005001111

На правах рукописи

ФИЛИППЕНКО МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

КОМПОЗИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ СО СТРУКТУРОЙ «ЯДРО/ОБОЛОЧКА»: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

02.00.04 – физическая химия

17 НОЯ 2011

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2011 г.

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Научный руководитель: кандидат химических наук
Дементьева Ольга Вадимовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Бричкин Сергей Борисович, ИПХФ РАН

доктор физико-математических наук, профессор
Ролдугин Вячеслав Иванович, ИФХЭ РАН

Ведущая организация: Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Защита состоится « » декабря 2011 г. в 11-00 на заседании Диссертационного совета Д.002.259.01 в Учреждении Российской академии наук Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН по адресу: 119071 Москва, Ленинский просп., 31, корп. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химической литературы РАН (ИОНХ РАН, Москва, Ленинский просп., д. 31).

Автореферат разослан «07» ноября 2011 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д.002.259.01
кандидат химических наук Т.Р. Асламазова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Проблема получения дисперсий композитных наночастиц (КНЧ), состоящих из диэлектрического или магнитного ядра и металлической (в первую очередь, золотой или серебряной) оболочки с заданным положением локализованного поверхностного плазмонного резонанса (ЛППР) в последнее десятилетие является одним из актуальных направлений физической химии. Это объясняется сочетанием уникальных оптических свойств таких частиц, их высокой химической инертности и, одновременно, возможности ковалентного закрепления на их поверхности молекул с той или иной функцией. Главным достоинством КНЧ является возможность тонкой «настройки» их ЛППР на нужную длину волны в видимой и ближней ИК областях за счет варьирования размера и/или формы ядра и толщины оболочки. Кроме того, такое варьирование позволяет обеспечить требуемое соотношение относительных вкладов рассеяния и поглощения в спектр экстинкции. Все это делает весьма перспективным применение КНЧ в медицине для диагностики и для терапии злокачественных новообразований.

Отметим, что одним из основных условий обеспечения высокой эффективности методов терапии опухолей (например, импульсной лазерной гипертермии – ИЛГ) является использование лазеров с длиной волны от 600 до 1100 нм (соответствующей «окну прозрачности» биологических тканей), поскольку в этом случае достигается максимальная глубина проникновения излучения в организм. В этой связи особый интерес вызывают наночастицы (НЧ), максимум ЛППР которых находится именно в этом оптическом диапазоне.

Методы синтеза сферических КНЧ с ядром из диоксида кремния и золотой оболочкой отработаны достаточно хорошо. Однако конструирование аналогичных наноструктур на основе серебра до настоящего времени являлось практически нерешенной задачей. В то же время они, на наш взгляд, более перспективны, т.к. Ag обладает значительно бóльшим сечением резонансного поглощения по сравнению с Au (что весьма существенно при ИЛГ опухолей) и ярко выраженными бактерицидными свойствами.

Цели работы

1. Синтез композитных наночастиц с диэлектрическим или магнитным ядром и металлической оболочкой, характеризующихся возможностью тонкой настройки положения ЛППР в диапазоне 600–1100 нм.
2. Определение возможности использования таких КНЧ в качестве термосенсибилизаторов при ИЛГ злокачественных новообразований.
3. Разработка и реализация коллоидно-химического способа синтеза новых бифункциональных КНЧ с настраиваемым положением ЛППР, ядро которых представляет собой «контейнер», который может быть загружен тем или иным лекарственным препаратом.

Для достижения поставленных целей необходимо было решить следующие задачи.

1. С использованием как существующих, так и специально разработанных методик синтезировать наночастицы-ядра заданного размера, состава и формы (в том числе с развитой пористой структурой), а также отработать способы химического модифицирования их поверхности, обеспечивающие в дальнейшем формирование на таких частицах тонкой сплошной металлической (в первую очередь – серебряной) оболочки.
2. Синтезировать ультрамалые НЧ металла (золота и серебра) и оптимизировать физико-химические параметры процесса получения плотного монослойного ансамбля таких НЧ на поверхности частиц-ядер.
3. Исследовать влияние типа восстановителя ионов Ag^+ на структуру серебряных оболочек, формирующихся на ядрах различной природы, формы и размера, и определить оптимальные условия синтеза, позволяющие получить частицы с оболочкой контролируемой толщины и, как следствие, с точно настраиваемым положением ЛППР.
4. Модифицировать полученные КНЧ молекулами биосовместимого полимера – полиэтиленгликоля (ПЭГ) с целью повышения агрегативной устойчивости коллоидных растворов, содержащих такие частицы, в присутствии

сильного электролита и обеспечения их последующей длительной циркуляции в кровотоке.

5. Исследовать возможность использования КНЧ «ядро/металлическая оболочка» в качестве термосенсибилизаторов при ИЛГ злокачественных новообразований.

***Основные методы исследования*:** в работе применяли просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ), динамическое рассеяние света (ДРС), спектрофотомерию в видимой и ближней ИК областях спектра, адсорбционную порометрию, атомно-абсорбционную спектроскопию.

***Научная новизна*:**

– разработаны оригинальные коллоидно-химические методы синтеза дисперсий композитных наночастиц со сферическим или анизотропным ядром и серебряной оболочкой, и впервые получены систематические данные о влиянии условий синтеза на структуру и, как следствие, оптические свойства таких частиц, в частности, на их плазмонно-резонансные характеристики;

– синтезированы КНЧ с однородной серебряной оболочкой, характеризующиеся максимумом поглощения в диапазоне длин волн от 600 до 1100 нм и обладающие существенно бóльшим сечением резонансного поглощения по сравнению с аналогичными плазмонными структурами на основе золота;

– разработан и реализован способ синтеза конъюгатов ПЭГ и КНЧ со сферическим или веретенообразным ядром и серебряной оболочкой, и получена информация об агрегативной устойчивости коллоидных растворов, содержащих такие конъюгаты;

– впервые проведены медико-биологические эксперименты *in vivo* по ИЛГ злокачественных новообразований у мышей с применением в качестве термосенсибилизаторов сферических КНЧ с серебряной оболочкой и анизотропных КНЧ с оболочкой из Au или Ag; оценена эффективность действия таких наноструктур;

– принципиально новыми являются результаты исследования возможности создания бифункциональных композитных наночастиц, состоящих из мезопористого SiO_2-ядра, способного выступать в качестве контейнера для лекарственного препарата, и серебряной оболочки.

Практическая значимость работы

В ходе выполнения работы были получены результаты, обладающие несомненной практической ценностью. Во-первых, впервые синтезированы композитные наночастицы с однородной серебряной оболочкой, характеризующиеся возможностью тонкой настройки положения ЛППР в широком оптическом диапазоне. Результаты биомедицинских испытаний *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности термосенсибилизирующего действия указанных КНЧ при лазерной гипертермии злокачественных новообразований.

Во-вторых, разработан и реализован оригинальный метод получения бифункциональных композитных наночастиц-контейнеров для лекарственных препаратов с мезопористым ядром и серебряной оболочкой. Такие структуры могут быть использованы в сочетанном лечении злокачественных новообразований с применением методов ИЛГ и химиотерапии.

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих научных мероприятиях: III Межд. конф-ции по коллоидной химии и физико-химической механике (Россия, Москва, 2008); I Nanomaterials and Nanotechnology Meeting Nano Ostrava-2008 (Czech Republic, Ostrava, 2008); конф-циях молодых ученых ИФХЭ РАН (Россия, Москва, 2008 и 2009 гг.); I Межд. форуме по нанотехнологиям (Россия, Москва, 2008); 3-я Троицкая конф-ция «Медицинская физика и инновации в медицине» (Россия, Троицк, 2008); XV и XVI Всероссийских конф-циях «Структура и динамика молекулярных систем» (Россия, Казань, 2008 и 2009 гг.); Trends in Nanoscience (Germany, Kloster Irsee, 2009); Nanospain (Spain, Zaragoza, 2009); Научно-практической конф-ции с

межд. участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная программа» (Россия, Москва, 2009); Съезде аналитиков России «Аналитическая химия – новые методы и возможности» (Россия, Клязьма, 2010); III Евразийском конгрессе по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010» (Россия, Москва, 2010), XLVI Zakopane School of Physics "Breaking frontiers: Submicron structures in physics and biology" (Poland, Zakopane, 2011); XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Россия, Волгоград, 2011).

Публикации

Основное содержание диссертации изложено в одной монографии, 5 статьях, в том числе в 3-х – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, а также в тезисах 11 докладов на конференциях разного уровня.

Личный вклад автора состоит в постановке и проведении экспериментов, анализе и обобщении результатов исследований.

Эксперименты по изучению элементов фармакокинетики КНЧ после внутривенного введения их дисперсий подопытным животным, а также эффективности термосенсибилизирующего действия КНЧ в ИЛГ опухолей проведены совместно с сотрудниками ГЕОХИ РАН (к.х.н. Э.М. Седых, Л.Н. Банных), ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (к.ф.-м.н. Б.Я. Коганом), РОНЦ РАМН (д.м.н. Р.И. Якубовской, к.м.н. А.А. Панкратовым).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 129 страницах, содержит 4 таблицы, 40 рисунков, 4 диаграммы и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, основных выводов и биб-

лиографического списка, содержащего 111 ссылок на цитируемые литературные источники.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и конкретные задачи исследования, дана оценка научной новизны и практической ценности полученных результатов.

Первая глава посвящена анализу литературных данных, относящихся к теме работы. Представлено большинство известных методов синтеза композитных наночастиц «ядро/серебряная оболочка», проанализированы их достоинства и недостатки. Обсуждаются способы модификации КНЧ с целью повышения агрегативной устойчивости их дисперсий. Приведены основные направления биомедицинских применений композитных наночастиц.

Во **второй главе** описаны протоколы синтеза агрегативно устойчивых дисперсий, содержащих конъюгаты ПЭГ и КНЧ с заданным положением ЛППР, а также условия проведения биомедицинских экспериментов.

Синтез КНЧ проводили следующим образом. С использованием как существующих, так и специально разработанных методик были получены коллоидные растворы, содержащие сферические НЧ кремнезема (SiO_2) диаметром от 90 до 420 нм или мезопористого SiO_2 диаметром 65 нм. Также были синтезированы гидрозоли, содержащие частицы (гидр)оксида железа (FeOOH) с максимальным диаметром, равным от 15 ± 6 до 45 ± 17 нм, и длиной от 100 ± 9 до 195 ± 20 нм соответственно.

Поверхность этих наночастиц-ядер была модифицирована функциональными алкоксисиланами, способными специфически взаимодействовать с металлом по амино- или тиогруппе. Это позволило в дальнейшем сформировать на поверхности ядер ансамбли затравочных НЧ металла с высокой плотностью упаковки. В большинстве случаев в качестве затравочных использовали НЧ Au диаметром ≈ 3 нм, полученные по стандартной методике.

Адсорбцию затравочных НЧ золота на поверхности частиц-ядер осуществляли, смешивая соответствующие коллоидные растворы. После достаточно длительной выдержки смеси таких растворов, частицы-ядра с адсорбировавшимися НЧ Au отделяли путем их осаждения центрифугированием. Продемонстрирована также возможность синтеза затравочных НЧ серебра непосредственно на поверхности частиц-ядер в их коллоидном растворе.

Доращивание адсорбированных на ядрах затравочных наночастиц до получения сплошных серебряных оболочек заданной толщины проводили путем восстановления ионов Ag^+ аскорбиновой кислотой или формальдегидом.

Для повышения агрегативной устойчивости дисперсий КНЧ (в том числе при физиологической концентрации NaCl) поверхность частиц была модифицирована ПЭГ.

В заключительном разделе главы описаны методики проведения биомедицинских экспериментов.

В **третьей главе** представлены результаты, полученные в работе, и проведено их детальное обсуждение с учетом литературных данных.

В первом разделе этой главы обсуждается синтез наночастиц-ядер с заданными размером и формой. Кроме того, приведены результаты, касающиеся химического модифицирования поверхности «ядер» и последующего формирования на них плотного монослоя затравочных НЧ металла (Au или Ag).

Основная часть главы посвящена рассмотрению влияния условий эксперимента на структуру формирующейся Ag-оболочки и оптические свойства КНЧ.

Установлено, что при использовании в качестве восстановителя ионов Ag^+ аскорбиновой кислоты характер роста металлической оболочки сильно зависит от концентрации и химии поверхности частиц-ядер, последовательности введения реагентов, а также времени предварительной выдержки золя, содержащего частицы-ядра с адсорбированными затравочными НЧ. Определены оптимальные условия синтеза, обеспечивающие получение КНЧ со сплошной Ag-оболочкой. ЛППР таких структур находится в диапазоне 600–850 нм, т.е. имеет

место его существенный батохромный сдвиг относительно положения, характерного для сферических НЧ серебра. Отметим, однако, что полученные таким способом оболочки довольно неоднородны по толщине и структуре (см. рис. 1) [2, 3][1]. В первом приближении их можно рассматривать как «двумерные» агрегаты, состоящие из достаточно крупных частиц серебра, некоторые из которых уже приобрели огранку. По мере увеличения номинального значения толщины нанооболочки увеличивается и размер образующих ее частиц, и степень их электромагнитного связывания, что приводит к батохромному сдвигу ЛППР (рис. 1).

Оптические свойства таких КНЧ не отвечают требованиям с точки зрения «тонкой» настройки положения ЛППР на заданную длину волны. Отметим, однако, что такие структуры могут служить достаточно эффективными «субстратами» в спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния.

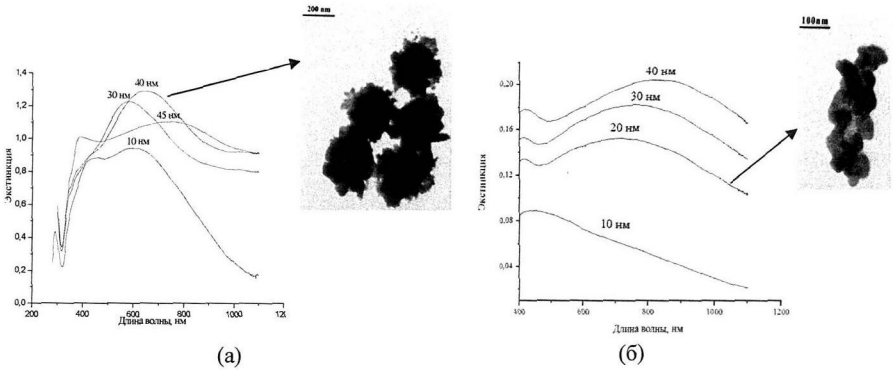


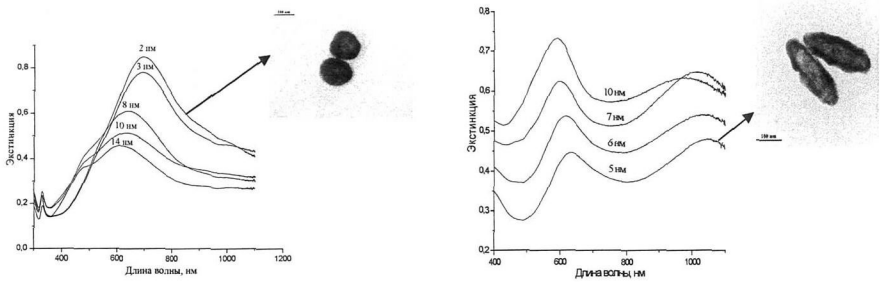
Рис. 1. Спектры экстинкции золей, содержащих КНЧ SiO_2/Ag (а) и FeOOH/Ag (б) с разной толщиной оболочки. На вставках – ПЭМ-изображения соответствующих КНЧ.

В то же время при использовании формальдегида в качестве восстановителя ионов Ag^+ в присутствии гидроксида аммония рост затравочных частиц идет преимущественно в латеральном направлении с образованием сначала островковой пленки, а затем и сплошной серебряной оболочки на поверхности оксидного ядра [3].

[1] Здесь и ниже ссылки даны по списку опубликованных работ по теме диссертации.

Это позволяет получать КНЧ с очень тонкой и достаточно однородной серебряной оболочкой, толщину которой можно варьировать с точностью до 1 нм, обеспечивая тонкую настройку положение ЛППР частиц на заданную длину волны. Видно (см., например, рис. 2а), что в случае сферических КНЧ SiO_2-ядро/Ag-оболочка с увеличением расчетной толщины оболочки $H_{расч.}$ от 2 до 14 нм наблюдается гипсохромный сдвиг полосы ЛППР от 700 до 615 нм. При этом существует возможность настройки ЛППР композитных частиц за счет изменения не только толщины оболочки, но и диаметра ядра.

Результаты экспериментов показали, что в спектрах экстинкции полученных золей КНЧ FeOOH-ядро/Ag-оболочка с $H_{расч.}$ от 5 до 10 нм присутствуют два пика, отвечающие поперечному и продольному ЛППР на длинах волн 590–630 и 980–1050 нм соответственно (см. рис. 2б). Как и в случае использования сферических ядер, увеличение толщины оболочки приводит к заметному гипсохромному сдвигу ЛППР.



(а) (б)

Рис. 2. Спектры экстинкции золей КНЧ SiO_2/Ag (а) и FeOOH/Ag (б) с разной толщиной оболочки; на вставках – ПЭМ-изображения соответствующих КНЧ.

По аналогичной схеме были впервые получены КНЧ, состоящие из мезопористого SiO_2-ядра и серебряной оболочки. Микрофотография таких КНЧ представлена на рис. 3. Они весьма интересны с точки зрения использования для направленной доставки загруженного в мезопористое ядро лекарственного препарата и его высвобождения под действием лазерного излучения [16].

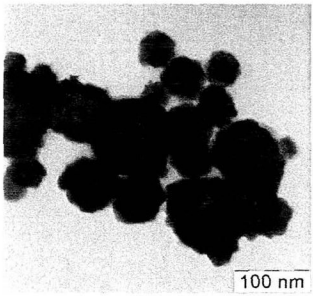


Рис. 3. Микрофотография КНЧ с мезопористым ядром и серебряной оболочкой.

В следующем разделе главы представлены результаты исследования агрегативной устойчивости дисперсий исходных и модифицированных ПЭГ композитных наночастиц (в том числе в присутствии сильного электролита (NaCl)).

Установлено, что дисперсии КНЧ всех типов обладают относительно низкой седиментационной устойчивостью вследствие большого размера частиц. Однако даже после кратковременной УЗ-обработки КНЧ очень легко редиспергируются и оптические характеристики коллоидного раствора полностью восстанавливаются. В качестве примера на рис. 4 представлены спектры экстинкции «свежего» золя FeOOH/Ag и озвученного спустя 1.5 месяца хранения.

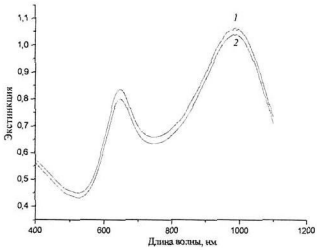
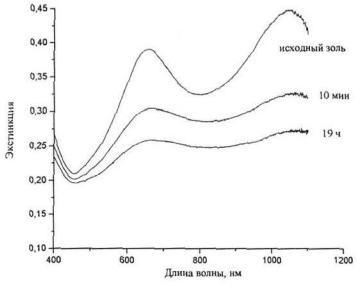


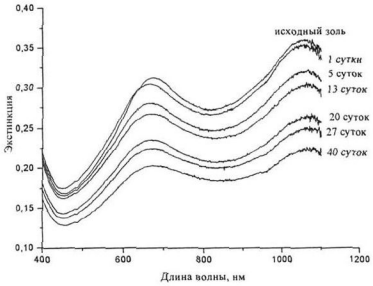
Рис. 4. Спектры золя КНЧ FeOOH/Ag, зарегистрированные сразу после синтеза (1) и спустя 1.5 месяца (2).

При добавлении к дисперсиям КНЧ раствора NaCl их устойчивость существенно уменьшается. Так, при физиологической концентрации NaCl (0.9 мас. %) заметное (и необратимое) уменьшение оптической плотности раствора, обусловленное агрегированием и последующей седиментацией частиц, имеет место уже спустя 10 мин после введения соли (рис. 5а).

Конъюгирование композитных частиц с тиолированным ПЭГ существенно повышает агрегативную устойчивость их дисперсий при физиологической концентрации NaCl: оптические характеристики соответствующих коллоидных растворов остаются практически неизменными в течение примерно суток (см. рис. 5). Отметим, что агрегативная устойчивость дисперсий КНЧ закономерно уменьшается с ростом числовой концентрации частиц.



(а)



(б)

Рис. 5. Спектры гидрозолей, содержащих КНЧ FeOOH/Ag (а) и конъюгаты FeOOH/Ag/ПЭГ (б), до и после их смешения с раствором хлорида натрия; время после смешения указано в поле рисунка.

Полученные результаты позволяют предположить, что конъюгированные с ПЭГ композитные частицы всех типов будут циркулировать в кровотоке без агрегирования достаточно длительное время. Это открывает возможность использования таких КНЧ в качестве термосенсибилизаторов при ИЛГ злокачественных новообразований.

Заключительный раздел главы посвящен медико-биологическим экспериментам. Совместно с сотрудниками ГЕОХИ РАН нами были разработаны и реализованы методы количественного определения Au и Ag в тканях и органах мышей с помощью электротермической атомно-абсорбционной спектроскопии [14]. Установлено, что КНЧ, конъюгированные с ПЭГ, достаточно долго циркулируют в кровотоке мышей, постепенно накапливаясь в опухоли по механизму пассивной адресной доставки. При этом максимальная концентрация сферических КНЧ в опухоли достигается спустя 24 ч, а веретенообразных КНЧ – спустя 4 ч после введения соответствующих гидрозолей [14, 18, 19].

Кроме того, показано, что в течение 9 месяцев имеет место практически полное выведение конъюгированных с ПЭГ частиц SiO_2-ядро/Ag-оболочка из организма здоровых мышей. Отметим, что в течение этого времени не происходило сколько-нибудь заметных изменений в состоянии животных. Это косвенно доказывает низкую токсичность синтезированных нами КНЧ.

Результаты экспериментов *in vivo*, посвященных исследованию эффективности термосенсибилизирующего действия КНЧ в ИЛГ[2], показали, что противоопухолевый эффект (оцениваемый по торможению роста опухоли – ТРО) закономерно зависит как от концентрации КНЧ, так и от временного интервала между введением частиц и лазерным облучением (Δt).

В случае сферических частиц SiO_2-ядро/Ag-оболочка заметный терапевтический эффект наблюдается даже при малом Δt = 2–3 мин (при концентрации КНЧ, равных 15 или 45 мг Ag/кг веса животного). Увеличение Δt позволяет существенно, вплоть до 7 мг/кг, снизить дозу КНЧ. Сеанс облучения, проведенный спустя 24 ч, – время, соответствующее максимальному накоплению частиц в опухоли, дает наиболее выраженный терапевтический результат со значениями ТРО 94% на 7-ой и 84% на 14-ый день после ИЛГ [15].

В случае анизотропных частиц FeOOH-ядро/Ag-оболочка сеанс облучения, проведенный спустя 2–5 мин после введения КНЧ (15 мг Ag/кг), обеспечивает ТРО, равное 63% на 8-ой и 48% на 15-ый день после ИЛГ. При увеличении Δt до 4 ч, что соответствует максимальному накоплению частиц в опухоли, эффективность терапии заметно выше: на 8-ой и 15-ый день после сеанса значения ТРО составили 86 и 61% соответственно. Дальнейшее увеличение Δt приводило к закономерному снижению терапевтического эффекта. При уменьшении концентрации КНЧ до 7 мг/кг наблюдалось лишь незначительное снижение эффекта ТРО.

Отметим, что при использовании в качестве термосенсибилизатора аналогичных анизотропных КНЧ FeOOH-ядро/Au-оболочка[3] противоопухолевый эффект несколько меньше. При этом имеет место большой разброс значений в параллельных опытах (при использовании разных образцов КНЧ).

В заключение **главы 3** приводятся **общие выводы** по результатам диссертационной работы.

---

[2] В ИЛГ применяли рубиновый лазер с длиной волны генерации λ = 0.694 мкм (для SiO_2/Ag) и лазер на неодимовом стекле с λ = 1.06 мкм (для FeOOH/Ag).

[3] КНЧ были получены по стандартной методике (N. Halas et al. Nano Lett. 2006. V. 6. P. 827.) с использованием формальдегида в качестве восстановителя ионов Au^{3+}.

1. Разработаны и реализованы оригинальные протоколы коллоидно-химического синтеза дисперсий КНЧ со сферическим или анизотропным ядром и серебряной и/или золотой оболочкой путем «доращивания» затравочных НЧ Au или Ag, предварительно адсорбированных на частицах-ядрах, с использованием аскорбиновой кислоты или формальдегида в качестве восстановителя.

2. Продемонстрирована возможность тонкой настройки положения максимума ЛППР композитных наночастиц с серебряной оболочкой в диапазоне 600–1100 нм за счет изменения размера и/или формы ядра и толщины оболочки. Показано, что структура серебряных оболочек и, как следствие, оптические свойства КНЧ существенно зависят от природы восстановителя.

3. Выполнены эксперименты по модификации КНЧ всех типов тиолированным ПЭГ. Такая модификация повышает агрегативную устойчивость соответствующих коллоидных растворов в присутствии сильного электролита (NaCl) и обеспечивает пролонгированную циркуляцию КНЧ в кровяном русле.

4. Изучены элементы фармакокинетики КНЧ, конъюгированных с молекулами ПЭГ, после их внутривенного введения мышам-опухоленосителям в виде коллоидных растворов. Получена количественная информация о динамике накопления таких наноструктур в опухоли и скорости выведения из организма.

5. Проведен сравнительный анализ (в экспериментах *in vivo*) эффективности сенсибилизирующего действия КНЧ разных размера, формы и состава в импульсной лазерной гипертермии опухолей.

6. Продемонстрирована принципиальная возможность создания бифункциональных композитных наночастиц-контейнеров, состоящих из мезопористого SiO_2-ядра и серебряной оболочки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. О. В. Дементьева, А. В. Мальковский, М. А. Филиппенко, В. М. Рудой / Сравнительное исследование свойств гидрозолей серебра, полученных цитратным и цитрат-сульфатным методами // Коллоид. журн. 2008. Т. 70. №. 5. С. 607.

2. О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, М.Е. Карцева, В.М. Рудой / Новый метод синтеза композитных частиц с диэлектрическим ядром и серебряной оболочкой // Коллоид. журн. 2009. Т. 71. С. 569.

3. М.Е. Карцева, О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, В.М. Рудой / Анизотропные частицы с разной морфологией серебряной оболочки: синтез и оптические свойства // Коллоид. журн. 2011. Т. 73. С. 334.

4. О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, Т.Б. Румянцева, О.Ф. Верещагина, В.М. Рудой / Металлические наноструктуры с заданным положением поверхностного плазмонного резонанса: коллоидно-химический синтез и сборка двумерных ансамблей // Современные проблемы физической химии наноматериалов / Под ред. Цивадзе А.Ю. Москва: Изд. дом "Граница", 2008. С. 76.

5. О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, М.Е. Карцева, В.М. Рудой / Наночастицы золота и серебра и наноструктуры на их основе. Синтез, свойства и перспективы применения в медицине // Альманах клинической медицины. Москва. 2008. Т. XVII. Часть 2. С. 317.

6. О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, В.В. Матвеев, С.А. Писарев, В.М. Рудой / Коллоидно-химический синтез и оптические свойства новых композитных наночастиц // Материалы III международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике. Москва. 2008. Электронная версия. E03.

7. O.V. Dementieva, M.A. Filippenko, M.E. Kartseva, V.M. Rudoy / Synthesis and plasmonic properties of silver nanoshells on cores of different nature // Materials of 1-st Nanomaterials and Nanotechnology Meeting. Ostrava. Czech Republic. 2008. P. 59.

8. М.А. Филиппенко, О.В. Дементьева, В.М. Рудой / Синтез новых наноструктур на основе серебра // Сб. статей XV Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». Казань. 2008. Т. 2. С. 69.

9. О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, М.Е. Карцева, В.М. Рудой / Синтез композитных наноструктур на основе серебра и перспективы их применения

для лазерной гипертермии опухолей // Материалы I Международного форума по нанотехнологиям. Москва. 2008. Реферат № 131.

10. M.E. Kartseva, O.V. Dementieva, M.A. Filippenko, T.B. Roumyantseva, V.M. Rudoy / Synthesis of novel silver-based core-shell nanostructures // Proceedings of Trends in Nanoscience 2009. Kloster Irsee. Germany. P-7.

11. М.А. Филиппенко, О.В. Дементьева, М.Е. Карцева, В.В. Высоцкий, С.А. Писарев, В.М. Рудой / Новый метод получения наночастиц-термосенсибилизаторов со структурой «ядро/оболочка» // Сб. статей XVI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». Казань. 2009. Т. 2. С. 118.

12. O.V. Dementieva, M.E. Kartseva, M.A. Filippenko, E.M. Sedykh, L.N. Bannykh, B.Ya. Kogan, N.V. Andronova, R.I. Yakubovskaya, A.A. Pankratov, V.M. Rudoy / Silver nanoshells: Synthesis, Plasmonic Properties and Prospects in Cancer Therapy // Proceedings of Nanospain 2009. Zaragoza. Spain. Internet version.

13. Р.И. Якубовская, А.А. Панкратов, Т.Н. Андреева, Ю.Б. Венедиктова, В.И. Чиссов, А.В. Бутенин, Б.Я. Коган, Г.Н. Ворожцов, В.М. Рудой, О.В. Дементьева, М.Е. Карцева, М.А. Филиппенко / Импульсная лазерная гипертермия с наночастицами в качестве термосенсибилизаторов как новый потенциальный метод противоопухолевой терапии // Сб. тезисов научно-практич. конф-ции с международным участием "Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная программа", 7-ой Съезд онкологов. Москва. 2009. С. 89.

14. О.В. Дементьева, М.Е. Карцева, М.А. Филиппенко, Э.М. Седых, Л.Н. Банных, Р.И. Якубовская, А.А. Панкратов, В.М. Рудой / Исследование динамики перераспределения композитных наночастиц на основе золота и серебра в тканях и органах мышей-опухоленосителей методом атомно-абсорбционной спектроскопии // Тезисы докладов Съезда аналитиков России «Аналитическая химия – новые методы и возможности». 2010. Клязьма. С. 102.

15. Р.И. Якубовская, А.А. Панкратов, Т.Н. Андреева, Ю.Б. Венедиктова, Б.Я. Коган, А.В. Бутенин, В.А. Пучнова, Р.А. Фезулова, В.М. Рудой, О.В. Дементьева, М.Е. Карцева, М.А. Филиппенко, В.И. Чиссов, Г.Н. Ворожцов / Импульсная лазерная гипертермия с наночастицами в качестве термосенсибилизаторов – новый потенциальный метод противоопухолевой терапии // Российский онкологич. журн. 2010. № 6. С. 32.

16. О.В. Дементьева, М.Е. Карцева, М.А. Филиппенко, С.А. Писарев, Э.М. Седых, Л.Н. Банных, Р.И. Якубовская, А.А. Панкратов, Б.Я. Коган, В.М. Рудой / Коллоидно-химический синтез золотых и серебряных нанооболочек и перспективы их использования в терапии злокачественных новообразований // Материалы 3-го Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика -2010». Москва. 2010. Т. 3. С. 232.

17. О.В. Дементьева, М.А. Филиппенко, К.Э. Громан, В.В. Высоцкий, В.М. Рудой / Мезопористые частицы кремнезема как контейнеры для доставки лекарственных препаратов // Материалы 3-го Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». Москва. 2010. Т. 3. С. 275.

18. M.A. Filippenko, O.V. Dementieva, M.E. Kartseva, Ch.E. Grohmann, E.M. Sedykh, L.N. Bannykh, B.Ya. Kogan, N.V. Andronova, R.I. Yakubovskaya, A.A. Pankratov, V.M. Rudoy / Gold and Silver Nanoshells: Synthesis, Plasmonic Properties and Prospects in Cancer Therapy // XLVI Zakopane School of Physics: Breaking Frontiers: submicron structures in physics and biology. Zakopane. Poland. 2011. Book of abstracts. P. 73.

19. О.В. Дементьева, Э.М. Седых, М.Е. Карцева, М.А. Филиппенко, Л.Н. Банных, В.М. Рудой / Изучение распределения композитных наночастиц на основе золота и серебра в тканях и органах мышей // Тезисы докладов XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Волгоград. 2011. Т. 2. С. 346.