

УДК 621.921.34-666-233

**В. Э. Орел, А. Д. Шевченко, Г. П. Богатырева,
О. В. Лещенко, А. В. Романов, А. Ю. Рыхальський,
И. И. Дзятковская, Н. А. Николов, Н. Н. Дзятковская,
И. Б. Щепотин (г. Киев)**

**Магнитные характеристики
и противоопухолевая активность
наноконплекса, состоящего
из детонационного наноалмаза
и доксорубицина**

На основе детонационных наноалмазов и противоопухолевого препарата доксорубицина методом механомагнитохимического синтеза получен наноконплекс, обладающий магнитными свойствами мягкого ферромагнетика. Комбинированное действие синтезированного наноконплекса и локальной радиочастотной гипертермии инициирует тенденцию увеличения торможения роста карциносаркомы Уокер-256 по сравнению с моноэффектами наноконплекса и официального доксорубицина.

***Ключевые слова:** детонационный наноалмаз, доксорубицин, магнитные свойства, противоопухолевая активность, механомагнитохимический синтез.*

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени утверждение, что углеродные (carbon-based) материалы являются химически инертными и обладают потенциально низким фактором риска инициации побочных эффектов при депонировании в организме человека, не вызывало возражений. Однако наноразмерные структуры углерода – нанотрубки, фуллерены, наноалмаз (НА) – с высокой удельной поверхностью и с активной химией поверхности имеют высокую эффективность биопроницаемости. Поэтому находящиеся в них примеси металлов (Fe, Ni, Co, ...), графита, неалмазного углерода и др., оставшиеся после синтеза, могут оказывать токсическое воздействие. После синтеза наноуглеродные материалы подвергаются химической очистке сильными кислотами, высокотемпературной обработке и другим воздействиям, при этом токсичность наноуглерода после очистки снижается до уровня биологической безопасности [1].

Современные исследования показывают, что организмом млекопитающих присутствие НА воспринимается достаточно толерантно [1], поэтому в группе наноуглеродов именно НА является одним из наиболее перспективных материалов для биомедицинского применения. Это обусловлено высокой поверхностной энергией и, вследствие этого, значительной адсорбционной активностью частицы НА. Учитывая, что средний размер частицы НА ~ 4 нм, можно рассчитать, что она состоит примерно из 12 тыс. атомов углерода, из которых 3 тыс. – поверхностные. Принято считать, что частица состоит из

© В. Э. ОРЕЛ, А. Д. ШЕВЧЕНКО, Г. П. БОГАТЫРЕВА, О. В. ЛЕЩЕНКО, А. В. РОМАНОВ,

А. Ю. РЫХАЛЬСЬКИЙ, И. И. ДЗЯТКОВСКАЯ, Н. А. НИКОЛОВ, Н. Н. ДЗЯТКОВСКАЯ, И. Б. ЩЕПОТИН, 2012

алмазного ядра и поверхностного слоя, состоящего из неалмазного углерода сложного строения и адсорбированных функциональных групп, в основном кислородсодержащих. Порошки наноалмаза сильно агрегированы за счет взаимодействия поверхностных групп. Для применения наноалмаза в медицине необходимо, чтобы средний размер агрегатов наноалмазных частиц составлял 10–50 нм, а функциональный покров был гидрофильным. В Институте сверхтвердых материалов им. В. Н. Бакуля НАН Украины (ИСМ) разработана технология, позволяющая получать гранулы НА размером от 10 до 50 нм с функциональным покровом из карбонильных, гидроксильных и карбоксильных групп, обеспечивающих хорошее смачивание поверхности водными растворами [2].

Один из известных методов синтеза наноалмаза основан на использовании детонационной волны при взрыве мощных взрывчатых веществ, получаемый при этом НА принято называть “детонационный наноалмаз” (ДНА) [3]. Сравнительное исследование влияния ультрадисперсных НА детонационного синтеза, ингибитора радикальных реакций ионола и противоопухолевого препарата доксорубина (ДР) при воздействии на лимфосаркому Плисса показало, что НА способны восстанавливать активность супероксиддисмутазы эритроцитов, угнетенную развитием опухоли. Вместе с тем установлено, что НА увеличивают и без того повышенный уровень перекисного окисления липидов в эритроцитах крови лабораторных животных с лимфосаркомой Плисса [4].

В последние годы было экспериментально установлено и теоретически доказано, что углеродные структуры под воздействием ряда механических факторов и электромагнитного облучения могут приобретать магнитные свойства парамагнетика или ферромагнетика, т. е. их молекулы могут иметь неспаренные электроны [5]. Наличие неспаренных электронов свойственно и для свободных радикалов, которые, по мнению некоторых авторов, принимают участие в процессе детонационного синтеза НА [6], а также широко задействованы в биохимических процессах [7]. Возможность изменения магнитных свойств углеродных материалов повышает привлекательность использования НА в медико-физическом аспекте. С помощью технологии механомагнитохимического синтеза (ММХС) [8] уже созданы наноконструкции (НК) на основе наноалмазной платформы с магнитными свойствами парамагнетика или ферромагнетика.

В современной онкологической клинической практике эффективность применения фармацевтических агентов связывают не только с увеличением их противоопухолевой эффективности, а также с уменьшением побочных эффектов, т. е. осложнений в процессе лечения. Одним из перспективных направлений по повышению противоопухолевой активности и ограничения побочных эффектов при лечении является применение комбинированных методов использования многофункциональных биосовместимых НК на основе НА совместно с радиочастотной гипертермией (РТТ). Это позволяет обеспечить таргетную доставку НК непосредственно в опухоль и существенно снизить общее количество препарата, накапливающегося в нормальных тканях [9].

Привлекательность медико-биологического изучения потенциальных возможностей НА в онкологии заключаются также в том, что этот материал, имея свойства биосовместимости в организме человека, может адсорбировать белки и выполнять роль платформы-носителя противоопухолевого препарата, например ДР в НК [10]. Однако информация о противоопухолевой эффек-

тивности НК с НА и ДР при проведении локальной РГТ злокачественной опухоли у животных недостаточна.

Цель работы – исследовать магнитные и другие физико-технические свойства НК на основе НА и противоопухолевого препарата ДР при воздействии механомагнитохимических факторов и оценить противоопухолевую эффективность НК при проведении локальной РГТ в экспериментальном опухолевом процессе.

ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наноконплекс

В настоящей работе представлены результаты исследований наноконплексов на основе НА: ДНА (“Alitex”, Чехия) и АСУД-95 (“Алит”, Украина), синтезированных методом детонации взрывчатых веществ с отрицательным кислородным балансом (тротил/гексоген марки ТГ-40/60) “сухим” (ДНА) и “мокрым” (АСУД-95) способами синтеза. В состав НК входит также официальный ДР (ОФ ДР) – противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда производства “Pfizer Italia S.r.l.”. Массовое соотношение между НА и ДР в НК составляет 1,6.

Продукт синтеза НА представляет собой многофазный углеродный материал с различным содержанием углерода sp^2 - и sp^3 -гибридизации и наличием посторонних примесей. Примеси – преимущественно металлические (Fe, Mn, Ni, Ti, Cr и др.) – это механические загрязнения от материала стенок взрывной камеры, а также от компонентов взрывчатого вещества, из которых при синтезе образуются включения в алмазе. Для извлечения примесей (очистки) обоих материалов (ДНА и АСУД-95) была применена химическая обработка по технологии ИСМ [11]. Для растворения металлосодержащей фазы использовали растворы неорганических кислот (HNO_3 , H_2SO_4 , HCl) и их смеси. Для удаления углерода sp^2 -гибридизации применяли жидкофазное окисление смесью H_2CrO_4 и H_2SO_4 .

Механохимическую активацию (МХА), механомагнитохимическую активацию (ММХА), механохимический синтез (МХС) и ММХС при одновременной дезинтеграции частиц порошка в сухом виде проводили с помощью механомагнитного реактора ММР1 (Национальный институт рака (НИР) МОЗ Украины) [8].

Физико-химические характеристики наноалмазов

Основные физико-химические характеристики НА были определены в ИСМ как стандартными методами, так и с применением специальных методик, разработанных в ИСМ. Элементный состав примесей наноалмазов определяли рентгено-флуоресцентным интегральным анализом на растровом электронном микроскопе Zeiss EVO 50XVP, укомплектованном энергодисперсионным анализатором рентгеновских спектров INCA450 с детектором INCAPentaFETx3 и системой HKL Channel-5 для дифракции отраженных электронов (фирма “Oxford Instruments”, Великобритания).

Магнитные исследования

Магнитные характеристики препарата исследовали методом магнитометрии на вибрационном магнитометре Vibrating Magnetometer 7404 VSM (фирма “Lake Shore Cryotronics, Inc.”, США) в магнитных полях с напряженностью до 13000 Э. Чувствительность магнитометра составляет 10^{-7} эме, что позволяет выполнять измерения магнитного момента на образцах весом в

единицы миллиграммов. Массу исследуемых образцов определяли с помощью электронных микровесов AB135-S/FACT с автокомпенсацией (фирма "Mettler Toledo", Швейцария). Чувствительность весов составляет 10^{-5} г.

Животные и трансплантация опухоли

В опытах были использованы 29 неинбредных крыс-самок весом 100–120 г разведения вивария НИР с перевитой карциносаркомой Уокер. Трансплантацию опухолевых клеток карциносаркомы Уокер-256 осуществляли введением крысам в правое бедро 30 %-ой суспензии клеток в объеме 0,4 мл в среде 199*.

Животные были разделены на четыре группы: 1 – контроль (без введения препаратов и без воздействия РГТ); 2 – введение ОФ ДР; 3 – введение НК; 4 – введение НК и воздействие РГТ.

Препараты в объеме 0,3 мл в растворе NaCl вводили животным в хвостовую вену: ДР в дозе 1,5 мг/кг; НК: ДР – 1,5 мг/кг, ДНА – 2,5 мг/кг. Введение препаратов и РГТ начинали на третьи сутки после перевивки опухоли и проводили один раз в двое суток. Весь курс состоял из пяти инъекций и/или пяти сеансов РГТ.

Оптимальные дозы и интервалы противоопухолевого воздействия были выбраны на основе результатов собственных экспериментальных исследований и анализа данных [4]. Объем опухоли измеряли и рассчитывали согласно методике [12].

Радиочастотная противоопухолевая терапия

Сразу после введения НК проводили сеанс РГТ с помощью прототипа аппарата Магнитерм при следующих параметрах: частота излучения – 40 МГц, выходная мощность – 100 Вт, длительность воздействия – 15 мин. При этом внутриопухолевая температура, характерная для умеренной гипертермии, не превышала 37,9 °С.

Биоэтика

Все исследования на животных осуществляли согласно закону Украины № 3447-IV "О защите животных от жестокого обращения" и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.).

Статистика

Для оценки нелинейной динамики роста опухолей животных использовали фактор роста ϕ и коэффициент торможения опухоли k согласно [13]. Статистический анализ достоверности полученных данных проводили с помощью t -критерия Стьюдента с предварительной проверкой гипотезы о нормальном законе распределения случайной величины по критерию Колмогорова-Смирнова.

* Питательная среда 199 представляет собой растворенную в очищенной воде смесь неорганических солей, аминокислот, витаминов, глюкозы и фенолового красного, простерилизованную фильтрованием через фильтры с размером пор 0,1 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные физико-химические характеристики наноалмазов

В табл. 1 представлены основные физико-химические характеристики НА марок ДНА и АСУД-95, в табл. 2 приведен элементный состав примесей. Данные свидетельствуют о большем содержании примесей Fe в АСУД 95, чем в ДНА.

Таблица 1. Основные физико-химические характеристики наноалмазов марок ДНА и АСУД-95, полученных разными способами синтеза

Характеристика	АСУД-95	ДНА
	("мокрый" синтез)	("сухой" синтез)
Удельная поверхность $S_{БЭГ}$, м ² /г	238,5	259,4
Удельная магнитная восприимчивость χ , 10 ⁻⁸ м ³ /кг	-0,31	+57,6
Объем пор, см ³ /г	1,04	1,30
Диаметр пор, Å	174,8	200,0
Пикнометрическая плотность, г/см ³	3,40	3,41

Таблица 2. Элементный состав примесей в наноалмазах марок ДНА и АСУД-95, полученных разными способами синтеза

Химический элемент	Содержание элемента, %	
	АСУД-95 ("мокрый" синтез)	ДНА ("сухой" синтез)
Si	0,136	0,110
Ti	0,036	0,020
Cr	0,034	0,050
Fe	0,082	0,041
Al	0,038	0,022
Mg	0,193	-
Σ	0,519	0,243

Магнитные характеристики доксорубицина и наноалмазов

Анализ приведенных в табл. 3 и представленных на рисунке магнитных характеристик свидетельствует, что механомагнитохимические факторы по-разному влияют как на НА марок ДНА и АСУД-95, так и на НК с ДР на их основе. Контрольные образцы исходных (без какого-либо воздействия на них) ОФ ДР и АСУД-95 имели свойства диамагнетика, а исходный ДНА был мягким ферромагнетиком. МХА и ММХА не существенно изменяли магнитный момент насыщения m_s ДНА, в то время как образцы АСУД-95 приобретали свойства мягкого ферромагнетика. ДР под влиянием ММХА становился парамагнетиком. НК на основе ДНА и ДР после МХС имел свойства парамагнетика, а после ММХС становился мягким ферромагнетиком, но с меньшим m_s , чем у контрольного образца. Для НК на основе АСУД-95 и ДР после МХС и ММХС были характерны свойства мягкого ферромагнетика. Таким образом, под воздействием механомагнитохимических факто-

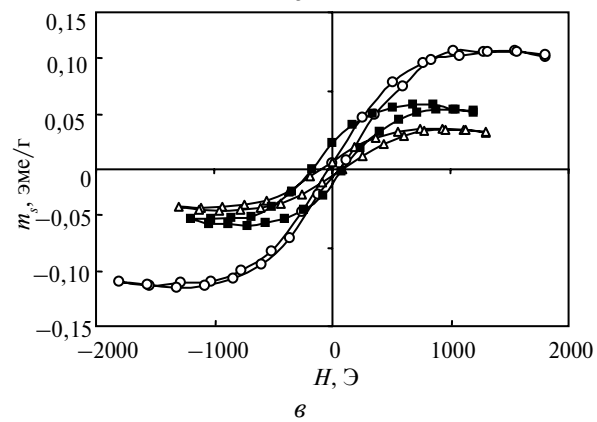
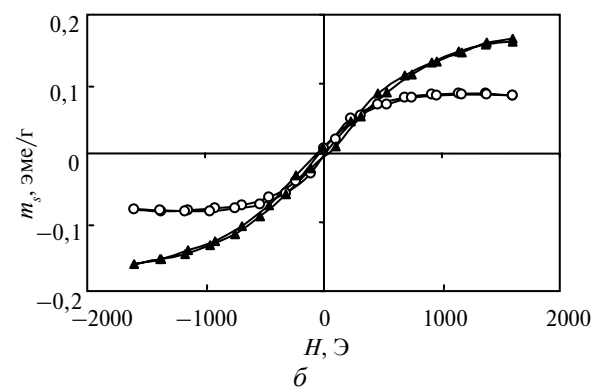
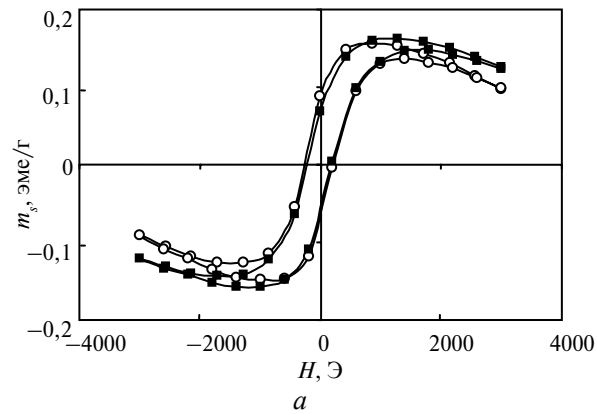
ров магнитные характеристики НК на основе НА и ДР для образцов с ДНА и АСУД-95 изменяются разнонаправленно.

Результаты магнитных измерений свидетельствуют о преобладающем влиянии на магнитные свойства НА внешних сочетанных механических и электромагнитных факторов по сравнению с влиянием примесей Fe, что вполне согласуется с данными [14].

Таблица 3. Магнитные характеристики доксорубицина и наноалмазов

Объект исследования	Магнитный момент m , эме/г	Магнитный момент насыщения m_s , эме/г	Напряженность магнитного поля (для m_s) H_{m_s} , Э	Коэрцитивная сила H_c , Э
ОФ ДР (исходный), диамагнетик	-0,01200*			
ДР механомагнитохимически активированный, парамагнетик	0,06836*			
ДНА (исходный)		0,15842	1285,70	165,51
ДНА механохимически активированный		0,15198	857,14	242,07
ДНА механомагнитохимически активированный		0,15999	1285,70	204,82
ДНА + ДР механохимически синтезированный, парамагнетик	0,083468*			
ДНА + ДР механомагнитохимически синтезированный		0,058182	857,14	132,46
АСУД-95 (исходный), диамагнетик	-0,00045*			
АСУД-95 механохимически активированный		0,08522	1142,80	26,76
АСУД-95 механомагнитохимически активированный		0,16256	1600,00	43,72
АСУД-95 + ДР механохимически синтезированный		0,11323	1542,90	43,33
АСУД-95 + ДР механомагнитохимически синтезированный		0,039213	742,85	89,87

* $H = 3000$ Э.



Петли гистерезиса при температуре 300 К (H – напряженность магнитного поля): a – ДНА (ММА) (■), ДНД (ММА) (○); b – АСУД-95 (ММА) (○), АСУД-95 (ММА) (▲); b – АСУД-95 + ДР (ММА) (○), ДНА + ДР (ММА) (■), АСУД95 + ДР (ММА) (Δ).

Известен эффект транспорта электронов внутри монослоя углеродных структур на пленках оксида металла [15]. Поэтому одним из возможных механизмов влияния при ММА или ММА на магнитные свойства ДР, НА и НК является транспорт электронов внутри органических веществ между оксидными пленками металлической поверхности шаров в камере механомагнитного реактора и образование в препаратах стабильных радикалов [16]. Электромагнитное облучение может усиливать эффект переноса электронов не только при ММА или ММА, но и при использовании НК для противо-

опухолевой терапии при РГТ. Однако этот предполагаемый механизм требует экспериментальной проверки.

Исходя из того, что НК на основе ДНА и ДР после ММХС имел больший ($m_s = 0,058182$ эме/г) магнитный момент насыщения, авторы использовали его для оценки противоопухолевой эффективности на экспериментальной модели опухолевого роста с перевитой карциносаркомой Уокер-256. В табл. 4 приведены результаты влияния НК на нелинейную динамику роста карциносаркомы Уокер-256 с 7 по 21 сутки после перевивки опухоли.

Из этих данных следует, что с 7 по 21 сутки после перевивки опухоли при комбинированном действии НК на основе ДНА и ДР после ММХС и РГТ наблюдается тенденция увеличения противоопухолевого эффекта с коэффициентом торможения роста опухоли $k = 1,72$. Следует отметить, что такую особенность кинетики роста опухоли наблюдали только в период между 17–21 сутками после перевивки опухоли. В более ранние сроки – после перевивки опухоли между 7–17 сутками – наибольший коэффициент торможения опухоли был в группе животных после введения ДР. Авторы считают, что это обусловлено эффектом замедленной десорбции ДР с поверхности ДНА.

Таблица 4. Влияние нанокмплекса и радиочастотной гипертермии на нелинейную динамику роста карциносаркомы Уокер-256

Группа животных	Опыт	Фактор роста опухоли φ , сутки ⁻¹	Коэффициент торможения роста опухоли k , отн. ед.
1	Контроль	0,595±0,025	1,00
2	Официальный ДР	0,356±0,015*	1,67
3	НК	0,347±0,060*	1,71
4	НК и РГТ	0,345±0,019**	1,72

*Статистически значимые отличия относительно контроля с уровнем значимости $p < 0,05$.

**Статистически значимые отличия относительно 3-й группы с $p < 0,05$.

Выживаемость животных на 32-е сутки после перевивки опухоли при введении ОФ ДР и комбинированного действия НК и РГТ была выше, чем в контрольной группе – соответственно на 29 и 43 %. Однако статистически достоверной разницы выживаемости между животными из 2-й и 4-й групп не зафиксировано.

Медико-физическая трактовка результатов усиления противоопухолевого эффекта НК при РГТ может быть основана на следующем известном эффекте. Под действием локального постоянного магнитного и переменного электромагнитного поля НК более интенсивно инициировал свободнорадикальные реакции в карциносаркоме Уокер-256 по сравнению с моноэффектом НК, в результате чего активизировались основные формы гибели опухолевых клеток – апоптоз и некроз, что усиливало торможение роста опухоли [17].

ВЫВОДЫ

Наноалмаз “сухого” детонационного синтеза (ДНА) имеет свойства мягкого ферромагнетика, а наноалмазный порошок АСУД-95 (“мокрый” синтез) является диамагнетиком. Под воздействием механомагнитохимических факторов магнитные характеристики ДНА и АСУД-95 изменяются разнонаправленно.

В результате механомагнитохимического синтеза наноконплексы на основе наноалмазов ДНА, АСУД-95 и доксорубицина приобретают магнитные свойства мягкого ферромагнетика.

Комбинированное действие механомагнитохимически синтезированного наноконплекса на основе ДНА и доксорубицина и локальной радиочастотной гипертермии инициирует тенденцию к увеличению торможения роста карциносаркомы Уокер-256 по сравнению с моноэффектами наноконплекса и официального доксорубицина.

На основі детонаційних наноалмазів та протипухлинного препарату доксорубіцину механомагнітохімічним синтезом створено наноконплекси, що мають магнітні властивості м'якого ферромагнетика. Комбінована дія синтезованого наноконплекса та локальної радіочастотної гіпертермії ініціює тенденцію збільшення гальмування росту карциносаркоми Уокер-256 порівняно з моноефектами наноконплекса і офіційного доксорубіцину.

Ключові слова: детонаційний наноалмаз, доксорубіцин, магнітні властивості, протипухлинна активність, механомагнітохімічний синтез.

On the basis of detonation nanodiamond and doxorubicin antitumor drug a nanocomplex with magnetic properties of a soft ferromagnetic has been produced by mechano-magnetochemical synthesis. The combined action of the synthesized nanocomplex and local radio-frequency hyperthermia has been shown to initiate the tendency for an increase of the growth inhibition of Walker-256 carcinosarcoma as compared to the monoeffects of the nanocomplex and official doxorubicin.

Keywords: detonation nanodiamond, doxorubicin, magnetic properties, anticancer activity, mechano-magnetochemical synthesis.

1. Schrand A. M., Hens S. A., Shenderova O. A. Nanodiamond particles: properties and perspectives for bioapplications // *Solid State Mater. Sci.* – 2009. – **34**, N 1. – P. 18–74.
2. Богатырёва Г. П., Созин Ю. И., Олейник Н. А. Структура, субструктура, фазовый состав ультрадисперсных алмазов АДС и УДА // *Сверхтв. материалы.* – 1998. – № 4. – С. 5–10.
3. Даниленко В. В. Из истории открытия синтеза наноалмазов // *Физика твердого тела.* – 2004. – **46**, № 4. – С. 581–584.
4. Шугалей И. В., Дубяго Н. П., Львов С. Н. и др. Ультрадисперсные алмазы детонационного синтеза как средство коррекции процессов пероксидации белков и липидов при злокачественном росте // *Породоразрушающий и металлообрабатывающий инструмент – техника и технология его изготовления и применения.* – 2009. – Вып. 9. – С. 244–246.
5. Barzola-Quiquia J., Petriconi S., Esquinazi P. et al. Proton-induced magnetic order in carbon: SQUID measurements // *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B.* – 2007. – **256**. – P. 412–418.
6. Tolochko B. P., Titov V. M., Chernyshev A. P. et al. Physical-chemical model of processes at detonation synthesis of nanodiamonds // *Diamond Relat. Mater.* – 2007. – **16**, N 12. – P. 1997–2150.
7. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
8. Орел В. Е., Шевченко А. Д., Мельник Ю. Г. и др. Физико-химические характеристики магниточувствительного наноконплекса, полученного с использованием механомагнитохимической технологии сухого синтеза // *Металлофизика и новейшие технологии.* – 2010. – **32**, № 9. – С. 1157–1167.
9. Arruebo M., Fernandez-Pacheco R., Ibarra M.R. Magnetic nanoparticles for drug delivery // *J. Nanotoday.* – 2007. – **2**, N 3. – P. 22–32.
10. Huang H., Pierstorff E., Osawa E., Ho D. Active nanodiamond hydrogels for chemotherapeutic delivery // *Nano letters.* – 2007. – **7**, N 11. – P. 3305–3314.
11. Богатырёва Г. П., Маринич М. А., Олейник Г. С. и др. Влияние методов извлечения алмазных нанопорошков на их физико-химические свойства // *Сверхтв. материалы.* – 2011. – № 3. – С. 85–95.

12. *Giuliani F. C., Kaplan N. O.* New doxorubicin analogs active against doxorubicin-resistant colon tumor xenografts in the nude mouse // *Cancer Research*. – 1980. – **40**, N 12. – P. 4682–4687.
13. *Эмануэль Н. М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. – М.: Наука, 1977. – 419 с.
14. *Макарова Т. Л.* Магнитные свойства углеродных структур // *Физика и техника полупроводников*. – 2004. – **38**, № 6. – С. 641–664.
15. *Papageorgiou N., Grätzel M.* Lateral electron transport inside a monolayer of derivatized fullerenes anchored on nanocrystalline metal oxide films // *J. Phys. Chem. B*. – 2002. – **106**, № 15. – P. 3813–3822.
16. *Kuzuya M., Sakata H., Kondo S. et al.* Mechanochemical solid state reactions of natural products for medicinal use containing hydroxyanthraquinone derivatives // *Yakugaku Zasshi*. – 1991. – **111**, N 11. – P. 665–671.
17. *Orel V. E., Romanov A. V.* The Effect of Spatially Inhomogeneous Electromagnetic Field and Local Inductive Hyperthermia on Nonlinear Dynamics of the Growth for Transplanted Animal Tumors // *Nonlinear Dynamics* / Ed Todd Evans. – Croatia: InTech, 2010. – P. 285–308.

Национальный ин-т рака МОЗ Украины

Поступила 08.02.12

Ин-т металлофизики

им. Г. В. Курдюмова НАН Украины

Ин-т сверхтвердых материалов

им. В. М. Бакуля НАН Украины