

02

Алмазные наночастицы как контрастный агент для магнитно-резонансной томографии

© А.С. Чижикова,¹ Е.Б. Юдина,¹ А.М. Panich,² М. Salti,³ Ю.В. Кульвеллис,⁴ А.И. Shames,² О. Prager,⁵ Е. Swissa,⁵ А.Е. Алексенский,¹ А.Я. Вуль¹

¹ Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
194021 Санкт-Петербург, Россия

² Department of Physics, Ben-Gurion University of the Negev,
8410501 Beer-Sheva, Israel

³ Brain Imaging Research Center, Ben-Gurion University of the Negev,
8410501 Beer-Sheva, Israel

⁴ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“,
188300 Гатчина, Россия

⁵ Brain and Cognitive Sciences, Zlotowski Center for Neuroscience, Ben-Gurion University of the Negev,
8410501 Beer-Sheva, Israel
e-mail: chizhikova@mail.ioffe.ru

Поступило в Редакцию 2 марта 2024 г.

В окончательной редакции 20 июня 2024 г.

Принято к публикации 16 июля 2024 г.

Приведены результаты исследования эффективности детонационных наноалмазов, модифицированных ионами марганца (ND-Mn) и гадолиния (ND-Gd), в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии. Использование поливинилпирролидона в качестве стабилизирующего вещества позволило предотвратить агломерацию частиц в физиологическом растворе. Методом ядерного магнитного резонанса установлено, что частицы ND-Mn и ND-Gd в водно-солевых растворах существенно увеличивают скорости спин-решеточной и спин-спиновой релаксации протонов в гидрозоле.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, ядерный магнитный резонанс, детонационные наноалмазы, гадолиний, марганец.

DOI: 10.61011/JTF.2024.09.58667.70-24

Введение

Одной из актуальных задач магнитно-резонансной томографии (МРТ) является улучшение контраста изображений. Для решения этой задачи обычно используют контрастные вещества, представляющие собой хелатные комплексы парамагнитных ионов, укорачивающие времена спин-решеточной (T_1) и спин-спиновой (T_2) релаксации протонов (^1H) воды, и тем самым увеличивающие контраст МРТ изображения [1–9]. Одними из наиболее популярных контрастных агентов при МРТ диагностике в настоящее время являются соединения на основе ионов гадолиния (Gd^{3+} , магнитный момент $7.9 \mu_B$, μ_B — магнетон Бора) — „Дотарем©“, „Гадовист©“, „Магневист©“.

Все более заметное место в поисках новых контрастных агентов занимают алмазные частицы нанометровых размеров — наноалмазы (ND) [10–12]. Интерес к применению ND в качестве основы для синтеза контрастных агентов определяется биосовместимостью, низкой токсичностью и химической инертностью алмаза. Биомедицинским исследованиям ND посвящено несколько обзоров и публикаций [13–18]. Известны работы, в которых описывается потенциальная опасность и влияние

функционализации поверхности ND, полученных разными методами синтеза [19,20]. Данные о токсичности ND неоднозначны и зависят от способа получения алмазных наночастиц, чистоты, функционального состава, размеров частиц и т.п. [15,21]. Серьезной проблемой для применений в медицине является агломерация частиц ND. В частности, основной причиной цитотоксичности 4–5 nm ND является их высокая склонность к образованию агломератов в клеточных средах [20]. Поэтому необходимо обеспечить стабильность коллоидных растворов наноалмазов.

По существу, для создания такого „алмазного контрастного агента“ необходимо было решить две основные задачи: легировать алмазные наночастицы парамагнитными ионами и получить гидрозоль ND, стабильный в физиологическом растворе, приемлемом для применения в медицинских целях. Однако агломерации ND в водно-солевых растворах в том числе в физиологическом растворе долгое время являлась препятствием на пути применения ND в медицинских исследованиях.

Принципиальная возможность использования в МРТ алмазных наночастиц, легированных ионами железа, была продемонстрирована в публикациях [22,23]. Было показано, что такие частицы увеличивают кон-

траст T_2 -взвешенных изображений, средние размеры частиц ND составляли 100 nm, устойчивость гидрозоля во времени не исследовалась.

Другой подход к получению „алмазного контрастного агента“, основанный на связывании хелатного комплекса Gd^{3+} с поверхностными группами алмазной наночастицы (ND-Gd), был предложен в работах [24,25]. В качестве хелатного комплекса Gd^{3+} использовали производное контрастного вещества, имеющее в своем составе Gd^{3+} . Измерения магнитной релаксации протонов воды с добавлением ND-Gd показало значительное уменьшение значения T_1 протонов. Известны также исследования, в которых ионы Gd^{3+} присоединяли к хелатному соединению, связанному с поверхностью ND. В качестве хелатного соединения применяли диэтилен-триаминпентауксусную кислоту (ДТРА) [26,27], теноилтрифторацетон (ТТА) [28], полиглицерин (PG) [29–31] и гадотеровую кислоту (ДОТА) [32]. Во всех случаях синтезируемые на их основе ND-Gd демонстрируют значительное увеличение контрастности T_1 -взвешенных изображений. Проведенные клинические исследования на лабораторных мышах [25,28] показали, что частицы ND, связанные с хелатными комплексами Gd, являются биосовместимыми.

Наличие карбоксильных групп на поверхности алмазной наночастицы позволяет, как было показано [33,34], проводить модификацию поверхности ионами гадолиния в ходе реакции ионного обмена между протонами карбоксильных групп на поверхности ND и ионами гадолиния. В случае такой модификации поверхности ND было продемонстрировано существенное уменьшение как T_1 , так и T_2 протонов [35], что позволило улучшить контраст получаемых МР-изображений.

Несмотря на применение хелатных комплексов иона гадолиния в МРТ-диагностике, остается потенциальная опасность его высвобождения в организме, поэтому проводится разработка новых контрастных агентов с менее токсичными ионами, в качестве которых можно рассматривать ионы марганца (Mn^{2+} , магнитный момент $5.92 \mu_B$). Mn^{2+} менее токсичен, так как входит в состав живых клеток, является ценным агентом как для T_1 -, так и для T_2 -визуализации [2,36–39].

Исследования „алмазных контрастных агентов“ с ионами марганца ведут три научные группы [40–44], которые продемонстрировали уменьшение параметров T_1 и T_2 1H и повышенный контраст T_1 - и T_2 -взвешенных изображений.

Так, в [40] авторы продемонстрировали легирование ND (средний размер частиц 100 nm) ионами марганца методом ионной имплантации и после смешивания с бычьим альбумином получили гидрозоль, стабильный в физиологическом растворе [41]. В работе [42] проведено связывание ионов марганца с поверхностью алмазной частицы (ND-Mn) с применением в качестве хелатных агентов этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и ДОТА. Было обнаружено, что образование таких хелатных комплексов в водной среде приводит к агрегации

частиц до 60–80 nm, что требует дальнейшего исследования поведения таких частиц в физиологическом растворе. Здесь следует отметить, что при модификации поверхности ND Mn^{2+} путем ионного обмена агрегации частиц в водной среде не наблюдается [43,44].

При использовании в МРТ Gd-содержащих контрастных агентов часть вещества может накапливаться в организме в течение длительного времени, и вызывает большое количество побочных эффектов. Разрабатываемые „алмазные контрастные агенты“ ND-Mn и ND-Gd, стабилизированные с помощью поливинилпирролидона (PVP) в физиологическом растворе, позволяют вводить меньшую концентрацию парамагнитных ионов, чем в коммерческих контрастных агентах.

В исследованиях, результаты которых излагаются в настоящей работе, ставилась задача изучить влияние парамагнитных ионов (Mn^{2+} , Gd^{3+}) на магнитную релаксацию протонов в водно-солевых растворах алмазных наночастиц с поверхностью, модифицированной ионами гадолиния (ND-Gd) и ионами марганца (ND-Mn).

1. Экспериментальная часть

1.1. Материалы

Образец дезагрегированного наноалмаза получен из коммерческого детонационного ND производства СКТБ „Технолог“ (Санкт-Петербург, Россия) путем химической очистки с последующей дезагрегацией [45]. В качестве исходного материала использован гидрозоль дезагрегированных частиц ND высокой степени очистки со средним размером 4–5 nm.

Химические реактивы $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (ООО „Завод редких металлов“, Кольцово, Россия) и $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (ООО „АО РЕАХИМ“, Москва, Россия) имели квалификацию „х.ч.“, были получены промышленным способом и использовались без дополнительной очистки. Водные 0.01 M растворы солей металлов получали растворением кристаллогидратов в деминерализованной воде.

Порошок PVP марки K-17 был приобретен в „Yuking Water Soluble Materials Tech Co. Ltd.“ (Шанхай, Китай) и использован при приготовлении водных растворов.

Водно-солевые растворы приготовлены в результате растворения NaCl („о.с.ч.“) производства ООО „АО РЕАХИМ“ (Москва, Россия) в деминерализованной воде.

Деминерализованная вода получена на лабораторной установке „arium@advance“ производства „Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG“ (Геттинген, Германия).

1.2. Получение частиц ND с поверхностью, модифицированной парамагнитными ионами

1.2.1. Гидрозоль

Модификацию поверхности ND ионами марганца (ND-Mn) и ионами гадолиния (ND-Gd) проводили путем

смешивания гидрозоля ND с раствором соли $MnSO_4$ и $Gd(NO_3)_3$ соответственно [33,43]. Полученный раствор подвергали ультразвуковой обработке с последующим центрифугированием и декантацией для удаления непрореагировавших ионов металла. Для получения серии образцов ND-Mn и ND-Gd гидрозоли последовательно разбавляли.

1.2.2. Водно-солевые растворы

Для получения устойчивых водно-солевых растворов вначале требовалось создать оболочку из PVP вокруг частиц ND-Mn и ND-Gd. Методика получения таких комплексов описана в работах [34,36]. В последовательно разбавленные гидрозоли ND-Mn и ND-Gd добавлялся раствор PVP. Предполагается, что связывание PVP с частицей ND происходит путем образования водородной связи между карбонильными группами PVP и карбоксильными группами на поверхности частиц ND. Затем к полученным гидрозолям, содержащим ND-Mn или ND-Gd и PVP, добавлялся раствор NaCl.

Таким образом, получена серия образцов водных (ND-Mn; ND-Gd) и водно-солевых (ND-Mn-PVP; ND-Gd-PVP) коллоидных растворов методом последовательного разбавления. Диапазон концентраций гидрозоля в сериях ND-Mn и ND-Mn-PVP составил 0.370–1.20 wt%, в сериях ND-Gd и ND-Gd-PVP — 0.1–0.39 wt%.

1.3. Методы исследования

1.3.1. Измерения электропроводности и электрофоретической подвижности частиц ND при титровании

Измерения электропроводности и электрофоретической подвижности проводились на анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical, UK) методом лазерного доплеровского электрофореза. Значения электрокинетического потенциала (ζ -потенциал) рассчитывали по уравнению Смолуховского. Для расчета содержания атомов металла на одну частицу ND принимали молекулярную массу одной частицы ND, равной 96000 g/mol.

1.3.2. Измерение размеров частиц

Измерения размеров частиц осуществляли на анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical, UK) методом динамического светорассеяния (DLS).

1.3.3. Энергодисперсионный рентгеновский анализ

Анализ элементного состава порошков проводили на сканирующем электронном микроскопе TESCAN VEGA 3 SBH (TESCANBRNO, Чешская Республика), оснащенного энергодисперсионным анализатором Advanced Aztec Energy (Oxford Instruments, Англия).

1.3.4. Метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

Измерения ядерной спин-решеточной (T_1) и спин-спиновой (T_2) релаксации ядер водорода (1H) проводили при температурах 295 и 310 К с помощью твердотельного импульсного ЯМР спектрометра (Testmag Inc., Houston, TX) со сверхпроводящим магнитом (Oxford Instruments) в магнитном поле $B_0 = 8.0$ Т.

Как известно, коэффициенты релаксационной эффективности (relaxivity) (r_1 и r_2) являются основными характеристиками контрастных агентов и определяют интенсивность диполь-дипольного взаимодействия между протонами и парамагнитными ионами, при этом контраст МРТ-изображений увеличивается с ростом значений r_1 и r_2 [4].

Значения коэффициентов (r_1) и (r_2) определялись графически по углу наклона прямых на зависимостях скоростей релаксации ($1/T_1$, $1/T_2$) от концентрации парамагнитных ионов. Определение времен релаксации T_1 и T_2 осуществили согласно методикам в работах [33,35,44].

2. Результаты и обсуждение

2.1. Измерения электропроводности и электрофоретической подвижности частиц ND при титровании

На первом этапе синтеза количество ионов металлов, связанных с поверхностью ND, оценивали с помощью кондуктометрического титрования и измерения электрофоретической подвижности. Основной принцип метода заключается в измерении электропроводности и определении ζ -потенциала анализируемого раствора (ND) при последовательном добавлении раствора соли ($MnSO_4$, $Gd(NO_3)_3$) (рис. 1).

По полученным данным построена зависимость удельной электрической проводимости гидрозоля от объема добавляемого раствора соли. Добавление раствора соли в гидрозоль приводит к увеличению электрической проводимости коллоидного раствора. Это связано с выделением в реакционную смесь H^+ в результате реакции ионного обмена с ионами металла, как видно на кривых потенциометрического титрования, приведенных на рис. 2. При завершении реакции скорость увеличения электропроводности значительно снижается, так как в электропроводности участвуют только ионы добавляемого раствора. В точке пересечения линейных участков кривой кондуктометрического титрования определялась точка эквивалентности (т.э.).

Устойчивость гидрозоля определяется образованием двойного электрического слоя, окружающего каждую частицу ND, и характеризуется абсолютной величиной ζ -потенциала. Причиной возникновения двойного электрического слоя является диссоциация карбоксильных групп на поверхности частиц ND, которая приводит к

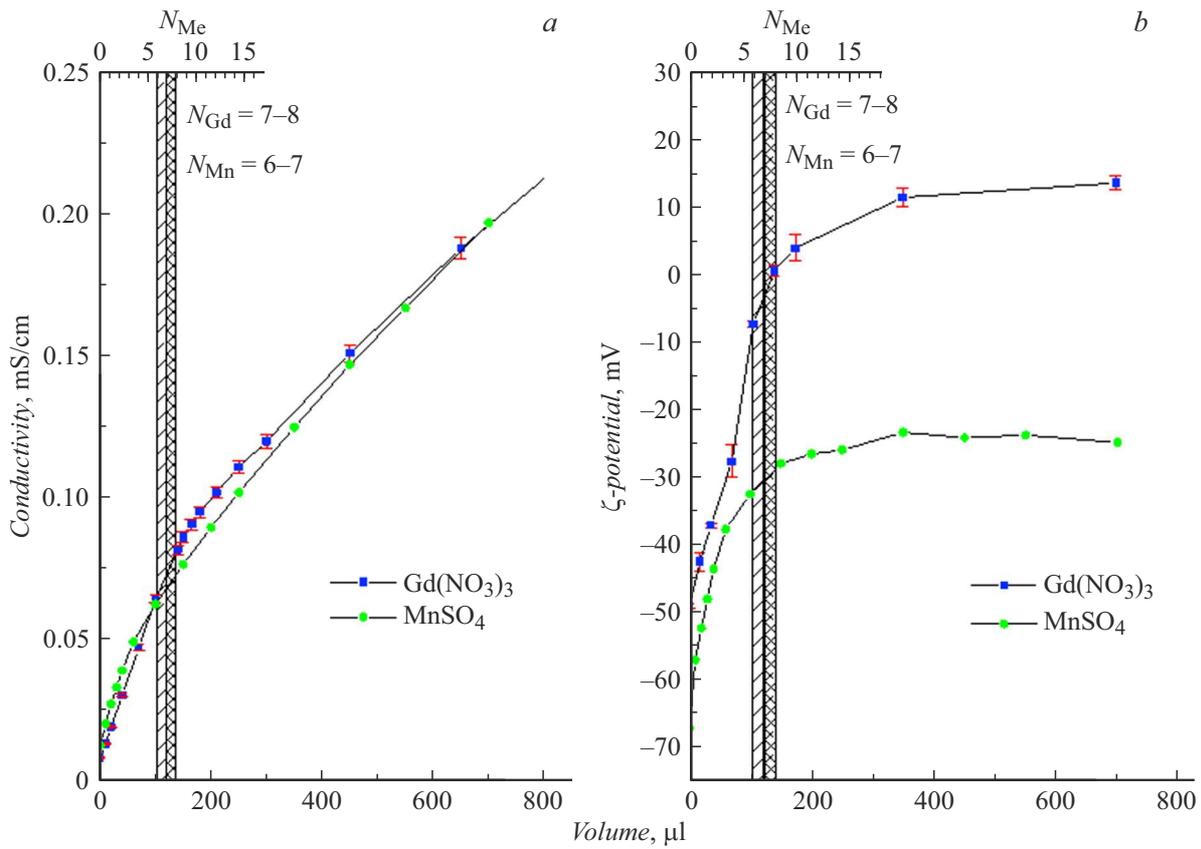


Рис. 1. Кондуктометрическая кривая титрования (а) гидрозоля ND водными растворами солей металлов и зависимость ζ -потенциала от объема раствора соли металла (b).

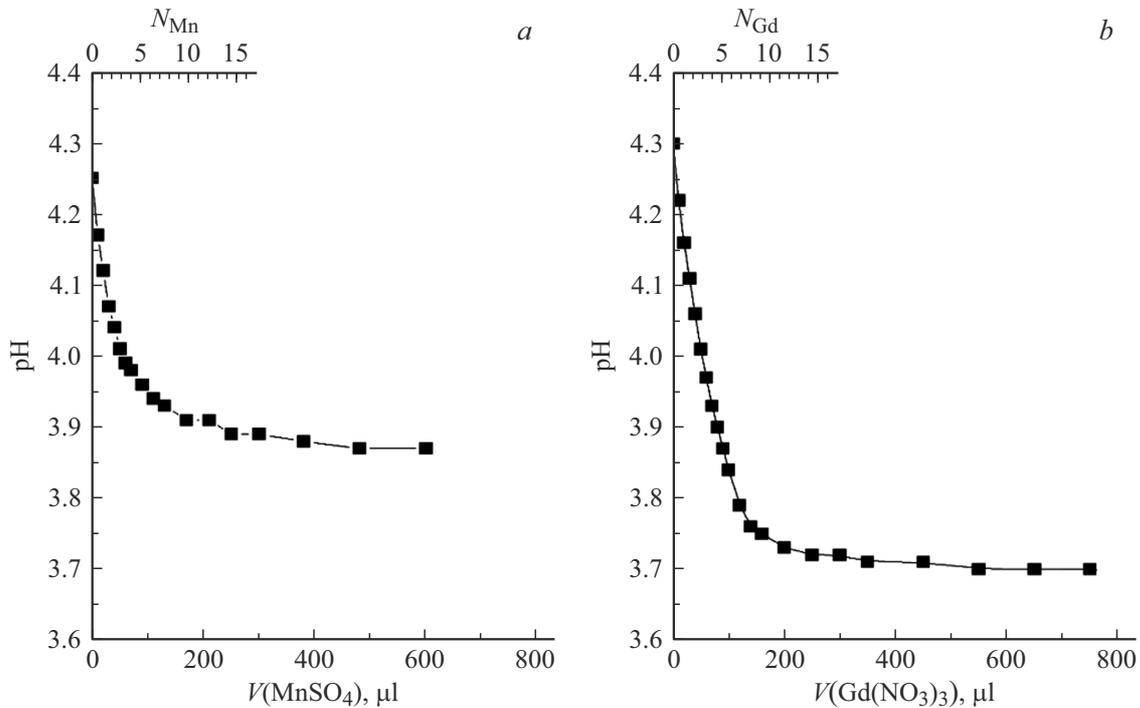
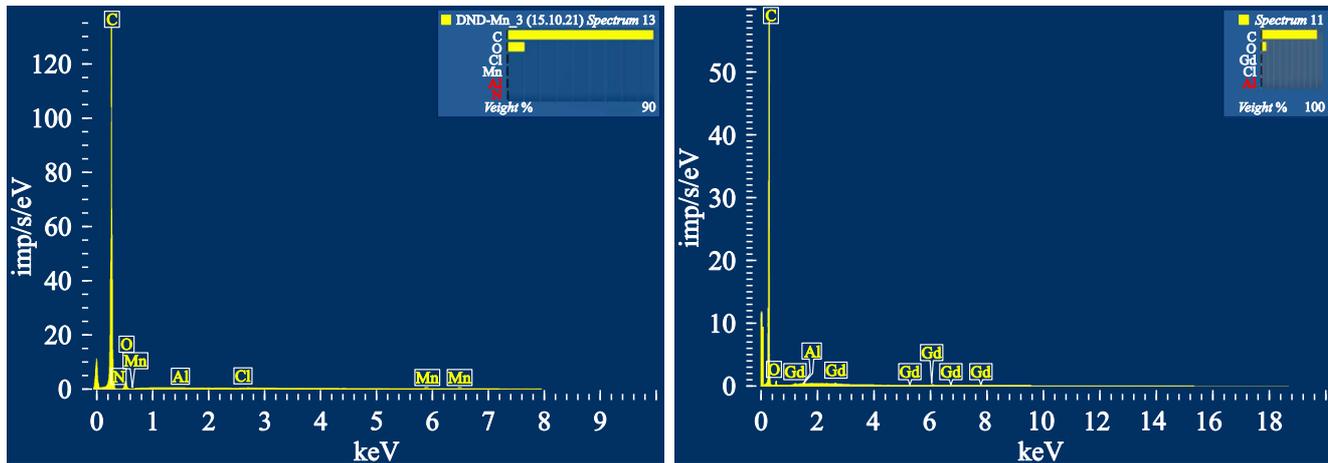


Рис. 2. Потенциометрическая кривая титрования гидрозоля ND водным раствором сульфата марганца (а) и нитрата гадолиния (b).

Таблица 1. Элементный состав порошков ND-Mn и ND-Gd

Образец	Содержание Mn, wt%	Содержание Gd, wt%	Количество ионов металла на частицу НА
ND-Mn	0.03 ± 0.01	–	1
ND-Gd	–	0.63 ± 0.1	4

**Рис. 3.** Исходный спектр EDX образцов ND-Mn (слева) и ND-Gd (справа).

отрицательному заряду поверхности ND за счет образования карбоксилатных ионов.

Как видно на кривых, добавление катионов нейтрализует отрицательный заряд частицы ND в результате взаимодействия с карбоксильными группами на поверхности алмазной частицы. В случае добавления иона Gd^{3+} наблюдается изоэлектрическая точка ($\xi = 0$ mV), т.е. все карбоксильные группы полностью нейтрализованы при определенном объеме добавляемого раствора нитрата гадолиния. В случае иона Mn^{2+} наблюдается только критическое значение ξ -потенциала [47].

Титриметрическими методами анализа установлено, что количество ионов Mn^{2+} и Gd^{3+} , связанных с максимально возможным числом карбоксильных групп на поверхности частицы ND, составляет $\sim 6-7$ ионов марганца и $\sim 7-8$ ионов гадолиния соответственно. Модификация поверхности ND меньшим количеством ионов металла позволяет получать стабильные гидрозоли, у которых наблюдается абсолютное значение ξ -потенциала ≥ 30 mV. Добавление количества ионов металла, превышающее значение в ТЭ, приводит к агрегации частиц и последующей седиментации в гидрозоле.

Следовательно, для получения устойчивых коллоидных растворов было выбрано следующее исходное соотношение компонентов в растворе Gd^{3+} : ND = 6, Mn^{2+} : ND = 3.

2.2. Энергодисперсионный рентгеновский анализ

Для получения порошков гидрозоли ND-Mn и ND-Gd высушивали в роторном испарителе под вакуумом. Элементный состав порошков ND-Mn и ND-Gd представлен в табл. 1 и на рис. 3.

2.3. Измерение размеров частиц

Для измерений методом DLS в каждой серии образцов были выбраны гидрозоли, представленные в табл. 2.

Результаты измерений методом DLS размеров частиц ND-Mn и ND-Gd представлены на рис. 4.

Средний размер частиц ND-Mn (рис. 4, а) и ND-Gd (рис. 4, б) в гидрозоле не превышают ~ 10 nm. В водно-солевых растворах наблюдается образование агрегатов частиц ND-Mn-PVP и ND-Gd-PVP со средним размером 40–50 и 60–70 nm соответственно.

Значительных изменений в распределении частиц по размерам не наблюдалось, как минимум, в течение месяца.

Следует отметить, что такие же показатели устойчивости гидрозоля и распределение частиц по размерам в водно-солевой среде были получены в результате проведения нескольких сложных химических реакций с использованием хелатного комплекса Gd^{3+} [25,29]. Модификация поверхности алмазной наночастицы ионами металлов в результате реакции ионного обмена и стабилизация гидрозоля в физиологическом растворе

Таблица 2. Концентрация компонентов в суспензиях для измерений методом DLS

№	Образец	Концентрация				
		ND (wt%)	Mn (wt%/mM)	Gd (wt%/mM)	PVP (wt%)	NaCl (wt%)
1	ND	0.30	0	—	0	0
2	ND-Mn	0.37	0.00011/0.020	—	0	0
3	ND-Mn-PVP	0.37	0.00011/0.020	—	0.569	0.90
4	ND-Gd	0.29	—	0.00188/0.120	0	0
5	ND-Gd-PVP	0.29	—	0.00188/0.119	1.42	0.90

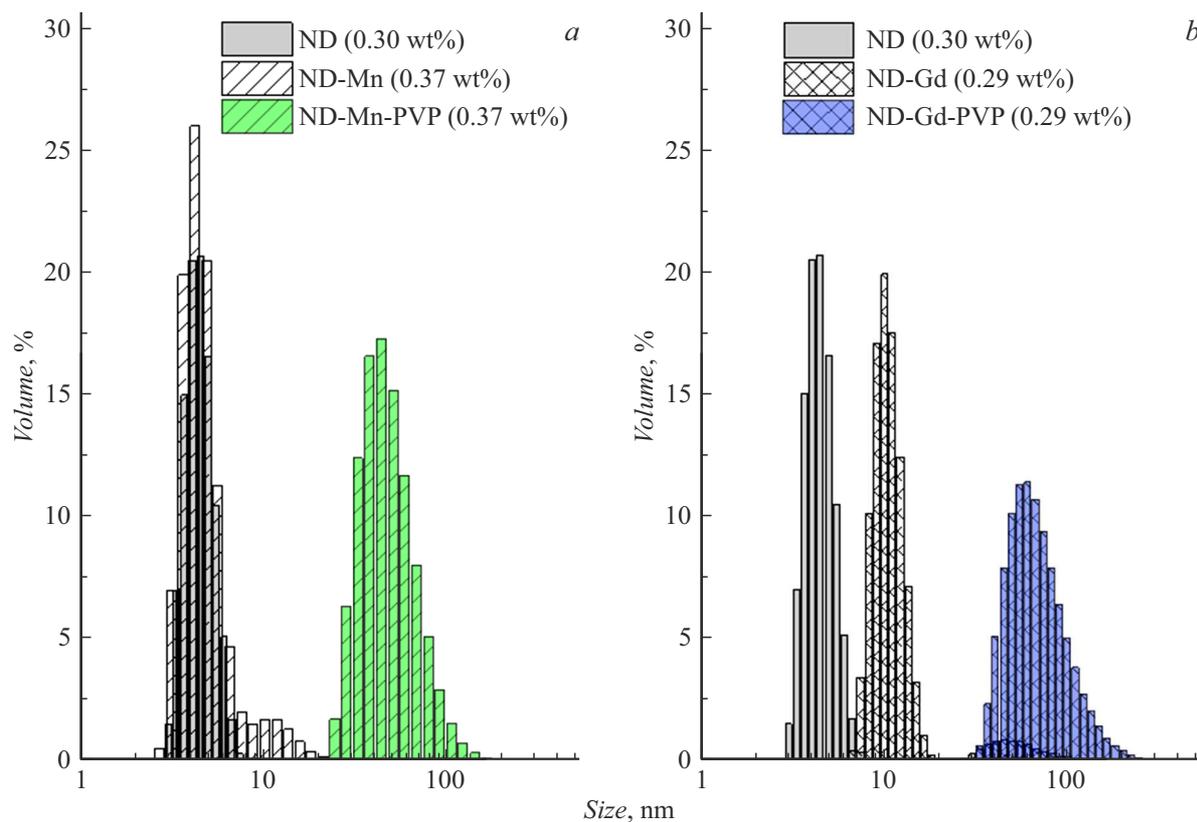


Рис. 4. Распределение частиц ND-Mn (a) и ND-Gd (b) по размерам, определенное методом динамического светорассеяния.

поливинилпирролидоном позволяют получать частицы с меньшим размером и предотвращать агломерацию.

2.4. Метод ЯМР

Значения спин-решеточного (r_1) и спин-спинового (r_2) коэффициента релаксационной эффективности протонов в гидрозоле представлены в табл. 3 и на рис. 5.

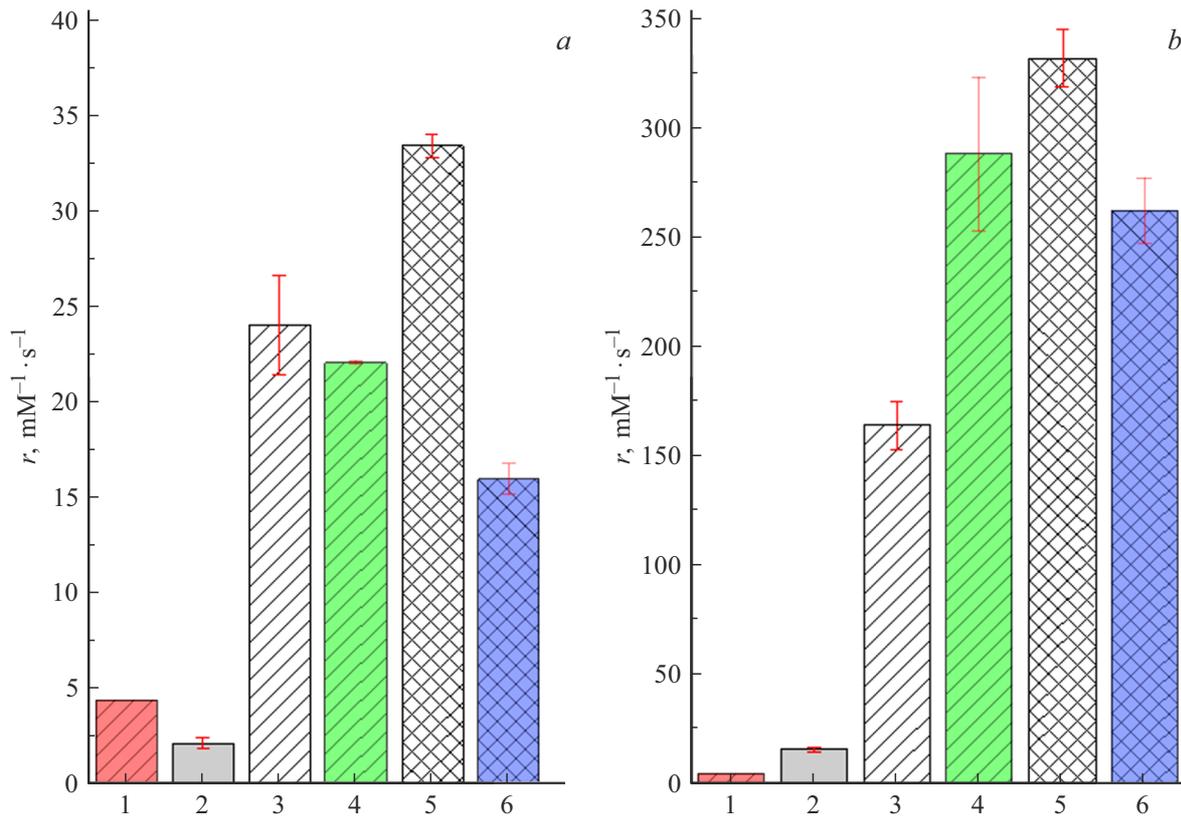
Как видно из рисунка, во всех исследуемых сериях не только частицы ND, поверхность которых модифицирована металлами, но и сами частицы ND способны уменьшать времена релаксации протонов воды, в особенности T_2 .

Установлено, что присоединение парамагнитных ионов (Mn^{2+} ; Gd^{3+}) к поверхности алмазной частицы приводит, как минимум, к десятикратному увеличению параметров r_1 и r_2 . Значения r_1 , r_2 в образцах ND-Gd-PVP и r_1 в образцах ND-Mn-PVP несколько ниже, чем для частиц ND-Gd и ND-Mn. Это может объясняться тем, что слой PVP, связанный с поверхностью частицы, несколько затрудняет доступ молекул воды к парамагнитным ионам [33,34].

По сравнению с коммерческим продуктом концентрация парамагнитного иона в алмазных наночастицах, модифицированных ионами гадолиния или марганца, меньше на четыре порядка, а значения r_1 и r_2 выше в ~ 8 раз. Следовательно, это может позволить вводить меньшую дозу препарата при МРТ-контрастировании.

Таблица 3. Значения r_1 и r_2 в водных и водно-солевых суспензиях при 310.1 К

Образец	Концентрация металла, mM	$r_1, \text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$r_2, \text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$	r_1/r_2	r_2/r_1
Дотарем©	500	3.56	4.75	0.75	1.33
ND	0	2.1 ± 0.3	15.8 ± 1.0	0.13	7.52
ND-Mn	0.020–0.066	24.0 ± 2.6	164 ± 11	0.15	6.83
ND-Mn-PVP	0.0200–0.066	22.0 ± 0.1	288 ± 44	0.08	13.09
ND-Gd	0.040–0.160	33.4 ± 0.6	332 ± 13	0.10	9.94
ND-Gd-PVP	0.040–0.160	15.9 ± 0.8	262 ± 15	0.06	16.48

**Рис. 5.** Спин-решеточные (a) и спин-спиновые (b) коэффициенты релаксационной эффективности при 310.1 К. По горизонтальной оси: 1 — Дотарем©; 2 — ND; 3 — ND-Mn; 4 — ND-Mn-PVP; 5 — ND-Gd; 6 — ND-Gd-PVP.

Заключение

Проведена модификация поверхности алмазных наночастиц, содержащих карбоксильные группы, парамагнитными ионами Mn^{2+} и Gd^{3+} . Модификация поверхности наноалмазов ионами металлов происходит в результате реакции ионного обмена между протонами карбоксильных групп НА и ионами металлов. Гидрозоли оставались стабильными не только в водной среде, но и в водно-солевой среде при стабилизации поверхности поливинилпирролидоном.

Измерения скорости релаксации протонов в водных и водно-солевых коллоидных растворах показали, что частицы ND-Mn и ND-Gd значительно увеличивали коэффициенты спин-решеточной и спин-спиновой релаксационной эффективности протонов воды.

Сопоставление результатов измерений r_1 и r_2 с аналогичными параметрами в случае коммерческого контрастного вещества „Дотарем©“ показало, что для медицинских исследований в качестве T_1 - и T_2 -контрастных агентов модифицированные металлом алмазные наночастицы ND-Mn и ND-Gd обладали большей эффективностью, обеспечивая повышение контраста МРТ-изображений.

Благодарности

Исследования методом энергодисперсионного рентгеновского анализа выполнены на оборудовании Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета).

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках Государственного задания № FFUG-2024-0019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] S. Aime, W. Dastrù, S.G. Crich, E. Gianolio, V. Mainero. *Peptide Sci.*, **66**, 419 (2002). DOI: 10.1002/bip.10357
- [2] O.U. Akakuru, M.Z. Iqbal, M. Saeed, C. Liu, T. Paunesku, G. Woloschak, N.S. Hosmane, A. Wu. *Bioconjugate Chem.*, **30**, 2264 (2019). DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00499
- [3] G. Bolles, M.V. Spampinato. *Magnetic Resonance Contrast Agents for Neuroradiology*. In *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging* (Elsevier, 2016), p. 183–192.
- [4] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry, R.B. Lauffer. *Chem. Rev.*, **99**, 2293 (1999). DOI: 10.1021/cr980440x
- [5] J.O.S. Cleary, A.R. Guimarães. *Magnetic Resonance Imaging*. In *Pathobiology of Human Disease* (Elsevier, 2014), p. 3987–4004.
- [6] M.P. Lowe. *Austral. J. Chem.*, **55**, 551 (2002). DOI: 10.1071/CH02172
- [7] M. Rohrer, H. Bauer, J. Mintorovitch, M. Requardt, H.-J. Weinmann. *Investigative Radiology*, **40**, 715 (2005). DOI: 10.1097/01.rli.0000184756.66360.d3
- [8] G.-P. Yan, L. Robinson, P. Hogg. *Radiography*, **13**, e5 (2007). DOI: 10.1016/j.radi.2006.07.005
- [9] J. Wahsner, E.M. Gale, A. Rodríguez-Rodríguez, P. Caravan. *Chem. Rev.*, **119**, 957 (2019). DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00363
- [10] S. Garifo, D. Stanicki, G. Ayata, R.N. Muller, S. Laurent. *Frontiers Mater. Sci.*, **15**, 334 (2021). DOI: 10.1007/s11706-021-0567-3
- [11] T. Tegafaw, S. Liu, M.Y. Ahmad, A.K. Ali Al Saidi, D. Zhao, Y. Liu, H. Yue, S.-W. Nam, Y. Chang, G.H. Lee. *RSC Adv.*, **13**, 32381 (2023). DOI: 10.1039/D3RA06837D
- [12] J.-X. Qin, X.-G. Yang, C.-F. Lv, Y.-Z. Li, K.-K. Liu, J.-H. Zang, X. Yang, L. Dong, C.-X. Shan. *Mater. Design*, **210**, 110091 (2021). DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110091
- [13] К.В. Пуртов, В.С. Бондарь, А.П. Пузырь. *ДАН*, **380**, 411 (2001).
- [14] Р.Ю. Яковлев, И.И. Кулакова, Г.А. Бадун, Г.В. Лисичкин, А.В. Валуева, Н.Г. Селезнев, Н.Б. Леонидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, **3**, 60 (2016).
- [15] Р.Ю. Яковлев, П.Г. Мингалев, Н.Б. Леонидов, Г.В. Лисичкин. *Химико-фармацевтический журнал*, **54**, 29 (2020). DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-29-44
- [16] A.M. Schrand, L. Dai, J.J. Schlager, S.M. Hussain, E. Osawa. *Diamond and Related Mater.*, **16**, 2118 (2007). DOI: 10.1016/j.diamond.2007.07.020
- [17] D. Ho (Ed.). *Nanodiamonds: Applications in Biology and Nanoscale Medicine* (Springer, NY., 2010)
- [18] А.Я. Вуль, О.А. Шендерова (ред.). *Детонационные нанодиазиды. Технология, структура, свойства и применение* (ФТИ им. А.Ф. Иоффе, СПб, 2016)
- [19] Y. Yuan, Y. Chen, J.-H. Liu, H. Wang, Y. Liu. *Diamond and Related Mater.*, **18**, 95 (2009). DOI: 10.1016/j.diamond.2008.10.031
- [20] E. Perevedentseva, Y.-C. Lin, M. Jani, C.-L. Cheng. *Nanomedicine*, **8**, 2041 (2013). DOI: 10.2217/nmm.13.183
- [21] R. Rai, S. Alwani, B. Khan, R. Viswas Solomon, S. Vuong, E.S. Krol, H. Fonge, I. Badea. *Diamond and Related Materials*, **137**, 110071 (2023). DOI: 10.1016/j.diamond.2023.110071
- [22] B.-R. Lin, C.-H. Chen, C.H. Chang, S. Kunuku, T.-Y. Chen, T.-Y. Hsiao, H.-K. Yu, Y.-J. Chang, L.-C. Liao, F.-H. Chen, H. Niu, C.-P. Lee. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **52**, 505402 (2019). DOI: 10.1088/1361-6463/ab41e8
- [23] B.R. Lin, C.-H. Chen, S. Kunuku, T.-Y. Chen, T.-Y. Hsiao, H. Niu, C.-P. Lee. *Scientific Reports*, **8**, 7058 (2018). DOI: 10.1038/s41598-018-25380-1
- [24] L.M. Manus, D.J. Mastarone, E.A. Waters, X.-Q. Zhang, E.A. Schultz-Sikma, K.W. MacRenaris, D. Ho, T.J. Meade. *Nano Lett.*, **10**, 484 (2010). DOI: 10.1021/nl903264h
- [25] N. Rammohan, K.W. MacRenaris, L.K. Moore, G. Parigi, D.J. Mastarone, L.M. Manus, L.M. Lilley, A.T. Preslar, E.A. Waters, A. Filicko, C. Luchinat, D. Ho, T.J. Meade. *Nano Lett.*, **16**, 7551 (2016). DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b03378
- [26] T. Nakamura, T. Ohana, H. Yabuno, R. Kasai, T. Suzuki, T. Hasebe. *Appl. Phys. Express*, **6**, 015001 (2013). DOI: 10.7567/APEX.6.015001
- [27] K. Yano, T. Matsumoto, Y. Okamoto, K. Bitto, N. Kurokawa, T. Hasebe, A. Hotta. *ACS Appl. Nano Mater.*, **4**, 1702 (2021). DOI: 10.1021/acsanm.0c03165
- [28] S.-R. Qin, Q. Zhao, Z.-L. Cheng, D.-X. Zhang, K.-K. Zhang, L.-X. Su, H.-J. Fan, Y.-H. Wang, C.-X. Shan. *Diamond and Related Materials*, **91**, 173 (2019). DOI: 10.1016/j.diamond.2018.11.015
- [29] L. Zhao, A. Shiino, H. Qin, T. Kimura, N. Komatsu. *J. Nanoscience and Nanotechnology*, **15**, 1076 (2015). DOI: 10.1166/jnn.2015.9738
- [30] L. Zhao, T. Takimoto, M. Ito, N. Kitagawa, T. Kimura, N. Komatsu. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 1388 (2011). DOI: 10.1002/anie.201006310
- [31] S. Sotoma, M. Shirakawa. *Chem. Lett.*, **45**, 697 (2016). DOI: 10.1246/cl.160250
- [32] K. Yano, T. Matsumoto, Y. Okamoto, N. Kurokawa, T. Hasebe, A. Hotta. *Nanotechnology*, **32**, 235102 (2021). DOI: 10.1088/1361-6528/abeb9c
- [33] A.M. Panich, M. Salti, S.D. Goren, E.B. Yudina, A.E. Aleksenskii, A.Ya. Vul', A.I. Shames. *J. Phys. Chem. C*, **123**, 2627 (2019). DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b11655
- [34] A.M. Panich, M. Salti, O. Prager, E. Swissa, Y.V. Kulvelis, E.B. Yudina, A.E. Aleksenskii, S.D. Goren, A.Ya. Vul', A.I. Shames. *Magnetic Resonance in Medicine*, **86**, 935 (2021). DOI: 10.1002/mrm.28762
- [35] A.M. Panich, A.I. Shames, S.D. Goren, E.B. Yudina, A.E. Aleksenskii, A.Ya. Vul'. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, **33**, 885 (2020). DOI: 10.1007/s10334-020-00847-3
- [36] T.C.-C. Hu, B. Waghorn, N. Yanasak, A.C. Silva. *Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Applications to Preclinical Research*. In *Comprehensive Toxicology* (Elsevier, 2010), p. 199–219.
- [37] C. Henoumont, M. Devreux, S. Laurent. *Molecules*, **28**, 7275 (2023). DOI: 10.3390/molecules28217275

- [38] M. Botta, F. Carniato, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, L. Tei. *Future Medicinal Chem.*, **11**, 1461 (2019). DOI: 10.4155/fmc-2018-0608
- [39] T.W. Uselman, C.S. Medina, H.B. Gray, R.E. Jacobs, E.L. Bearer. *NMR in Biomedicine*, **35**, e4675 (2022). DOI: 10.1002/nbm.4675
- [40] B.-R. Lin, C.-C. Wang, C.-H. Chen, S. Kunuku, T.-Y. Hsiao, H.K. Yu, T.-Y. Chen, Y.-J. Chang, L.-C. Liao, C.-H. Chang, F.-H. Chen, H. Niu, C.-P. Lee. *J. Appl. Phys.*, **126**, 175301 (2019). DOI: 10.1063/1.5117342
- [41] S. Kunuku, B.-R. Lin, C.-H. Chen, C.-H. Chang, T.-Y. Chen, T.-Y. Hsiao, H.-K. Yu, Y.J. Chang, L.-C. Liao, F.-H. Chen, R. Bogdanowicz, H. Niu. *ACS Omega*, **8**, 4398 (2023). DOI: 10.1021/acsomega.2c08043
- [42] W. Hou, T.B. Toh, L.N. Abdullah, T.W.Z. Yvonne, K.J. Lee, I. Guenther, E.K.-H. Chow. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **13**, 783 (2017). DOI: 10.1016/j.nano.2016.12.013
- [43] A.M. Panich, A.I. Shames, A.E. Aleksenskii, E.B. Yudina, A.Ya. Vul'. *Diamond and Related Mater.*, **119**, 108590 (2021). DOI: 10.1016/j.diamond.2021.108590
- [44] A.M. Panich, M. Salti, A.E. Aleksenskii, Y.V. Kulvelis, A. Chizhikova, A.Ya. Vul', A.I. Shames. *Diamond and Related Mater.*, **131**, 109591 (2023). DOI: 10.1016/j.diamond.2022.109591
- [45] A.T. Dideikin, A.E. Aleksenskii, M.V. Baidakova, P.N. Brunkov, M. Brzhezinskaya, V.Yu. Davydov, V.S. Levitskii, S.V. Kidalov, Yu.A. Kukushkina, D.A. Kirilenko, V.V. Shnitov, A.V. Shvidchenko, B.V. Senkovskiy, M.S. Shestakov, A.Ya. Vul'. *Carbon*, **122**, 737 (2017). DOI: 10.1016/j.carbon.2017.07.013
- [46] Yu.V. Kulvelis, A.V. Shvidchenko, A.E. Aleksenskii, E.B. Yudina, V.T. Lebedev, M.S. Shestakov, A.T. Dideikin, L.O. Khozyaeva, A.I. Kuklin, Gy. Török, M.I. Rulev, A.Ya. Vul'. *Diamond and Related Mater.*, **87**, 78 (2018). DOI: 10.1016/j.diamond.2018.05.012
- [47] Д.А. Фридрихсберг. *Курс коллоидной химии: учебник для вузов* (Химия, СПб, 1995), 3-е изд.