

DOI: 10.7868/S3034574X26030023

Обзор

УДК 57.083

## НАНОГИБРИДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ЗОЛОТА В СЕНСОРНЫХ СИСТЕМАХ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА

О.И. Гулий<sup>1,\*</sup>, Е.Г. Жничкова<sup>2</sup>, Л.А. Дыкман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов — обособленное структурное подразделение  
Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук», Саратов,  
Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений, Москва, Российская Федерация

\*E-mail: gulyi\_olga@mail.ru

**Аннотация.** Злокачественные новообразования занимают одно из лидирующих мест среди основных причин смерти населения в мире. Постоянное увеличение онкологических патологий требует от научного сообщества инновационных решений, способствующих развитию методов ранней диагностики заболевания. Индикация онкологических заболеваний, основанная на определении косвенных маркеров, представляет собой многообещающую стратегию для нового поколения диагностики. Перспективным является создание иммуносенсоров для определения онкологических биомаркеров с привлечением наногибридных технологий на основе наночастиц золота. В работе представлены основные принципы иммуносенсорных систем с использованием наногибридных материалов, а также потенциал их применения для обнаружения онкологических маркеров и терапии рака.

**Ключевые слова:** биомаркеры, онкологические заболевания, наногибридные материалы, сенсорные системы, наночастицы золота

**Финансирование.** Исследование проведено без дополнительного финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы данной работы заявляют, что у них отсутствует конфликт интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи.

**Ссылка для цитирования:** Гулий О.И., Жничкова Е.Г., Дыкман Л.А. Наногибридные материалы на основе золота в сенсорных системах для обнаружения онкологических биомаркеров и лечения рака. *Прикладная биохимия и микробиология / Applied biochemistry and microbiology*. 2026. Т. 62. № 3. С. 342–363. <https://doi.org/10.7868/S3034574X26030023>

© О. И. Гулий, Е. Г. Жничкова, Л. А. Дыкман, 2026

Сокращения: НЧЗ — наночастицы золота; NCI — National Cancer Institute (Национальный институт рака); GEO — GeneExpressionOmnibus (сводный анализ экспрессии генов); TCGA — The Cancer Genome Atlas (атлас генома рака); AAAS — American Association for the Advancement of Science (Американская ассоциация содействия развитию науки); EFIRM — electric field-induced release and measurement (высвобождение и измерение, вызванное электрическим полем); CGH — comparative genome hybridization (сравнительная гибридизация генома); SNP — single nucleotide polymorphism analysis (анализ однонуклеотидного полиморфизма); HTS — high-throughput screening (высокопроизводительный скрининг); NGS — next-generation sequencing (секвенирование следующего поколения); VJP — Vence-Jones protein (белок Бенс-Джонса); CTC — circulating tumor cells (циркулирующие опухолевые клетки); ctDNA — free circulating tumor DNA (бесклеточная циркулирующая опухолевая ДНК); bFGF — basic fibroblast growth factor (основной фактор роста фибробластов); IGF-R — Insulin-like growth factor (инсулиноподобный фактор роста); БТШ — белок теплового шока; НГ — наногибриды; SPR — surface plasmon resonance (поверхностный плазмонный резонанс); ИС — иммуносенсор; СЕА — Carcinoembryonic antigen (карциноэмбриональный антиген); HER2 — human epidermal growth factor receptor (рецептор человеческого эпидермального фактора роста); ТМЕ — tumor microenvironment (опухолевая микросреда).

## **GOLD-BASED NANOHYBRID MATERIALS IN SENSOR SYSTEMS FOR CANCER BIOMARKER DETECTION AND FOR TUMOR TREATMENT**

**O.I. Guliy<sup>1,\*</sup>, E.G. Zhnichkova<sup>2</sup>, L.A. Dykman<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Scientific Institution All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation*

\*E-mail: [guliy\\_olga@mail.ru](mailto:guliy_olga@mail.ru)

*Abstract.* Malignant neoplasms are a leading cause of death in the world. The constant increase in oncological pathologies requires innovative solutions from the scientific community to promote the development of early diagnostic methods. Detection of oncological diseases that is based on the determination of indirect markers is a promising strategy for next-generation diagnostics. It is promising to construct immunosensors for the determination of cancer biomarkers by using nanohybrid technologies based on gold nanoparticles. This article presents the basic principles of immunosensor systems using nanohybrid materials, and it discusses the potential for their use in the detection of cancer markers and in cancer therapy.

*Keywords:* biomarkers, oncological diseases, nanohybrid materials, sensor systems, gold nanoparticles

*Funding.* The study was conducted without additional funding.

*Conflict of interests.* The authors of this work declare that they have no conflict of interest.

*Authors contribution.* All authors made significant contributions to the development of the concept, the research, and the preparation of the article.

*For Citation:* Guliy O.I., Zhnichkova E.G., Dykman L.A. Gold-based nanohybrid materials in sensor systems for cancer biomarker detection and for tumor treatment. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya / Applied biochemistry and microbiology*. 2026;62(3): 342–363. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S3034574X26030023>

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания до сих пор представляют серьезный вызов для здравоохранения всех стран мира и остаются одной из главных причин смертности среди людей в возрасте моложе 85 лет [105]. Рак — это мультигенное заболевание, которое возникает в результате мутационных и эпигенетических изменений в сочетании с активацией сложных сигнальных сетей [18, 67]. Постоянное увеличение числа онкологических заболеваний требует от научного сообщества инновационных решений, способствующих развитию методов ранней диагностики рака, в том числе на основе биомаркеров.

Своевременное выявление биомаркеров рака является одной из основных возможностей для ранней диагностики, мониторинга развития и эффективности лечения онкологического заболевания, а также прогнозирования возможного рецидива. Выявление онкологических биомаркеров не только помогает обнаружить заболевание на ранней стадии развития, но и является прекрасным инструментом при выборе индивидуальной терапии, тем самым повышая клиническую эффективность процесса лечения [13].

Применение биосенсорных систем в диагностике позволяет многократно проводить исследования без использования дорогостоящего лабораторного оборудования. Для повышения чувствительности и воспроизводимости анализа в биосенсорные системы активно внедряются наногибридные материалы [54, 69]. Наногибридные материалы представляют собой новый класс материалов, которые характеризуются многофункциональностью. Особое внимание при разработке биосенсоров уделяется комбинации наногибридных материалов и металлических наночастиц, в том числе наночастиц золота (НЧЗ), что определяется простотой их синтеза и функционализации [21, 53, 91]. НЧЗ и нанокompозиты на их основе это универсальная платформа для эффективной иммобилизации биорецепторов и интенсивный усилитель сигнала. Таким образом, НЧЗ — это эффективный инструмент для увеличения чувствительности и улучшения эксплуатационных характеристик биосенсора, что позволяет реализовать и измерить высокую степень специфичности, заложенную в биорецепторе. Наногибридные материалы на основе НЧЗ используются для оптического и ультразвукового имиджинга, рентгеновской компьютерной, магниторезонансной и фотоакустической томографии, фототермической и фотодинамической терапии опухолей, адресной доставки лекарств [22]. Однако возможности комбинирования наногибридных материалов с НЧЗ в биосенсорных системах для

диагностики онкологических маркеров не нашли должного отражения в литературе.

Цель настоящего исследования заключается в систематизации и анализе научных достижений в области разработки наногибридных биосенсорных систем на основе НЧЗ для определения онкологических биомаркеров и лечения рака.

## ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ

Биомаркер — клеточный, метаболический, биохимический или молекулярный параметр, молекула или характеристика, которые позволяют измерить количественно и дифференцировать нормальное, патологическое физиологическое или метаболическое состояние пациента. Всемирная организация здравоохранения отмечает, что «биомаркер — это любое вещество, структура или процесс, которые могут быть измерены в организме или его продуктах и влияют или предсказывают частоту исхода или заболевания» (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/39037>) [1, 56].

Национальный институт рака (NCI) вводит определение «биомаркер, как биологическую молекулу, обнаруженную в крови и других жидкостях организма или тканях, которая является признаком нормального или ненормального процесса, состояния или заболевания», в частности, такого как рак [39]. Потенциальные биомаркеры рака представлены на рис. 1 [15]. Согласно данным NCI, биомаркеры могут применяться также и для того, чтобы увидеть, как организм реагирует на лечение (<http://www.cancer.gov/dictionary>).



Рис. 1. Потенциальные биомаркеры рака [15]  
Fig. 1. Potential cancer biomarkers [15]

Первое упоминание о биомаркере опухоли начинается с этапа открытия белка Бенс-Джонса (Bence-Jones protein, BJP) в 1846 г. [103], после кото-

рого активно развиваются исследования по поиску новых биомаркеров рака [134]. Биомаркеры опухолей существуют в опухолевых тканях или жидкостях организма, таких как кровь, моча, кал, слюна, и вырабатываются опухолью или организмом в ответ на развитие рака [101]. Мониторинг ВЖР в моче стал одним из параметров, связанных с диагностикой и прогнозом множественной миеломы [36]. В 1963 г. был открыт эмбриональный белок, синтезируемый клетками рака печени —  $\alpha$ -фетопротеин. На его основе разработаны методы иммунодиагностики рака печени, тератобластомы яичника и др. [113]. К настоящему моменту открыты разнообразные онкологические маркеры, с помощью которых можно отследить изменения, происходящие в опухолях, и проводить скрининг, диагностику, оценку риска развития метастазов.

Достижения в геномике рака, обусловленные такими проектами, как «Геном человека» [77], позволили исследователям идентифицировать биомаркеры, которые улучшают диагностику, прогноз и лечение рака. Большие наборы данных из GeneExpressionOmnibus (GEO) [8] и TheCancerGenomeAtlas (TCGA) оказались бесценными для молекулярной онкологии [10, 70]. Появление «омических» технологий позволило биомаркерам стать надежными и точными предикторами результатов лечения рака [19]. Применение технологий омики значительно ускорило идентификацию широкого спектра биомаркеров на основе ДНК, РНК, микроРНК и длинных некодирующих РНК, а также белков и метаболитических компонентов [13]. Состояние генетических и эпигенетических маркеров в диагностике рака и прогнозировании риска развития рака представлены в работе [115].

Так, например, для выявления ктДНК в слюне больных раком и признаков рака легких Американской ассоциацией содействия развитию науки (AAAS) разработан прибор EFIRM (electric field-induced release and measurement) [42]. Помимо ктДНК в слюне больных раком полости рта повышается уровень белковых опухолевых маркеров, в частности, белков Cyfra 21-1, TPS и CA125, поэтому можно искать аномальные РНК (в частности, длинные некодирующие РНК) в образцах слюны, чтобы проверить наличие рака полости рта [73].

Несколько фундаментальных вопросов, таких как гетерогенность опухоли, высокодинамичная природа внутренних и внешних детерминант радио- и химиорезистентности, а также пластичность и разнообразие раковых стволовых клеток (CSC) делают разработку детекции биомаркеров сложной задачей. Доклинические стратегии обнаружения раковых биомаркеров включают геномное, протеомное, метаболомное и микроРНК профилирование, сравнительную гибридизацию генома (CGH), анализ однонуклеотидного полиморфизма (SNP), высокопроизводительный скрининг (HTS) и секве-

нирование следующего поколения (NGS). Также обсуждаются другие многообещающие подходы, такие как оценка циркулирующих опухолевых клеток (CTC), анализ маркеров, специфичных для CSC, и бесклеточной циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) [18, 67]. Такие подходы используют, в частности, для диагностики множественной миеломы [131] и прогнозирования течения гепатоцеллюлярной карциномы [87].

Выявление рака на ранних стадиях в популяционных исследованиях дает возможность раннего вмешательства, и во всем этом процессе генетические и эпигенетические биомаркеры играют важную роль. Биомаркеры, используемые сегодня в медицине, делятся на несколько категорий, но наиболее часто применяются молекулярные (биохимические) и заместительные. Молекулярные биомаркеры — это часто гены или белки, такие как HER-2/неу, выявляемые при раке груди [20, 59]. Показано, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов является неспецифическим фактором, но определяющим для многих видов рака. Это соотношение фокусируется на активности двух компонентов иммунной системы, участвующих в воспалительной реакции, которая, как показано, более выражена при наличии злокачественных опухолей [88]. При наличии опухолей диагностируется основной фактор роста фибробластов (bFGF) — белок, который участвует в пролиферации клеток и который может помочь злокачественным клеткам размножаться быстрее [64]. Исследования показали, что антитела против bFGF могут использоваться для лечения опухолей различного происхождения [64]. Инсулиноподобный фактор роста (IGF-R) участвует в пролиферации и росте клеток и, вероятно, в ингибировании апоптоза, запрограммированной гибели клеток [25]. Уровень IGF-R может повышаться при наличии рака молочной железы, простаты, легких и прямой кишки [125].

В качестве заместительных маркеров используют циркулирующие опухолевые клетки (CTC) [6, 66] и циркулирующие микроРНК [68, 93]. Оба эти маркера связаны с количеством опухолевых клеток, присутствующих в крови, и, как таковые, как ожидается, обеспечат суррогат для прогрессирования опухоли и метастазирования. Однако существенными препятствиями для их принятия являются трудности обогащения, идентификации и измерения уровней CTC и микроРНК в крови. Для их внедрения в клиническую помощь, вероятно, необходимы новые технологии и исследования.

Особое внимание для ранней диагностики рака заслуживает анализ содержания белков теплового шока (БТШ), выполняющих функцию молекулярных шаперонов. Аномальные уровни экспрессии и/или субклеточная локализация БТШ были обнаружены при различных видах рака, поэтому

определение шаперонов носит диагностический характер. Функции БТШ связаны с возникновением, прогрессированием и метастазированием рака, а также с формированием резистентности к противоопухолевой терапии [29, 107]. Все больше данных указывает на то, что БТШ сверхэкспрессированы во многих типах злокачественных опухолей, а повышенное содержание БТШ усиливается гиперактивацией фактора теплового шока, что само по себе способствует инвазии опухоли и метастазированию [31, 126].

В настоящее время обнаружено множество биомаркеров рака, но лишь немногие из них применяются для скрининга заболевания. Более широкое их использование сдерживается техническими и конструктивными недостатками, выявленными на этапах открытия и проверки, а также спецификой биологии рака. Онкогеномика показала широкую генетическую гетерогенность опухолей с одинаковой гистологией в одной и той же ткани (или органе) у разных пациентов, в то же время опухоли из разных тканей имеют общие генетические мутации. Более того, существует широкая внутриопухолевая генетическая гетерогенность среди клеток в пределах любого отдельного новообразования, что ограничивает перспективы поиска единого биомаркера с высокой специфичностью для раннего выявления рака. Поэтому современные исследования нацелены на разработку панелей биомаркеров с оценкой данных машинными алгоритмами, что, вероятно, приведет к созданию тестов с существенной клинической ценностью [4, 45].

### НАНОГИБРИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА ДЛЯ ОНКОДИАГНОСТИКИ

Развитие нанобиотехнологий способствует улучшению диагностики онкологических заболеваний и контролю эффективности их лечения. Среди различных нанофармацевтических препаратов на основе металлов особое внимание привлекают НЧЗ из-за их уникальных оптических, электрических и каталитических свойств. Кроме того, НЧЗ обеспечивают больше участков для связывания и благоприятную микросреду для иммобилизации биомолекул с сохранением их биологической активности, что продлевает срок службы биосенсора [84]. Описаны несколько разновидностей форм наноматериалов на основе золота: золотые наносферы, наностержни, нанопирамиды, наноболочки, нанозвезды, нанокубы, наноклетки и др. Чаще всего при создании биосенсоров используют золотые наносферы и наностержни. НЧЗ являются одними из самых популярных наноматериалов для сенсорных приложений, которые характеризуются хорошей биосовместимостью, большой площадью поверхности, простотой синтеза и возможностью проведения модификации, высокой химической

и термической стабильностью [122]. Оптические свойства этих материалов зависят от их размера и формы, которые можно контролировать/настраивать в процессе синтеза и использовать в биосенсорике [83]. Учитывая превосходные свойства НЧЗ и их контролируемые взаимодействия с различными биомолекулами, они могут использоваться в качестве биосенсорных платформ в различных диагностических процессах [99]. Одним из самых востребованных применений НЧЗ стало в последние годы их использование в тераностике рака [78]. Многочисленные данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что методы диагностики и лечения на основе НЧЗ приближаются к практическому медицинскому применению.

**Сенсорные системы на основе наногибридных материалов и наночастиц золота для диагностики рака.** Биосенсорные методы активно развиваются в последнее время и являются важной составляющей для диагностики онкологических заболеваний. Основные категории биосенсорных систем представлены в работах [32–35, 50, 55, 89]. Конъюгация металлов/оксидов металлов с углеродистыми наноматериалами и покрытие или легирование одного металла другим направлены на улучшение характеристик материала и/или включение многофункциональности в наноустройства и процессы [95]. Наногибридные (НГ) материалы объединяют нетипичные комбинации металлов, металлоидов и углеродных наноструктур с уникальными мягкими и твердыми внешними покрытиями, что расширило сферы потенциального применения НГ [60–60]. НЧЗ используются как в традиционных биосенсорных системах (колориметрических, электрохимических, флуоресцентных), так и в специфических для наночастиц биосенсорах на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и гигантского комбинационного рассеяния (SERS) [11, 90], которые применяются, в том числе, для детекции рака.

Иммуносенсоры (ИС) основаны на принципе иммуноанализа, который представляет собой биохимический тест, в котором используется специфическое связывание антитела с целевым антигеном для генерации измеримого сигнала. Иммуносенсоры условно можно разделить на четыре основных типа: измерители электрохимических процессов (потенциометрия, амперометрия); измерители массы (пьезоэффект); измерители тепла (колориметрия); измерители оптических свойств. В 90-х гг. прошлого века рядом исследователей были разработаны принципы иммунохимических тест-систем для бесприборной диагностики. Благодаря высокой специфичности и чувствительности иммуноанализа эти тесты нашли широкое применение в определении наркотических соединений, токсинов, антибиотиков, пестицидов, гормонов, онкомаркеров и других клинических маркеров, а также скрининге вирусных и бактериальных ин-

фекционных заболеваний. Наиболее интенсивно разрабатываемым и широко внедряемым в практику форматом экспрессных иммунотестов, в том числе для диагностики инфекционных заболеваний, является иммунохроматография [32].

Одними из часто применяемых иммуносенсоров являются электрохимический и оптический. Хотя иммуносенсоры очень селективны, скорость анализа зависит от времени инкубации, необходимого для образования комплекса антиген/антитело, полная регенерация датчика также может занять довольно много времени [24].

Специфичность биосенсорной детекции — это ключевая характеристика, определяющая способность биосенсора точно и избирательно определять целевой аналит в присутствии других потенциально мешающих веществ. Специфичность сенсора обеспечивается, прежде всего, специфичностью и стабильностью биологического элемента распознавания (антителами, аптамерами и др.). Физико-химический преобразователь тоже может вносить свой вклад или, наоборот, ограничивать специфичность. На специфичность влияют кросс-реактивность, неспецифическая адсорбция, матричные эффекты и др. факторы. Специфичность это не абсолютное, а относительное понятие, которое всегда указывается по отношению к потенциальным интерферентам в конкретной среде анализа. Разработка биосенсора — это всегда компро-

мисс между специфичностью, чувствительностью, стабильностью и скоростью анализа. Современные исследования направлены на создание рецепторов и методов иммобилизации, которые максимально приближают биосенсоры по специфичности к природным системам распознавания.

Иммуносенсоры используются для оценки качества иммунобиологических лекарственных препаратов, то есть для качественного и количественного определения веществ в анализируемой пробе после реакции связывания антигена со специфичными антителами и последующей детекции. Детекция может быть как прямой, когда исследуемое вещество само обладает ферментативной активностью, либо помечено ферментативной меткой, так и косвенной, когда исследуемое вещество, связавшееся с иммобилизованными на твердой фазе антителами, инкубируется с антителами, мечеными ферментативной меткой [2, 28].

Электрохимические иммуносенсоры обладают множеством преимуществ, основные из которых включают высокую чувствительность, простоту применения, низкую стоимость производства, автоматизированный контроль и потенциальную миниатюризацию [40, 121, 128, 132]. Основные достижения в развитии электрохимических иммуносенсоров представлены в работах [5, 28, 32, 112]. Схематическое изображение электрохимического сенсора представлено на рис. 2 [121].

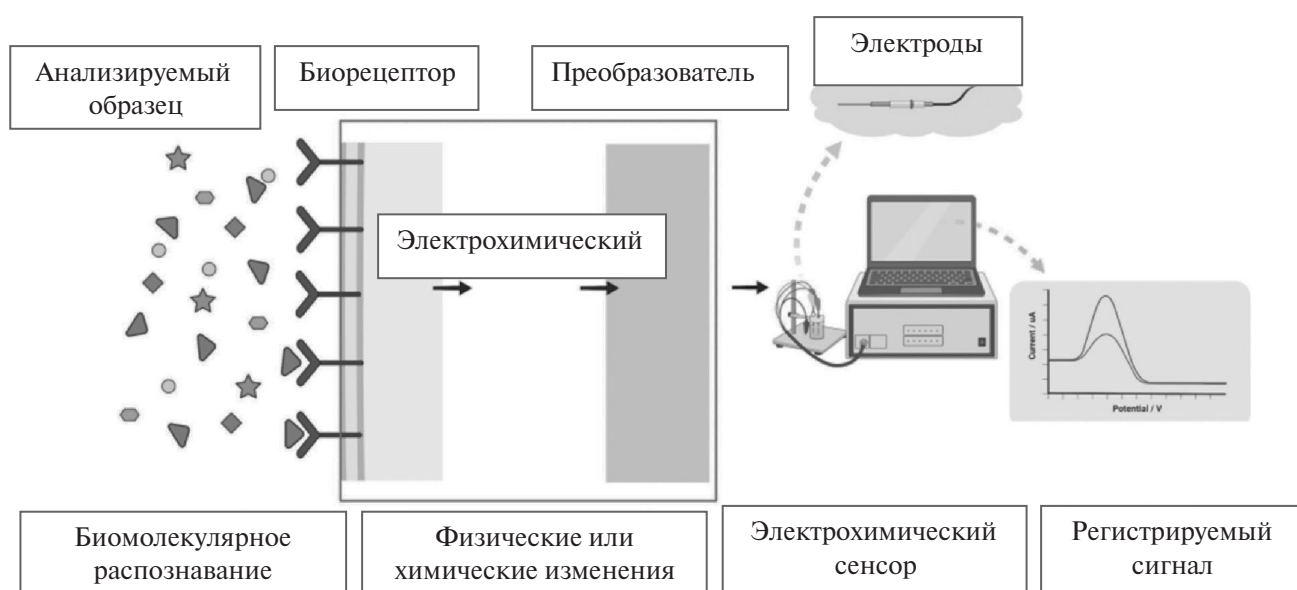


Рис. 2. Устройство и принцип работы электрохимического сенсора [121]

Fig. 2. The structure and operating principle of an electrochemical sensor [121]

Благодаря специфическому распознаванию антиген-антитело электрохимические иммуносенсоры могут использоваться для обнаружения следов аналитических биомишеней в реальном времени, которые состоят из малых молекул, на-

пример, таких как природные токсины и гаптены, а также макромолекул, клеток, бактерий и вирусов. В последнее время достижения в разработке электрохимических иммуносенсоров можно классифицировать по следующим направлениям:

I — использование электрохимических методов обнаружения (вольтамперометрических, амперометрических, импедансных спектроскопических, потенциометрических, пьезоэлектрических, кондуктометрических и вольтамперометрических переменного тока) для достижения высокой чувствительности в отношении изменения электрохимической передачи сигнала;

II — разработка конфигураций сенсоров (микрофлюидных и бумажных платформ, микроэлектродов и электродных матриц) для одновременного мультиплексного высокопроизводительного анализа;

III — проектирование наноструктурированных материалов, служащих в качестве сенсорных интерфейсов для улучшения чувствительности и селективности сенсора.

Оптические иммуносенсоры включают датчики, основанные на принципах преобразования затухающих волн, включая поверхностный плазмонный резонанс (SPR), волоконно-оптические, интерферометрические, решеточно-соединительные и кольцевые резонаторные датчики, а также рефлектометрические, фотолуминесцентные и сенсоры, основанные на поверхностно-усиленных принципах.

Разработка оптических ИС представляет собой область исследований, интерес к которой постоянно растет из-за уникальных особенностей подобных иммуносенсоров, связанных с высокоаффинными и специфичными антителами, которые используются в качестве элементов биораспознавания [44, 50]. Перспективы применения таких оптических иммуносенсоров для определения биомолекул, в том числе на основе оптоволоконной технологии [86, 106] и спектроскопической эллипсометрии [86], представлены в обзорах [28, 40, 50]. Использование НЧЗ в оптическом биосенсинге биомаркеров рака подробно рассмотрено в [108]. Одним из основных направлений исследований в производстве биосенсоров является получение конструкции, которая позволит обеспечить низкий предел обнаружения веществ. Использование наноматериалов в качестве метки, катализатора и биосенсорного преобразователя является самым популярным подходом для получения сверхчувствительных устройств [5]. Наноматериалы стали революционными инструментами для обнаружения онкомаркеров, значительно улучшив диагностику рака и иммунотерапию. Внедрение нанотехнологий в эту область знаменует собой важный поворотный момент, позволяющий добиться необходимого прогресса в развитии исследований биомаркеров рака [9, 127].

Сенсорные системы на основе наногибридных материалов являются новым направлением исследований, обусловленным успешным развитием

нанобиотехнологий, которые будут рассмотрены далее.

**Наногибридные материалы для биосенсоров.** Нанотехнология с конца 1980-х гг. постепенно стала независимой и всеобъемлющей областью исследований, включая микроскопию, микроэлектронику, биоаналитическую технологию, наномеханику и электронику [47]. Материалы, структурные единицы которых находятся в нанометровом диапазоне (1–100 нм), по крайней мере, в одном измерении или собраны в этом диапазоне, называются наноматериалами или наноструктурированными материалами [120]. Наноматериалы признаны перспективными материалами 21 века, которые активно применяются в качестве катализаторов, биомедицинских, люминесцентных, изоляционных и строительных материалов [46, 71, 114, 132]. Разработка материалов в наномасштабе перешла от синтеза отдельных частиц к многокомпонентным сборкам или иерархическим структурам, где два или более предварительно синтезированных наноматериала конъюгируют для создания многофункциональности [79], такие конъюгаты называются нанокомпозитами [7]. В последнее время наблюдается активное внедрение наногибридных материалов в биосенсорику для создания различных диагностических систем. Использование гибридных наносистем в сенсорных платформах перспективно за счет их донорно-акцепторного механизма взаимодействия [80].

Важно отметить, что замена биорецептора, наночастиц и метода регистрации — это не просто техническая модернизация, а смена парадигмы применения. Отклонения в чувствительности здесь не просто «наблюдаются», а являются ключевым объектом исследований, так как зависят от колоссального количества новых переменных. Отметим, что золото не всегда лучший выбор. Для одних задач (компьютерная томография, некоторые виды фототермальной терапии) оно оптимально, для других (магниторезонансная терапия, адресная доставка) проигрывает специализированным материалам. Вместе с тем правильно подобранный гибридный материал может дать качественный скачок в реальной эффективности диагностики или терапии (тераностики). Самые «продвинутые» наногибриды совмещают в себе несколько функций (например, контраст для магниторезонансной терапии + флуоресцентную метку + нагрузку лекарством). В них «чувствительность» становится интегральным показателем, и отклонения оцениваются по каждому компоненту отдельно, что делает задачу еще сложнее, но и перспективнее.

Появление нанотехнологий, включающих металлические наноматериалы, особенно НЧЗ с функционализированными поверхностями, позволило применять их в различных областях биомедицины, биовизуализации, иммуносенсорике, системах целевой доставки лекарств, иммунотерапии. Хорошая биосовместимость, низкая токсичность,

практическая настраиваемость, стабильность делают наноконпозиты на основе НЧЗ перспективными препаратами для диагностических и терапевтических целей [17, 98].

На рис. 3 показано схематическое изображение сравнения свойств органических и неорганических материалов для включения в разные типы гибридных материалов [81].



**Рис. 3.** Схематическое изображение сравнений свойств органических и неорганических материалов  
**Fig. 3.** Schematic representation of comparison of properties of organic and inorganic materials

При использовании в биомедицине гибридные наноструктуры могут обеспечить многомодальность визуализации или возможность визуализации/терапии в едином устройстве. Поскольку Au обладает превосходной способностью к ослаблению рентгеновского излучения и высокой эффективностью фототермической трансдукции, соединение НЧЗ с оксидами металлов или халькогенидами металлов может обеспечить дополнительную модальность визуализации для точной диагностики рака, а также может улучшить эффект при лечении рака. Следовательно, объединенные характеристики наноструктур на основе Au будут чрезвычайно ценны для их потенциального применения в прецизионной наномедицине.

Создание гибридных наноконпозитов на основе плазмонных НЧЗ может эффективно включать поглощение света, магнитный отклик и тепловой эффект в одной наноструктуре. Особенности фор-

мирования НГ, включая проектирование и подготовку гибридных наноструктур, взаимодействие между благородным металлом Au и соседними компонентами, а также их биомедицинские характеристики как тераностических агентов изложены в работе [17].

НЧЗ активно применяются при разработке иммуносенсоров, поскольку способны обеспечивать быстрый и прямой перенос электронов между окислительно-восстановительным участком биомолекулы и поверхностью электрода, что облегчает разработку электрохимического зондирования без медиатора [123].

Таким образом, развитие нанобиотехнологий предоставило беспрецедентную возможность улучшить диагностику заболеваний и эффективность лечения. Своевременная детекция биомаркеров играет одну из основных ролей для выявления заболевания, мониторинга его прогрессирования

и эффективности лечения. Особые достижения в развитии иммуносенсорных методов для индикации биомаркеров принадлежат наногибридным технологиям.

Среди металлических наночастиц НЧЗ чаще других используются в биосенсорике, благодаря высокой биосовместимости и стабильности, поэтому далее будут подробно рассмотрены возможности применения НГ на основе НЧЗ в иммуносенсорике.

### НАНОГИБРИДНЫЕ ИММУНОСЕНСОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ РАКА

Диагностика в онкологии может быть связана не только с традиционными методами (эндоскопические, рентгенологические, гистологические, цитологические исследования), но и с поиском косвенных маркеров, свидетельствующих о наличии опухолевого процесса. Описаны методологии диагностики рака с помощью детекции онкомаркеров, в том числе с использованием биосенсоров

[29, 31, 45, 51, 75, 85]. Биосенсоры на основе наногибридных материалов используют синергетические свойства гибридных систем, которые соединяют биомолекулы с наноматериалами для разработки высокочувствительных биосенсорных платформ для специфического обнаружения целевых аналитов. Ниже будут рассмотрены некоторые наиболее значимые, на наш взгляд, примеры применения наногибридных иммуносенсоров на основе НЧЗ для определения биомаркеров рака.

Синергетические материалы, состоящие как из проводящих полимеров (например, полианилина, полипиролла и их производных), так и из металлических наночастиц, являются наиболее эффективными материалами для использования в электрохимических ИС с улучшенной чувствительностью и специфичностью, в частности, для детекции опухолевых антигенов [104]. Основные данные о применении наногибридных материалов для диагностики онкологических маркеров суммированы в табл. 1.

**Таблица 1.** Сведения о применении наногибридных материалов для определения маркеров онкологических заболеваний

**Table 1.** Information on the use of nanohybrid materials for cancer markers determination

Сенсор	Наногибрид	Маркер	Предел детекции	Литература
Электрохимический ИС	Однослойные нанотрубки, НЧЗ	Интерлейкина-6 (IL-6)	10 пг/мл	[72]
Электрохимический ИС	НЧЗ и углеродные нанотрубки	IL-6	0,3 пг/мл	[117]
Электрохимический ИС с использованием циклической вольтамперометрии и импедансной спектроскопии	НЧЗ, многослойные углеродные нанотрубки	Простатический специфический антиген	7 пг/мл	[111]
SERS ИС	Золотые нанозвезды/Raman reporter/SiO <sub>2</sub>	Белковые биомаркеры рака	7 фг/мл	[62]
Электрохимический ИС	НЧЗ, восстановленный GO	Опухолевый антиген СА 125	0,000042 U/мл	[97]
Электрохимическая импедансная спектроскопия	НЧЗ, фуллерен	Опухолевый антиген СА 125	0,016 U/мл	[48]
Электрохимический ИС с помощью дифференциальной импульсной вольтамперометрии	GO, ионная жидкости, НЧЗ	Биомаркер рака молочной железы	1,9 фг/мл	[92]
Электрохимический аптасенсор	rGO-AuNPs@MXene	α-фетопротеин	13,91 фг/мл	[12]
Электрохимический ИС	НЧЗ/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Карциноэмбриональный антиген (CEA)	0,001 нг/мл	[61, 109,]
Амперометрический ИС	хитозан-ферроценовая и нано-TiO <sub>2</sub> пленка, НЧЗ, графен	CEA	3,4 пг/мл	[37]
Электрохимический ИС	НЧЗ, графен	CEA	0,01 нг/мл	[27]
Электрохимический ИС	НЧЗ, GO	CEA	75 фг/мл	[74]

Таблица 1. Продолжение

Table 1. (Contd.)

Сенсор	Наногибрид	Маркер	Предел детекции	Литература
SERS	Золотые нанозвезды/Raman reporter/	Маркеры рака молочной железы: CA 15-3, CA 27-29 и CEA	0,99 У/мл, 0,13 У/мл, 0,05 нг/мл, соответственно	[63]
Флуоресцентный иммуноферментный сенсор	CQDs/НЧЗ	Углеводный антиген 19-9 (CA 19-9)	0,007 У/мл	[3]
Электрохимический иммуноферментный анализ	НЧЗ, глеродные нанотрубки	$\alpha$ -фетопротеин	0,8 фг/мл	[110]
Электрохимический ИС	Поли(акрилонитрил-g-глицидилметакрилат), НЧЗ	Простатический специфический антиген и $\alpha$ -фетопротеин	0,1 пг/мл и 0,3 пг/мл соответственно	[118]
Электрохимический ИС	Наноалмазы, НЧЗ	HER2	0,29 пг/мл	[76]
Электрохимический ИС	Au/Pt/Ag, нанозим Au/Ru	HER2	0,15 пг/мл	[23]
Электрохемилюминесцентный/электрохимический ИС	НЧЗ/GO, Au/Ag/Pd, легированный Ru	Онкопротеин c-Мус	4,9 пг/л	[52]
Электрохимический ДНК-биосенсор	НЧЗ, GO	Биомаркеры рака молочной железы CD24 и ERBB2	219 нА/нМ и 378 нА/нМ для CD24 и ERBB2, соответственно	[94]
Наноплатформа Janus	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> , НЧЗ	Визуализация опухоли	-	[96]
SPR	Au пленка, золотые наностержни	TNF- $\alpha$		[57]
Электрохимический ИС	НЧЗ, SiO <sub>2</sub>	IgG	0,035 нг/мл	[119]
Электрохимический ИС	Thi@Gr-COOH, НЧЗ, SiO <sub>2</sub>	Матричный белок 22 (NMP22)	2,96 $\times 10^{-8}$ нг/мл	[41]
Электрохимический ИС	GO, НЧЗ	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)		[38]
Электрохимическая ИС	Поли(3,4-этилендиокситиофен), НЧЗ	Человеческий эндостатин	0,04 нг/мл	[102]
Фотоэлектрохимический сенсор	BiOCl@Au, CdS	Индукцированный антагонист витамина К II	0,078 пг/мл	[129]
SERS ИС	Au-Ag наночастицы	Общий простат-специфический антиген	100 фг/мл	[133]
Электрохимический ИС	Co/Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /C, НЧЗ	VacA	0,1–50 нг/мл	[100]

Электрохимический иммуносенсор на основе однослойных нанотрубок и защищенных глутатионом НЧЗ размером 5 нм был разработан для измерения человеческого онкологического биомаркера интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови. Иммуносенсор показал предел обнаружения 10 пг/мл IL-6 (500 мкмоль/мл) в 10 мкл телячьей сыворотки

[72]. Еще один вариант электрохимического иммуносенсора для детекции IL-6 был предложен в работе [117].

Сообщается об электрохимическом иммуносенсоре для определения простатического специфического антигена, принцип действия которого основан на использовании НЧЗ, нанесенных на

шитые крахмальные функционализированные многослойные углеродные нанотрубки. Исследования с помощью циклической вольтамперометрии и импедансной спектроскопии показали, что предел обнаружения для антигена составил 7 пг/мл [111].

Чувствительный SERS иммуносенсор был разработан для обнаружения белковых биомаркеров рака. Молекулы антител связывали с наноконструктом золотые нанозвезды/Raman reporter/SiO<sub>2</sub>. Этот биосенсор успешно использовали для обнаружения фактора роста эндотелия сосудов в плазме крови человека из клинических образцов пациентов с раком молочной железы [62].

Разработан иммуносенсор для электрохимического обнаружения опухолевого антигена CA 125 в образцах сыворотки крови при эндометриозе. Сенсор был изготовлен путем одноэтапного электрохимического осаждения высокопроводящих НЧЗ и восстановленного оксида графена (GO). Метод квадратно-волновой вольтамперометрии использовали для измерения взаимодействия антител и антигена. Изготовленный сенсор демонстрировал нижний предел обнаружения 0,000042 У/мл [97]. В исследовании [48] НЧЗ были объединены с фуллереном, что привело к образованию наноконструктивных структур. На этой основе был создан иммуносенсор для детекции опухолевого антигена CA 125. Определение антигена проводили с использованием метода электрохимической импедансной спектроскопии с пределом обнаружения 0,016 У/мл.

Предложен высокочувствительный электрохимический иммуносенсор для обнаружения биомаркеров рака молочной железы. Гибридный наноконструкт состоял из оксида графена, ионной жидкости и НЧЗ (GO/IL/AuNP), иммобилизованных на стеклоуглеродном электроде. Количественное обнаружение антигенов было достигнуто с помощью дифференциальной импульсной вольтамперометрии. Иммуносенсор обладал высокой чувствительностью и специфичностью и может успешно применяться для обнаружения биомаркеров рака в клинических образцах [92].

Разработан безметочный электрохимический аптасенсор на основе композита — восстановленный оксид графена, НЧЗ и MXene (rGO-AuNPs@MXene). Композит на основе rGO-AuNPs@MXene обеспечивал высокую чувствительность, превосходную селективность и благоприятную биосовместимость для обнаружения  $\alpha$ -фетопротеина [12].

Карциноэмбриональный антиген (СЕА) является важным онкомаркером для обнаружения рака молочной железы. Разработана быстрая и воспроизводимая электрохимическая иммуносенсорная технология с использованием магнитных частиц типа AuNP/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, покрытых самоорганизующимся многослойным нанозолотом, конъюгированным с антителами. Предел обнаружения СЕА с помощью

этого сенсора составил 0,001 нг/мл, что примерно в 500 раз чувствительнее, чем у традиционного иммуноферментного анализа [61, 109]. Авторы подчеркивают, что разработанный метод иммуноанализа показал хорошую точность, высокую чувствительность, приемлемую стабильность и воспроизводимость по сравнению с результатами, полученными методом иммуноферментного анализа, и может быть использован для обнаружения реальных образцов.

Разработан амперометрический иммуносенсор для обнаружения СЕА на основе хитозан-ферроценовой и нано-TiO<sub>2</sub> (CS-Fc/TiO<sub>2</sub>) комплексной пленки и НГ золота-графена (AuNP/Gra). Иммуносенсор обладает преимуществами высокой проводимости, чувствительности и длительного срока службы и возможности обнаружения белков в клинических образцах [37]. Высокочувствительный электрохимический иммуносенсор в формате сэндвич-иммуноанализа разработан для количественного определения СЕА с использованием золотых графеновых наноконструктов [27].

Для сверхчувствительного определения СЕА с высокой специфичностью и точностью разработан электрохимический иммуносенсор с использованием различных НГ. Для этого стеклоуглеродный электрод модифицирован тиолированным оксидом графена с целью увеличения активной площади поверхности электрода. Покрытые стрептавидином НЧЗ использовали для увеличения проводимости чувствительной области, а также нагрузочной способности биотинилированных моноклональных антител. Электрохимический сигнал значительно усиливался в присутствии гидрохинона и пероксида водорода и продемонстрировал превосходную производительность с низким пределом обнаружения 75 фг/мл и высокую специфичность для обнаружения СЕА в сыворотке крови человека [74].

Описан SERS-анализ с использованием наноструктурированных биомолекулярных зондов и спектроскопической визуализации для мультиплексного обнаружения распространенных маркеров рака молочной железы: раковых антигенов CA 15-3, CA 27-29 и СЕА с использованием соответствующих моноклональных антител [63].

Наноконструкт CQDs/AuNP использован для определения опухолевого маркера — углеводного антигена 19-9 (CA 19-9). Иммобилизованный фермент пероксидаза хрена, меченный анти-CA 19-9 антителами, был закреплен на поверхности наноконструкта CQDs/AuNP. Антиген CA 19-9 захватывался другим моноклональным антителом, которое нанесено на поверхность лунок микротитратора. Образованный сэндвич-комплекс антитело-антиген-антитело-фермент обладал настраиваемыми флуоресцентными свойствами. Увеличение интенсивности флуоресценции иммуноферментного сенсорного раствора было пропорционально кон-

центрации антигена СА 19-9 в линейном диапазоне с пределом обнаружения 0,007 U/мл [3].

Был предложен новый безферментный сэндвич-электрохимический иммуоферментный анализ с ультравысокой чувствительностью для обнаружения  $\alpha$ -фетопротеина с использованием НЧЗ, обогащенных углеродными нанотрубками (CNT/AuNP), в качестве нанометок. Иммуносенсор демонстрировал широкий линейный диапазон с нижним пределом обнаружения 0,8 фг/мл антигена, что было на 6 порядков ниже по сравнению с коммерчески доступным иммуоферментным анализом [110].

Электрохимический иммуносенсор сэндвичного типа был успешно применен для одновременного и высокочувствительного обнаружения двух опухолевых маркеров простатоспецифического антигена и  $\alpha$ -фетопротеина [118].

Сообщается о высокочувствительном электрохимическом иммуносенсоре на основе наногибридной платформы для обнаружения биомаркера рака молочной железы — рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) [76]. Наноалмазы и НЧЗ, иммобилизованные методами капельного покрытия и электроосаждения, соответственно, использовали для изготовления иммуносенсора для обнаружения HER2 на стеклоуглеродном электроде. При оптимальных условиях с использованием дифференциальной импульсной вольтамперометрии установлен нижний предел обнаружения 0,29 пг/мл. Иммуносенсор показал хорошую чувствительность и высокую специфичность к HER2, а также применимость при анализе HER2 в образцах сыворотки человека, демонстрируя потенциал для использования в ранней диагностике рака молочной железы.

Разработана электрохимическая иммуносенсорная платформа для чувствительного обнаружения HER2. Для улучшения электрохимических свойств поверхность сенсора была покрыта триметаллическими наночастицами на основе Au/Pt/Ag. Тесты на селективность показали минимальное вмешательство со стороны распространенных белков, таких как человеческий сывороточный альбумин, С-реактивный белок и IL-6 [23].

Экспрессия онкопротеина с-Мус в крови тесно связана с возникновением и развитием различных опухолей. Был разработан электрохемилюминесцентный/электрохимический двухрежимный иммуносенсор для чувствительного обнаружения следов с-Мус. Результаты показали сильную линейную зависимость с пределом обнаружения 4,9 пг/л. Анализ продемонстрировал хорошие аналитические характеристики и клиническую применимость в образцах крови пациентов с лимфомой [52].

В другом исследовании описана подготовка двух различных модифицированных ДНК (CD24c

и ERBB2c) НЧЗ и оксида графена, загруженных в стеклоуглеродные электроды для распознавания маркеров рака молочной железы на ранних стадиях с помощью электрохимического обнаружения HER2. В этом электрохимическом ДНК-биосенсоре использовали подход обнаружения «сэндвич-типа», а ответ проверяли с помощью амперометрического распознавания. Улучшение электрохимического сигнала, достигнутое с помощью системы НЧЗ и оксида графена, способствовало обнаружению биомаркера рака молочной железы CD24 и биомаркера рака молочной железы ERBB2 [94].

В другом исследовании авторы сообщили о новой наноплатформе Janus, объединив две грани ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /мезопористый кремниевый сердечник@оболочка НЧЗ). Каждая грань была модифицирована, что дополнительно позволило объединить целенаправленную доставку пептида для обнаружения опухоли и флуоресцентный краситель. Разработанный гибридный наноноситель эффективно помог в мультимодальной визуализации опухоли во время исследований *in vivo*, проведенных на модели мышей с фибросаркомой [96].

Кроме того, разработан биосенсор с использованием золотых наностержней, который объединил методы иммуноанализа и SPR для обнаружения антигена в очень низком диапазоне концентраций. На практике показано, что биоконъюгированные метки наностержней увеличили сигнал антигена некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) в 40 раз по сравнению с традиционным SPR биосенсором [57].

Разработан электрохимический иммуносенсор сэндвич типа для человеческого IgG с использованием нанокompозита НЧЗ/SiO<sub>2</sub> с адсорбированными антителами к IgG, меченными пероксидазой хрена. Каталитическое восстановление пероксида водорода на модифицированном стеклоуглеродном электроде считывалось амперометрически с пределом обнаружения 0,035 нг/мл [119].

Разработан высокочувствительный и селективный электрохимический иммуносенсор для обнаружения ядерного матричного белка 22 (NMP22), маркера рака мочевого пузыря в моче. Углеродный электрод с трафаретной печатью был модифицирован тионином на карбоксилатном графене (Thi@Gr-COOH) в качестве окислительно-восстановительного зонда и уникальной структурой упорядоченного мезопористого углерода, декорированного золотыми наночастицами (AuNPs@OMC). Предлагаемый иммуносенсор продемонстрировал предел обнаружения  $2,96 \times 10^{-8}$  нг/мл, хорошую воспроизводимость и стабильность [41].

Представлен новый электрохимический ИС для обнаружения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), важнейшего биомаркера опухолей. ИС был разработан путем электрохимического осаждения нанокompозита оксида графена с НЧЗ (AuNPs-

rGO) на стеклоуглеродные и трафаретно-печатные углеродные электроды. В оптимальных условиях отклик ИС показал низкий предел обнаружения: 29,1 фг/мл. Сенсор продемонстрировал минимальное влияние распространенных сывороточных белков, что делает его перспективным кандидатом для чувствительного и недорогого коммерциализированного применения [38].

Двухкомпонентный модификатор электрода, включающий НЧЗ и гидратированную форму проводящего полимера поли(3,4-этилендиокситиофена) (hPEDOT), разработан для улучшения иммобилизации биомолекул и усиления сигнала при электрохимическом иммуносенсорном анализе. Взаимодействие тиофена с НЧЗ способствует электрополимеризации, образуя цитрат-допированную матрицу с карбоксильными группами, которые обеспечивают ковалентное ориентированное закрепление антител. Этот многофункциональный нанокompозит был использован для разработки одноразовой электрохимической иммуноплатформы сэндвич-типа для определения человеческого эндостатина, биомаркера колоректального рака. Иммуноплатформа достигла предела обнаружения 0,04 нг/мл и позволила отличить не только здоровых людей от пациентов с раком толстой кишки на ранней стадии, но и от пациентов с предраковыми заболеваниями толстой кишки [102].

Быстрый и точный мониторинг дефицита витамина К или протромбина, индуцированного антагонистом витамина К II (PIVKA-II), имеет решающее значение для профилактики, диагностики и лечения рака печени. В работе [129] предлагается новый ИС для обнаружения PIVKA-II, объединяющий микрофлюидное устройство и фотоэлектрохимический сенсор. Сначала композит BiOCl@Au и фотоактивный материал CdS были синтезированы сольвотермальным методом, а затем напылены на лазерно-травленную поверхность оксида олова, легированного фтором. НЧЗ с эффектом локализованного поверхностного плазмонного резонанса не только усиливают поглощение света, но и способствуют переносу электронов. Микрофлюидный ИС продемонстрировал предел обнаружения 0,078 пг/мл. Кроме того, этот сенсор показал хорошую селективность, стабильность, воспроизводимость, отличную помехоустойчивость и надежность при мониторинге следового маркера рака печени [129].

Разработан SERS иммуноанализ на основе самоотчитывающихся биметаллических плазмонных Au-Ag наночастиц, который объединяет магнитное обогащение и усиление плазмонного поля для сверхчувствительного обнаружения общего простат-специфического антигена. Выступая в качестве внутренних рамановских зондов, эти наночастицы устраняют необходимость во внешней маркировке, тем самым упрощая процесс детекции

и повышая воспроизводимость. Одновременно с этим функционализированные антителами магнитные наночастицы способствуют эффективному разделению и обогащению мишеней, значительно повышая чувствительность детекции. Эта синергетическая стратегия обеспечивает сверхнизкий предел обнаружения 100 фг/мл для раннего скрининга рака предстательной железы [133].

Выявление инфекции *Helicobacter pylori*, существенного фактора риска хронического гастрита, язвенной болезни и аденокарциномы желудка, представляет собой сложную задачу из-за отсутствия чувствительных и селективных сенсорных платформ. В работе [100] сообщается о синтезе пористой наноструктуры Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/C (CoNH), полученной из цеолитного имидазолатного каркаса-67 (ZIF-67), оптимизированной для электрохимического иммуносенсорного анализа специфичного для *H. pylori* антигена VacA. Усиление сигнала было достигнуто путем введения НЧЗ на модифицированные CoNH углеродные электроды с трафаретной печатью. Систематическое исследование на каждом этапе модификации привело к оптимизированной платформе иммуносенсора с высокой чувствительностью и селективностью для обнаружения VacA. Разработанный иммуносенсор продемонстрировал способность обнаруживать низкие концентрации VacA (0,1 нг/мл) в широком линейном диапазоне с долгосрочной стабильностью. Этот высокочувствительный и селективный биосенсор является многообещающим для ранней диагностики инфекции *H. pylori* и рака желудка.

#### ПОТЕНЦИАЛ НАНОГИБРИДНЫХ МЕТАРИАЛОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА

Терапия онкологических заболеваний варьируется от медикаментозного лечения до химиотерапии, радиотерапии и хирургического вмешательства. Однако в большинстве случаев это комбинация двух или более методов лечения для предотвращения развития резистентности к терапии. Один из основных моментов при лечении рака — это реакция на лекарственные препараты и лекарственную резистентность со стороны апоптотических белков и раковых клеток [43].

Накопленные знания по формированию и развитию онкологических заболеваний способствовали созданию новых методов и средств не только диагностики, но и терапии рака на основе соединений, избирательно направленных на конкретные молекулярные мишени, а также новых систем доставки этих агентов к опухолевым тканям, не затрагивающих здоровые ткани и органы, так называемая идея адресного воздействия на очаг болезни с помощью «волшебной пули» [16]. Создание бифункциональных гибридных наноструктур на основе адресных полипептидов и наночастиц различной природы (квантовые точки, нанозолото,

наноалмазы, апконвертирующие нанофосфоры, магнитные и полимерные наночастицы) в качестве модулей, обеспечивающих визуализацию и различное повреждающее воздействие на раковые клетки, описано в работе [16]. Отдельное внимание заслуживают наногибридные материалы на основе НЧЗ для лечения рака. Новые нанокаталитические методы лечения опухолей, основанные на нетоксичных, но каталитически активных неорганических наночастицах для внутриопухолевой продукции высокотоксичных активных форм кислорода, вызвали большой интерес к исследованиям в научном сообществе. Нанозимы, демонстрирующие естественную ферменто-имитирующую каталитическую активность, широко изучались в биомедицине, в основном в биомолекулярном обнаружении, однако гораздо меньше исследований доступно по конкретной нанокаталитической терапии опухолей. Создана эффективная биомиметическая двойная неорганическая наноплатформа на основе нанозимов, которая запускает каскадные каталитические реакции для нанокаталитической терапии опухолей, чувствительной к микроокружению опухоли, на основе сверхмалых Au и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> наночастиц, совместно загруженных дендритными мезопористыми кремниевыми наночастицами. НЧЗ как уникальный нанозим, имитирующий глюкозооксидазу, специфически катализирует окисление β-D-глюкозы в глюконовую кислоту и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, в то время как полученный H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> впоследствии катализируется пероксидазо-имитирующими наночастицами Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> для высвобождения высокотоксичных гидроксильных радикалов для индукции гибели опухолевых клеток с помощью типичной каталитической реакции на основе Фентона. Оценки *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали высокую нанокаталитическую терапевтическую эффективность с желаемой скоростью подавления опухоли (69,08 %) на основе этих биосовместимых композитных нанокатализаторов. Данные исследования открывают возможность для нанокаталитической терапии опухолей путем рационального проектирования неорганических нанозимов с мультиферментативной активностью для достижения высокой терапевтической эффективности и превосходной биобезопасности одновременно [26].

Перспективность применения бифункциональных наногетеродимеров Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> в качестве защиты здоровых клеток показана в работе [49]. Бифункциональные наногетеродимеры Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> были синтезированы путем термического разложения олеата Fe(III) на НЧЗ с последующей функционализацией тироном, 2,3-дигидроксибензойной кислотой или кофейной кислотой. Тирон связывается через свою катехольную группу с наногетеродимерами Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, а 2,3-дигидроксибензойная кислота просто физически адсорбируется между поверхностными структурами олеиновой кислоты. Стабилизированные кофейной кислотой наногете-

родимеры Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> оказались действующими как рентгеновская защита в здоровых клетках, но как рентгеновские усилители в раковых клетках. Было обнаружено, что эти функционализированные наногетеродимеры Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> подавляют миграционную способность раковых клеток.

Нанокompозит Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@краситель/SiO<sub>2</sub>@Au@fusion-pVIII был успешно применен для целевой оптической визуализации и целевой фототермической терапии раковых клеток. Полученный бионанокompозит потенциально может быть использован в качестве идеального контрастного агента для опухолей при МРТ [116].

Функциональные наноматериалы на основе диоксида марганца (MnO<sub>2</sub>) привлекли внимание для создания биосенсоров, биовизуализации, доставки лекарств/генов и терапии рака. В частности, нанoагенты на основе MnO<sub>2</sub>, реагирующие на опухолевую среду (ТМЕ), активно используются из-за простой процедуры изготовления, высокой удельной площади поверхности, контролируемого размера и морфологии, легкой модификации поверхности, реакции ТМЕ и генерации кислорода. В работе [130] приведена наноплатформа на основе TAT-Pd@Au/Ce6/PAH/H-MnO<sub>2</sub> для лечения рака, способствующая глубокому проникновению в опухолевые клетки и уменьшению гипоксии опухоли. Стратегии создания наноплатформ на основе MnO<sub>2</sub> «все в одном» для диагностики и терапии рака, нацеливания на опухоль, рабочих механизмов повышения терапевтической эффективности, а также проблемы и будущие направления применения проанализированы в работе [65].

Особое внимание привлекает мультимодальная комбинированная терапия, основанная на применении золотых наностержней, покрытых мезопористым кремнием. В работе [14] разработан наногибрид с двойной реакцией для комбинированного лечения злокачественных опухолей: золотые наностержни покрыты деградируемым мезопористым кремнием, а химиотерапевтический препарат доксорубин (DOX) и фотосенсибилизатор (IR820) совместно загружены в поры кремния. Инкапсуляция гиалуроновой кислоты наделяет наногибриды способностью целенаправленно лечить рак молочной железы. При облучении лазером ближнего инфракрасного диапазона (с длиной волны 808 нм) достигается комбинаторная фотодинамическая, фототермическая и химиотерапевтическая активность, что приводит к высокоэффективному противоопухолевому эффекту *in vitro* и *in vivo*. Эта стратегия обеспечивает идеальный подход к созданию мультимодальной системы терапии рака.

Представлен НГ для одновременного улучшения фототермических и фотодинамических эффектов при терапии рака. Полимерная наночастица состоит из сопряженного полимера *p*-типа в качестве фотосенсибилизатора, донора заряда и

фототермического агента, сопряженного полимера *n*-типа в качестве акцептора заряда и фототермического агента и НЧЗ в качестве фототермического агента. По данным анализа включение НЧЗ усиливает безызлучательную релаксацию экситона, в то время как включение сопряженного полимера *n*-типа усиливает фотоиндуцированный перенос заряда и потенциально способствует образованию триплетного состояния, опосредованного рекомбинацией заряда, для усиленной генерации активных форм кислорода. В ходе фототерапии НГ демонстрирует наиболее эффективное подавление роста первичной опухоли и значительно усиливает противоопухолевые иммунные реакции, благодаря одновременному фототермическому и фотодинамическому воздействию. Кроме того, в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек наногибридное лечение минимизирует размеры опухоли, одновременно улучшая показатели выживаемости у мышей [58]. Таким образом, НГ представляет собой перспективную наноплатформу для комбинированной фототерапии при лечении рака.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время внедрение и использование биомаркеров в онкологии произвело революцию в диагностике и лечении заболевания, обеспечив прогресс в терапии рака. Развитие персонализированной медицины представляет собой поворотный момент и новую парадигму в лечении рака, поскольку биомаркеры позволяют онкологам подбирать терапию на основе уникального молекулярного профиля опухоли каждого пациента [82]. Высококочувствительное определение опухолевых маркеров играет важную роль в ранней диагностике рака [16]. Значительным ограничением для широкого использования всех описанных в работе методов для диагностики онкологических биомаркеров является отсутствие стандартизированных методологий для сбора, анализа и интерпретации результатов. Отсутствие единообразия приводит к несоответствиям в результатах в разных исследованиях и на разных платформах, что усложняет клиническое использование технологий. Кроме того, отсутствуют общие стандарты для технологической жидкой биопсии и методов отчетности для обеспе-

чения воспроизводимости данных и содействия клиническому применению подходов, связанных с онкодиагностикой [15]. Одним из путей решения данной проблемы является применение биосенсорных методов с использованием наноматериалов. Конъюгация нескольких наноматериалов стала центром внимания при разработке новых материалов — наногибридов или «наноматериалы горизонта» (horizon nanomaterials). Конъюгация металлов/оксидов металлов с углеродистыми наноматериалами и покрытие или легирование одного металла другим направлены на улучшение характеристик материала и/или включение многофункциональности в наноустройства и процессы.

Наногибриды уже используются в коммерческой энергетике, электронике и медицинских продуктах, которые требуют немедленного внимания для оценки их безопасности. Эти конъюгаты представляют собой новый набор физико-химических свойств, которые являются уникальными, что увеличивает неопределенность при оценке рисков их применения. Таким образом, установленные стратегии токсикологических испытаний и перечисленные основные механизмы должны быть переоценены для расширения применения НГ. Попытки разработать ориентированные на конкретные онкологические клетки методы лечения в значительной степени оказались безуспешными, отчасти из-за особенностей опухоли и применения однокомпонентных методов лечения. Целями дальнейших научных исследований должны стать усовершенствование технологий синтеза НГ, способствующих улучшению стабильности материалов, снижению стоимости и технологических ограничений для масштабирования процесса синтеза, стандартизация методов. Подводя итог, можно сказать, что будущее направление развития иммуносенсорных систем на основе наногибридных материалов, в том числе НЧЗ, для диагностики рака и его лечения будет нацелено на стандартизацию и миниатюризацию компонентов системы, высокоинтеллектуальную интеграцию в качестве готового к использованию приложения, а также оценку рисков применения наногибридных композиций.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmad A., Imran M., Ahsan H. Biomarkers as biomedical Bbioindicators: Approaches and techniques for the detection, Analysis, and validation of novel biomarkers of diseases. *Pharmaceutics*, 2023. vol. 15, no 6, P. 1630. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061630>
2. Ahmed S., Ning J., Peng D., et al. Current advances in immunoassays for the detection of antibiotics residues: a review. *Food Agric. Immunol.*, 2020, vol. 31, no. 1, P. 268–290. <https://doi.org/10.1080/09540105.2019.1707171>
3. Alarfaj N.A., El-Tohamy M.F., Oraby H.F. CA 19-9 Pancreatic Tumor Marker Fluorescence Immunosensing Detection via Immobilized Carbon Quantum Dots Conjugated Gold Nanocomposite. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, P. 1162. <https://doi.org/10.3390/ijms19041162>

4. Alum E.U. AI-driven biomarker discovery: enhancing precision in cancer diagnosis and prognosis. *Discov Onc.* 2025, vol. 16, P. 313. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02064-7>
5. Aydin M., Aydin E.B., Sezgintürk M.K. Advances in immunosensor technology. *Adv Clin Chem.*, 2021, vol. 102, P. 1–62. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.08.001>
6. Balic M., Williams A., Lin H., Datar R., Cote R.J. Circulating tumor cells: From bench to bedside. *Annu. Rev. Med.*, 2013. vol. 64, P. 31–44. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050311-163404>
7. Banin U., Ben-Shahar Y., Vinokurov K. Hybrid Semiconductor–Metal Nanoparticles: From Architecture to Function. *Chem. Mater.* 2014, vol. 26, no. 1, P. 97. <https://doi.org/10.1021/CM402131N>
8. Barrett T., Wilhite S.E., Ledoux P., et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--update. *Nucleic Acids Res.*, 2013. vol. 41, P. D991–5. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1193>
9. Bashir S., Zia M.A., Shoukat M., Kaleem I., Bashir S. Nanoparticles as a novel key driver for the isolation and detection of circulating tumour cells. *Sci. Rep.*, 2024, vol. 14, P. 22580. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67221-4>
10. Brat D.J., Verhaak R.G., Aldape K.D., et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N. Engl. J. Med.*, 2015. vol. 372, no. 26, P. 2481–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
11. Butt M.A. Surface Plasmon Resonance-Based Biodetection Systems: Principles, Progress and Applications — A Comprehensive Review. *Biosensors*, 2025, vol. 15, no. 1, P. 35. <https://doi.org/10.3390/bios15010035>
12. Chandio I., Cheung S., Wu L., et al. Engineered rGO–AuNPs@MXene hybrid nanocomposites for highly efficient electrochemical aptasensing of alpha-fetoprotein. *Microchemical J.*, 2025, vol. 214, P. 113952. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113952>
13. Chanu T.M., Kma L., Sharan R.N. Cancer Biomarkers: Status and Its Future Direction. *Indian J. Surg.*, 2023, vol. 6, P. 1323–1335. <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03723-1>
14. Cheng D., Ji Y., Wang B., et al. Dual-responsive nanohybrid based on degradable silica-coated gold nanorods for triple-combination therapy for breast cancer. *Acta Biomater.*, 2021, vol. 128, P. 435–446. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.006>
15. Costantini S. Special Issue “Cancer Biomarker: Current Status and Future Perspectives”. *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, vol. 26, P. 2164. <https://doi.org/10.3390/ijms26052164>
16. Deyev S.M., Lebedenko E.N. Targeted Bifunctional Proteins and Hybrid Nanoconstructs for Cancer Diagnostics and Therapies. *Mol. Biol.*, 2017, vol. 51, P. 788–803. <https://doi.org/10.1134/S002689331706005X>
17. Ding X., Li D., Jiang J. Gold-based Inorganic Nanohybrids for Nanomedicine Applications. *Theranostics*, 2020, vol. 10, no. 18, P. 8061–8079. <https://doi.org/10.7150/thno.42284>
18. Dragani T.A., Matarese V., Colombo F. Biomarkers for Early Cancer Diagnosis: Prospects for Success through the Lens of Tumor Genetics. *BioEssays*, 2020, vol. 42, no 4, P. e1900122. <https://doi.org/10.1002/bies.201900122>
19. Dubey A.K., Kaur I., Madaan R., et al. Unlocking the potential of oncology biomarkers: advancements in clinical theranostics. *Drug. Metab. Pers. Ther.*, 2024, vol. 39, no. 1, P. 5–20. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2023-0056>
20. Duffy M.J. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med. Princ. Pract.*, 2013, vol. 22, no. 1, P. 4–11. <https://doi.org/10.1159/000338393>
21. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, vol. 41, P. 2256–2282. <https://doi.org/10.1939/C1Cs15166E>
22. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Multifunctional gold-based nanocomposites for theranostics. *Biomaterials*, 2016, vol. 108, P. 13–34. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.08.040>
23. Erkmen C., Kuralay F. Sponge-like Au@Ru nanozyme-labeled electrochemical immunosensor platform on the trimetallic Au@Pt@Ag NPs decorated surface for the sensitive detection of HER2. *Microchem J.*, 2025, vol. 208, P. 112538. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.112538>
24. Fernandez F., Hegnerova K., Piliarik M., et al. A label-free and portable multichannel surface plasmon resonance immunosensor for *on site* analysis of antibiotics in milk samples. *Biosens. Bioelectron.*, 2010, vol. 26, no. 4, P. 1231–1238. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2010.06.012>
25. Fürstenberger G., Senn H.J. Insulin-like growth factors and cancer. *The Lancet. Oncol.*, 2002, vol. 3, no. 5, P. 298–302. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(02\)00731-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00731-3)
26. Gao S., Lin H., Zhang H., et al. Nanocatalytic Tumor Therapy by Biomimetic Dual Inorganic Nanozyme-Catalyzed Cascade Reaction. *Adv Sci. (Weinh)*, 2018, vol. 6, no. 3, P. 1801733. <https://doi.org/10.1002/advs.201801733>
27. Gao X., Zhang Y., Chen H., Chen Z., Lin X. Amperometric immunosensor for carcinoembryonic antigen detection with carbon nanotube-based film decorated with gold nanoclusters. *Anal. Biochem.*, 2011, vol. 414, no. 1, P. 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.03.005>

28. Gil Rosa B., Akingbade O.E., Guo X., et al. Multiplexed immunosensors for point-of-care diagnostic applications. *Biosens. Bioelectron.*, 2022, vol. 203, P. 114050. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114050>
29. Guliy O.I., Staroverov S.A., Dykman L.A. Heat Shock Proteins in Cancer Diagnostics. *Applied biochemistry and microbiology*, 2023, vol. 59, no. 4, P. 395–407. <https://doi.org/10.1134/S0003683823040063>
30. Guliy O.I., Karavaeva O.A., Smirnov A.V., Eremin S.A., Bunin V.D. Optical Sensors for Bacterial Detection. *Sensors*, 2023, vol. 23, P. 9391. <https://doi.org/10.3390/s23239391>
31. Guliy O.I., Staroverov S.A., Karavaeva O.A., Dykman L.A. Heat shock proteins as biosensor tools for cancer diagnosis. In: *Protein Biomarkers: Discovery and Applications in Clinical Diagnostics*. Ed. Singh, S.K., Chandra, P. Singapore: Springer, 2024. Chapter 11. pp. 209–244. [https://doi.org/10.1007/978-981-97-5045-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-97-5045-0_11)
32. Guliy O.I., and Dykman L.A. Paper-based electrochemical sensors and biosensors in Electrochemical Sensors and Biosensors. In: *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science. Electrochemical Sensors and Biosensors*. Eds. Inamuddin, J.N. Cruz, T. Altalhi and A. Al-Ahmed. Elsevier Inc. 2025. Chapter 16. P. 435–455. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-31562-6.00017-4><https://doi.org/10.1016/B978-0-443-31562-6.00017-4>
33. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Karavaeva O.A., Borodina I.A. Microwave Sensor Systems for Detection of Biologically Significant Antigens (A Review). *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2025, vol. 61, no. 5, P. 803–814. <https://doi.org/10.1134/S000368382560071X>
34. Guliy O.I., Evstigneeva S.S., Chumakov D.S. Nanosensor Systems for Viral Infectious Diseases Diagnosis. Part 3: Diagnosis and Therapy. In: *Handbook of Material Engineering in Nanobiomedicine and Diagnostics*. Eds. Azad, U.P., Chandra, P. Springer, Singapore. 2025. Chapter 24. P. 549–575. [https://doi.org/10.1007/978-981-97-7445-6\\_24](https://doi.org/10.1007/978-981-97-7445-6_24)
35. Guliy O.I., Evstigneeva S.S., Fedonenko Y.P., Dykman L.A. Current Developments in Optical and Electrochemical Biosensors for the Identification of Key Inflammatory Biomarkers. In: *Protein Biomarkers: Discovery and Applications in Clinical Diagnostics*. Eds. S.K. Singh, P. Chandra. Singapore: Springer, 2024. Chapter 12. P. 245–285. [https://doi.org/10.1007/978-981-97-5045-0\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-97-5045-0_12)
36. Gupta N., Sharma A., Sharma A. Emerging biomarkers in multiple myeloma: a review. *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 503, P. 45–53. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-134-144>
37. Han J., Zhuo Y., Chai Y.-Q., Mao L., Yuan Y.-L., Yuan R. Highly conducting gold nanoparticles-graphene nanohybrid films for ultrasensitive detection of carcinoembryonic antigen. *Talanta*, 2011, vol. 85, no. 1, P. 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.03.036>
38. Heidari N., Sajedi R.H., Kharat A.N., et al. A novel label-free immunosensor for detection of VEGF using FFT admittance voltammetry. *Bioelectrochemistry*, 2025, vol. 165, P. 108948. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2025.108948>
39. Henry N.L., Hayes D.F. Cancer Biomarkers. *Mol. Oncol.*, 2012, vol. 6, P. 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.01.010>
40. Jalalvand A.R., Karami M.M. Roles of nanotechnology in electrochemical sensors for medical diagnostic purposes: A review. *Sens. Bio-Sens. Res.*, 2025, vol. 47, P. 100733. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2024.100733>
41. Junlapak N., Khumngern S., Nontipichet N., et al. A label-free electrochemical immunosensor for bladder tumor marker NMP22 using AuNPs@OMC and Thi@gr-COOH nanocomposites. *Bioelectrochemistry*, 2026, vol. 167, P. 109074. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2025.109074>
42. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martin Carreras-Presas C., Aro K., et al. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2017, vol. 242, no. 5, P. 459–472. <https://doi.org/10.1177/1535370216681550>
43. Kalia V.C., Patel S.K., Cho B.K., Wood T.K., Lee J.K. Emerging applications of bacteria as antitumor agents. *Semin. Cancer Biol.* 2022, vol. 86, Part 2, P. 1014–1025. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.012>
44. Karachaliou C.E., Koukouvinos G., Goustouridis D., et al. Recent Developments in the Field of Optical Immunosensors Focusing on a Label-Free, White Light Reflectance Spectroscopy-Based Immunosensing Platform. *Sensors (Basel)*. 2022, vol. 22, no. 14, P. 5114. <https://doi.org/10.3390/s22145114>
45. Kaur J., Srivastava R., Borse V. Recent advances in point-of-care diagnostics for oral cancer. *Biosens. Bioelectron.*, 2021, vol. 178, P. 112995. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.112995>
46. Kaushik N.K., Kaushik N., Linh N.N., et al. Plasma and Nanomaterials: Fabrication and Biomedical Applications. *Nanomaterial*, 2019, vol. 9, no.1. P. 98. <https://doi.org/10.3390/met12122133>
47. Keçili R., Büyüktiryaki S., Hussain C.M. Advancement in bioanalytical science through nanotechnology: Past, present and future. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2019, vol. 110, P. 259–276. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.11.012>
48. Kilimci U., Öndeş B., Sunna Ç., Uygun M., Uygun D.A. Development of label-free immunosensors based on AuNPs-fullerene nanocomposites for the determination of cancer antigen 125. *Bioelectrochemistry*, 2025, vol. 163, P. 108863. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2024.108863>

49. Klein S., Smuda M., Harreiss C., et al. Bifunctional Au–Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoheterodimers Acting as X-ray Protector in Healthy Cells and as X-ray Enhancer in Tumor Cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, vol. 11, no. 43, P. 39613–39623. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b13877>
50. Kourti D., Angelopoulou M., Petrou P., Kakabakos S. Optical Immunosensors for Bacteria Detection in Food Matrices. *Chemosensors*, 2023, vol. 11, P. 430. <https://doi.org/10.3390/chemosensors11080430>
51. Krausz A.D., Korley F.K., Burns M.A. The Current State of Traumatic Brain Injury Biomarker Measurement Methods. *Biosensors*, 2021, vol. 11, no. 9, P. 319. <https://doi.org/10.3390/bios11090319>
52. Kuang Y., Yuan W., Chen X., Wang X., Wang X. A dual-mode immunosensor for detection of oncoprotein c-Myc via indirect competition using trimetallic nanocomposite as an excellent label. *Anal. Chim. Acta*, 2025, vol. 1344, P. 343724. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2025.343724>
53. Kumalasari M.R., Alfanaar R., Andreani A.S. Gold nanoparticles (AuNPs): A versatile material for biosensor application. *Talanta Open*, 2024, vol. 9, P. 100327. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2024.100327>
54. Kumar A., Purohit B., Azad U.P., et al. Gold nanostar and graphitic carbon nitride nanocomposite for serotonin detection in biological fluids and human embryonic kidney cell microenvironment. *Microchimica Acta*, 2023, vol. 190, P. 45. <https://doi.org/10.1007/s00604-022-05612-y>
55. Kumar A., Purohit B., Mahato K., et al. Gold-Iron Bimetallic Nanoparticles Impregnated Reduced Graphene Oxide Based Nanosensor for Label-free Detection of Biomarker Related to Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Electroanalysis*, 2019, vol. 31, P. 2417–2428. <https://doi.org/10.1002/elan.201900337>
56. Lassere M.N. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. *Stat. Methods Med. Res.*, 2008, vol. 17, no. 3, P. 303–340. <https://doi.org/10.1177/0962280207082719>
57. Law W.-C., Yong K.-T., Baev A., Prasad P.N. Sensitivity Improved Surface Plasmon Resonance Biosensor for Cancer Biomarker Detection Based on Plasmonic Enhancement. *ACS Nano*, 2011, vol. 5, no. 6, P. 4858–4864. <https://doi.org/10.1021/nn2009485>
58. Lee D., Sun H., Bang J., et al. Dual-Enhanced Nanohybrids for Synergistic Photothermal and Photodynamic Therapy in Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Adv. Healthc. Mater.*, 2025, vol. 14, e2403570. <https://doi.org/10.1002/adhm.202403570>
59. Lennon A.M., Buchanan A.H., Kinde I., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*, 2020, vol. 369, no. 6499, P. eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>
60. Li C.Y., Li L.Y., Cai W.W., Kodjie S.L., Tenneti K.K. Nanohybrid shish-kebabs: Periodically functionalized carbon nanotubes. *Adv. Mater.*, 2005, vol. 17, P. 1198–1202. <https://doi.org/10.3390/nano4020372>
61. Li J., Gao H., Chen Z., Wei X., Yang C.F. An electrochemical immunosensor for carcinoembryonic antigen enhanced by self-assembled nanogold coatings on magnetic particles. *Anal. Chim. Acta*, 2010, vol. 665, no. 1, P. 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.03.020>
62. Li M., Cushing S.K., Zhang J., et al. Three-dimensional hierarchical plasmonic nano-architecture enhanced surface-enhanced Raman scattering immunosensor for cancer biomarker detection in blood plasma. *ACS Nano*, 2013, vol. 7, no. 6, P. 4967–4976. <https://doi.org/10.1021/nn4018284>
63. Li M., Kang J.W., Sukumar S., Dasari R.R., Barman I. Multiplexed detection of serological cancer markers with plasmon-enhanced Raman spectro-immunoassay. *Chem Sci.*, 2015, vol. 6, no. 7, P. 3906–3914. <https://doi.org/10.1039/C5SC01054C>
64. Liu M., Xing L.Q. Basic fibroblast growth factor as a potential biomarker for diagnosing malignant tumor metastasis in women. *Oncol. Lett.*, 2017, vol. 14, no. 2, P. 1561–1567. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6335>
65. Liu X., Zhou Y., Xie W., Liu S., Zhao Q., Huang W. Construction of Smart Manganese Dioxide-Based All-in-One Nanoplatform for Cancer Diagnosis and Therapy. *Small Methods*, 2020, vol. 4, no. 12, P. 2000566. <https://doi.org/10.1002/smt.202000566>
66. Lu C.Y., Tsai H.L., Uen Y.H., et al. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining clinical outcome to mFOLFOX chemotherapy in patients with stage III colon cancer. *Br. J. Cancer*, 2013, vol. 108, no. 4, P. 791–797. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.595>
67. Mäbert K., Cojoc M., Peitzsch C., et al. Cancer biomarker discovery: Current status and future perspectives. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2014, vol. 90, no.8, P. 659–677. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.892229>
68. Madhavan D., Zucknick M., Wallwiener M., et al. Circulating miRNAs as surrogate markers for circulating tumor cells and prognostic markers in metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2012, vol. 18, no. 21, P. 5972–5982. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1407>
69. Mahato K., Prasad A., Maurya P.K., et al. Nanobiosensors: Next Generation Point-of-Care Biomedical Devices for Personalized Diagnosis. *J. Anal. Bioanal. Tech.*, 2016, vol. 7, P. 2. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000e125>

70. Masica D.L., Karchin R. Correlation of somatic mutation and expression identifies genes important in human glioblastoma progression and survival. *Cancer Res.*, 2011, vol. 71, no. 13, P. 4550–4561. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0180>
71. Mohajeri M., Behnam B., Sahebkar A. Biomedical applications of carbon nanomaterials: Drug and gene delivery potentials. *J. Cell. Physiol.*, 2019, vol. 234, P. 298–319. <https://doi.org/10.1002/jcp.26899>
72. Munge B.S., Krause C.E., Malhotra R., et al. Electrochemical immunosensors for interleukin-6. Comparison of carbon nanotube forest and gold nanoparticle platforms. *Electrochem Commun.*, 2009, vol. 11, no. 5, P. 1009–1012. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2009.02.044>
73. Nagler R., Bahar G., Shpitzer T., Feinmesser R. Concomitant analysis of salivary tumor markers – a new diagnostic tool for oral cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2006, vol. 12, no. 13, P. 3979–3984. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2412>
74. Nakhjavani S.A., Afsharan H., Khalilzadeh B., et al. Gold and silver bio/nano-hybrids-based electrochemical immunosensor for ultrasensitive detection of carcinoembryonic antigen. *Biosens. Bioelectron.*, 2019, vol. 141, P. 111439. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111439>
75. Nandi S.K., Singh D., Upadhyay J., Gupta N., Dhiman N., et al. Identification of tear-based protein and non-protein biomarkers: Its application in diagnosis of human diseases using biosensors. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, vol. 193, Part A, P. 838–846. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.198>
76. Olorundare F.O.G., Makaluza S., Midzi N., Arotiba O.A., Nkosi D. A nanoDiamond/gold nanoparticle-based electrochemical immunosensor for the detection of HER 2 cancer biomarker. *Biosens. Bioelectron X.*, 2024, vol. 18, P. 100483. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2024.100483>
77. Olson M.V. The human genome project. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1993, vol. 90, no. 10, P. 4338–4344.
78. Ozcicek I. A critical review of *in vitro* and *in vivo* biomedical applications of gold nanoparticles: From toxicology to cancer therapy. *Biomed. Pharmacother.*, 2025, vol. 190, P. 118410. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118410>
79. Paek S.M., Oh J.M., Choy J.H. A Lattice-Engineering Route to Heterostructured Functional Nanohybrids. *Chem. Asian J.*, 2011, vol. 6, no. 2, P. 324. <https://doi.org/10.1002/ASIA.201000578>
80. Pan Y., Zhao H., Huang W., et al. Metal-Protein Hybrid Materials: Unlocking New Frontiers in Biomedical Applications. *Adv. Healthcare Mater.*, 2025, vol. 14, no. 6, P. 2404405. <https://doi.org/10.1002/adhm.202404405>
81. Park W., Shin H., Choi B., et al., Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications. *Prog. Mater. Sci.*, 2020, vol. 114, P. 100686. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100686>
82. Passaro A., Al Bakir M., Hamilton E.G., et al. Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*, 2024, vol. 87, no. 7, P. 1617–1635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.041>
83. Peng L., Li B.L., Zhou C.W., et al. “Naked-eye” recognition: Emerging gold nano-family for visual sensing. *Appl. Mater. Today*, 2018, vol. 11, P. 166–188. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2018.02.007>
84. Pérez-Juste J., Pastoriza-Santos I., Liz-Marzán L.M., et al. Gold nanorods: Synthesis, characterization and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 2005, vol. 249, no. 17–18, P. 1870–1901. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.01.030>
85. Pisco M., Cusano A. Lab-On-Fiber Technology: A Roadmap toward Multifunctional Plug and Play Platforms. *Sensors*, 2020, vol. 20, no. 17, P. 4705. <https://doi.org/10.3390/s20174705>
86. Plikusiene I., Maciulis V., Ramanavicius A., Ramanaviciene A. Spectroscopic Ellipsometry and Quartz Crystal Microbalance with Dissipation for the Assessment of Polymer Layers and for the Application in Biosensing. *Polymers*, 2022, vol. 14, P. 1056. <https://doi.org/10.3390/polym14051056>
87. Prasoppokakorn T., Buntho A., Ingrungruanglert P., et al. Circulating tumor cells as a prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, P. 18686. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21888-9>
88. Proctor M.J., McMillan D.C., Morrison D.S., et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br. J. Cancer*, 2012, vol. 107, no. 4, P. 695–699. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.292>
89. Purohit B., Kumar A., Mahato K., Roy S., Chandra P. Cancer cytosensing approaches in miniaturized settings based on advanced nanomaterials and biosensors. In: *Nanotechnology in Modern Animal Biotechnology: Concepts and Applications*, /Eds.P.K. Maurya, S. Singh, St. Louis: Elsevier, 2019, pp. 133–147. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818823-1.00009-0>
90. Ran C., Zhang J.-L., He X., et al. Recent development of gold nanochips in biosensing and biodiagnosis sensibilation strategies *in vitro* based on SPR, SERS and FRET optical properties. *Talanta*, 2025, vol. 282, P. 126936. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.126936>
91. Qin L., Zeng G., Lai C., et al. “Gold rush” in modern science: Fabrication strategies and typical advanced applications of gold nanoparticles in sensing. *Coord. Chem. Rev.*, 2018, vol. 359, P. 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.006>

92. Ranjan P., Abubakar Sadique M., Yadav S., Khan R. An Electrochemical Immunosensor Based on Gold-Graphene Oxide Nanocomposites with Ionic Liquid for Detecting the Breast Cancer CD44 Biomarker. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, vol. 14, no. 18, P. 20802–20812. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c03905><https://doi.org/10.1021/acsami.2c03905>
93. Redova M., Sana J., Slaby O. Circulating miRNAs as New Blood-Based Biomarkers for Solid Cancers. *Future Oncol.*, 2013, vol. 9, no. 3, P. 387–402. <https://doi.org/10.2217/fon.12.192>
94. Saeed A.A., Sánchez J.L.A., O’Sullivan C.K., Abbas M.N. DNA biosensors based on gold nanoparticles-modified graphene oxide for the detection of breast cancer biomarkers for early diagnosis. *Bioelectrochemistry*, 2017, vol. 118, P. 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2017.07.002>
95. Saleh N.B., Afrooz A.R., Bisesi J.H., et al. Emergent Properties and Toxicological Considerations for Nanohybrid Materials in Aquatic Systems. *Nanomaterials (Basel)*, 2014, vol. 4, no. 2. P. 372–407. <https://doi.org/10.3390/nano4020372>
96. Sánchez A., Ovejero Paredes K., Ruiz-Cabello J., et al. Hybrid Decorated Core@Shell Janus Nanoparticles as a Flexible Platform for Targeted Multimodal Molecular Bioimaging of Cancer. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, vol. 10, no. 37, P. 31032–31043. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b10452>
97. Sangili A., Kalyani T., Chen S.-M., Nanda A., Jana S.K. Label-Free Electrochemical Immunosensor Based on One-Step Electrochemical Deposition of AuNP-RGO Nanocomposites for Detection of Endometriosis Marker CA 125. *ACS Appl Bio Mater.*, 2020, vol. 3, no. 11, P. 7620–7630. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c00821>
98. Sarangi M.K., Padhi S., Rath G., Nanda S.S., Yi D.K. Advances in immunological and theranostic approaches of gold nanoparticles – A review. *Inorg. Chem. Commun.*, 2023, vol. 153, P. 110858. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110858>
99. Sati A., Mali S.N., Samdani N., et al. From Past to Present: Gold Nanoparticles (AuNPs) in Daily Life – Synthesis Mechanisms, Influencing Factors, Characterization, Toxicity, and Emerging Applications in Biomedicine, Nanoelectronics, and Materials Science. *ACS Omega*, 2025, vol. 10, P. 31. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c03162>
100. Saxena K., Bhattacharyya P., Deshwal A., Shrivastava N., Jain U., et al. Harnessing the Synergy of ZIF-67 Derived Nanohybrid-Based Immunosensing for sensitive Detection of *Helicobacter pylori*. *Chemnanomat.*, 2024, vol. 10, no. 8, P. e202300511. <https://doi.org/10.1002/cnma.202300511>
101. Schmitt C. A., Wang B., Demaria M. Senescence and cancer – role and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2022, vol. 19, P. 619–636. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00668-4>
102. Serafin V., Cabrero-Martín A., Santiago S., et al. Engineering a multifunctional hybrid polymer-hydrogel nanocomposite for high-sensitivity, anti-fouling electrochemical immunodetection in early cancer diagnosis. *Sens. Actuators, B Chem.*, 2025, vol. 444, Part 2, P. 138480. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2025.138480>
103. Sewpersad S., Pillay T.S. Historical perspectives in clinical pathology: Bence Jones protein-early urine chemistry and the impact on modern day diagnostics. *J. Clin. Pathol.*, 2021, vol. 74, no. 4, P. 212–215. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206675>
104. Shan J., Ma Z. A review on amperometric immunoassays for tumor markers based on the use of hybrid materials consisting of conducting polymers and noble metal nanomaterials. *Microchim Acta*, 2017, vol. 184, P. 969–979. <https://doi.org/10.1007/s00604-017-2146-y>
105. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, 2025, vol. 75, no. 1, P. 10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
106. Soares M.S., Vidal M., Santos N.F., Costa F.M., Marques C., Pereira S.O., Leitão C. Immunosensing Based on Optical Fiber Technology: Recent Advances. *Biosensors*, 2021, vol. 11, P. 305. <https://doi.org/10.3390/bios11090305>
107. Staroverov S.A., Kozlov S.V., Brovko F.A., et al. Phage antibodies against heat shock proteins as tools for *in vitro* cancer diagnosis. *Biosensors and Bioelectronics: X*. 2022, vol. 11, P. 100211. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100211>
108. Tai J., Fan S., Ding S. and Ren L. Gold Nanoparticles Based Optical Biosensors for Cancer Biomarker Proteins: A Review of the Current Practices. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2022, vol. 10, P. 877193. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.877193>
109. Tang D., Yuan R., Chal Y. Ultrasensitive Electrochemical Immunosensor for Clinical Immunoassay Using Thionine-Doped Magnetic Gold Nanospheres as Labels and Horseradish Peroxidase as Enhancer. *Anal. Chem.*, 2008, vol. 80, no. 5, P. 1582–1588. <https://doi.org/10.1021/ac702217m>
110. Tang J., Tang D., Su B., et al. Enzyme-free electrochemical immunoassay with catalytic reduction of *p*-nitrophenol and recycling of *p*-aminophenol using gold nanoparticles-coated carbon nanotubes as nanocatalysts. *Biosens. Bioelectron.*, 2011, vol. 26, no. 7, P. 3219–3226. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2010.12.029>
111. Tian J., Huang J., Zhao Y., et al. Electrochemical immunosensor for prostate-specific antigen using a glassy carbon electrode modified with a nanocomposite containing gold nanoparticles supported with starch-functionalized multi-walled carbon nanotubes. *Microchim Acta*, 2012, vol. 178, P. 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00604-012-0816-3>

112. Tran H.V., Lam T.D. Nanostructure-based sensitive electrochemical immunosensors. In: *Immunosensors*. Ahmed MU, Zourob M, Tamiya E (Eds) The Royal Society of Chemistry, London, 2019, P. 58–85.
113. Treshalina H.M., Smirnova G.B., Tsurkan S. et al. The role of alfa-feroprotein receptor in the delivery of targeted preparation in oncology. *Russian Journal of Oncology*, 2017, vol. 22, no. 1, P. 4–14. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-4-14>
114. Vaithyanathan M., Bajgiran K.R., Darapaneni P., et al. Luminescent nanomaterials for droplet tracking in a microfluidic trapping array. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, vol. 411, P. 157–170. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1448-1>
115. Verma M., Manne U. Genetic and epigenetic biomarkers in cancer diagnosis and identifying high risk populations. *Hematology*, 2006, vol. 60, P. 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.04.002>
116. Wang F., Xu L., Zhang Y., Petrenko V.A., Liu A. An efficient strategy to synthesize a multifunctional ferroferric oxide core@dye/SiO<sub>2</sub>@Au shell nanocomposite and its targeted tumor theranostics. *J. Mater. Chem. B*, 2017, vol. 5, no. 41, P. 8209–8218. <https://doi.org/10.1039/C7TB02004J>
117. Wang G., Hea X., Chen L., Zhu Y., Zhang X. Ultrasensitive IL-6 electrochemical immunosensor based on Au nanoparticles-graphene-silica biointerface. *Colloids Surf. B*, 2014, vol. 116, P. 714–719. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.11.015>
118. Wang J., Wang Y., Chen H., Xu H., Wang W., Bai L. Sensitive and simultaneous detection of tumor markers assisted by novel functional polymer brush/Au nanoparticles composite. *Sens Actuators. B*, 2018, vol. 258, P. 998–1007. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.11.186>
119. Wang L., Jia X., Zhou Y., Xie Q., Yao S. Sandwich-type amperometric immunosensor for human immunoglobulin G using antibody-adsorbed Au/SiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Microchim. Acta*, 2010, vol. 168, P. 245–251. <https://doi.org/10.1007/s00604-009-0281-9>
120. Wang L., Gong C., Yuan X., Wei G. Controlling the Self-Assembly of Biomolecules into Functional Nanomaterials through Internal Interactions and External Stimulations: A Review. *Nanomaterial*, 2019, vol. 9, no. 2, P. 285. <https://doi.org/10.3390/nano9020285>
121. Wang X., Lu D., Liu Y., et al. Electrochemical Signal Amplification Strategies and Their Use in Olfactory and Taste Evaluation. *Biosensors*, 2022, vol. 12, P. 566. <https://doi.org/10.3390/bios12080566>
122. Xiao T., Huang J., Wang D., et al. Au and Au-Based nanomaterials: Synthesis and recent progress in electrochemical sensor applications. *Talanta*, 2020, vol. 206, P. 120210. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120210>
123. Yáñez-Sedeño P., Pingarrón J.M. Gold nanoparticle-based electrochemical biosensors. *Anal Bioanal Chem.*, 2005, vol. 382, no. 4, P. 884–886. <https://doi.org/10.1007/s00216-005-3221-5>
124. Yang Y., Yan Q., Liu Q., et al. An ultrasensitive sandwich-type electrochemical immunosensor based on the signal amplification strategy of echinoidea-shaped Au@Ag-Cu<sub>2</sub>O nanoparticles for prostate specific antigen detection. *Biosens. Bioelectron.*, 2018, vol. 99, P. 450–457. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.08.018>
125. Yu H., Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst.*, 2000, vol. 92, no. 18, P. 1472–1489. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.18.1472>
126. Yun C.W., Kim H.J., Lim J.H., Lee S.H. Heat Shock Proteins: Agents of Cancer Development and Therapeutic Targets in Anti-Cancer Therapy. *Cells*. 2019. vol. 9, no. 1, P. 60. <https://doi.org/10.3390/cells9010060>
127. Yun Y., Kim S., Lee S.-N., Cho H.-Y., Choi J.-W. Nanomaterial-based detection of circulating tumor cells and circulating cancer stem cells for cancer immunotherapy. *Nano Conver.*, 2024, vol. 11, P. 56. <https://doi.org/10.1186/s40580-024-00466-x>
128. Zafar H., Channa A., Jeoti V., Stojanović G.M. Comprehensive Review on Wearable Sweat-Glucose Sensors for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2022, vol. 22, no. 2, P. 638. <https://doi.org/10.3390/s22020638>
129. Zeng Y., Feng W., Yang X., Zou X. Microfluidic photoelectrochemical immunosensor based on BiOCl@Au/CdS heterojunction for the trace detection of liver cancer marker. *Bioelectrochemistry*, 2025, vol. 166, P. 109047. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2025.109047>
130. Zhang F., Lv Y., Cheng Y., et al. Pd@Au Bimetallic Nanoplates Decorated Mesoporous MnO<sub>2</sub> for Synergistic Nucleus-Targeted NIR-II Photothermal and Hypoxia-Relieved Photodynamic Therapy. *Healthcare Mater*, 2020, vol. 9, no. 2, P. 1901528. <https://doi.org/10.1002/adhm.201901528>
131. Zhang L., Beasley S., Prigozhina N.L., et al. Detection and Characterization of Circulating Tumour Cells in Multiple Myeloma. *J. Circ. Biomark*, 2016, vol. 5, P. 11. <https://doi.org/10.5772/64124>
132. Zhang Z., Cong Y., Huang Y. Du X. Nanomaterials-Based Electrochemical Immunosensors. *Micromachines*, 2019, vol. 10, P. 397. <https://doi.org/10.3390/mi10060397>
133. Zheng H., Zhang H., Wu J., Jiao Z., Chen Y. Self-reporting plasmonic nanoflowers enable magnetically enriched SERS immunoassay for ultrasensitive prostate cancer biomarker detection. *Biosen. Bioelectron.*, 2025, vol. 288, 117849. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2025.117849>

134. Zhou Y., Tao L., Qiu J., et al. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2024, vol. 9, no. 1, P. 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01823-2>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулий Ольга Ивановна — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов — обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук» (ИБФРМ РАН), Саратов, Российская Федерация  
E-mail: [guliy\\_olga@mail.ru](mailto:guliy_olga@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0541-0020>

Жничкова Елена Григорьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномики и биохимии лекарственных растений, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Москва, Российская Федерация  
E-mail: [emili-07@mail.ru](mailto:emili-07@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2260-293X>

Дыкман Лев Абрамович — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов — обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук» (ИБФРМ РАН), Саратов, Российская Федерация  
E-mail: [dykman\\_l@ibppm.ru](mailto:dykman_l@ibppm.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-2440-6761>

Поступила в редакцию 03.09.2025  
После доработки 15.12.2025  
Принята к публикации 06.02.2026

#### ABOUT THE AUTHORS

Guliy, Olga I. — Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher at the Biochemistry Laboratory, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russian Federation  
E-mail: [guliy\\_olga@mail.ru](mailto:guliy_olga@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0541-0020>

Zhnichkova, Elena G. — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Genomics and Biochemistry of Medicinal Plants, Federal State Budgetary Scientific Institution All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation  
E-mail: [emili-07@mail.ru](mailto:emili-07@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2260-293X>

Dykman, Lev A. — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at the Immunochemistry Laboratory, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russian Federation  
E-mail: [dykman\\_l@ibppm.ru](mailto:dykman_l@ibppm.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-2440-6761>

Received September 03, 2025  
Revised December 15, 2025  
Accepted February 06, 2026