004. V. 1739. № 1. P. 5. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.08.004>
18. Bellova A., Bystrenova E., Koneracka M. et al. // Nanotechnology. 2010. V. 21. № 6. P. 065103. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/6/065103>
19. Serpell L.C., Blake C.C., Fraser P.E. // Biochemistry. 2000. V. 39. № 43. P. 13269. <https://doi.org/10.1021/bi000637v>
20. Sunde M., Blake C. // Adv. Protein Chem. 1997. V. 50. P. 123. [https://doi.org/10.1016/s0065-3233\(08\)60320-4](https://doi.org/10.1016/s0065-3233(08)60320-4)
21. Chiti F., Stefani M., Taddei N. et al. // Nature. 2003. V. 424. № 6950. P. 805. <https://doi.org/10.1038/nature01891>
22. Бобылёв А.Г., Бобылёва Л.Г., Выхлянец И.М. и др. // Биофизика. 2013. Т. 58. № 6. С. 961.
23. Liu F., Wang W., Sang J. et al. // ACS Chem. Neurosci. 2019. V. 10. № 1. P. 588. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00441>
24. Huy P.D.Q., Li M.S. // Phys Chem Chem Phys PCCP. 2014. V. 16. № 37. P. 20030. <https://doi.org/10.1039/c4cp02348j>
25. Xie L., Luo Y., Lin D. et al. // Nanoscale. 2014. V. 6. № 16. P. 9752. <https://doi.org/10.1039/c4nr01005a>
26. Bednarikova Z., Huy P.D.Q., Mocanu M.-M. et al. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2016. V. 18. № 28. P. 18855. <https://doi.org/10.1039/c6cp00901h>
27. Bobylev A.G., Kraevaya O.A., Bobyleva L.G. et al. // Colloids Surf. B. 2019. V. 183. P. 110426. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110426>
28. Бобылев А.Г., Марсагишвили Л.Г., Подлубная З.А. // Биофизика. 2010. Т. 55. № 5. С. 780.
29. Бобылев А.Г., Марсагишвили Л.Г., Шпагина М.Д. и др. // Биофизика. 2010. Т. 55. № 3. С. 394.
30. Слободина А.Д., Большакова О.И., Комиссаров А.Е. и др. // Российские нанотехнологии. 2020. Т. 15. № 2. С. 213.
31. Liu Z., Zou Y., Zhang Q. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 8. P. 2048. <https://doi.org/10.3390/ijms20082048>
32. Makarova E.G., Gordon R.Y., Podolski I.Y. // J. Nanosci. Nanotechnol. 2012. V. 12. № 1. P. 119. <https://doi.org/10.1166/jnn.2012.5709>

33. *Huang H.M., Ou H.C., Hsieh S.J., Chiang L.Y.* // *Life Sci.* 2000. V. 66. № 16. P. 1525.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00470-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00470-7)
34. *Kim J.E., Lee M.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 303. № 2. P. 576.
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00393-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00393-0)
35. *Lee C.-M., Huang S.T., Huang S.H. et al.* // *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2011. V. 7. № 1. P. 107.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.06.009>
36. *Подольский И.Я., Подлубная З.А., Годухин О.В.* // *Биофизика.* 2010. Т. 55. № 1. С. 88.
37. *Podolski I.Y., Podlubnaya Z.A., Kosenko E.A. et al.* // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007. V. 7. № 4. P. 1479.
<https://doi.org/10.1166/jnn.2007.330>
38. *Bai C., Lin D., Mo Y. et al.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2019. V. 21. № 7. P. 4022.
<https://doi.org/10.1039/C8CP07501H>
39. *Golomidov I., Bolshakova O., Komissarov A. et al.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 523. № 2. P. 446.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.075>
40. *Марсагушвили Л.Г., Бобылев А.Г., Шпагина М.Д. и др.* // *Биофизика.* 2009 Т. 54. № 2. С. 202.
41. *Peigney A., Laurent Ch., Flahaut E. et al.* // *Carbon.* 2001. V. 39. № 4. P. 507.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6223\(00\)00155-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6223(00)00155-X)
42. *Ge C., Du J., Zhao L. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. V. 108. № 41. P. 16968.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1105270108>
43. *Li C., Mezzenga R.* // *Nanoscale.* 2013. V. 5. № 14. P. 6207.
<https://doi.org/10.1039/c3nr01644g>
44. *Linse S., Cabaleiro-Lago C., Xue W.-F. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007. V. 104. № 21. P. 8691.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0701250104>
45. *Colvin V.L., Kulinowski K.M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007. V. 104. № 21. P. 8679.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0703194104>
46. *Ghule A.V., Kathir K.M., Kumar T.K.S. et al.* // *Carbon.* 2007. V. 45. № 7. P. 1586.
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.03.043>
47. *Porter A.E., Gass M., Muller K. et al.* // *Nat. Nanotechnol.* 2007. V. 2. № 11. P. 713.
<https://doi.org/10.1038/nnano.2007.347>
48. *Ren H.-X., Chen X., Liu J.-H. et al.* // *Mater. Today.* 2010. V. 13. № 1. P. 6.
[https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(10\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(10)70002-X)
49. *Kaiser J.-P., Roesslein M., Buerki-Thurnherr T., Wick P.* // *Curr. Med. Chem.* 2011. V. 18. № 14. P. 2115.
<https://doi.org/10.2174/092986711795656171>
50. *Li H., Luo Y., Derreumaux P., Wei G.* // *Biophys J.* 2011. V. 101. № 9. P. 2267.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.09.046>
51. *Fu Z., Luo Y., Derreumaux P., Wei G.* // *Biophys. J.* 2009. V. 97. № 6. P. 1795.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.07.014>
52. *Shin J., Lee S., Cha M.* // *Med. Chem. Commun.* 2017. V. 8. № 3. P. 625.
<https://doi.org/10.1039/c6md00716c>
53. *Liu F., Wang W., Sang J. et al.* // *ACS Chem. Neurosci.* 2019. V. 10. № 1. P. 588.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00441>
54. *Mo Y., Brahmachari S., Lei J. et al.* // *ACS Chem. Neurosci.* 2018. V. 9. № 11. P. 2741.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00166>
55. *Bozinovski D.M., Petrovic P.V., Belic M.R., Zanic S.D.* // *ChemPhysChem.* 2018. V. 19. № 10. P. 1226.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201700847>
56. *Gregory W.E., Sharma B., Hu L. et al.* // *Biointerphases.* 2020. V. 15. № 3. P. 031010.
<https://doi.org/10.1116/6.0000019>
57. *Yang Z., Ge C., Liu J. et al.* // *Nanoscale.* 2015. V. 7. № 44. P. 18725.
<https://doi.org/10.1039/c5nr01172h>
58. *Li Q., Liu L., Zhang S. et al.* // *Chem. Eur. J.* 2014. V. 20. № 24. P. 7236.
<https://doi.org/10.1002/chem.201402022>
59. *Bag S., Sett A., DasGupta S., Dasgupta S.* // *RSC Adv.* 2016. V. 6. № 105. P. 103242.
<https://doi.org/10.1039/C6RA23570K>
60. *Liu Y., Xu L.P., Dai W. et al.* // *Nanoscale.* 2015. V. 7. № 45. P. 19060.
<https://doi.org/10.1039/C5NR06282A>
61. *Yang Z., Ge C., Liu J. et al.* // *Nanoscale.* 2015. V. 7. № 44. P. 18725.
<https://doi.org/10.1039/C5NR01172H>
62. *Mahmoudi M., Akhavan O., Ghavami M. et al.* // *Nanoscale.* 2012. V. 4. № 23. P. 7322.
<https://doi.org/10.1039/c2nr31657a>
63. *Ghaeidamini M., Bernson D., Sasanian N. et al.* // *Nanoscale.* 2020. V. 12. № 37. P. 19450.
<https://doi.org/10.1039/d0nr05003b>
64. *Nedumpully-Govindan P., Gurzov E.N., Chen P. et al.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. V. 18. № 1. P. 94.
<https://doi.org/10.1039/c5cp05924k>
65. *Wang M., Sun Y., Cao X. et al.* // *Nanoscale.* 2018. V. 10. № 42. P. 19995.
<https://doi.org/10.1039/c8nr07180b>
66. *Li M., Yang X., Ren J. et al.* // *Adv. Mater.* 2012. V. 24. № 13. P. 1722.
<https://doi.org/10.1002/adma.201104864>
67. *Yu X., Wang Q., Lin Y. et al.* // *Langmuir.* 2012. V. 28. № 16. P. 6595.
<https://doi.org/10.1021/la3002306>
68. *Mao X., Wang Y., Liu L. et al.* // *Langmuir.* 2009. V. 25. № 16. P. 8849.
<https://doi.org/10.1021/la901342r>
69. *Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S.* // *Molecules.* 2019. V. 24. № 8. P. 1583.
<https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
70. *Grebowski J., Kazmierska P., Krokosz A.* // *BioMed Res. Int.* 2013. V. 2013. P. 751913.
<https://doi.org/10.1155/2013/751913>
71. *Emerit J., Edeas M., Bricaire F.* // *Biomed. Pharmacother.* 2004. V. 58. № 1. P. 39.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.11.004>
72. *Chistyakov V.A., Smirnova Y.O., Prazdnova E.V., Soldatov A.V.* // *BioMed Res. Int.* 2013. V. 2013. P. 821498.
<https://doi.org/10.1155/2013/821498>

73. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Prato M. // Eur. J. Med. Chem. 2003. V. 38. № 11–12. P. 913.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.09.005>
74. Jin H., Chen W.Q., Tang X.W. et al. // J. Neurosci. Res. 2000. V. 62. № 4. P. 600.
[https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20001115\)62:4<600::AID-JNR15>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20001115)62:4<600::AID-JNR15>3.0.CO;2-F)
75. Dugan L.L., Gabrielsen J.K., Yu S.P. et al. // Neurobiol. Dis. 1996. V. 3. № 2. P. 129.
<https://doi.org/10.1006/nbdi.1996.0013>
76. Dugan L.L., Turetsky D.M., Du C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. V. 94. № 17. P. 9434.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9434>
77. Bisaglia M., Natalini B., Pellicciari R. et al. // J. Neurochem. 2000. V. 74. № 3. P. 1197.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.741197.x>
78. Liu Q., Zhang X., Zhang X. et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2013. V. 5. № 21. P. 11101.
<https://doi.org/10.1021/am4033372>
79. Chirico F., Fumelli C., Marconi A. et al. // Exp. Dermatol. 2007. V. 16. № 5. P. 429.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00545.x>
80. Ali S.S., Hardt J.I., Dugan L.L. // Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 2008. V. 4. № 4. P. 283.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.05.003>
81. Lotharius J., Dugan L.L., O'Malley K.L. // J. Neurosci. 1999. V. 19. № 4. P. 1284.
82. Cai X., Jia H., Liu Z. et al. // J. Neurosci. Res. 2008. V. 86. № 16. P. 3622.
<https://doi.org/10.1002/jnr.21805>
83. Dugan L.L., Tian L., Quick K.L. et al. // Ann. Neurol. 2014. V. 76. № 3. P. 393.
<https://doi.org/10.1002/ana.24220>
84. Hardt J.I., Perlmutter J.S., Smith C.J. et al. // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2018. V. 43. № 5. P. 543.
<https://doi.org/10.1007/s13318-018-0464-z>
85. Lin A.M.Y., Fang S.F., Lin S.Z. et al. // Neurosci. Res. 2002. V. 43. № 4. P. 317.
[https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(02\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(02)00056-1)
86. Corona-Morales A.A., Castell A., Escobar A. et al. // J. Neurosci. Res. 2003. V. 71. № 1. P. 121.
<https://doi.org/10.1002/jnr.10456>
87. Basso A.S., Frenkel D., Quintana F.J. et al. // J. Clin. Invest. 2008. V. 118. № 4. P. 1532.
<https://doi.org/10.1172/JCI33464>
88. Etem E.O., Bal R., Akağaç A.E. et al. // J. Recept. Signal Transduct. Res. 2014. V. 34. № 4. P. 317.
<https://doi.org/10.3109/10799893.2014.896381>
89. Huang S.S., Tsai S.K., Chih C.L. et al. // Free Radic. Biol. Med. 2001. V. 30. № 6. P. 643.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00505-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00505-0)
90. Mirkov S.M., Djordjevic A.N., Andric N.L. et al. // Nitric Oxide. 2004. V. 11. № 2. P. 201.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2004.08.003>
91. Cusan C., Da Ros T., Spalluto G., Foley S. // Eur. J. Org. Chem. 2002. V. 17. P. 2928.
[https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200209\)2002:17<2928::AID-EJOC2928>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200209)2002:17<2928::AID-EJOC2928>3.0.CO;2-I)
92. Lucente-Schultz R.M., Moore V.C., Leonard A.D. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. № 11. P. 3934.
<https://doi.org/10.1021/ja805721p>
93. Chang Y., Yang S.-T., Liu J.-H. et al. // Toxicol. Lett. 2011. V. 200. № 3. P. 201.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.11.016>
94. Chen T.M., Tian X.M., Huang L. et al. // Nanoscale. 2017. V. 9. № 40. P. 15673.
<https://doi.org/10.1039/C7NR05629J>
95. Santacruz-Gomez K., Sarabia-Sainz A., Acosta-Elias M. et al. // Nanotechnology. 2018. V. 29. № 12. P. 125707.
<https://doi.org/10.1088/1361-6528/aaa80e>
96. Lim D., Kim K., Lim S. et al. // Int. J. Nanomed. 2016. V. 11. P. 2381.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S104859>
97. Kim S.E., Choi S., Hong J.-Y. et al. // Nanomaterials. 2019. V. 10. № 1. P. 50.
<https://doi.org/10.3390/nano10010050>
98. Singh R., Lillard J.W. // Exp. Mol. Pathol. 2009. V. 86. № 3. P. 215.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.12.004>
99. Cunha S., Amaral M., Lobo J., Silva A. // Curr. Med. Chem. 2016. V. 23. № 31. P. 3618.
<https://doi.org/10.2174/0929867323666160824162401>
100. Саранцева С.В., Большакова О.И., Тимошенко С.И., Колобов А.А. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 150. № 10. С. 402.
101. Ramanathan S., Archunan G., Sivakumar M. et al. // Int. J. Nanomed. 2018. V. 13. P. 5561.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S149022>
102. Hubbs A.F., Sargent L.M., Porter D.W. et al. // Toxicol. Pathol. 2013. V. 41. № 2. P. 395.
<https://doi.org/10.1177/0192623312467403>
103. Nguyen K.T., Pham M.N., Vo T.V. et al. // Curr. Drug Metab. 2017. V. 18. № 9. P. 786.
<https://doi.org/10.2174/1389200218666170125114751>
104. Zorkina Y., Abramova O., Ushakova V. et al. // Mol. Basel Switz. 2020. V. 25. № 22. P. 5294.
<https://doi.org/10.3390/molecules25225294>
105. Fenart L., Casanova A., Dehouck B. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. V. 291. № 3. P. 1017.
106. Rokitskaya T.I., Antonenko Y.N. // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2016. V. 1858. № 6. P. 1165.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.009>
107. Bedrov D., Smith G.D., Davande H., Li L. // J. Phys. Chem. B. 2008. V. 112. № 7. P. 2078.
<https://doi.org/10.1021/jp075149c>
108. Borowik A., Prylutskiy Y., Kawelski Ł. et al. // Colloids Surf. B. 2018. V. 164. P. 134.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.026>
109. Isobe H., Nakanishi W., Tomita N. et al. // Mol. Pharm. 2006. V. 3. № 2. P. 124.
<https://doi.org/10.1021/mp050068r>
110. Alipour E., Alimohammady F., Yumashev A., Masele-no A. // J. Mol. Model. 2020. V. 26. № 1. P. 7.
<https://doi.org/10.1007/s00894-019-4267-1>
111. Samanta P.N., Das K.K. // J. Mol. Graph. Model. 2017. V. 72. P. 187.
<https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.01.009>

112. *Lacerda L., Bianco A., Prato M., Kostarelos K.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006. V. 58. № 14. P. 1460. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.015>
113. *Митрофанова И.В., Мильто И.В., Суходоло И.В., Васюков Г.Ю.* // *Бюллетень Сибирской Медицины.* 2014. Т. 13. № 1. С. 135. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-135-144>
114. *Cao Y., Luo Y.* // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019. V. 385. P. 114801. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114801>
115. *Guo Q., You H., Yang X. et al.* // *Nanoscale.* 2017. V. 9. № 30. P. 10832. <https://doi.org/10.1039/C7NR02682J>
116. *Shin S.R., Li Y.-C., Jang H.L. et al.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. V. 105. P. 255. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.007>
117. *Sun X., Liu Z., Welsher K. et al.* // *Nano Res.* 2008. V. 1. № 3. P. 203. <https://doi.org/10.1007/s12274-008-8021-8>
118. *Paul A., Hasan A., Kindi H.A. et al.* // *ACS Nano.* 2014. V. 8. № 8. P. 8050. <https://doi.org/10.1021/nn5020787>
119. *Saraf J., Kalia K., Bhattacharya P., Tekade R.K.* // *Drug Discov. Today.* 2019. V. 24. № 2. P. 584. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.10.012>
120. *Пиотровский Л.Б., Николаев Д.Н., Шендерова О.А.* // *Детонационные наноалмазы. Технология, структура, свойства и применения / Под ред. Вуля А.Я., Шендеровой О.А. С.-Пб.: ФТИ им. А.Ф. Иоффе, 2016. С. 317.*
121. *Chen M., Pierstorff E.D., Lam R. et al.* // *ACS Nano.* 2009. V. 3. № 7. P. 2016. <https://doi.org/10.1021/nn900480m>
122. *Prabhakar N., Näreoja T., von Haartman E. et al.* // *Nanoscale.* 2013. V. 5. № 9. P. 3713. <https://doi.org/10.1039/c3nr33926b>
123. *Liu D., Qiao S., Cheng B. et al.* // *AAPS PharmSci-Tech.* 2020. V. 21. № 5. P. 187. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01721-0>
124. *Cheng B., Pan H., Liu D. et al.* // *Int. J. Pharm.* 2018. V. 540. № 1–2. P. 162. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.014>
125. *Askarizadeh A., Barreto G.E., Henney N.C. et al.* // *Int. J. Pharm.* 2020. V. 585. P. 119476. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119476>
126. *Beltz J., Pfaff A., Abdullahi I.M. et al.* // *Diam. Relat. Mater.* 2019. V. 100. P. 107590. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2019.107590>
127. *Alawdi S.H., Eidi H., Safar M.M., Abdel-Wahhab M.A.* // *Nanotechnol. Sci. Appl.* 2020. V. 12. P. 47. <https://doi.org/10.2147/NSA.S232517>
128. *Yang T.-C., Chang C.-Y., Yarmishyn A.A. et al.* // *Acta Biomater.* 2020. V. 101. P. 484. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.10.037>
129. *Liu C.Y., Lee M.C., Lin H.F. et al.* // *J. Chin. Med. Assoc.* 2021. V. 84. № 2. P. 177. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000441>
130. *Maysinger D., Ji J., Hutter E., Cooper E.* // *Front Neurosci.* 2015. V. 9. P. 480. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00480>
131. *Bakry R., Vallant R.M., Najam-ul-Haq M. et al.* // *Int. J. Nanomed.* 2007. V. 2. № 4. P. 639.
132. *Henna T.K., Raphey V.R., Sankar R. et al.* // *Int. J. Pharm.* 2020. V. 587. P. 119701. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119701>
133. *Chen C., Zhao J., Jiang J., Yu R.* // *Talanta.* 2012. V. 101. P. 357. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.09.041>
134. *Moscariello P., Raabe M., Liu W. et al.* // *Small.* 2019. V. 15. № 42. P. 1902992. <https://doi.org/10.1002/smll.201902992>
135. *Haziza S., Mohan N., Loe-Mie Y. et al.* // *Nat. Nanotechnol.* 2017. V. 12. № 4. P. 322. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.260>
136. *Hsu T.C., Liu K.K., Chang H.C. et al.* // *Sci. Rep.* 2015. V. 4. № 1. P. 5004. <https://doi.org/10.1038/srep05004>
137. *Malarkey E.B., Parpura V.* // *Brain Edema XIV.* 2010. V. 106. P. 337. https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_62
138. *Vitale F., Summerson S.R., Aazhang B. et al.* // *ACS Nano.* 2015. V. 9. № 4. P. 4465. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b01060>
139. *Shin Y., Song S.-J., Hong S. et al.* // *Nanomaterials.* 2017. V. 7. № 11. P. 369. <https://doi.org/10.3390/nano7110369>
140. *Zhou K., Thouas G.A., Bernard C.C. et al.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2012. V. 4. № 9. P. 4524. <https://doi.org/10.1021/am3007565>
141. *Weaver C.L., Cui X.T.* // *Adv. Healthc. Mater.* 2015. V. 4. № 9. P. 1408. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500056>
142. *Goenka S., Sant V., Sant S.* // *J. Control. Release.* 2014. V. 173. P. 75. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.10.017>
143. *Hopper A.P., Dugan J.M., Gill A.A. et al.* // *Biomed. Mater.* 2014. V. 9. № 4. P. 045009. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/9/4/045009>
144. *Taylor A.C., González C.H., Ferretti P., Jackman R.B.* // *Adv. Biosyst.* 2019. V. 3. № 4. P. 1800299. <https://doi.org/10.1002/adbi.201800299>
145. *Edgington R.J., Thalhammer A., Welch J.O. et al.* // *J. Neural. Eng.* 2013. V. 10. № 5. P. 056022. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/5/056022>
146. *Thalhammer A., Edgington R.J., Cingolani L.A. et al.* // *Biomaterials.* 2010. V. 31. № 8. P. 2097. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.109>
147. *Voss A., Wei H., Zhang Y. et al.* // *Mater. Sci. Eng. C.* 2016. V. 64. P. 278. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.03.092>
148. *Tong W., Fox K., Zamani A. et al.* // *Biomaterials.* 2016. V. 104. P. 32. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.07.006>