



- in pig kidney using liquid chromatography–tandem mass spectrometry : I. Laboratory-validated method // *J. Chromatogr. A*. 2005. Vol. 1088, № 1–2. P. 32–39.
- Lee H.-B., Peart T. E., Svoboda M. L. Determination of ofloxacin, norfloxacin, and ciprofloxacin in sewage by selective solid-phase extraction, liquid chromatography with fluorescence detection, and liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A*. 2007. Vol. 1139, № 1. P. 45–52.
 - Егунова О. Р., Константинова Т. А., Штыков С. Н. Магнитные наночастицы магнетита в разделении и концентрировании // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2014. Т. 14, вып. 4. С. 27–34.
 - Dios A. S. de, Diaz-Garcia M. E. Multifunctional nanoparticles: Analytical prospects // *Anal. Chim. Acta*. 2010. Vol. 666. P. 1–22.
 - Rios A., Zougagh M., Bouri M. Magnetic (nano)materials as an useful tool for sample preparation in analytical methods. A review // *Anal. Methods*. 2013. Vol. 15. P. 23–32.
 - Chen L., Wang T., Tong J. Application of derivatized magnetic materials to the separation and the preconcentration of pollutants in water samples // *Trends Anal. Chem.* 2011. Vol. 30, № 7. P. 1095–1108.
 - Aguilar-Arteaga K., Rodriguez J.A., Barrado E. Magnetic solids in analytical chemistry : A review // *Anal. Chim. Acta*. 2010. Vol. 674. P. 157–165.
 - Zhao X., Shi Y., Wang T., Cai Y., Jiang G. Preparation of silica-magnetite nanoparticle mixed hemimicelle sorbents for extraction of several typical phenolic compounds from environmental water samples // *J. Chromatogr. A*. 2008. Vol. 1188. P. 140–147.
 - Erdem A., Sayar F., Karadeniz H., Guven G., Ozsoz M., Piskin E. Development of Streptavidin Carrying Magnetic Nanoparticles and Their Applications in Electrochemical Nucleic Acid Sensor Systems // *Electroanalysis*. 2007. Vol. 19. P. 798–804 .
 - Li J., Wei X., Yuan Y. Synthesis of magnetic nanoparticles composed by Prussian blue and glucose oxidase for preparing highly sensitive and selective glucose biosensor // *Sensors Actuators B*. 2009. Vol. 139. P. 400–406.
 - Liu Z., Liu Y., Yang H., Yang Y., Shen G., Yu R. A phenol biosensor based on immobilizing tyrosinase to modified core–shell magnetic nanoparticles supported at a carbon paste electrode // *Anal. Chim. Acta*. 2005. Vol. 533. P. 3–9.
 - Егунова О. Р., Герман С. В., Штыков С. Н. Получение и модификация наночастиц магнетита тетраэтоксисиланом // *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : межвуз. сб. науч. тр. X Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием*. Саратов : Саратовский источник, 2015. С. 35–37.
 - Suh J., Paik H.-J., Hwang B. K. Ionization of poly(ethylenimine) and poly(allylamine) at various pH's // *Bioorg. Chem.* 1994. Vol. 22. P. 318–327.
 - Babić S., Horvat A. J. M., Pavlović D. M., Kaštelan-Macan M. Determination of pKa values of active pharmaceutical ingredients // *Anal. Chim. Acta*. 2007. Vol. 27, № 11. P. 1043–1061.
 - Штыков С. Н., Русанова Т. Ю. Пленки Ленгмюра – Блоджетт как матрицы чувствительных элементов оптических сенсоров кислотности растворов // *Докл. РАН*. 2003. Т. 388, № 5. С. 643–645.
 - Штыков С. Н., Русанова Т. Ю., Смирнова Т. Д., Горин Д. А. Чувствительный элемент оптического сенсора на основе бензопурпурина 4Б для определения кислотности травильных растворов // *Журн. аналит. химии*. 2004. Т. 59, № 2. С. 198–201.

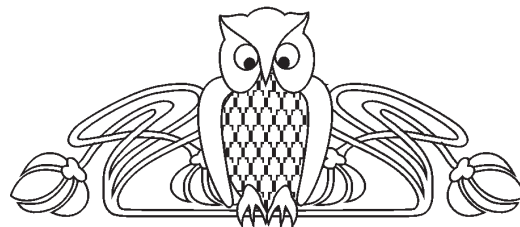
УДК 543.424.2

ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫМИ ГКР-АКТИВНЫМИ СТРУКТУРАМИ «ЯДРО–ОБОЛОЧКА»

Н. Е. Маркина¹, М. В. Пожаров¹, А. М. Захаревич¹,
Н. А. Бурмистрова¹, А. В. Маркин^{1,2}

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского

²Балаковский инженерно-технологический институт филиал НИЯУ МИФИ
E-mail: av_markin@mail.ru



В работе представлены результаты синтеза, исследования и применения материалов на основе микрорядер карбоната кальция со встроенными наночастицами магнетита, покрытых серебряной наноструктурированной оболочкой. Данный композитный материал (ГКР-платформа) использовали для получения спектров гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) родамина 6Ж, а также различных лекарственных препаратов, таких как ипратропия

бромид, хлорамфеникол, пропранолол, пиндолол, тамоксифен, дилтиазем. Анализ проводили путем добавления анализируемых растворов к ГКР-платформам, сорбции, отделения платформ от анализируемого раствора магнитом и регистрации спектров ГКР. Рассчитанный коэффициент усиления спектров комбинационного рассеяния полученными структурами составил примерно 10^7 (для родамина 6Ж). Способность полученных материалов пере-



мещаться под действием внешнего магнитного поля, а также высокий коэффициент усиления открывают широкие возможности в применении данных ГКР-платформ для быстрого и чувствительного проведения анализа в полевых условиях.

Ключевые слова: гигантское комбинационное рассеяние света, наночастицы магнетита, серебряные наночастицы, карбонат кальция, нанокомпозиты.

Detection of Pharmaceuticals Using Magnetic Sers-active Core–Shell Structures

N. E. Markina, M. V. Pozharov, A. M. Zakharevich,
N. A. Burmistrova, A. V. Markin

The work is devoted synthesis, investigation and application of composites based on calcium carbonate microspheres, with embedded nanoparticles of magnetite (Fe_3O_4), coated by silver nanostructured shell. This composite (SERS-substrate) was used for surface-enhanced Raman spectra (SERS) registration of rhodamine 6G and different pharmaceuticals such as ipratropium bromide, chloramphenicol, propranolol, pindolol, tamoxifen, diltiazem. SERS analysis was performed via addition of analyzed solution to SERS-substrate, sorption step, separation of SERS-substrate with analyzed molecules from supernatant by magnet and, finally, SERS spectra registration. Enhancement factor for obtained SERS-substrate was found around 10^7 (for rhodamine 6G). Remote control of this SERS-substrate by magnetic fields and high Raman enhancement enable wide applications range for fast and sensitive analysis on place.

Key words: surface-enhanced Raman spectroscopy, magnetite nanoparticles, silver nanoparticles, calcium carbonate, nanocomposites.

DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-1-52-58

Введение

В последние десятилетия основным направлением исследований в области химического анализа с применением спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) является разработка и совершенствование материалов, усиливающих спектры комбинационного рассеяния (КР) света (ГКР-платформ) [1, 2]. Основными требованиями к созданию ГКР-платформ для аналитических приложений являются низкая стоимость, высокая чувствительность, надежность и воспроизводимость ГКР-сигнала [3–5]. В качестве ГКР-платформ наиболее широкое распространение получили коллоидные растворы наночастиц (НЧ) благородных металлов, таких как серебро и золото [6–8], однако им присуща низкая стабильность во времени (быстрая агрегация), которая приводит к уменьшению интенсивности и воспроизводимости ГКР-сигнала. К тому же использование ГКР-платформ, состоящих исключительно из благородных металлов, повышает стоимость ГКР-анализа. Данная проблема может быть частично разрешена путем создания нанокомпозитных материалов по типу структур «ядро–оболочка» [9–11], при этом металлические НЧ (ГКР-активная

часть) встраивают либо в ядро, либо в оболочку, что позволяет как уменьшить долю драгоценного металла в конечном продукте, так и придать ГКР-платформам другие необходимые свойства, например, чувствительность к ультразвуковому воздействию или электромагнитному полю [12] путем подбора определенного состава и строения ядра и оболочки.

В качестве ядер для ГКР-платформ на основе структур «ядро–оболочка» чаще всего используют микросферы полистирола [13], диоксида кремния [14] и карбоната кальция [15]. Известно, что последние имеют ряд преимуществ, таких как повышенная биосовместимость, биоразлагаемость и относительная простота и дешевизна синтеза [16]. Также микрочастицы CaCO_3 с кристаллической структурой ватерита обладают шероховатой поверхностью, что делает их привлекательными для создания ГКР-платформ, поскольку высокий уровень шероховатости способствует возбуждению поверхностных плазмонов на поверхности всей частицы и увеличению ГКР-сигнала [17]. Для характеристики размера, формы и частично морфологии поверхности микронных частиц (например, в процессе синтеза) чаще всего достаточно стандартной светлопольной оптической микроскопии, в то время как для характеристики НЧ требуется применение более сложных, дорогостоящих и времязатратных методов, таких как сканирующая и просвечивающая электронная микроскопии, атомно-силовая микроскопия.

Целью данной работы является создание многофункциональных ГКР-платформ на основе микрочастиц CaCO_3 со встроенными НЧ магнетита (Fe_3O_4) и покрытых оболочкой НЧ серебра. Помимо характеристики полученных ГКР-платформ с помощью оптической и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) было проведено исследование их усиливающих свойств путем регистрации ГКР-спектров как модельных веществ (родамин 6Ж), так и ряда биологически активных веществ (6 различных препаратов).

Экспериментальная часть

Реагенты

Хлорид кальция (CaCl_2 , х.ч.), карбонат натрия (Na_2CO_3 , х.ч.), нитрат серебра (AgNO_3 , ч.д.а.) и аскорбиновая кислота ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$, х.ч.) использовались для синтеза микроядер карбоната кальция, покрытых серебром. Хлорид железа (III) гексагидрат ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, х.ч.), сульфат железа (II) гептагидрат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, х.ч.), гидроксид



натрия (NaOH, х.ч.) и лимонная кислота дигидрат ($C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$, х.ч.) использовали для синтеза НЧ магнетита. Лекарственные вещества ипротропия бромид, хлорамфеникол, пропранолол, пиндолол, тамоксифен, дилтиазем (в виде растворов для инъекций), а также родамин 6Ж (ч.д.а.) использовали для тестирования синтезированных ГКР-платформ. В работе использовали деионизованную воду, прошедшую через установку с трехступенчатой системой очистки (ЗАО «НПО Медиана-Фильтр») до конечного сопротивления 18 МОм.

Синтез ГКР-платформ

Синтез проводили в несколько этапов: 1) синтез НЧ магнетита, 2) синтез микроядер карбоната кальция со встроенными НЧ магнетита и 3) покрытие полученных микроядер серебряной оболочкой.

Синтез НЧ магнетита проводили по упрощенной версии ранее опубликованной методики, описанной в [18]. 60 мг хлорида железа смешивали с 30 мг сульфата железа в 1 мл деионизованной воды и полученный свежий раствор приливали к 10 мл 0.1 М раствора гидроксида натрия при интенсивном перемешивании. Перемешивание проводили в течение 5 мин для окончания реакции, после чего НЧ магнетита осаждали с помощью неодимового магнита, отбирали 8 мл надосадочной жидкости и снова разбавляли 7 мл воды. К полученной суспензии присыпали 20 мг лимонной кислоты и обрабатывали смесь в УЗ ванне в течение 5 мин. Полученный образец хранили не дольше 3 дней.

Микроядра карбоната кальция со встроенными НЧ магнетита синтезировали путем одновременного добавления растворов хлорида кальция (1 мл, 1М) и карбоната натрия (1 мл, 1М) к 4 мл разбавленного в 10 раз раствора НЧ магнетита при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали в течение 30 с, после чего оставляли в покое на 60 с. После этого микроядра сразу промывали с помощью центрифугирования (3000 g, 10 с) и перерастворения в деионизованной воде, процедуру промывки водой повторяли пять раз. После промывки водой образец промывали один раз этанолом (96%) и высушивали в течение суток при 50°C.

Для нанесения серебряного покрытия к 10 мг микроядер $CaCO_3$ со встроенными НЧ магнетита, ресуспендированными в 1 мл воды, последовательно добавляли 20 мкл раствора нитрата серебра (0.5 М), 50 мкл раствора аскорбиновой кислоты (1%) и снова 10 мкл нитрата серебра.

Добавление 50 мкл аскорбиновой кислоты и 10 мкл нитрата серебра повторяли ещё один раз. После добавления каждого реагента смесь тщательно перемешивали в течение 1 мин. Синтезированные образцы отмывали водой от продуктов реакции с помощью центрифугирования (3000 g, 10 с), перерастворяли в 2 мл воды и хранили при комнатной температуре.

Методы исследования

Размер НЧ магнетита измеряли методом динамического рассеяния света на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания). Размер и форму синтезированных микроядер $CaCO_3$ оценивали с помощью оптической микроскопии (800x) и СЭМ. Морфологию поверхности микроядер $CaCO_3$, покрытых НЧ серебра, также изучали с помощью СЭМ. СЭМ измерения проводили на приборе Mira // LMU (Tescan, Великобритания) с ускоряющим напряжением 15 кВ.

Измерение ГКР-спектров

ГКР-спектры измеряли на приборе «зондовая нанолaborатория Интегра Спектра». В качестве возбуждающего источника применяли твердотельный лазер с длиной волны 473 нм и максимальной мощностью 5 мВт. Измерения спектров проводили в конфокальном режиме. Время регистрации сигнала варьировали от 0.1 до 10 с.

При проведении ГКР-анализа полученную ранее суспензию магнитоуправляемых ГКР-платформ центрифугировали (3000g, 10 с) и удаляли надосадочную жидкость. Далее микроядра заливали 500 мкл анализируемого раствора, встряхивали в течение 5 мин для завершения сорбции аналита на поверхности ГКР-платформ. Затем, собрав и удерживая неодимовым магнитом микрочастицы, дозатором удаляли надосадочную жидкость. 20 мкл оставшейся суспензии помещали на покровное стекло и регистрировали ГКР-спектры. Минимальное число спектров с одного образца составляло 20 шт. Все спектры приводили к одинаковым условиям путем нормировки на мощность возбуждающего излучения (лазера) и время регистрации сигнала.

При проведении конфокального 2D сканирования спектров анализируемых образцов время накопления сигнала составляло 1 с, мощность лазера 1 мВт, шаг между точками 200 нм.

Результаты и их обсуждение

Синтез и исследование образцов

НЧ магнетита синтезировали согласно известной реакции осаждения смешанного оксида железа (II,III) по реакции:

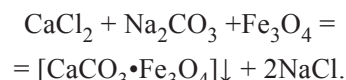




Размер полученных НЧ составил ~50 нм, что оптимально подходит для придания магнитных свойств микроядрам CaCO_3 , поскольку НЧ меньшего размера слабо удерживаются в матрице карбоната и легко вымываются при промывке, а более крупные НЧ обладают меньшим магнитным моментом и сильно нарушают кристаллическую структуру микроядер CaCO_3 .

В работе представлен синтез микроядер CaCO_3 , который является модификацией ранее описанного метода получения микроядер CaCO_3 со структурой ватерита [9,19]. Важным моментом при проведении синтеза является одновременность добавления хлорида кальция и карбоната натрия к коллоиду НЧ магнетита, поскольку поочередное добавление солей при-

водит к чрезмерному увеличению ионной силы, агломерации и осаждению НЧ. Общее уравнение синтеза микроядер CaCO_3 со встроенными НЧ магнетита приведено ниже:



Покрывание микроядер CaCO_3 серебряной оболочкой проводили путем пошагового наращивания оболочки НЧ с предварительной сорбцией ионов серебра на поверхность микроядер (заряженных отрицательно [19]) (рис. 1) с промежуточным шагом восстановления зародышей серебра для более равномерного покрытия:

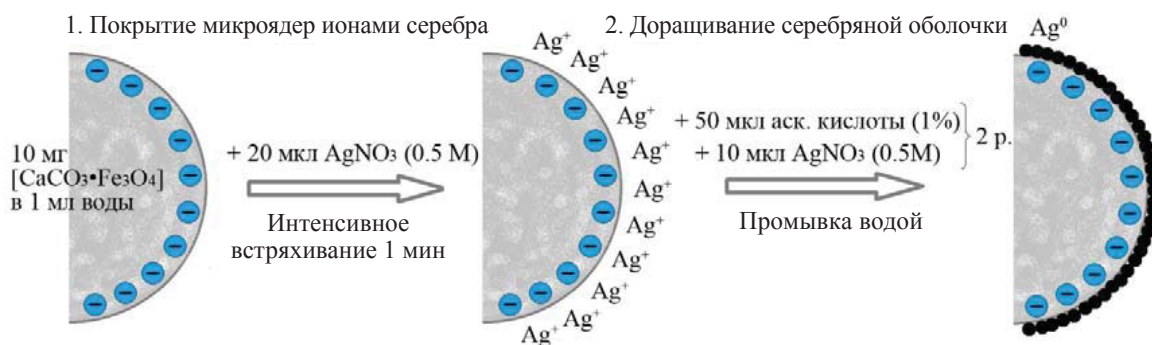
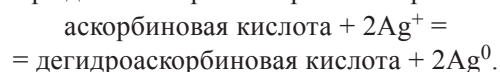


Рис. 1. Схема нанесения слоя серебряных наночастиц на поверхность микроядер карбоната кальция

В случае если восстановление НЧ серебра проходило в объеме растворителя вместо поверхности микроядер, наблюдалось появление зеленой окраски раствора, что является индикатором неправильного протекания синтеза, в то время как образование НЧ серебра на поверхности микроядер CaCO_3 приводит к последовательному изменению окраски суспензии микроядер с белой на серую, с дальнейшим изменением окраски до черной.

Предварительную оценку размера и формы микроядер, а также качества покрытия серебром проводили с помощью оптической микроскопии до (рис. 2, а) и после нанесения серебряного покрытия (рис. 2, б). В случае успешного проведения синтеза микроядра имеют сферическую форму (CaCO_3 со структурой ватерита), отсутствуют частицы кубической формы (CaCO_3 со структурой кальцита), а после нанесения слоя серебра микроядра приобретают черный цвет (см. рис. 2, б).

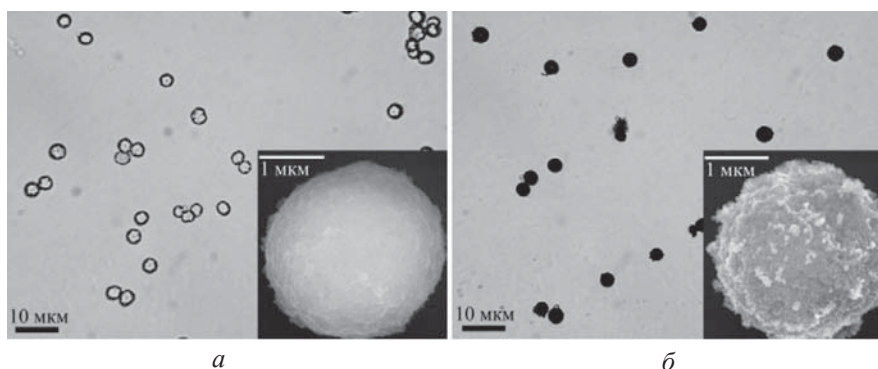


Рис. 2. Микрофотографии образцов карбоната кальция без (а) и с покрытием из наночастиц серебра (б), полученные с использованием оптической микроскопии (во вставках представлены СЭМ-изображения соответствующих образцов)



Для получения детальной информации о морфологии образцов применяли СЭМ (см. рис. 2, вставки). Установлено, что полученные микро-ядра имеют средний размер 3 ± 1 мкм, а размер металлических частиц, составляющих серебряную оболочку, варьируется от 20 до 50 нм.

На рис. 3 представлены фотографии, демонстрирующие перемещение полученных

ГКР-активных микроядер CaCO_3 под действием приложенного магнитного поля (неодимовый магнит). Установлено, что применение постоянного магнита позволяет полностью отделить суспензию микроядер от анализируемого раствора в течение 30 с, что открывает возможность проведения быстрого ГКР-анализа в полевых условиях.

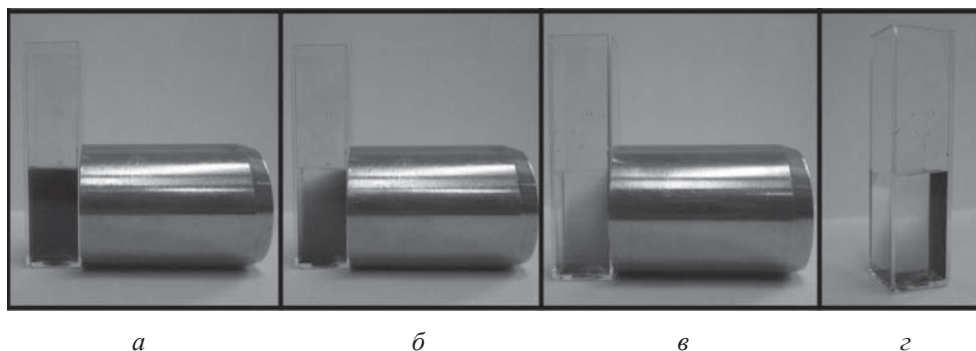


Рис. 3. Магнитоуправляемость ГКР-активных микрочастиц карбоната кальция со встроенными НЧ магнетита, с: а – 0; б – 10; в – 20; г – 30

Оценку способности усиливать сигнал КР полученными ГКР-платформами проверяли с помощью родамина 6Ж (Р6Ж), стандартного модельного вещества в спектроскопии ГКР. На рис. 4, а представлены КР спектр кристаллического Р6Ж и ГКР спектр раствора Р6Ж с концентрацией 10^{-7} М. Для количественной оценки усиления КР сигнала использовали коэффициент усиления, рассчитанный по формуле

$$КУ = \frac{I_{\text{ГКР}}}{I_{\text{КР.крист.}}} \cdot \frac{1}{C_{\text{ГКР}}}$$

где $I_{\text{ГКР}}$ – интенсивность пика ГКР-спектра

исследуемого вещества (концентрацией $C_{\text{ГКР}}$), $I_{\text{КР.крист.}}$ – интенсивность пика спектра нормального КР исследуемого вещества в кристаллическом состоянии, $C_{\text{ГКР}}$ – концентрация раствора исследуемого вещества, используемого для регистрации ГКР-спектров.

Установлено, что интенсивность пика 611 см^{-1} в КР и ГКР спектрах Р6Ж по абсолютному значению примерно одинакова (см. рис. 4, а) и при учете разности концентраций на 7 порядков получается, что коэффициент усиления полученной ГКР платформы составил не меньше 10^7 .

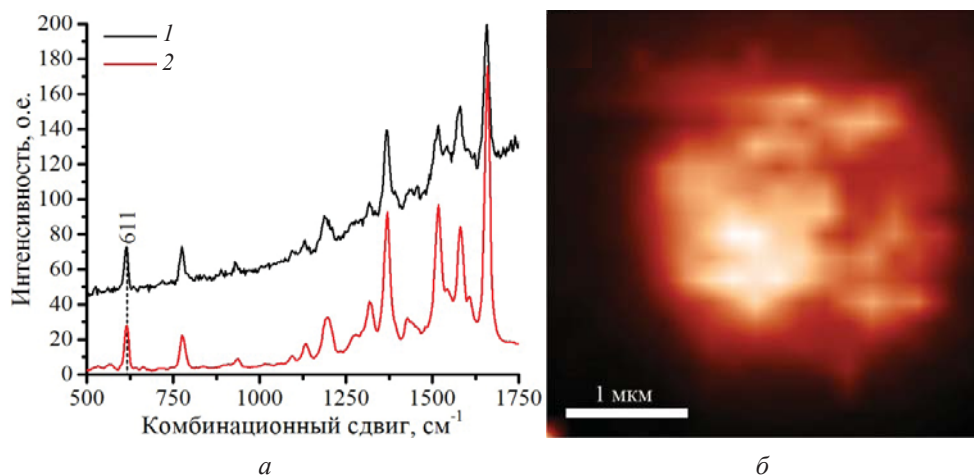


Рис. 4. КР спектр (а) кристаллического родамина 6Ж (1) и ГКР спектр его раствора концентрацией 10^{-7} М (2); б – распределение ГКР-сигнала Р6Ж с единичного ГКР-активного микроядра CaCO_3 покрытого серебром; распределение построено по значению интенсивности пика при 611 см^{-1}



Исследование равномерности распределения ГКР-сигнала с поверхности единичной микрочастицы проводили путем конфокального 2D картирования ГКР-сигнала РБЖ (см. рис. 4, б). Установлено, что усиление сигнала комбинационного рассеяния происходит практически равномерно со всей поверхности микроядер.

Для практической апробации полученных результатов проведено изучение возможности применения полученных ГКР-платформ для получения ГКР-спектров лекарственных веществ, относящихся к разным группам по фармаколо-

гическому действию (антибиотики, холинолитические, сердечно-сосудистые, адренолитические, противоопухолевые средства) и имеющих различные химические структуры (рис. 5). Известно, что величина поляризуемости молекулы (наличие и число сопряженных связей) увеличивает сечение рассеяния ГКР-спектров, и поскольку все исследуемые молекулы в своем составе имели ароматические группы, то все полученные ГКР-спектры отличались наличием узких характеристичных пиков, по которым возможно легко идентифицировать каждое конкретное вещество.

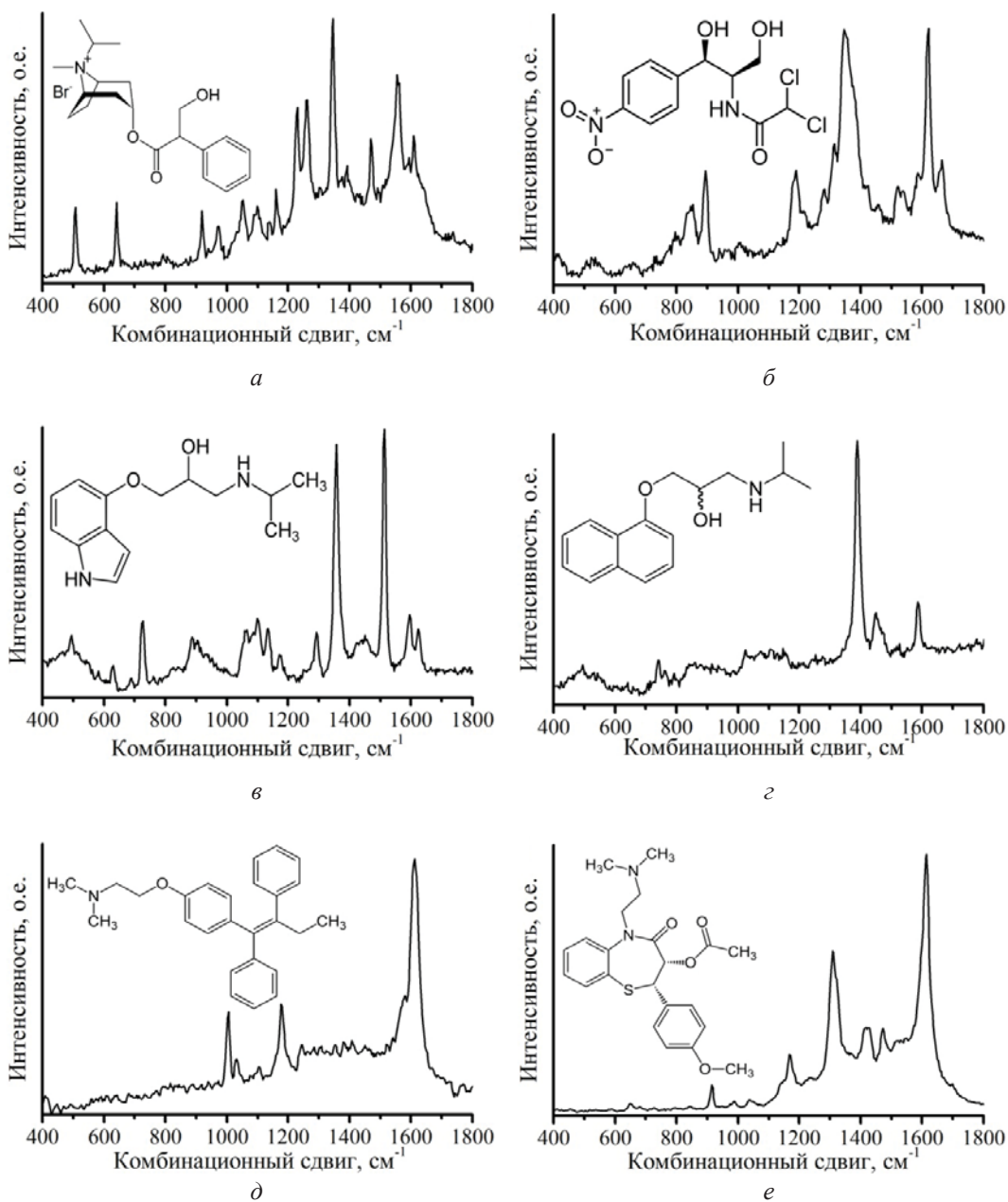


Рис. 5. ГКР-спектры ипратропия бромида (а), хлорамфеникола (б), пиндолола (в), пропранолола (г), тамоксифена (д), дилтиазема (е), полученные с использованием синтезированных ГКР-платформ



В ходе работы получены ГКР-платформы на основе микроядер карбоната кальция (кристаллическая структура ватерита) со встроенными НЧ магнетита, покрытыми серебряной наноструктурированной оболочкой. НЧ магнетита придают полученным ГКР-платформам магнитоуправляемость, что позволяет проводить быстрый захват и концентрирование образца в необходимом месте под действием внешнего магнитного поля (например, от постоянного магнита) и легко регистрировать ГКР-сигнал с большого числа частиц, что открывает новые возможности применения ГКР-анализа вне лабораторий, например, при фальсификации лекарственных препаратов. В работе получены четкие и интенсивные ГКР-спектры различных лекарственных препаратов. В дальнейшем данный подход может быть использован для анализа биологических жидкостей в ходе терапевтического лечения, при необходимости регулярного мониторинга степени выведения лекарств из организма и их метаболизма для избежания передозировок.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 14-13-00229).

Список литературы

1. Cialla D., März A., Böhme R., Theil F., Weber K., Schmitt M., Popp J. Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS): progress and trends // *Anal. Bioanal. Chem.* 2012. Vol. 403. P. 27–54.
2. Schlücker S. Surface-enhanced Raman spectroscopy: concepts and chemical applications // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. Vol. 53. P. 2–42.
3. Braun G. B., Lee S. J., Laurence T., Fera N., Fabris L., Bazan G. C., Moskovits M., Reich N. O. Generalized approach to SERS-active nanomaterials via controlled nanoparticle linking, polymer encapsulation, and small-molecule infusion // *J. Phys. Chem. C.* 2009. Vol. 113. P. 13622–13629.
4. Fu X., Bei F., Wang X., Yang X., Lu L. Two-dimensional monolayers of single-crystalline α - Fe_2O_3 nanospheres: preparation, characterization and SERS effect // *Mater. Lett.* 2009. Vol. 63. P. 185–187.
5. Nielsen P., Hassing S., Albrektsen O., Foghmoes S., Morgen P. Fabrication of large-area self-organizing gold nanostructures with sub-10 nm gaps on a porous Al_2O_3 template for application as a SERS-substrate // *J. Phys. Chem. C.* 2009. Vol. 113. P. 14165–14171.
6. Hu J. W., Zhang Y., Li J. F., Liu Z., Ren B., Sun S. G., Tian Z. Q., Lian T. Synthesis of Au@Pd core-shell nanoparticles with controllable size and their application in surface-enhanced Raman spectroscopy // *Chem. Phys. Lett.* 2005. Vol. 408. P. 354–359.
7. Yang Y., Matsubara S., Xiong L., Hayakawa T., Nogami M. Solvothermal synthesis of multiple shapes of silver nanoparticles and their SERS properties // *J. Phys. Chem. C.* 2007. Vol. 111. P. 9095–9104.
8. Qian X.-M., Nie S. M. Single-molecule and single-nanoparticle SERS: from fundamental mechanisms to biomedical applications // *Chem. Soc. Rev.* 2008. Vol. 37. P. 912–920.
9. Markin A. V., German S. V., Apuhtina M. A., Malyar I. V., Rusanova T. Yu., Gorin D. A. Silver coated calcium carbonate core with embedded magnetite nanoparticles: preparation and Raman spectroscopy characterization // *Nanoparticles, nanostructured coatings and microcontainers: technology, properties, applications: 3rd Intern. workshop.* Ankara, 2011. P. 29–30.
10. Pazos-Perez N., Borke T., Andreeva D. V., Alvarez-Puebla R. A. Silver coated aluminium microrods as highly colloidal stable SERS platforms // *Nanoscale.* 2011. Vol. 3. P. 3265.
11. Stetciura I. Y., Markin A. V., Ponomarev A. N., Yakimansky A. V., Demina T. S., Grandfils C., Volodkin D. V., Gorin D. A. New surface-enhanced Raman scattering platforms: composite calcium carbonate microspheres coated with astralen and silver nanoparticles // *Langmuir.* 2013. Vol. 29. P. 4140–4147.
12. Shao M., Ning F., Zhao J., Wei M., Evans D. G., Duan X. Preparation of $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ @layered double hydroxide core-shell microspheres for magnetic separation of proteins // *J. Amer. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134. P. 1071–1077.
13. Wang W., Jiang Y., Wen S., Liu L., Zhang L. Preparation and characterization of polystyrene/Ag core-shell microspheres – a bio-inspired poly(dopamine) approach // *J. Colloid Interface Sci.* 2012. Vol. 368. P. 241–249.
14. Deng Z., Chen M., Wu L. Novel method to fabricate SiO_2/Ag composite spheres and their catalytic, surface-enhanced Raman scattering properties // *J. Phys. Chem. C.* 2007. Vol. 111. P. 11692–11698.
15. Cheang T., Wang S., Hu Z., Xing Z. H., Chang G., Yao C., Liu Y., Zhang H., Xu A. W. Calcium carbonate/ CaIP_6 nanocomposite particles as gene delivery vehicles for human vascular smooth muscle cells // *J. Mater. Chem.* 2010. Vol. 20. P. 8050–8055.
16. Peng C., Zhao Q., Gao C. Sustained delivery of doxorubicin by porous CaCO_3 and chitosan/alginate multilayers-coated CaCO_3 microparticles // *Colloids Surf. A.* 2010. Vol. 353. P. 132–139.
17. Nicoletti O., Peña F. de la, Leary R. K., Holland D. J., Ducati C., Midgley P. A. Three-dimensional imaging of localized surface plasmon resonances of metal nanoparticles // *Nature.* 2013. Vol. 502. P. 80–84.
18. German S. V., Inozemtseva O. A., Markin A. V., Metvali Kh., Khomutov G. B., Gorin D. A. Synthesis of magnetite hydrosols in inert atmosphere // *Colloid. J.* 2013. Vol. 75. P. 483–486.
19. Volodkin D. V., Petrov A. I., Prevot M., Sukhorukov G. B. Matrix polyelectrolyte microcapsules: new system for macromolecule encapsulation // *Langmuir.* 2004. Vol. 20. P. 3398–3406.