

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*

**Цурикова Ульяна Александровна**

**ОПТИЧЕСКИЙ ОТКЛИК КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ-  
СОНОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В КОНТРОЛЕ ПРОЦЕССОВ ИХ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЖИВЫМИ КЛЕТКАМИ**

Специальность 1.3.21 – «Медицинская физика»

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена на кафедре медицинской физики физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

**Научный руководитель:** **Осминкина Любовь Андреевна**  
кандидат физико-математических наук

**Официальные оппоненты:** **Ширшин Евгений Александрович**  
доктор физико-математических наук, доцент кафедры квантовой электроники, ФГБОУ «Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова», физический факультет  
**Томилин Феликс Николаевич**  
доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук  
**Дьяков Сергей Александрович**  
доктор физико-математических наук, доцент центра инженерной физики, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

Защита диссертации состоится «19» декабря 2024 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.011.9 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: РФ, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, Физический факультет МГУ, аудитория 5-19.

E-mail: [osminkina@physics.msu.ru](mailto:osminkina@physics.msu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский проспект, д.27) и на портале:

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3239>

Автореферат разослан «\_\_» ноября 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета МГУ.011.9,  
кандидат физико-математических наук

Л.А. Осминкина

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы

Современная медицина сталкивается с вызовами в области высокоточной диагностики и целенаправленного лечения заболеваний. Применение нанотехнологий, в частности наночастиц с заданными физико-химическими свойствами, позволяет разработать методы селективного воздействия на клеточные структуры, минимизируя ущерб для здоровых тканей. Наночастицы пористого кремния (НЧ-ПК) являются перспективным материалом для медицины благодаря своей уникальной комбинации свойств: биосовместимость, возможность модификации поверхности для достижения целевого действия в биологических системах, а также наличие уникальных оптических свойств наноразмерных полупроводниковых материалов из кремния. Эти характеристики делают НЧ-ПК многообещающим материалом для использования в биомедицинских приложениях, включая доставку лекарственных препаратов, биовизуализацию и диагностику заболеваний [1.]. Одной из ключевых проблем при использовании наноматериалов в медицине является их потенциальная токсичность, которая особенно проявляется при длительном нахождении наночастиц в организме. В этом плане НЧ-ПК выделяются за счёт своей способности к полной биодеградации, что сводит к минимуму возможность накопления материала в тканях и снижает риск долгосрочных побочных эффектов. При растворении пористого кремния в биологических жидкостях образуется кремниевая кислота, которая безопасно выводится из организма [2.]. Не менее важным аспектом является возможность управления свойствами биорастворимости и биоактивности НЧ-ПК посредством модификации их поверхности и активации терапевтических свойств наночастиц внешними физическими воздействиями – светом, радиочастотным электромагнитным облучением, ультразвуком [1.]. Ранее было показано, что применение медицинского ультразвука (УЗ) низкой интенсивности в сочетании с НЧ-ПК может повысить эффективность лечения за счёт свойств наночастиц соносенсибилизации [3.]. Предварительные исследования свидетельствуют о том, что НЧ-ПК могут индуцировать кавитационные процессы при облучении УЗ, что, возможно, приводит к разрушению раковых клеток [4.]. Однако, открытые эффекты соносенсибилизации УЗ волн можно унифицировать и значительно усилить путем модификации поверхности наночастиц. Терапевтический ультразвук — это технология, использующая звуковые волны для создания целенаправленных биологических изменений в тканях. Существует два основных класса терапевтического ультразвука: низкоинтенсивный (0.125–3 Вт/см<sup>2</sup>) и высокоинтенсивный ( $\geq 5$  Вт/см<sup>2</sup>). Низкоинтенсивный ультразвук применяется для стимуляции физиологических процессов, таких как заживление или транспорт лекарственных средств через кожу, в то время как высокоинтенсивный используется для избирательного разрушения тканей. В зависимости от

цели и типа воздействия, ультразвук может передаваться непосредственно в ткани через контактный гель или посредством специальных волноводов и инструментов, которые направляют звуковую энергию на заданный участок ткани для достижения терапевтического эффекта [5], [6].

Таким образом, исследование взаимодействия НЧ-ПК с биологическими системами с применением оптических методов, а также исследование влияния модификации поверхности наночастиц на их свойства соносенсибилизации является актуальной задачей современной медицины. Комбинация таких подходов может открыть новые возможности для создания высокоэффективных и безопасных методов лечения рака и других заболеваний, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и снижению побочных эффектов существующих методов терапии.

**Цель** исследования: разработка физических и физико-химических основ применения пористых кремниевых наночастиц-соносенсибилизаторов с целью диагностики и воздействия на биологические системы.

#### **Задачи исследования:**

1. Исследовать квантово-размерные эффекты, проявляющиеся при изменении структурных свойств наночастиц в процессе их инкубации в модельных биологических жидкостях и клеточных культурах, с использованием люминесцентной микроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния света.
2. Исследовать механизмы сенсбилизации терапевтического ультразвука наночастицами на основе пористого кремния с различной степенью гидрофобности поверхности.
3. Исследовать влияние свойств пористых наночастиц кремния-соносенсибилизаторов на эффективность уничтожения бактерий и раковых клеток *in vitro*.
4. С использованием разработанных подходов доказать возможность управления цитотоксическими свойствами наночастиц и их биорастворимостью для применения в биомедицине.

#### **Научная новизна**

1. В ходе работы выявлены изменения структурных и оптических свойств наночастиц пористого кремния при их инкубации в модельных биологических жидкостях и клеточных культурах. Показано, как варьирование морфологии наночастиц влияет на их взаимодействие с клетками.

2. Изучены механизмы сенсibilизации терапевтического ультразвука наночастицами пористого кремния с различной степенью гидрофобности поверхности. Установлена корреляция между гидрофобными свойствами поверхности и способностью наночастиц сенсibilизировать ультразвуковое воздействие.
3. Детально изучены цитотоксические свойства наночастиц пористого кремния в отношении бактериальных и раковых клеток. Показано, что с использованием совместного воздействия наночастиц и терапевтического ультразвука можно добиться эффективного уничтожения патогенов без повреждения здоровых тканей.
4. В работе показана возможность управления биорастворимостью наночастиц путем изменения их структурных характеристик и модификации поверхности. Этот новый подход позволяет настраивать параметры наночастиц для их эффективного применения в медицинской физике.

**Объект исследования:** наночастицы пористого кремния, обладающие свойствами соносенсibilизации терапевтического ультразвука низкой интенсивности. **Предмет исследования:** комплекс физических процессов, происходящих в наночастицах пористого кремния (НЧ-ПК) при их взаимодействии с биологическими системами и при воздействии терапевтического ультразвука. Основное внимание уделено квантово-размерным эффектам, изменениям структурных и оптических свойств наночастиц в модельных биологических жидкостях и культурах клеток, а также механизмам кавитации, активируемых при ультразвуковом воздействии.

**Теоретическая значимость работы:** заключается в углублении понимания физических механизмов взаимодействия наночастиц пористого кремния с биологическими системами, особенно в аспектах квантово-размерных эффектов и механизмах ультразвуковой кавитации. Работа раскрывает основные закономерности управления физико-химическими свойствами наночастиц, которые могут быть полезны для разработки новых медицинских технологий, основанных на применении биосовместимых наночастиц с заданными свойствами.

#### **Практическая значимость работы**

Разработанные подходы к использованию пористых наночастиц кремния могут внести вклад в совершенствование методов диагностики и терапии в биомедицине. Полученные данные о квантово-размерных и оптических свойствах наночастиц позволяют рассматривать их как перспективные инструменты для биомаркирования, а изучение их способности к соносенсibilизации открывает возможности для создания эффективных методов

ультразвуковой терапии. Управление биоразстворимостью и цитотоксичностью наночастиц также представляет ценность для разработки безопасных антибактериальных и противораковых препаратов. Результаты работы могут способствовать созданию высокоточных и безопасных биомедицинских технологий, направленных на совершенствование диагностических и терапевтических подходов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В процессе биоразстворения нанокристаллов в составе наночастиц пористого кремния наблюдаются квантово-размерные эффекты, заключающиеся в синем сдвиге максимума фотолюминесценции и низкочастотном сдвиге линии колебаний фононов кристаллической решетки в спектрах комбинационного рассеяния света. Эти эффекты связаны с уменьшением размеров нанокристаллов вследствие растворения, что изменяет их электронные и колебательные состояния, приводя к изменению оптических свойств наночастиц.
2. Порог акустической кавитации для частоты 2.08 МГц значительно зависит от свойств поверхности наночастиц пористого кремния. В суспензиях гидрофобных наночастиц порог кавитации снижается до 270 кПа, что более чем в два раза ниже порога в чистой воде (590 кПа). Это объясняется тем, что газ в гидрофобных порах стабилен и функционирует как устойчивый зародыш кавитации, в то время как в гидрофильных порах газ вытесняется капиллярным давлением Лапласа. Для амфифильных наночастиц с частично гидрофобной поверхностью порог кавитации составляет 340 кПа, что также ниже по сравнению с гидрофильными наночастицами (430 кПа), но выше, чем для полностью гидрофобных наночастиц.
3. Понижение порога акустической кавитации в системах 1 – бактерии *E.Coli* в присутствии покрытых декстраном гидрофильных наночастиц пористого кремния и 2 – культуры клеток линии K562 и 3ТНН в присутствии амфифильных наночастиц пористого кремния позволяет достичь полного уничтожения клеток при интенсивностях ультразвука, которые сами по себе не оказывают значительного воздействия на жизнеспособность клеток.

**Степень достоверности полученных результатов** определяется экспертной оценкой рецензентов высокорейтинговых журналов, в которых опубликованы статьи, вошедшие в список публикаций диссертационной работы.

**Личный вклад автора.** Содержание диссертации и основные положения, выносимые на защиту, отражают персональный вклад автора в работу. Работа выполнена под руководством кандидата физико-математических наук Л.А. Осминкиной, с которой определялось направление

исследований и проводилось обсуждение и интерпретация полученных результатов. Экспериментальные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично или при его непосредственном участии с сотрудниками Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН (А.А. Кудрявцев), лаборатории исследования механизмов апоптоза, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (Б.Д. Животовский, Н.В. Первушин), ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», физический факультет, кафедра общей физики (С.Ю. Турищев), кафедры акустики, физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова (В.Г. Андреев). Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами при определяющем участии автора диссертационной работы. Автором осуществлялось планирование, подготовка и проведение экспериментов, обработка экспериментальных данных, их анализ и интерпретация.

### **Публикации**

Основные результаты по теме диссертации изложены в 18 печатных изданиях, из них 8 научных статей, индексируемых в базах Web of Science (Core Collection), Scopus, РИНЦ а также в Перечне изданий МГУ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представлена на 142 страницах и состоит из введения, шести глав, посвященных обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, изложению результатов и их обсуждению, заключения, основных результатов и выводов, списка литературы, содержащего 130 наименований. Работа проиллюстрирована 78 рисунками и 5 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В общей характеристике работы** определяется актуальность избранной темы, степень ее разработанности, цели и задачи, объект исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, апробация результатов.

**В первой главе** представлен обзор методов синтеза и характеристик пористых наноструктур кремния, которые активно применяются в биомедицине. Основные методы получения пористого кремния включают электрохимическое и металл-стимулированное химическое травление, которые позволяют создавать наноструктуры с регулируемой пористостью и морфологией. Описаны ключевые физико-химические свойства таких структур, включая пористость, размер, заряд поверхности и фотолюминесцентные свойства. Особое внимание уделено методам оценки характеристик наночастиц: динамическое рассеяние света позволяет измерять их размер и заряд поверхности, инфракрасная спектроскопия – определить химический состав поверхности, а спектроскопия комбинационного рассеяния и

фотолюминесценция дают информацию о квантово-размерных эффектах. Эти свойства пористого кремния и наночастиц на его основе делают их перспективными для разработки биомедицинских технологий, таких как адресная доставка лекарств и клеточная визуализация.

**Вторая глава** посвящена обзору работ по исследованиям биомедицинских применений наноструктур на основе пористого кремния (ПК), акцентируя внимание свойствах, таких как биосовместимость, биорастворимость, возможность модификации поверхности и фотолюминесценция, что делает его перспективным материалом для медицины. Высокая пористость и развитая удельная поверхность ПК позволяют ему эффективно адсорбировать и удерживать молекулы лекарственных средств, обеспечивая возможности для создания систем контролируемой доставки, где скорость высвобождения регулируется за счёт пористости и химической модификации поверхности. ПК проявляет высокую активность в сенсбилизации ультразвуковых, фотодинамических и фототермических процессов, что связано с его способностью инициировать кавитационные процессы при ультразвуковом воздействии, тем самым усиливая локализованные терапевтические эффекты.

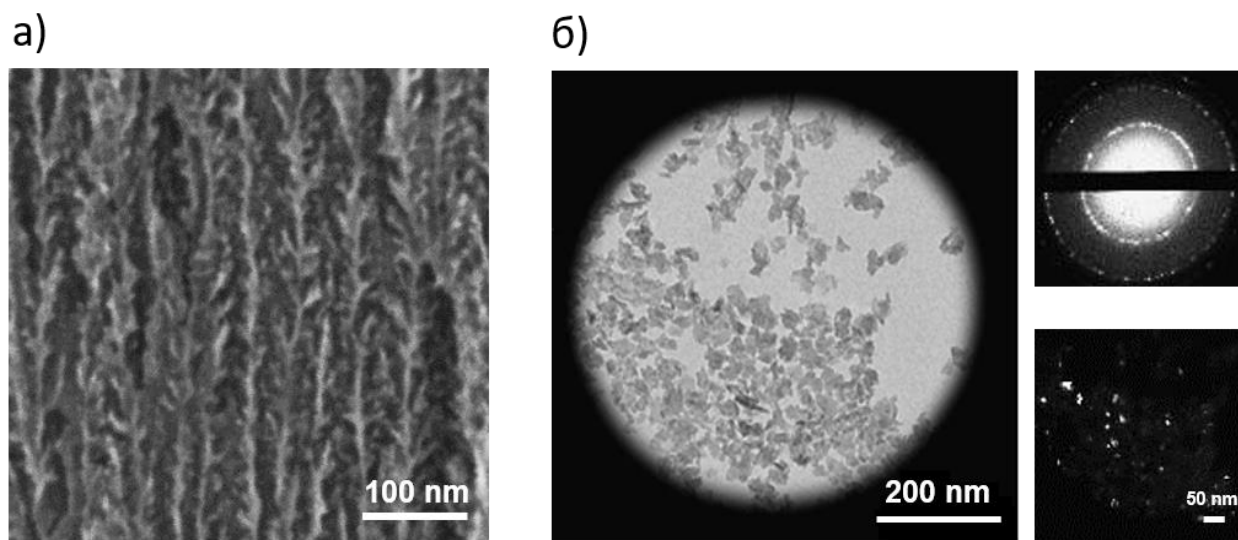
Глава детализирует также механизмы биодegradации наночастиц ПК (НЧ-ПК), которые являются ключевыми для его применения *in vivo*. Скорость растворения НЧ-ПК обусловлена не только его пористостью, но и факторами среды, такими как pH и температура. Эти характеристики позволяют настраивать время действия частиц в организме, что дополнительно поддерживается модификацией поверхности, например, путём ПЭГилирования, что способствует увеличению времени циркуляции и снижению риска преждевременного клиренса. В совокупности, исследованные в данной главе физико-химические свойства пористого кремния делают его подходящим для создания высокоэффективных систем адресной доставки и терапевтических агентов, а также для разработки новых методов высокоточной визуализации и лечения.

**Главы 3-6** диссертации содержат обсуждение оригинальных экспериментальных результатов работы.

**Третья глава** направлена на разработку методов получения наночастиц пористого кремния и исследование структурных и оптических свойств полученных образцов. Отработана методика получения коллоидных растворов наночастиц пористого кремния (НЧ-ПК) с помощью измельчения пористых кремниевых пленок (ПК). Изображение поперечного сечения пленки пористого кремния, полученное с помощью СЭМ, показано на рисунке 1а. Пленки ПК, полученные электрохимическим травлением, состоят из дендритных мезопор (темных областей), примерно выровненных по направлению травления [100]. Типичный размер пор лежит в диапазоне от 10 до 30 нм. Микрофотография НЧ-ПК, полученных механическим измельчением пленок ПК в шаровой мельнице представлена на рисунке 1б. НЧ-ПК имеют характерный диаметр 50-100 нм. Кристалличность наночастиц подтверждена картинами дифракции электронов, где



заметно большее количество ярких пятен, лежащих на дифракционных кольцах, а также темнопольными ПЭМ-изображениями, рассчитанный из которых размер составлявших наночастицу кремниевых нанокристаллов (нк-Si) составил ~10 нм.



**Рисунок 1.** а) микрофотография СЭМ пористой пленки ПК, вид сбоку; б) микрофотография ПЭМ НЧ-ПК, в правом верхнем углу – картина дифракции электронов от НЧ-ПК, в правом нижнем углу – изображение в режиме темного поля.

Впервые разработан метод получения наночастиц кремния с контролируемыми структурными и оптическими свойствами путем ультразвукового измельчения массивов кремниевых нанонитей. Массивы нанонитей изготавливали методом металл-стимулированного химического травления (МСХТ). Показано, что пористостью наночастиц можно управлять, задавая параметры химического синтеза: в зависимости от удельного сопротивления исходной пластины кристаллического кремния, можно синтезировать пористые или непористые наночастицы, с размером частиц около 100 нм, что подтверждается данными просвечивающей электронной микроскопии и динамического светорассеяния. Показано, что непористые наночастицы содержат крупные кристаллы (> 30 нм), тогда как пористые наночастицы состоят из мелких (3-5 нм) нанокристаллов и пор (10-15 нм). Показано, что пористые наночастицы характеризуются эффективной фотолюминесценцией в максимумом в красной области, которая обусловлена квантово-размерными эффектами в нанокристаллах кремния малого размера.

Разработаны методы модификации поверхности наночастиц пористого кремния, направленные на создание гидрофильных, гидрофобных и амфифильных структур. Показано, что обработка поверхности образцов с использованием раствора "пираньи" эффективно увеличивала количество гидроксильных групп, что позволяло ковалентно привязывать молекулы триметоксиоктадецилсилана для создания гидрофобного слоя. Этот процесс обеспечивал

формирование амфифильных наночастиц, в которых гидрофобная внутренняя структура сочеталась с гидрофильной внешней оболочкой, что показано существенно влияло на их физико-химические свойства и обеспечивало стабильность наночастиц при хранении их в водных суспензиях. Разработанные методы модификации обеспечивали контроль над структурными характеристиками наночастиц, что делает их перспективными для применения в биомедицинских задачах, где требуется высокая стабильность и способность взаимодействовать с биологическими средами.

**В главе 4** исследованы цитотоксические свойства наночастиц пористого кремния (НЧ-ПК) и их влияние на раковые клетки. В работе использованы различные методы анализа, такие как Вестерн-блот для изучения апоптоза, проточная цитометрия для оценки гибели клеток и МТТ-тест для измерения метаболической активности клеток. Исследования показали, что НЧ-ПК в концентрациях до 800 мкг/мл не вызывают значительных признаков апоптоза или некроза в клетках MCF-7 и K562 в течение 24-72 часов инкубации.

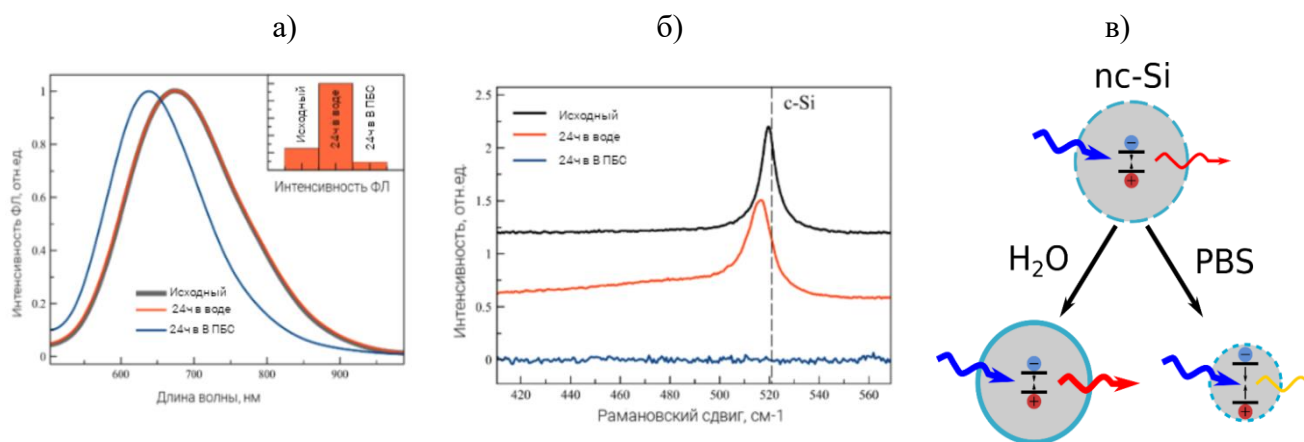
Низкая цитотоксичность НЧ-ПК подтверждена отсутствием накопления маркеров апоптоза (каспаза-3 и PARP) и высокой жизнеспособностью клеток. Проточная цитометрия с двойным окрашиванием аннексин V-FITC/PI также показала незначительную долю апоптотических и некротических клеток, что свидетельствует о безопасности НЧ-ПК для клеток *in vitro* при выбранных концентрациях.

**В главе 5** исследовано растворение наночастиц кремния в модельных биожидкостях и живых клетках с использованием оптических методов фотолюминесцентной (ФЛ) спектроскопии и комбинационного рассеяния света (КРС). НЧ-ПК были получены ультразвуковой диспергацией в воде массивов пористых нанонитей кремния. Для исследования растворения наночастиц в модельных жидкостях, таких как деионизированная вода (Millipore) и натрий-фосфатный буфер (ПБС), в диализный мешок (поры 4,5 кДа) помещали 3 мл суспензии наночастиц с концентрацией 0,5 мг/мл. Затем мешок погружали в исследуемые растворы объемом 1 л при температуре 37°C (в условиях термостата Binder FD 23). На рисунке 2 представлены спектры ФЛ исходных НЧ-ПК (черная кривая), а также НЧ-ПК после 24 часов инкубации в диализных мешках в воде (красная кривая) и в растворе ПБС (синяя кривая) при 37 °С. На вставке к рисунку представлены соответствующие относительные интенсивности сигналов ФЛ. Видно, что положение максимума спектра ФЛ НЧ-ПК при их инкубации в воде остается неизменным, в то время как инкубация наночастиц в ПБС приводит к существенному сдвигу максимума ФЛ с 675 нм до 630 нм. Такой сдвиг обусловлен квантово-размерными эффектами (КРЭ) в нк-Si при их растворении. Действительно, КРЭ заключается во вторичном квантовании энергии носителей заряда, как электронов, так и дырок, в квантовой точке - нк-Si (в нашем случае), что приводит к увеличению эффективной ширины запрещенной зоны. Эта

энергия соответствует энергии излучаемых фотонов ФЛ нк-Si, таким образом, что положение максимума спектра ФЛ,  $E$ , связано со средним размером нк-Si,  $d$ , в соответствии с эмпирической формулой [8].

$$E(d) = E_0 + \frac{3.73}{d^{1.39}}, \quad (1)$$

где  $E_0$  — ширина запрещенной зоны в с-Si (1.12 эВ). Вычисленные по формуле (1) средние размеры нк-Si составляют 3.2 нм для начальных образцов, и не изменяются после их инкубации в воде. Однако, инкубация в ПБС приводит к уменьшению размеров нанокристаллов до 2.6 нм. При этом, как видно из вставки к рисунку 2, интенсивность ФЛ существенно увеличивается после инкубации НЧ-ПК в воде, что свидетельствует о пассивации центров безызлучательной рекомбинации ФЛ, оборванных связей кремния, кислородом. После инкубации в ПБС напротив, интенсивность ФЛ значительно уменьшается, что может свидетельствовать как об образовании новых центров безызлучательной рекомбинации экситонов, так и о растворении нанокристаллов кремния.



**Рисунок. 2** а) Спектры ФЛ НЧ-ПК: исходный (черная кривая), спустя 24 часа инкубации в диализных мешках в воде (красная кривая) и в ПБС (синяя кривая) при 37 °С. б) Спектры КРС НЧ-ПК: исходный (черная кривая), спустя 24 часа инкубации в диализных мешках в воде (красная кривая) и в ПБС (синяя кривая) при 37 °С. в) Механизм растворения нк-Si (nc-Si) в воде и ПБС.

На рисунке 2б представлены спектры КРС исходных НЧ-ПК, а также после 24 часов инкубации в воде и ПБС при 37 °С. В исходных суспензиях НЧ-ПК наблюдается характерная для нанокристаллического кремния линия рассеяния с положением максимума, сдвинутого на величину  $\Delta\omega$  относительно  $520,5 \text{ см}^{-1}$ , соответствующей колебаниям оптических фононов в с-Si (показано штрихованной линией на рисунке 2). Такой низкочастотный сдвиг КРС происходит из-

за квантового ограничения фононов, возникающим в нанокристаллах малых размеров, и связан с их диаметром  $d$  соотношением [9]:

$$\Delta\omega = -52.3 \left( \frac{0.543}{d} \right)^{1.586} \quad (2)$$

Вычисленные по формуле (2.1) значения  $d$  составляют: для исходных нк-Si — 5.5 нм, после инкубации в воде — 3.3 нм, после инкубации в ПБС сигнала КРС не обнаружено. Отметим, что оценки размеров нк-Si, полученные методами КРС и ФЛ, могут отличаться, т. к. распределение нк-Si по размерам в НЧ-ПК достаточно широкое, а вклады нк-Si с разными размерами в интенсивности спектров обоих типов могут различаться на порядки. Тем не менее, представленные данные КРС позволяют утверждать, что при инкубации в воде происходит незначительное окисление поверхности, сопровождающееся незначительным уменьшением размеров нанокристаллов, в то время как инкубация в PBS приводит к быстрому растворению наночастиц.

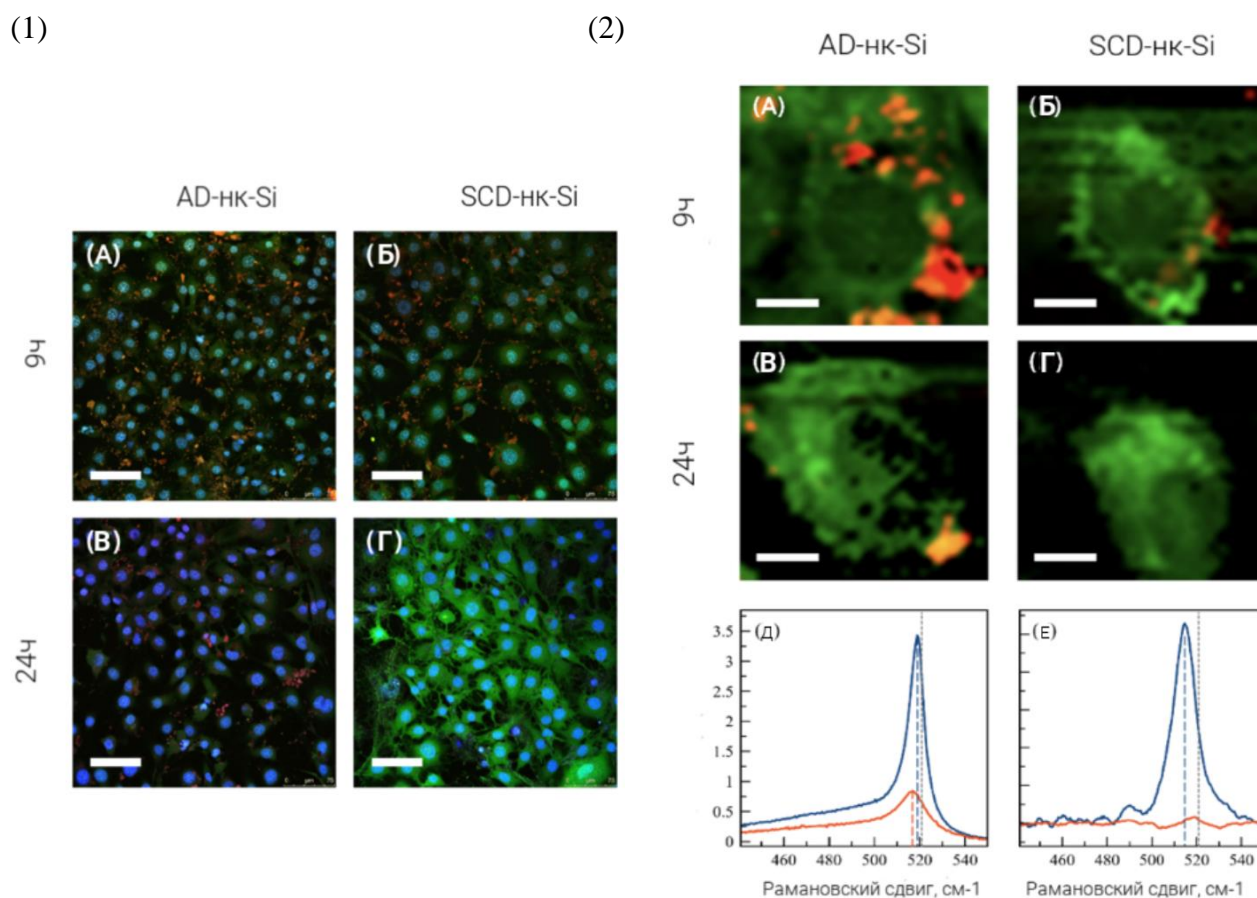
На основе полученных экспериментальных результатов предложена феноменологическая модель растворения НЧ-ПК (схематично показана на рисунке 2в). Поверхность нк-Si после изготовления покрыта слоем SiO<sub>2</sub>, образование которого в процессе МСХТ сопровождается появлением дефектов - оборванных кремниевых связей, являющихся центрами безызлучательной рекомбинации экситонов (электрон-дырочных пар, образующихся при фотовозбуждении нк-Si), поэтому эффективность ФЛ свежеприготовленных НЧ-ПК мала. Инкубация в воде приводит к пассивации дефектов, что, в свою очередь, приводит к росту интенсивности ФЛ. При этом, сформированная оксидная оболочка достаточно стабильна, и размер нк-Si меняется относительно слабо при их дальнейшей инкубации в воде, о чем свидетельствует сохранение интенсивного сигнала КРС. Механизм растворения НЧ-ПК в ПБС иной. В этом случае происходит формирование слоя аморфного оксида кремния, который в солевом растворе растворяется значительно быстрее, чем в деионизованной воде. В результате эффективность ФЛ существенно падает, а средний размер нк-Si быстро уменьшается в процессе растворения. Уменьшение размера нк-Si приводит к сдвигу ФЛ спектра в коротковолновую область.

Затем с применением комплекса описанных выше оптических методов показано, что пористые наночастицы кремния обладают более высокой скоростью растворения по сравнению с непористыми, что обусловлено их увеличенной удельной поверхностью и меньшими размерами нанокристаллов.

Продемонстрирована возможность управления скоростью биорастворения НЧ-ПК при их инкубации в живых клетках путем предварительной обработки поверхности их нанокристаллов, включая методы сушки на воздухе (AD) и сверхкритической сушки (SCD). В эксперименте использовали образцы НЧ-ПК, изготовленные измельчением пленок ПК. После окончания

процесса травления пленки ПК промывали в метаноле для удаления остатков раствора HF и сушили на горячей пластине при температуре около 60 °С для дальнейшей воздушной сушки (AD) - 16 часов при температуре 600-700 °С в атмосфере с 1% кислорода, или сверхкритической сушки (SCD)- пленки заполнялись жидким CO<sub>2</sub>, а затем подвергались стандартной процедуре высушивания в критической точке с использованием сушилки Quorum K850.

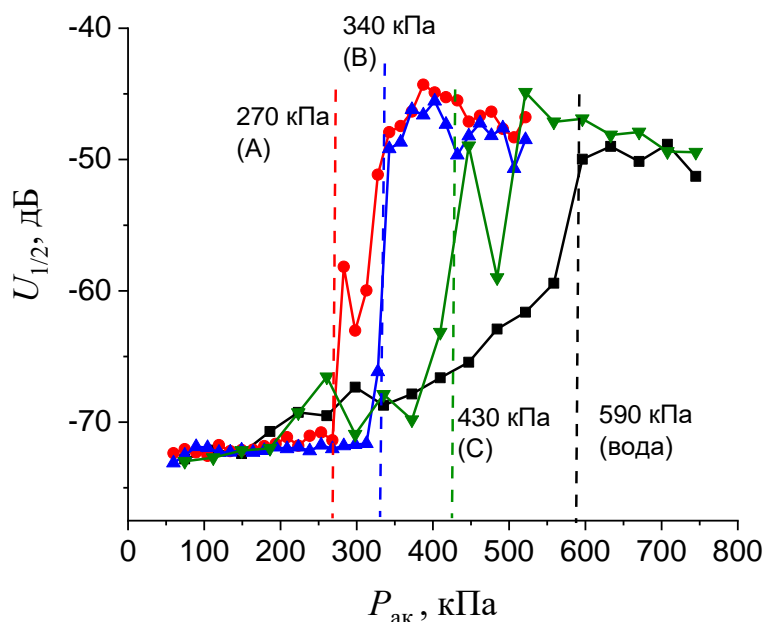
Показано, что наличие ФЛ свойств у полученных наночастиц позволяет использовать их в качестве люминесцентных меток для визуализации клеток. На рисунках 3.1 представлены конфокальные люминесцентные изображения клеток 3Т3 NIH после 9 часов инкубации с полученными образцами. На изображениях четко видно эффективное свечение как AD-, так и SCD- нк-Si, локализирующихся на мембранах клеток и в цитоплазме.



**Рисунок 3** (1) Конфокальные люминесцентные изображения клеток 3Т3 NIH, инкубированных с 200 мг/мл AD-нк-Si и SCD-нк-Si: а и б — после 9 часов инкубации, в и г — после 24 часов. Масштабная линейка: 75 мкм. (2) Изображения КРС клеток 3Т3 NIH, инкубированных с 200 мг/мл AD-нк-Si и SCD-нк-Si: а и б — после 9 часов инкубации, в и г — после 24 часов. Масштабная линейка: 10 мкм. Соответствующие спектры КРС AD-нк-Si д) или SCD-нк-Si е) после 9 и 24 часов инкубации с клетками.

Из микрофотографий 3(1) в и г отчетливо видно, что спустя 24 часа инкубации AD-нк-Si сохраняют свою ФЛ, в то время как SCD-нк-Si становятся не видны. Чтобы понять, связано ли это исчезновение ФЛ с полным растворением SCD-нк-Si или с появлением центров безызлучательной рекомбинации экситонов в процессе инкубации, были проведены измерения спектров КРС образцов внутри клеток, которые представлены на рисунке 3(2). Следует обратить внимание, что изображения КРС клеток, представленные на рисунке 3(2), были получены на основе спектров комбинационного рассеяния света от клеток и нк-Si. Зеленый цвет на изображениях 3(2) (а-г) соответствует компонентам клетки в спектре КРС: амид-I на  $1632\text{ см}^{-1}$  и полоса деформации  $\text{CH}_2$  на  $1452\text{ см}^{-1}$ . Спектры КРС для AD-нк-Si и SCD-нк-Si, измеренные непосредственно внутри клеток, представлены на рисунке 3(2) (д, е). Для AD-нк-Si размер нанокристаллического ядра, рассчитанный по формуле (2), составлял 5 нм после 9 часов и уменьшался до 2,8 нм после 24 часов инкубации с клетками. Наряду с низкочастотным сдвигом максимума КРС, наблюдается снижение интенсивности сигнала и увеличение аморфной фазы кремния на  $480\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о частичном растворении нанокристаллов. Для SCD-нк-Si размер нанокристаллического ядра составлял 2 нм после 9 часов инкубации, и через 24 часа сигнал КРС полностью исчезал, указывая на их полное растворение. Полученные результаты подчеркивают значительное влияние предварительной обработки поверхности на скорость растворения люминесцентных НЧ=ПК.

**Шестая глава** диссертации посвящена исследованию биосовместимых НЧ-ПК как эффективных сенсibilизаторов терапевтического низкоинтенсивного ультразвука (УЗ) для уничтожения раковых клеток и бактерий. Для исследования кавитационной активности были подготовлены суспензии трёх типов наночастиц пористого кремния – гидрофильные наночастицы (гфил-НЧ-ПК), гидрофобные наночастицы (гфоб-НЧ-ПК), и амфифильные наночастицы (амфил-НЧ-ПК). На рисунке 4 показаны результаты измерений порогов акустической кавитации  $P_{\text{ак}}$  в свежеприготовленных суспензиях гфил-НЧ-ПК, гфоб-НЧ-ПК и амфил-НЧ-ПК. Концентрация НЧ-ПК составляла 1 мг/мл. Значения пороговых значений акустического давления, где наблюдался резкий скачок амплитуды субгармоники ( $U_{1/2}$ ) в суспензии, отмечены штриховыми линиями. Наименьший порог акустической кавитации  $P_{\text{пор}} = 270 \pm 3$  кПа был зарегистрирован в суспензии типа гфил-НЧ-ПК. В суспензиях гфоб-НЧ-ПК и амфил-НЧ-ПК значения  $P_{\text{пор}}$  были выше и составляли  $340 \pm 4$  кПа и  $430 \pm 4$  кПа соответственно. В деионизированной воде, которая использовалась для приготовления суспензий,  $P_{\text{пор}} = 590 \pm 4$  кПа. Погрешность измерения пороговых значений не превышала 3%.



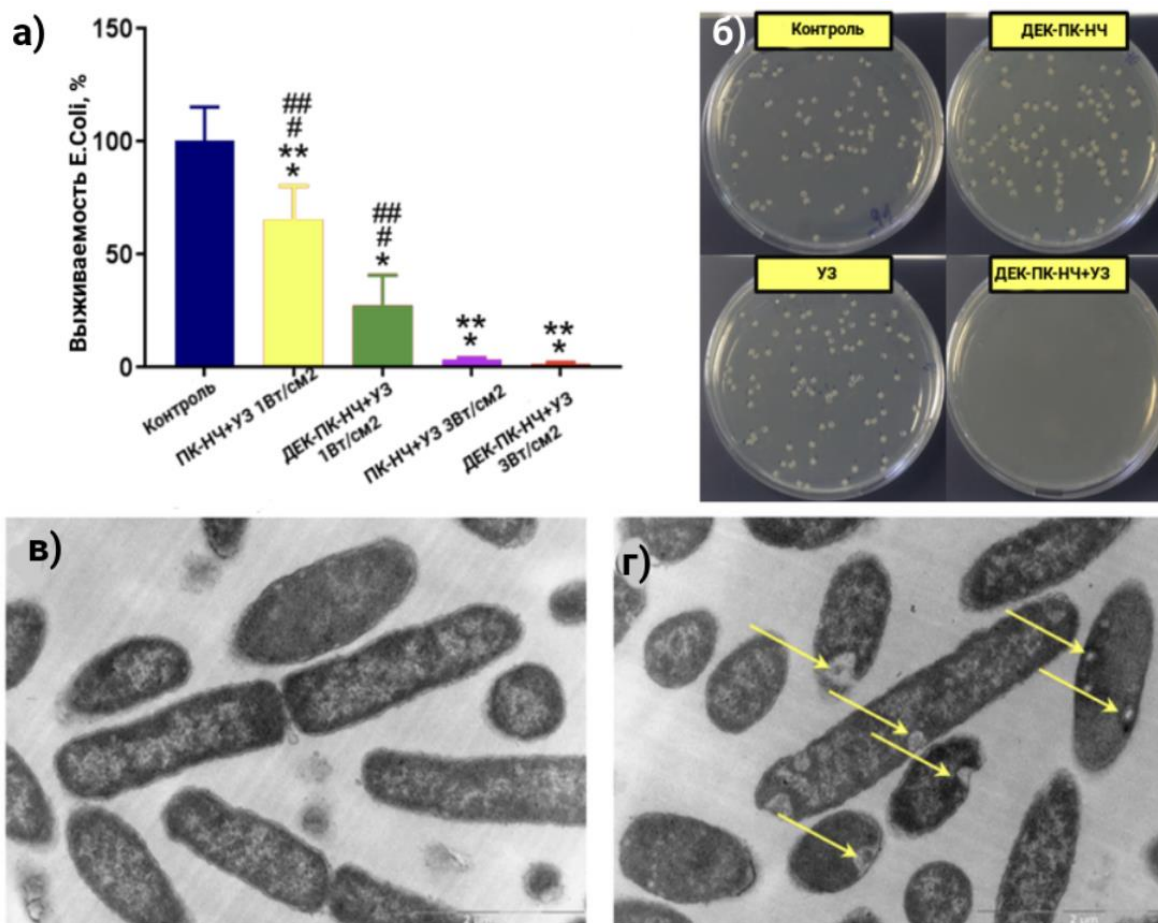
**Рисунок 4.** Зависимости амплитуды субгармоники  $U_{1/2}$  от амплитуды акустического давления, измеренные в свежеприготовленных суспензиях наночастиц: гфил-НЧ-ПК, гфоб-НЧ-ПК и амфил-НЧ-ПК, взятых с концентрацией 1 мг/мл. Символами показаны измерения в суспензиях амфил-НЧ-ПК (●), гфоб-НЧ-ПК (▲), гфил-НЧ-ПК (▼) и в дистиллированной воде (■). Штриховыми линиями отмечены пороги акустической кавитации.

На основании представленных данных можно сделать вывод, что порог кавитации значительно зависит от характеристик поверхности НЧ-ПК. В суспензии амфил-НЧ-ПК, содержащей НЧ-ПК с гидрофобными порами, был зафиксирован самый низкий порог кавитации, равный 270 кПа. Это значение более чем в два раза превышает порог кавитации в чистой воде, которая использовалась для приготовления суспензий. Подобное явление объясняется присутствием газа, остающегося в гидрофобных порах наночастиц после их создания. В отличие от свободных газовых микропузырьков, которые либо растворяются под воздействием Лапласова давления, либо поднимаются к поверхности, пузырьки в порах амфил-НЧ-ПК остаются стабильными и могут существовать в течение длительного времени. В таких порах отрицательная кривизна границы раздела между жидкостью и газом приводит к отрицательному Лапласову давлению.

Исследованы антимикробные свойства НЧ-ПК при их комбинированном применении с терапевтическим ультразвуком *in vitro*. В экспериментах с бактериями *E.coli* использовали водные суспензии пористых наночастиц кремния (ПК-НЧ) и декстраномодифицированных наночастиц (Дек-ПК-НЧ) в концентрации 1 мг/мл. На рисунке 5 представлены результаты экспериментов по изучению жизнеспособности *E.coli* после обработки бактерий суспензиями

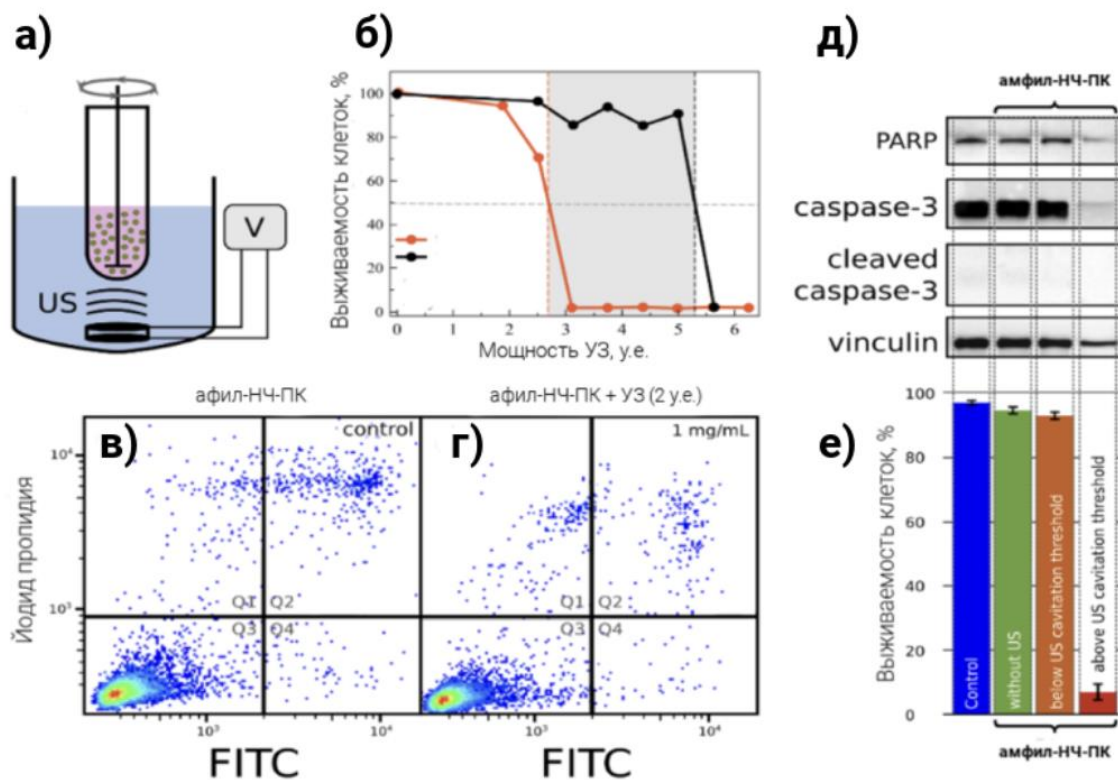
ПК-НЧ или Дек-ПК-НЧ с концентрацией 1 мг/мл, и последующей обработкой УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> и/или 3 Вт/см<sup>2</sup>. В этих экспериментах группа *E.coli* без обработки наночастицами и УЗ использовалась в качестве контрольной группы (синий столбец на рисунке 5а). Обработка УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> в течение 10 минут в присутствии наночастиц привела к подавлению жизнеспособности бактерий до 35% и 72% для ПК-НЧ и Дек-ПК-НЧ соответственно (желтые и зеленые столбцы на рисунке 5а). Лучшие результаты для Дек-ПК-НЧ по сравнению с ПК-НЧ можно объяснить тем, что биополимерная оболочка Дек-ПК-НЧ обеспечивает их более сильную адгезию к поверхности бактерий, из-за чего поверхность бактерий подвергается большему воздействию сенсibilизированных наночастицами кавитационных процессов. Кроме того, было отмечено значительное снижение жизнеспособности бактерий после комбинированного воздействия наночастиц и ультразвука интенсивности (3 Вт/см<sup>2</sup>) (пурпурные и красные столбцы на рисунке 5а). Полученные результаты подтверждаются также цифровыми фотографиями чашек Петри с бактериями *E.coli* (штамм ATCC® 25922TM) для контрольной группы, после 1 часа воздействия 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ без УЗ обработки, после 10 минут обработки УЗ 3 Вт/см<sup>2</sup> без наночастиц, и после 10 минут комбинированного воздействия 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ 3 Вт/см<sup>2</sup>, см. рисунок 5б. Таким образом, никаких значительных изменений в количестве колоний бактерий не наблюдалось после обработки 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ по сравнению с контрольной группой. Незначительное подавление роста бактерий было отмечено после 10 минут обработки УЗ с интенсивностью 3 Вт/см<sup>2</sup>. В то же время, 10 минут комбинированного воздействия 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 3 Вт/см<sup>2</sup> обеспечили полное (100%) подавление роста колоний бактерий. Полученные результаты хорошо согласуются с данными, представленными на рисунках 5а. Типичные ПЭМ-изображения бактерий *E.coli* (штамм JM109) после их смешивания с 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и после комбинированной 10-минутной обработки 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> представлены на рисунках 5с и d. Не было отмечено изменений в структуре клеточной стенки бактерий после их взаимодействия с Дек-ПК-НЧ без ультразвукового воздействия (см. рисунок 5в). Однако очевидные изменения в структуре стенок бактерий были замечены после комбинированной 10-минутной обработки 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup>, что отчетливо видно на рисунке 5г. Клеточные стенки частично перфорированы (обозначено желтыми стрелками на рисунке 5г), что может быть объяснено лизисом бактериальной мембраны, вызванным кавитацией, сенсibilизированной наночастицами.





**Рисунок 5** (а) Жизнеспособность бактерий *E. coli* в контрольной группе (синий столбец), после 10 минут комбинированного воздействия 1 мг/мл ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> (желтый столбец), 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> (зеленый столбец), 1 мг/мл ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 3 Вт/см<sup>2</sup> (пурпурный столбец), 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 3 Вт/см<sup>2</sup> (красный столбец). Уровни значимости между контрольной и обработанной группами определялись с вероятностями: \* $p < 0.0001$  по сравнению с контрольной группой, \*\* $p < 0.001$  по сравнению с Дек-ПК-НЧ + УЗ 1 Вт/см<sup>2</sup>, # $p < 0.001$  по сравнению с ПК-НЧ + УЗ 3 Вт/см<sup>2</sup>, ## $p < 0.001$  по сравнению с Дек-ПК-НЧ + УЗ 3 Вт/см<sup>2</sup>. Погрешности представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (SD),  $n = 3$ ; (б) цифровое фото чашек Петри с бактериями *E. coli* (штамм ATCC® 25922TM) в контрольной группе, после 1 часа воздействия Дек-ПК-НЧ с концентрацией 1 мг/мл без ультразвуковой обработки, после 10 минут ультразвуковой обработки с интенсивностью 3 Вт/см<sup>2</sup> без наночастиц и после 10 минут комбинированного воздействия 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и ультразвука с интенсивностью 3 Вт/см<sup>2</sup>; (в) ПЭМ-изображение поперечного сечения *E. coli* (штамм JM109) после их смешивания с 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ; (г) ПЭМ-изображение поперечного сечения *E. coli* после комбинированного 10-минутного воздействия 1 мг/мл Дек-ПК-НЧ и УЗ с интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup>.

Важная часть диссертационной работы направлена на углубленное исследование возможностей использования амфифильных фотолюминесцентных пористых кремниевых наночастиц (амфил-НЧ-ПК)-соносенсибилизаторов для уничтожения раковых клеток *in vitro*. Проведенные эксперименты с клетками K562 и 3T3 NIH подтвердили, что при использовании нетоксичных концентраций амфил-НЧ-ПК в диапазоне 0,1–0,8 мг/мл и низкоинтенсивном УЗ воздействии с мощностью 1 Вт и частотой 2,08 МГц достигается значительное снижение жизнеспособности клеток, обусловленное кавитационными процессами в иницируемых амфил-НЧ-ПК. Кавитационные пузырьки, возникающие в результате взаимодействия УЗ с наночастицами, создают локальные механические воздействия, которые приводят к разрушению клеточных структур. Важно отметить, что при отсутствии УЗ активации амфил-НЧ-ПК демонстрируют высокую биосовместимость и не вызывают статистически значимой гибели клеток, что подчеркивает их безопасность в условиях пассивного присутствия в биологических системах.



**Рисунок 6** (а) Экспериментальная УЗ установка для проведения экспериментов *in vitro*. (б) Жизнеспособность клеток K562 после совместного воздействия УЗ и амфил-НЧ-ПК (красная кривая) и только УЗ (черная кривая), в зависимости от приложенного акустического давления. (в) Анализ клеток K562 методом проточной цитофлуориметрии после воздействия амфил-НЧ-ПК (0,1 мг/мл) без УЗ-активации и (г) с УЗ-активацией ниже порога кавитации. Обозначения:

Аннексин V/PI: -/-, жизнеспособные клетки (Q3); +/- апоптотические клетки (Q4); +/- поздние апоптотические клетки (Q2); +/- некротические клетки (Q1). (д) Вестерн-блот анализ (вверху) клеток 3Т3 НИН после обработки амфил-НЧ-ПК и УЗ активации. (е) Гистограмма данных анализа проточной цитометрии (FC) для 3Т3 НИН - слева направо: контроль (синий), клетки с амфил-НЧ-ПК без УЗ (зеленый), с УЗ с интенсивностью ниже (коричневый) и выше (красный) порога кавитации. В качестве контроля загрузки использовался винсулин. Время инкубации с клетками - 24 ч. Результаты проточной цитометрии представлены как среднее +/- стандартное отклонение (SD), n = 4. n.s. - не значимые: значимые различия по сравнению с контрольными клетками (тест Mann-Whitney U).

Показано, что дополнительным преимуществом амфил-НЧ-ПК являются их ФЛ свойства, которые обеспечивают возможность визуализации клеток методом люминесцентной конфокальной микроскопии *in vitro*. Устойчивость соносенсибилизирующих свойств на протяжении 3 дней при хранении в физиологических растворах подчеркивает надежность амфил-НЧ-ПК и потенциал для клинического применения. Таким образом показано, что амфил-НЧ-ПК представляют собой многофункциональные наноматериалы, обладающие одновременно свойствами контрастных агентов для диагностики и соносенсибилизаторов для ультразвуковой терапии. Их использование в сонодинамической терапии открывает новые перспективы для создания минимально инвазивных и высокоэффективных подходов к лечению онкологических заболеваний, позволяя достичь точной селективности в воздействии на опухолевые ткани и минимизировать вред для здоровых клеток.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ РАБОТЫ

1. Исследованы квантово-размерные эффекты, проявляющиеся в изменении структурных свойств наночастиц в процессе их инкубации в модельных биологических жидкостях и клеточных культурах с использованием люминесцентной микроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния света. Показано, что инкубация НЧ-ПК в воде способствует пассивации дефектов типа оборванных кремниевых связей на поверхности нанокристаллов, что приводит к увеличению интенсивности их фотолюминесценции в 2 раза по сравнению со свежеприготовленными образцами. В условиях фосфатно-солевого буфера растворение нк-Si ускоряется с образованием аморфного оксида кремния, который можно детектировать по полосе в КР спектрах на  $480\text{ см}^{-1}$ , снижением размеров нанокристаллов, которое можно детектировать по низкочастотному сдвигу линии колебаний фононов кристаллической решетки относительно  $520.5\text{ см}^{-1}$ , а также синему сдвигу спектра ФЛ и падению его интенсивности. При этом скорость

растворения наночастиц существенно зависит от размеров, составляющих их нк-Si и оксидного слоя и может составлять от 24 часов до 2-х недель.

2. Установлено, что порог акустической кавитации для частоты 2.08 МГц значительно зависит от свойств поверхности наночастиц пористого кремния. В суспензиях гидрофобных наночастиц порог кавитации снижается до 270 кПа, что более чем в два раза ниже порога в чистой воде (590 кПа). Это объясняется тем, что газ в гидрофобных порах стабилен и функционирует как устойчивый зародыш кавитации, в то время как в гидрофильных порах газ вытесняется капиллярным давлением Лапласа. Для амфифильных наночастиц с частично гидрофобной поверхностью порог кавитации составляет 340 кПа, что также ниже по сравнению с гидрофильными наночастицами (430 кПа), но выше, чем для полностью гидрофобных наночастиц.

3. Исследованы свойства наночастиц пористого кремния при комбинированном применении с ультразвуком с частотой 1 МГц для уничтожения бактерий *in vitro*. При мощности УЗ 1 Вт/см<sup>2</sup> жизнеспособность *E. coli* снижалась до 35% для НЧ-ПК и до 72% для модифицированных декстраном наночастиц (Дек-НЧ-ПК). При увеличении мощности УЗ до 3 Вт/см<sup>2</sup> достигалась 100% инактивация колоний для Дек-ПК-НЧ. Наночастицы адгезировались на поверхности бактерий, локализуя кавитационные пузырьки, которые при схлопывании создавали микроструи и ударные волны, вызывая перфорацию клеточных стенок и лизис бактерий.

4. Исследованы свойства наночастиц пористого кремния при комбинированном применении с низкоинтенсивным медицинским ультразвуком для уничтожения клеток *in vitro*. Показано, что в течении 24 часов инкубации с клетками наночастицы локализуются в клеточной цитоплазме. Сами по себе наночастицы не оказывают цитотоксического воздействия на клетки вплоть до концентраций 1000 мкг/мл и времени инкубации до 72 часов *in vitro*. Также, сам по себе УЗ с частотами 0.88 и 2.08 МГц и интенсивностью до 1 Вт не оказывает токсического воздействия на клетки. Однако комбинированное воздействие низкоинтенсивного УЗ и НЧ-ПК (100 мкг/мл) приводит к вплоть до 100% уничтожению клеток за счёт инициируемых наночастицами кавитационных процессов. При этом амфифильные НЧ-ПК продемонстрировали устойчивые соносенсибилизирующие и фотолюминесцентные свойства в течение 3 дней хранения в физиологических растворах, что подтверждает их физико-химическую стабильность и перспективность для биомедицинских применений.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1.]Ищенко А. А., Фетисов Г. В., Асланов Л. А. Нанокремний: свойства, получение, применение, методы исследования и контроля. – Физматлит, 2011.
- [2.]Canham L., ed. Handbook of porous silicon: Second Edition. Springer International Publishing. Berlin, 2018.
- [3.]Osminkina L. A., Timoshenko V. Y. Porous silicon as a sensitizer for biomedical applications //Open Material Sciences. – 2016. – Т. 3. – №. 1.
- [4.]Osminkina L. A. et al. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer //Microporous and Mesoporous Materials. – 2015. – Т. 210. – С. 169-175.
- [5.]Ter Haar G. Therapeutic ultrasound //European Journal of ultrasound. – 1999. – Т. 9. – №. 1. – С. 3-9.
- [6.]Saber A. A., Saber A. Therapeutic ultrasound: Physiological role, clinical applications and precautions //Journal of Surgery. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 61-69.
- [7.]Ter Haar G. Therapeutic ultrasound //European Journal of ultrasound. – 1999. – Т. 9. – №. 1. – С. 3-9.
- [8.]Gongalsky M. B. et al. Formation of Si/SiO<sub>2</sub> luminescent quantum dots from mesoporous silicon by sodium tetraborate/citric acid oxidation treatment //Frontiers in Chemistry. – 2019. – Т. 7. – С. 165.
- [9.]Paillard V. et al. Improved one-phonon confinement model for an accurate size determination of silicon nanocrystals //Journal of Applied Physics. – 1999. – Т. 86. – №. 4. – С. 1921-1924.

## ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные статьи, опубликованные в журналах Scopus, WoS, RSCI, а также в Перечне изданий МГУ:

1. Егошина В.Д., Гонгальский М.Б., **Цурикова У.А.**, Свиридов А.П., Осминкина Л.А., Андреев В.Г. Кавитационная активность водных суспензий пористых кремниевых наночастиц с различной степенью гидрофобности поверхности // Акустический журнал. - Москва: ФГБУ "Издательство "Наука", 2023. - Т. 69, № 1. - С. 92-100. DOI: [<https://doi.org/10.31857/S032079192260038X>] (WoS JIF: =0.9/0.46 печ.л./ вклад автора 0.12)
2. Gongalsky M.B., Pervushin N.V., Maksutova D.E., **Tsurikova U.A.**, Putintsev P.P., Gyuppenen O.D., Evstratova Y.V., Shalygina O.A., Kopeina G.S., Kudryavtsev A.A., Zhivotovsky B., Osminkina L.A. Optical Monitoring of the Biodegradation of Porous and Solid Silicon Nanoparticles // Nanomaterials. - Basel: MDPI, 2021. - Vol. 11, № 9. DOI: [<https://doi.org/10.3390/nano11092167>] (WoS JIF:= 4.7/0.8 печ.л./ вклад автора 0.3)

3. Гонгальский М.Б., **Цурикова У.А.**, Гончар К.А., Гвинджилия Г.З., Осминкина Л.А. Квантово-размерный эффект в кремниевых нанокристаллах при их растворении в модельных биологических жидкостях // Физика и техника полупроводников. - СПб.: Наука, 2021. - Т. 1. - С. 43. [<https://doi.org/10.21883/FTP.2021.01.50386.9517>] (WoS JIF:= 0.173/0.8 печ.л./ вклад автора 0.3)
4. Gongalsky M., **Tsurikova U.A.**, Storey C.J., Evstratova Y.V., Kudryavtsev A., Canham L.T., Osminkina L.A. The effects of drying technique and surface pre-treatment on the cytotoxicity and dissolution rate of luminescent porous silicon quantum dots in model fluids and living cells // Faraday Discussions. - United Kingdom: Royal Society of Chemistry, 2020. - Vol. 222. - P. 318-331. DOI: [<https://doi.org/10.1039/c9fd00107g>] (WoS JIF: =3.3/0.8 печ.л./вклад автора 0.3)
5. Shevchenko S.N., Burkhardt M., Sheval E.V., **Natashina U.A.**, Grosse C., Nikolaev A.L., Gopin A.V., Neugebauer U., Kudryavtsev A.A., Sivakov V., Osminkina L.A. Antimicrobial Effect of Biocompatible Silicon Nanoparticles Activated Using Therapeutic Ultrasound // Langmuir. - United States: American Chemical Society, 2017. - Vol. 33, № 10. - P. 2603-2609. DOI: [<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b04303>] (WoS JIF: =3.8/0.4 печ.л./вклад автора 0.1)
6. Tolstik E., Osminkina L.A., Matthäus C., Burkhardt M., Tsurikov K.E., **Natashina U.A.**, Timoshenko V.Yu, Heintzmann R., Popp J., Sivakov V. Studies of Silicon Nanoparticles Uptake and Biodegradation in Cancer Cells by Raman Spectroscopy // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. - Netherlands: Elsevier BV, 2016. - Vol. 12, № 7. - P. 1931-1940. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.04.004>] (WoS JIF: =4.2/0.6 печ.л./вклад автора 0.2)
7. Osminkina L.A., Sivakov V.A., Mysov G.A., Georgobiany V.A., **Natashina U.A.**, Talkenberg F., Solovyev V.V., Kudryavtsev A.A., Timoshenko V.Yu. Nanoparticles prepared from porous silicon nanowires for bio-imaging and sonodynamic therapy // Nanoscale Research Letters. - Germany: Springer Verlag, 2014. - Vol. 9, № 463. DOI: [<https://doi.org/10.1186/1556-276x-9-463>] (WoS JIF: = 5.5/0.4 печ.л./вклад автора 0.2)
8. МаксUTOва Д.Е., **Цурикова У.А.**, Гонгальский М.Б., Евстратова Я.В., Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А. Метод спектроскопии комбинационного рассеяния света для мониторинга процесса растворения нанокристаллов кремния в модельных жидкостях и живых клетках // Ученые записки физического факультета Московского Университета, 2021. - Т. 2. - С. 2120501-1-2120501-7. (Импакт фактор РИНЦ: 0.069/0.4 печ.л./вклад автора 0.15)