НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 541.18.05 : 541.182.02 : 541.182.4/.65

ПОВЕРХНОСТНО МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НАНОЗИМЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Василий Геннадьевич Панферов, Ольга Дмитриевна Гендриксон, Анатолий Виталиевич Жердев, Борис Борисович Дзантиев

Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук

Автор, ответственный за переписку: Борис Борисович Дзантиев, dzantiev@inbi.ras.ru

Аннотация. Нанозимы – синтетические наноматериалы с ферментоподобной каталитической активностью. Поскольку каталитические реакции протекают на поверхности наночастиц, изменение свойств поверхности (заряд, химический состав, наличие адсорбированных молекул и пр.) является инструментом для настройки каталитических свойств нанозимов. В настоящем обзоре проведен сравнительный анализ химического состава нанозимов с разной каталитической активностью, предложена классификация подходов для увеличения числа активных центров на поверхности частиц, рассмотрено применение нанозимов в разных видах биоаналитических систем.

Ключевые слова: наночастицы, нанозимы, модуляция каталитических свойств, биосенсоры, высокочувствительный анализ

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-2-87-99

Список сокращений: АБТС – 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6сульфокислота, АК – аскорбиновая кислота, АСП – аспарагиновая кислота, АФК – активные формы кислорода, ИФА – иммуноферментный анализ, ИХА – иммунохроматографический анализ, КМД – карбоксиметилдекстран, МЗ – малахитовый зеленый, МОКН – металл-органическая каркасная наноструктура, НЧЗ – наночастица золота, ОАН – одноатомный нанозим, ОФД – *о*-фенилендиамин, ПАА – полиакриловая кислота, ПДА – полидофамин, ПО-подобная активность – пероксидазо-подобная активность, ПрО – предел обнаружения, ПСА – простатспецифический антиген, РС – Рамановская спектроскопия, РЭА – раково-эмбриональный антиген, ТМБ – 3,3',5,5'-тетраметилбензидин, ЧСА – человеческий сывороточный альбумин, СРБ – С-реактивный белок.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-14-00370).

Для цитирования: Панферов В.Г., Гендриксон О.Д., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. Поверхностно модифицированные нанозимы: получение, свойства и аналитическое применение // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 2. С. 87–99.

[©] Панферов В.Г., Гендриксон О.Д., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б., 2025

SCIENTIFIC REVIEW

SURFACE MODIFIED NANOZYMES: PRODUCTION, PROPERTIES, AND ANALYTICAL APPLICATION

Vasily G. Panferov, Olga D. Hendrickson, Anatoly V. Zherdev, Boris B. Dzantiev

A.N. Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences

Corresponding author: Boris B. Dzantiev, dzantiev@inbi.ras.ru

Abstract. Nanozymes are synthetic nanomaterials with enzyme-like catalytic activity. Since catalytic reactions occur on the surface of nanoparticles, changing their surface properties (charge, chemical composition, adsorbed molecules, etc.) is a tool for tuning the catalytic properties of nanozymes. The review provides a comparative analysis of the chemical composition of nanozymes with various catalytic activities, proposes a classification of approaches to increase the number of active sites on the surface of nanoparticles, and considers the use of nanozymes in different bioanalytical systems.

Keywords: nanoparticles, nanozymes, modulation of the catalytic properties, biosensors, highly sensitive analysis

List of abbreviations: AA – ascorbic acid, ABTS – 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzthiozoline-6-sulfonic acid, ASP – aspartic acid, CEA – carcinoembryonic antigen, CMD – carboxymethyldextran, CRP – C-reactive protein, DL – detection limit, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, GNP – gold nanoparticle, HSA – human serum albumin, ICA – immunochromatographic assay, MG – malachite green, MOFN – metal-organic framework nanostructure, OPD – o-phenylenediamine, PAA – polyacrylic acid, PDA – polydopamine, PO-like activity – peroxidase-like activity, PSA – prostate-specific antigen, ROS – reactive oxygen species, RS – Raman spectroscopy, SAN – single-atomic nanozyme, TMB – 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine.

Financial support. This study was financially supported by the Russian Science Foundation (grant 19-14-00370).

For citation: Panferov V.G., Hendrickson O.D., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Surface Modified Nanozymes: Production, Properties, and Analytical Application // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2025. T. 66. № 2. S. 87–99.

1. Введение

Нанозимами называют синтетические наноматериалы с ферментоподобными свойствами [1]. Несмотря на то, что каталитические свойства наночастиц известны давно [2, 3], формирование концепции нанозимов и последующее бурное развитие нанозимологии инициировали сообщения об РНКазной активности (гидролиз фосфодиэфирных связей) наночастиц золота, покрытых комплексами производных аза-краун эфира с ионами цинка, [4] и пероксидазной активности (окисление субстрата пероксидом водорода) наночастиц Fe₃O₄ с различным покрытием [5]. К настоящему времени нанозимные свойства обнаружены у сотен различных наноматериалов - наночастиц благородных металлов и композитных частиц, наночастиц оксида железа, церия, титана, углеродных наноточек и многих других наноматериалов, различающихся по форме, составу и пространственному распределению элементов [6, 7].

Нанозимы обладают рядом уникальных особенностей, обусловленных большой площадью поверхности. В отличие от ферментов с фиксированной локализацией активных центров, у нанозимов каталитические реакции протекают на поверхности. Благодаря этому химическая модификация и функционализация поверхности нанозимов могут быть использованы для изменения каталитической активности, повышения коллоидной стабильности, обеспечения аффинных взаимодействий [8] и направленного транспорта *in vivo* [9], а также для решения других задач. В настоящем обзоре последовательно рассмотрены свойства и возможности применения различных видов нанозимов по мере увеличения диспергированности и эффективности использования атомов поверхностного слоя.

2. Виды нанозимов. Классификация по активности и химическому составу

На основании детального обзора литературы [7] (более тысячи публикаций) нами был проведен библиометрический анализ статей, сообщающих о разных видах каталитической активности нанозимов. Полученные результаты (рис. 1) позволяют судить об основных направлениях развития нанозимологии. Преобладающая часть описанных нанозимов демонстрирует оксидоредуктазную (пероксидазную, каталазную, оксидоредуктазную или супероксиддисмутазную) активность. Это связано с активным развитием биоаналитических разработок, в которых нанозимы заменяют традиционно используемые ферменты-оксидоредуктазы. Ожидаемым результатом стало доминирование нанозимов с пероксидазо-подобной (ПО-подобной) активностью [10].

Исследователи отмечают, что число оборотов некоторых нанозимов сопоставимо или даже превосходит соответствующую величину для пероксидазы хрена [11, 12]. Важное значение

79 (8.7%)

270 (29,8%) Супероксиллисмутаза-полобная активность

16 (16%)

Пероксидаза-подобная активность

80 (8.8%)

10 (10%)

205 (22,6%)

38 (4,2%) ×

5 (5%)

также имеет стабильность нанозимов при экстремальных значениях pH и высокой концентрации субстратов и ингибиторов [13]. Области применения нанозимов с оксидоредуктазной активностью влючают аналитическую химию [14, 15], медицину [6, 16] и контроль объектов окружающей среды [17, 18]. Помимо оксидоредуктазной, для нанозимов описана также гидролазная активность (протеазная, нуклеазная, фосфоэстеразная) [7]. При этом основная доля нанозимов как с оксидоредуктазной, так и с гидролазной активностью приходится на две группы: монометаллические наночастицы (Au, Pt, Pd и др.) и наночастицы оксидов металлов (Fe₃O₄, Fe₂O₃, CeO₂ и др).

В некоторых работах отмечается мультиферментная активность нанозимов: пероксидазная и каталазная для наночастиц Au@Pt [19], глутатионоксидазная и пероксидазная для наночастиц CuO [20], каталазная и оксидазная для наночастиц MoO₃ [21] и др. [22]. Как правило, изменение pH способствует переключению одного вида активности на другой [23, 24].

Нанозимы с активностью, сходной с катализом остальных классов ферментов, к настоящему моменту не разработаны. Расширение спектра видов ферментоподобной активности является одним из перспективных направлений фундаментальной нанозимологии [25, 26].

7 (6,9%)

55 (53,9%)

Углеродные наночастицы

Монометаллические наночастицы Мультиметаллические наночастицы

45 (27,4%)

20 (12,2%)

8 (15,1%)

Каталаза-подобная активность

3 (2,9%) 4 (3,9%)

24 (23,5%)

7 (6,9%)



Оксидаза-подобная активность

12 (7,3%) 7 (4,3%)

Гилролаза-полобная активность

28 (17,1%)

2 (1,2%)

50 (30,5%)

27 (50.9%)

145 (16%)

60 (6,6%)

15 (15%)

каталитической активности



2.2. Поверхностная модификация нанозимов

Каталитически активные частицы размером до 100 нм рассматриваются как «классические» нанозимы. Форма частиц зависит от химического состава и может быть сферической (оксиды железа, золота) [5], кубической (Берлинская лазурь, палладий) [11], двухмерной (оксиды ванадия и марганца) и др. [27]. Существенный недостаток «классических» нанозимов - неэффективное с точки зрения катализа распределение атомов. Так, для сферических частиц с диаметром более 10 нм доля поверхностно экспонированных атомов, способных участвовать в катализе, составляет менее 10%. Преобладающая доля атомов находится в толще наночастиц и не участвует в катализе из-за стерических ограничений. Разработка новых нанозимов, характеризующихся высокой каталитической активностью и малым расходом прекурсоров за счет увеличения доли поверхностноэкспонированных атомов, является актуальной задачей [28, 29].

2.3. Подходы к увеличению доли поверхностно экспонированных атомов

Высокая эффективность использования атомов прекурсорного материала достигается за счет изменения структуры поверхности нанозима. Используемые в настоящее время подходы могут быть разделены на три основные группы (рис. 2).

1. Изменение морфологии наночастиц (рис. 2, А). Удельная площадь поверхности может быть увеличена за счет уменьшения размера частиц, изменения их формы (рис. 2, А, І), образования полостей (рис. 2, А, ІІ), пористой структуры частиц и др. Доля поверхностно экспонированных, т.е. эффективно используемых атомов при этом увеличивается.

2. Формирование на частицах-носителях тонких слоев (рис. 2, Б, І) или кластеров атомов (рис. 2, Б, ІІ), участвующих в катализе. Поскольку при этом каталитически активные атомы используются только для формирования поверхностных слоев на носителе, каталитическая активность на единицу массы каталитически активного элемента оказывается выше.

3. Формирование каталитических центров из отдельных атомов на частицах-носителях – одноатомные нанозимы (ОАН) (рис. 2, В). Этот подход можно рассматривать как продолжение второго, также использующего прекурсоры только для поверхностно экспонированных атомов.

2.3.1. Изменение морфологии нанозимов для увеличения доли поверхностно экспонированных атомов

Увеличения удельной поверхности можно достичь за счет уменьшения размера частиц,



-за стерических вых нанозимов, каталитической отдельных атомов на ч



изменения их геометрии, формирования пористых слоев/частиц (рис. 2, А). Для многих нанозимов разной природы показано, что их каталитическая активность возрастает при уменьшении размера наночастиц [5, 30, 31]. Поскольку в ряде случаев неэффективны очень мелкие частицы (оптические биосенсоры [32], направленный транспорт *in vivo* [33], биоимиджинг [34]), возможности этого способа дизайна нанозимов ограничены.

Изменение формы наночастиц успешно применяют для варьирования их каталитической активности [27, 35, 36]. Как правило, активность 2D-подобных наночастиц (нановолокон, нанотреугольников и др.) выше из-за большого числа поверхностно экспонированных каталитических центров. Формирование пористых слоев позволяет существенно увеличить площадь поверхности нанозима, создать множество каталитических центров в единичной наночастице, улучшить перенос субстрата и продуктов реакции. В ряде работ сообщается о синтезе и аналитическом применении пористых нанозимов: пористые частицы Fe₂O₃ [37], частицы ядро@оболочка Au@Pt [38], пористые частицы Pt [39].

Хотя первая группа подходов для повышения каталитической активности наночастиц (рис. 2, А) широко известна, начиная с пионерных работ в области нанозимологии [5, 40], приведенная стратегия активно используется до настоящего времени [41, 42].

2.3.2. Формирование тонких слоев/кластеров для увеличения доли поверхностно экспонированных атомов

Перейдем теперь к условиям формирования тонких покрытий (рис. 2, Б) и рассмотрим их на примере частиц ядро@оболочка, у которых катализ осуществляет тонкий слой атомов оболочки [43]. Морфология формирующейся оболочки определяется скоростями двух протекающих одновременно процессов - скоростью депонирования адсорбированных атомов (адатомов) на поверхности ядра (V_{dep.}) и скоростью диффузии адатомов по поверхности частицы (V_{dif}) [44, 45]. С точки зрения обеспечения высокой каталитической активности нанозимов, наиболее выгодный сценарий реализуется при $V_{dep.}/V_{dif.} < 1.$ В этом случае скорость диффузии ататомов достаточна для их миграции по частице и формирования оболочки вокруг ядра. Значения $V_{\rm dep.}$ и $V_{\rm dif.}$ определяются не только химической природой ядра и оболочки, но и параметрами, варьируемыми

при выборе условий синтеза (концентрацией реагентов, скоростью их добавления, температурой). Показано, что скорость добавления прекурсора платины при синтезе частиц Au@Pt определяет морфологию оболочки [43]. При низкой скорости (1,2 мл/ч) достаточно времени для диффузии адатомов платины и соблюдается условие $V_{dep}/V_{dif.} < 1$. В результате формируются тонкие слои платины по всей поверхности наночастиц золота (НЧЗ). Монослойное покрытие обеспечивает экспозицию максимального числа атомов платины для достижения наибольшей каталитической активности. И наоборот, при высокой скорости добавления прекурсора (120 мл/ч) недостаточно времени для диффузии адатомов платины. В результате на поверхности НЧЗ формируются кластеры атомов платины, в которых значительная часть атомов оказывается не экспонированной и не участвует в катализе.

Используются и альтернативные подходы к формированию атомарно-диспергированных слоев на поверхности наночастиц [46-48]. Например, эту задачу успешно решает гальваническое замещение – окислительно-восстановительная реакция, приводящая к окислению одного металла (металл А с меньшим восстановительным потенциалом) ионами другого металла (металл Б с большим восстановительным потенциалом) [49]. В результате происходит вымывание растворимых ионов A^{*n*+} и депонирование металла Б на поверхности частицы. При синтезе нанозимов с использованием этого подхода требуется на 1-2 порядка меньше прекурсора каталитически активного металла, а продукт по активности сопоставим с «классическими» нанозимами или превосходит их [46].

2.3.3. Формирование атомарнодиспергированных активных центров для увеличения доли поверхностно экспонированных атомов

Атомарно-диспергированные каталитические центры в ОАН (рис. 2, В) обеспечивают наибольшую эффективность использования прекурсоров [50, 51]. ОАН сходны с металлоферментами, содержащими катионы металлов: железо у каталазы и пероксидазы, никель у уреазы и пр. [52]. В качестве каталитических центров при получении ОАН используются атомы металлов (Au, Pt, Pd, Co и др.); в качестве носителей применяются как углеродные (графен, оксид графена, пористый углерод, нанотрубки), так и неуглеродные (WO₃, SnO₂, MoS₂) материалы [52]. Активно исследуются ОАН, в которых атом металла расположен рядом с несколькими атомами азота, т.е. имитируется пространственная структура гема пероксидазы [53, 54].

3. Модификация поверхности нанозимов

3.1. Управление активностью нанозимов

Одной из задач при модификации поверхности нанозимов является варьирование их каталитических свойств и управление активностью. Молекулы и функциональные группы присоединяют к поверхности нанозимов путем ковалентной иммобилизации или электростатической адсорбции. Если в ходе модификации поверхности уменьшается число активных центров, которые могут связываться с субстратом, каталитическая активность нанозима снижается. Однако некоторые соединения могут улучшить активность нанозимов за счет различных механизмов.

В частности, модификация поверхности лигандами, содержащими нуклеофильные или электрофильные функциональные группы, может повысить активность нанозимов [55]. Это происходит из-за стабилизации переходного состояния в ходе превращения субстрата в конечный продукт при переносе электрона между нанозимом и субстратом [56]. Этот подход был использован в ряде работ для повышения каталитической активности нанозимов разной химической природы. Так, было продемонстрировано, что модификация нанозима на основе НЧЗ пентапептидом повышает каталитическую активность: ПО-подобная активность НЧЗ по отношению к глутатиону усиливается за счет иммобилизации на поверхности двух аминокислотных остатков, осуществляющих функцию активных центров [57]. Показано, что различные полимеры, например полидофамин (ПДА), полимолочная кислота, полиэтиленимин, используемые для модификации поверхности нанозимов, увеличивают их активность [58]. Установлено, что ПДА-модифицированный нанозим состава PdCu обеспечивает рост оксидазо-подобной активности по сравнению с нанозимами ПДА-Рd и PdCu [59].

Нанозим CuS, модифицированный аспарагиновой кислотой (Асп), проявляет значительную ПО-подобную активность при нейтральных значениях pH. В этих условиях Асп находится в отрицательно заряженном состоянии. Отрицательные заряды на поверхности CuS способствуют адсорбции положительно заряженного субстрата 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ) [60].

В некоторых случаях модификация поверхности нанозима реализуется за счет электростатического взаимодействия и приводит к ингибированию его каталитической активности. Это ингибирование может быть обратимым, например в присутствии целевого аналита [56]. Так, в работе [61] описан анализ норовируса с использованием нанозима на основе НЧЗ. Модификация нанозима аптамером, реализуемая за счет электростатического взаимодействия или образования водородных связей с поверхностью, обратимо ингибирует его каталитическую активность. При связывании с целевым аналитом аптамер десорбируется с поверхности НЧЗ и каталитическая активность нанозима восстанавливается.

В некоторых случаях модифицированные нанозимы могут проявлять мультиферментную активность по механизму «системы каскада» или «логического переключателя» [62]. В каскадных системах модификация поверхности нанозима функциональными группами позволяет реализовать процессы, в которых продукт одной ферментативной реакции является субстратом для другой [63]. Так, в работе [64] описан нанозим на основе композита НЧЗ и золотых нанокластеров, характеризующихся пероксидаза-подобной и глюкозооксидаза-подобной активностью соответственно, что позволяет реализовать каскадные трансформации при определении глюкозы. Принцип «логического переключателя» реализуется при модификации нанозима двумя видами ионов, обусловливающих различную ферментативную активность.

3.2. Модификация нанозимов макромолекулами

Для модификации поверхности нанозимов часто используют биологические макромолекулы (например, антитела, ДНК, декстран, а также различные полимеры). Адсорбция этих молекул повышает коллоидную стабильность нанозимов, но экранирует их поверхность, потенциально ингибируя каталитическую активность. Так, в работе [30] показано, что при исследовании роли толщины поверхностного покрытия нанозима CeO₂ полиакриловой кислотой (ПАА) нанозимы с меньшей толщиной слоя полимера проявляют более высокую оксидазо-подобную активность. Тонкий поверхностный слой не препятствует диффузии субстрата к реакционноспособным участкам поверхности нанозима. Каталитическая константа (k_{cat}) для CeO₂, покрытого слоем ПАА толщиной

5 нм, была вдвое выше, чем для наночастиц с толщиной покрытия 100 нм. В работе [65] показано, что адсорбция ДНК на CeO₂ приводит к снижению скорости окисления ТМБ. По мнению авторов, это обусловлено стерическими ограничениями.

Важную роль в ПО-подобной активности нанозима Fe₃O₄ заряда лигандов на его поверхности показали авторы [66]. Нанозим, модифицированный глицином, полилизином или полиэтиленимином и имеющий положительный заряд, характеризовался более высокой активностью при окислении 2,2'-азино-бис-(3этилбензтиозолин-6-сульфокислоты) (АБТС), тогда как отрицательно заряженный нанозим, покрытый цитратом, карбоксиметилдекстраном (КМД) или гепарином, проявлял более высокую активность в отношении ТМБ. Толщина покрытия также влияла на окисление субстрата - при сопоставимом заряде каталитическая активность в реакциях окисления ТМБ и АБТС для нанозима, покрытого цитратом, оказалась выше по сравнению с нанозимом, модифицированным КМД. Авторы [5] исследовали влияние модификации поверхности нанозима Fe₃O₄ декстраном, полиэтиленгликолем или SiO₂ на каталитическую активность. Для всех модификаций наблюдалось снижение ПО-подобной активности по сравнению с нанозимом без покрытия, обусловленное блокированием активных центров катализатора.

Ряд работ посвящен исследованию модификации нанозимов молекулами ДНК. Авторы [67] обнаружили ингибирование таким покрытием ПО-подобной активности нанозима Fe₃O₄ в отношении о-фенилендиамина (ОФД) из-за электростатических взаимодействий и экранирования активных центров нанозима. В работе [68] показано, что адсорбция ДНК-олигонуклеотидов может как повысить, так и понизить ПО-подобную активность Fe₃O₄. Этот эффект авторы связывают с зарядом используемого субстрата. ДНК изменяет поверхностный заряд нанозима с положительного на отрицательный, обеспечивая таким образом электростатическое притяжение между нанозимом и катионным субстратом ТМБ. Когда в качестве субстрата использовали анионный АБТС, наблюдался ингибирующий эффект модификации нанозима.

Адсорбция белков на поверхности нанозимов также влияет на каталитическую активность. Авторы [69] исследовали действие десяти белков, имеющих разные размеры и заряды, на ПО-

4. Применение нанозимов в аналитических системах

В настоящее время нанозимы активно применяют для обнаружения низко- и высокомолекулярных аналитов (токсичных контаминант, ионов металлов, белков-биомаркеров, нуклеиновых кислот, бактериальных и вирусных патогенов и пр.), для решения разных задач – мониторинга окружающей среды, диагностики заболеваний, фармацевтического контроля, обеспечения безопасности пищевой продукции. Аналитические системы с применением нанозимов можно разделить по регистрируемому сигналу: колориметрические, электрохимические, флуоресцентные, хемилюминесцентные и др. Помимо этого, аналитические системы могут быть как без рецепторов (с непосредственным участием аналита в каталитических трансформациях), так и с рецепторами (природные или синтетические рецепторы: антитела, лектины, аптамеры). Разработки аналитических систем, использующих нанозимы, представлены в большом числе публикаций и обобщены в ряде обзоров [52, 53, 56, 70]. Ниже приведены отдельные примеры различных аналитических систем с применением нанозимов.

4.1. Колориметрический анализ in situ

Активные разработки колориметрических аналитических систем обусловлены прежде всего простотой тестирования и оценки результатов (либо визуальной, либо с помощью недорогих устройств) [71, 72]. Как правило, обнаружение аналитов основано на изменении цвета в ходе катализируемой реакции [73–75]. Колориметрические системы с использованием нанозимов описаны для определения щелочной фосфатазы [76], ацетилхолинэстеразы [77], бутирилхолинэстеразы [50], пероксидазы, других ферментов и субстратов, участвующих в этих каталитических процессах.

Так, на основе ОАН состава FeN₅/углеродный нанокаркас, обладающего оксидазо-подобной активностью, разработан колориметрический биосенсор для детекции аскорбиновой кислоты (АК) с помощью окисления ТМБ. Биосенсор имел предел обнаружения (ПрО) АК, равный 0,07 мкМ [78]. Авторы [51] применили ОАН состава Fe–N–C для детекции АК, глюкозы и H_2O_2 с ПрО в диапазоне 20–30 нМ. Этот же коллектив применил ОАН того же состава для высокочувствительного колориметрического определения активности бутирилхолинэстеразы. В работе [79] нанозим на основе углеродных точек, допированных Fe³⁺, обладающий ПО-подобной активностью, в комплексе со специфическими антителами использовали для колориметрического иммуноанализа раково-эмбрионального антигена с ПрО 0,1 пг/мл.

В рабое [80] разработан колориметрический биосенсор на основе трехферментного каскада для детекции глюкозы и глюкозидазы. Авторы сравнили нанозимы состава металл (Fe, Cu, Mn, Co, Zn)–N–С и показали, что наибольшей активностью обладает Fe-содержащий нанозим.

4.2. Электрохимические биосенсоры

Благодаря высокой чувствительности, низкой стоимости, экспрессности, стабильности и простоте эксплуатации электрохимические биосенсоры широко используются при анализе различных соединений. Нанозимы являются перспективной заменой пероксидаз в этих сенсорах. Так, авторы [81] получили ОАН состава $Ti_3(Al_xCu_{1-x})C_2$ с активными центрами, сформированными одноатомным слоем меди. Нанозим обладал высокой ПО-подобной активностью и при использовании в электроде биосенсора обеспечивал ПрО H₂O₂, равный 0,06 µМ. Авторы [82] на основе металл-органических каркасных наноструктур (МОКН) состава Cu-Zr@аптамер@ДНК разработали электрохимический биосенсор для детекции патогена Pseudomonas aeruginosa с ПрО, равным 2 КОЕ/мл. Авторы [83] успешно применили ОАН состава Fe-N-C для электрохимического обнаружения ионов Hg^{2+} .

4.3. Другие биосенсорные системы

Благодаря многочисленным координационным центрам и обилию функциональных групп некоторые углеродные наноструктуры представляют собой перспективную основу для модификации ионами металлов с получением ОАН [54, 84–86]. Так, авторы [85] получили нанозим состава Cu²⁺ – оксид графена с ПОподобной активностью и применили его для обнаружения H_2O_2 , основанного на хемилюминесцентной трансформации люминола, а также в сочетании с глюкозооксидазой (для детекции глюкозы). Авторы [87], используя Cu^{2+} –N–МОКН с ПО-подобной активностью, реализовали хемилюминесцентный биосенсор на основе резонансного переноса энергии для детекции H₂O₂. Авторы [88] описали нанозим состава Fe–N–C, ускоряющий восстановление растворенного O₂ в активные формы кислорода (AФK). Реакция AФК с анион-радикалом люминола индуцировала электрохемилюминесценцию. Этот принцип был применен в сенсоре для измерения антиоксидантной активности с линейным диапазоном определения синтетического антиоксиданта тролокса 0,8–1,0 мМ [88].

4.4. Иммуноаналитические системы

Использование нанозимов позволило разработать иммуноаналитические системы, характеризующиеся меньшими ПрО и большей стабильностью, чем традиционный иммуноанализ на основе природных ферментов. Применение нанозимов в иммуноанализе в качестве метки для формирующихся специфических иммунных комплексов описано в ряде обзоров [10, 89, 90]. Рассмотрим основные виды иммуноанализа с использованием нанозимов, классифицированные по типу детекции.

4.4.1. Колориметрический микропланшетный иммуноанализ

В традиционном иммуноферментном анализе (ИФА) последовательные взаимодействия компонентов пробы и специфических иммунореагентов приводят к формированию на поверхности лунок микропланшета иммунных комплексов, меченных ферментной меткой, тогда как непрореагировавшие молекулы удаляются в ходе отмывок. Добавляемый затем субстрат трансформируется в окрашенный продукт, что и позволяет сделать вывод о содержании аналита в пробе. Использование нанозиомов потенциально может увеличить интенсивность колориметрического сигнала и тем самым снизить ПрО, а также исключить из комплектации аналитических систем дорогие и менее стабильные ферменты.

ИФА на основе нанозимов описан в ряде работ. Так, авторы [91] разработали ИФА простатспецифического антигена (ПСА), применив в качестве метки аморфные наностержни RuTe₂ с ПО-подобной активностью. ПрО ПСА составил 32,6 пг/мл – на порядок ниже, чем для ИФА с использованием пероксидазы хрена. Авторы [92] конъюгировали наночастицы берлинской лазури с ПО-подобной активностью с антителами и применили их в ИФА человеческого сывороточного альбумина (ЧСА). ПрО ЧСА в моче составил 1,2 нг/мл, что в три раз ниже, чем для традиционного ИФА.

В работе [93] для колориметрической детекции применяли смартфон, реализовав портативный вариант ИФА с использованием нанозима (наночастиц меди, стабилизированных глутатионом) и обладающего лакказо-подобной активностью. ПрО α-лактальбумина составил 56 пг/мл – значительно ниже, чем ПрО ИФА на основе природной лакказы.

Описан ряд модификаций ИФА с использованием нанозимов, направленных на снижение ПрО. Так, в [94] получен нанозим с двумерной каталитической поверхностью из металлоорганического каркаса на основе железа и оксида графена. Усиленная ПО-подобная активность нанозима позволила определять метаболит бензопирена с ПрО (0,268 нг/мл). Эффективно также создание систем каталитических каскадных реакций. Так, авторы [95] реализовали амплификационный ИФА α-фетопротеина, объединив природную щелочную фосфатазу и наночастицы MnO₂ с оксидазо-подобной активностью. Такое усиление снизило ПрО почти в 20 раз. Концентрирование с помощью магнитной сепарации также успешно применяется в ИФА на основе нанозимов [96, 97]. Такая сверхчувствительная система для обнаружения вируса гриппа А была разработана на основе магнитного сорбента и НЧЗ с ПО-подобной активностью [96]. В работе [98] использовали способность ионов серебра регулировать каталитическую активность нанозимов на основе НЧЗ. Серебро осаждали на НЧЗ, конъюгированных с антителами против вируса гепатита Е. Затем применяли пероксид водорода для разложения серебряной оболочки и высвобождения Ag⁺. Усиленный ИФА позволил детектировать вирус гепатита Е с крайне низким ПрО, равным 4,32 пг/мл.

4.4.2. Колориметрический иммунохроматографический анализ

Традиционный иммунохроматографический анализ (ИХА) основан на использовании НЧЗ в качестве маркеров иммунных комплексов, формирующихся при движении иммунореагентов по мультимембранной тест-полоске и связывающихся в ее определенных зонах с образованием окрашенных линий. Поэтому результаты использования маркеров-нанозимов традиционно сравнивают с «золотым стандартом» – ИХА на основе НЧЗ. Так, для ИХА окадаевой кислоты в [99] использовали ПО-подобный нанозим состава Au@Pt. Разработанная тест-система позволила определять аналит с ПрО в три раза более низким, чем при использовании НЧЗ. Авторы [46] получили би- и триметаллические нанозимы состава Au@Ag и Au@Ag-Pt с разными размерами, морфологией поверхности и активностью. Было показано, что нанозим Au@Ag-Pt в качестве каталитической метки обеспечивает ПрО С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, равный 15 пг/мл, т.е. в 65 раз ниже по сравнению с НЧЗ. В работе [100] синтезирован магнитный нанозим Fe₂O₄@ПДА@Pd/Pt с ПОподобной активностью для детекции клеток Е. coli и хорионического гонадотропина. Магнитные свойства нанозима позволили эффективно концентрировать аналиты и минимизировать влияние матрикса, благодаря чему ПрО для обоих аналитов снизился почти в 1000 раз по сравнению с ИХА на основе НЧЗ. В [101] получены наночастицы берлинской лазури, модифицированные маннозой, для обнаружения клеток Е. coli O157:H7. Частицы имели ярко-синий цвет и могли использоваться в качестве маркера без задействования каталитических свойств. ПО-подобный катализ усилил колориметрический сигнал, благодаря чему ПрО был снижен до 10² КОЕ/мл.

4.4.3. Флуоресцентный иммуноанализ

Иммуноанализ с флуоресцентной детекцией, как правило, обеспечивает более высокую чувствительность по сравнению с колориметрией. Нанозимы (преимущественно со свойствами пероксидазы или оксидазы) используются для окисления субстратов до продуктов с сильной флуоресценцией. Так, в [102] разработан флуоресцентный иммуноанализ для обнаружения СРБ на основе наноцветов MnO₂ с оксидазоподобной активностью. Бесцветный и нефлуоресцентный субстрат ОФД окислялся до флуоресцирующего 2,3-диаминофеназина. ПрО СРБ составил 0,67 пг/мл, что значительно ниже ПрО при использовании других методов. Нанозимы состава Pd-Ir с ПО-подобной активностью использовали в флуоресцентном иммуносенсоре для обнаружения сердечного тропонина I [103]. Та же каталитическая реакция, что и в предыдущей работе, позволила получить значение ПрО, равное 0,31 пг/мл.

4.4.4 Хемилюминесцентный иммуноанализ

Высокая чувствительность систем с хемилюминесцентной детекцией обусловлена возможностью выявления продуктов катализа в крайне низких концентрациях [104]. В хемилюминесцентном иммуноанализе успешно используют ПО-подобные нанозимы, катализирующие окисление люминола. Авторы [105] применили наностержни CuO в качестве нанозимной метки для обнаружения раково-эмбрионального антигена (РЭА). Антитела, специфичные к РЭА, присоединяли к нанозиму через биотин-стрептавидиновый модуль. При взаимодействии с аналитом образовывались крупные комплексы, препятствующие доступу субстрата (люминола) к поверхности нанозима и тем самым снижающие регистрируемый сигнал. ПрО РЭА составил 0,05 нг/мл. Хемилюминесцентный ИХА на основе нанозима состава Со-Fe@гемин для обнаружения антигена SARS-CoV-2 с ПрО 0,1 нг/мл описан в [106]. В работе [107] использованы нанозимы на основе СеО₂ с активностью, подобной щелочной фосфатазе, для иммуноопределения ПСА. В этом случае ПрО составил 53 фг/мл, что на порядки ниже, чем при использовании других иммуноаналитических систем.

4.4.5. Иммуноанализ на основе поверхностно усиленной Рамановской спектроскопии

Иммунонализ с детекцией на основе поверхностно усиленной Рамановской спектроскопии (PC) обеспечивает сверхчувствительное обнаружение аналитов. В [108] были использованы наночастицы серебра с ПО-подобной активностью для иммунодетекции СРБ. Нанозим катализировал окисление ТМБ, а образующийся продукт регистрировали методом РС. ПрО СРБ составил 1,09 нг/мл. Авторы [109]. предложили СеО₂-нанозим с ПО-подобной активностью,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wei H., Wang E. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. N 14. ID: 6060 (DOI: 10.1039/C3CS35486E).
- Schlögl R., Abd Hamid S.B. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004. Vol. 43. N 13. P. 1628 (DOI: 10.1002/ anie.200301684).
- Zou X., Zhang Y. // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. N 15. P. 5148 (DOI: 10.1039/c4cs00448e).
- Manea F., Houillon F.B., Pasquato L., Scrimin P. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004. Vol. 43. N 45. P. 6165 (DOI: 10.1002/anie.200460649).
- Gao L., Zhuang J., Nie L., Zhang J., Zhang Y., Gu N., Wang T., Feng J., Yang D., Perrett S., Yan X. // Nat. Nanotechnol. 2007. Vol. 2. N 9. P. 577 (DOI: 10.1038/nnano.2007.260).
- Singh S., Rai N., Tiwari H., Gupta P., Verma A., Kumar R., Kailashiya V., Salvi P., Gautam V. // ACS Appl. Bio Mater. 2023. Vol. 6. N 9. P. 3577 (DOI: 10.1021/ acsabm.3c00253).

окисляющий лейкомалахитовый зеленый с образованием рамановского репортера малахитового зеленого (МЗ). рамановский сигнал был усилен за счет Рамановских «горячих точек», образующихся при агрегации НЧЗ, индуцированной МЗ. Эта система позволила проводить иммуноопределение α-лактальбумина с ПрО 0,01 нг/мл.

5. Заключение

Нанозимология – активно развивающаяся область нанотехнологий. За относительно короткое время (менее 20 лет) она прошла путь от феноменологических описаний каталитических эффектов до целенаправленного инжиниринга на атомарном уровне наноматериалов с требуемыми свойствами [41]. Включение в 2022 г. нанозимов в список ИЮПАК десяти лидирующих новых технологий в химии [110] подтверждает их важность для устойчивого технологического развития.

Нанозимы крайне востребованы в разнообразных аналитических системах. При этом современные разработки не ограничиваются заменой ферментов нанозимами в рамках уже известных методических решений. Мультифункциональность нанозимов, используемых в качестве носители аффинных рецепторов, колориметрических меток и каталитических меток с регулируемой активностью, значительно расширяет их применение. При дальнейшем развитии нанозимологии можно ожидать активного развития как фундаментальных исследований (расширения репертуара каталитической активности, прогнозирования взаимосвязей состав – структура – свойства нанозимов), так и разработок аналитических систем для практического применения.

- Wu J., Wang X., Wang Q., Lou Z., Li S., Zhu Y., Qin L., Wei H. // Chem. Soc. Rev. 2019. Vol. 48. N 4. P. 1004 (DOI: 10.1039/c8cs00457a).
- Tao X., Wang X., Liu B., Liu J. // Biosens. Bioelectron. 2020. Vol. 168. ID: 112537 (DOI: 10.1016/j. bios.2020.112537).
- 9. Jiang D., Ni D., Rosenkrans Z.T., Huang P., Yan X., Cai W. // Chem. Soc. Rev. 2019. Vol. 48. N 14. P. 3683 (DOI: 10.1039/c8cs00718g).
- Panferov V.G., Zherdev A. V, Dzantiev B.B. // Biosensors. 2023. Vol. 13. N 9. ID: 866 (DOI: 10.3390/bios13090866).
- Komkova M.A., Karyakina E.E., Karyakin A.A. // J. Am. Chem. Soc. 2018. Vol. 140. N 36. P. 11302 (DOI: 10.1021/ jacs.8b05223).
- Xi Z., Wei K., Wang Q., Kim M.J., Sun S., Fung V., Xia X. // J. Am. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. N 7. P. 2660 (DOI: 10.1021/jacs.0c12605).

- Panferov V.G., Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Talanta. 2021. Vol. 225. ID: 121961 (DOI: 10.1016/j.talanta.2020.121961).
- Waris, Hasnat A., Hasan S., Bano S., Sultana S., Ibhadon A.O., Khan M.Z. // J. Mater. Chem. B. 2023. Vol. 11. N 29. P. 6762–6781 (DOI: 10.1039/d3tb00451a).
- Gao Y., Wang Y., Wang Y., Magaud P., Liu Y., Zeng F., Yang J., Baldas L., Song Y. // TrAC Trends Anal. Chem. 2023. Vol. 158. ID: 116887 (DOI: 10.1016/j.trac.2022.116887).
- Wang Q., Liu J., He L., Liu S., Yang P. // Nanoscale. 2023. Vol. 15. N 30. P. 12455 (DOI: 10.1039/d3nr01976d).
- Issaka E., Wariboko M.A., Mohammed A., Enyan M., Aguree S. // Chem. Eng. J. Adv. 2023. Vol. 15. ID: 100510 (DOI: 10.1016/j.ceja.2023.100510).
- Zandieh M., Liu J. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2022. Vol. 61. N 47. ID: e2022120 (DOI: 10.1002/ anie.202212013).
- Panferov V.G., Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. ID: 050038 (DOI: 10.1063/5.0019031).
- 20. He L., Lu Y., Gao X., Song P., Huang Z., Liu S., Liu Y. // ACS Sustain. Chem. Eng. 2018. Vol. 6. N 9. P. 12132 (DOI: 10.1021/acssuschemeng.8b02476).
- 21. Hu X., Li F., Xia F., Guo X., Wang N., Liang L., Yang B., Fan K., Yan X., Ling D. // J. Am. Chem. Soc. 2020. Vol. 142. N 3. P. 1636 (DOI: 10.1021/jacs.9b13586).
- 22. Sheng J., Wu Y., Ding H., Feng K., Shen Y., Zhang Y., Gu N. // Adv. Mater. 2023. ID: 2211210 (DOI: 10.1002/ adma.202211210).
- Li J., Liu W., Wu X., Gao X. // Biomaterials. 2015.
 Vol. 48. P. 37 (DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.012).
- 24. Hong S.J., Chun H., Hong M., Han B. // Appl. Surf. Sci. 2022. Vol. 598. ID: 153715 (DOI: 10.1016/j.apsusc.2022.153715).
- 25. Zandieh M., Liu J. // Adv. Mater. 2023. ID: 2211041 (DOI: 10.1002/adma.202211041).
- Gao L., Wei H., Yan X., Qu X. // Nanozymology Connecting Biology and Nanotechnology / ed. Yan X. Singapore: Springer Singapore, 2020. (ISBN: 978-981-15-1489-0).
- Tian R., Sun J., Qi Y., Zhang B., Guo S., Zhao M. // Nanomaterials. 2017. Vol. 7. N 11. ID: 347 (DOI: 10.3390/ nano7110347).
- 28. Lori O., Elbaz L. // ChemCatChem. 2020. Vol. 12. N 13. P. 3434 (DOI: 10.1002/cctc.202000001).
- Meng F., Zhu P., Yang L., Xia L., Liu H. // Chem. Eng. J. 2023. Vol. 452, part 2. ID: 139411 (DOI: 10.1016/j. cej.2022.139411).
- Asati A., Santra S., Kaittanis C., Nath S., Perez J.M. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2009. Vol. 48. N 13. P. 2308 (DOI: 10.1002/anie.200805279).
- Baldim V.. Bedioui F., Mignet N., Margaill I., Berret J.-F. // Nanoscale. 2018. Vol. 10. N 15. P. 6971 (DOI: 10.1039/ c8nr00325d).
- Khlebtsov B.N., Tumskiy R.S., Burov A.M., Pylaev T.E., Khlebtsov N.G. // ACS Appl. Nano Mater. 2019. Vol. 2. N 8. P. 5020 (DOI: 10.1021/acsanm.9b00956).
- 33. Prokop A., Davidson J.M. // J. Pharm. Sci. 2008.

Vol. 97. N 9. P. 3518 (DOI: 10.1002/jps.21270).

- 34. Tzeng Y.K., Faklaris O., Chang B.-M., Kuo Y., Hsu J.-H., Chang H.-C. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2011. Vol. 50. N 10. P. 2262 (DOI: 10.1002/anie.201007215).
- 35. Singh N., Savanur M.A., Srivastava S., D'Silva P., Mugesh G. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2017. Vol. 56. N 45. P. 14267 (DOI: 10.1002/anie.201708573).
- Mu J., Zhang L., Zhao M., Wang Y. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2014. Vol. 6. N 10. P. 7090 (DOI: 10.1021/ am406033q).
- Bhattacharjee R., Tanaka S., Moriam S., Masud M.K., Lin J., Alshehri S.M., Ahamad T., Salunkhe R.R., Nguyen N.-T., Yamauchi Y., Hossain M.S.A., Shiddiky M.J.A. // J. Mater. Chem. B. 2018. Vol. 6. N 29. P. 4783 (DOI: 10.1039/c8tb01132j).
- 38. Loynachan C.N., Thomas M.R., Gray E.R., Richards D.A., Kim J., Miller B.S., Brookes J.C., Agarwal S., Chudasama V., McKendry R.A., Stevens M.M. // ACS Nano. 2018. Vol. 12. N 1. P. 279 (DOI: 10.1021/ acsnano.7b06229).
- 39. Lee H.B., Son S.E., Gupta P.K., Venkatesan J., Hur W., Park J., Kim S.N., Seong G.H. // Mater. Lett. 2023. Vol. 330. ID: 133286 (DOI: 10.1016/j.matlet.2022.133286).
- 40. Narayanan R., El-Sayed M.A. // Nano Lett. 2004. Vol. 4. N 7. P. 1343 (DOI: 10.1021/nl0495256).
- 41. Chen Z., Yu Y., Gao Y., Zhu Z. // ACS Nano. 2023. Vol. 17. N 14. P. 13062 (DOI: 10.1021/acsnano.3c04378).
- Shu R., Liu S., Huang L., Li Y., Sun J., Zhang D., Zhu M.-Q., Wang J. // Biosens. Bioelectron. 2022. Vol. 217. ID: 114577 (DOI: 10.1016/j.bios.2022.114577).
- 43. Gao Z., Ye H., Tang D., Tao J., Habibi S., Minerick A., Tang D., Xia X. // Nano Lett. 2017. Vol. 17. N 9. P. 5572 (DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b02385).
- 44. Xia Y., Xia X., Peng H.C. // J. Am. Chem. Soc. 2015. Vol. 137. N 25. P. 7947 (DOI: 10.1021/jacs.5b04641).
- 45. Xia X., Xie S., Liu M., Peng H.-C., Lu N., Wang J., Kim M.J., Xia Y. // Proc. Natl. Acad. Sci. 2013. Vol. 110. N 17. P. 6669 (DOI: 10.1073/pnas.1222109110).
- Panferov V.G., Byzova N.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Microchim. Acta. 2021. Vol. 188. N 9. ID: 309 (DOI: 10.1007/s00604-021-04968-x).
- 47. Bai T., Wang L., Wang M., Zhu Y., Li W., Guo Z., Zhang Y. // Biosens. Bioelectron. 2022. Vol. 208. ID: 114218 (DOI: 10.1016/j.bios.2022.114218).
- 48. Rodrigues T.S., da Silva A.G.M., Macedo A., Farini B.W., da Alves R.S., Camargo P.H.C. // J. Mater. Sci. 2015. Vol. 50. N 16. P. 5620 (DOI: 10.1007/s10853-015-9114-x).
- Xia X., Wang Y., Ruditskiy A., Xia Y. // Adv. Mater. 2013.
 Vol. 25. N 44. P. 6313 (DOI: 10.1002/adma.201302820).
- 50. Niu X., Shi Q., Zhu W., Liu D., Tian H., Fu S., Cheng N., Li S., Smith J.N., Du D., Lin Y. // Biosens. Bioelectron. 2019. Vol. 142. ID: 111495 (DOI: 10.1016/j.bios.2019.111495).
- Cheng N., Li J.-C., Liu D., Lin Y., Du D. // Small.
 2019. Vol. 15. N 48. ID: 1901485 (DOI: 10.1002/ smll.201901485).
- 52. Zhang X., Chen P., He S., Jiang B., Wang Y., Cheng

Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 2 Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2025. Т. 66. № 2

Y., Peng J., Verpoort F., Wang J., Kou Z. // InfoMat. 2023. Vol. 5. N 6. P. 1–22. ID: e12421 (DOI: 10.1002/inf2.12421).

- Zhang X., Li G., Chen G., Wu D., Zhou X., Wu Y. // Coord. Chem. Rev. 2020. Vol. 418. ID: 213376 (DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213376).
- 54. Jiao L., Yan H., Wu Y., Gu W., Zhu C., Du D., Lin Y. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2020. Vol. 59. N 7. P. 2565 (DOI: 10.1002/anie.201905645).
- 55. Wei H., Gao L., Fan K., Liu J., He J., Qu X., Dong S., Wang E., Yan X. // Nano Today. 2021. Vol. 40. ID: 101269 (DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101269).
- Garehbaghi S., Ashrafi A., Adam V., Richtera L. // Mater. Today Bio. 2023. Vol. 20. ID: 100656 (DOI: 10.1016/j. mtbio.2023.100656).
- 57. Zhang D., Shen N., Zhang J., Zhu J., Guo Y., Xu L. // RSC Adv. 2020. Vol. 10. N 15. P. 8685 (DOI: 10.1039/ c9ra10262k).
- Jiao L., Xu W., Yan H., Wu Y., Gu W., Li H., Du D., Lin Y., Zhu C. // Chem. Commun. 2019. Vol. 55. N 66. P. 9865 (DOI: 10.1039/c9cc04436a).
- Shang C., Liu W., Li Z., Yan B., Lin J., Chen C., Zhang L., Lu Y. // ACS Sustain. Chem. Eng. 2022. Vol. 10. N 4. P. 1653 (DOI: 10.1021/acssuschemeng.1c07568).
- 60. Niu X., Xu X., Li X., Pan J., Qiu F., Zhao H., Lan M.
 // Chem. Commun. 2018. Vol. 54. N 95. P. 13443 (DOI: 10.1039/c8cc07800a).
- Weerathunge P., Ramanathan R., Torok V.A., Hodgson K., Xu Y., Goodacre R., Behera B.K., Bansal V. // Anal. Chem. 2019. Vol. 91. N 5. P. 3270 (DOI: 10.1021/acs.analchem.8b03300).
- Martínez S., Veth L., Lainer B., Dydio P. // ACS Catal. 2021. Vol. 11. N 7. P. 3891–3915 (DOI: 10.1021/ acscatal.0c05725).
- Wang Z., Zhao Y., Hou Y., Tang G., Zhang R., Yang Y., Yan X., Fan K. // Adv. Mater. 2023. ID: 2210144 (DOI: 10.1002/adma.202210144).
- 64. Chen J., Wu W., Huang L., Ma Q., Dong S. // Chem. A Eur. J. 2019. Vol. 25. N 51. P. 11940 (DOI: 10.1002/ chem.201902288).
- Pautler R., Kelly E.Y., Huang P.-J.J., Cao J., Liu B., Liu J. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2013. Vol. 5. N 15. P. 6820 (DOI: 10.1021/am4018863).
- Yu F., Huang Y., Cole A.J., Yang V.C. // Biomaterials. 2009. Vol. 30. N 27. P. 4716 (DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.05.005).
- 67. Park K.S., Kim M.I., Cho D.-Y., Park H.G. // Small. 2011. Vol. 7. N 11. P. 1521 (DOI: 10.1002/smll.201001886).
- Liu B., Liu J. // Nanoscale. 2015. Vol. 7. N 33. P. 13831 (DOI: 10.1039/c5nr04176g).
- 69. Li X., Wen F., Creran B., Jeong Y., Zhang X., Rotello V.M. // Small. 2012. Vol. 8. N 23. P. 3589 (DOI: 10.1002/smll.201201549).
- 70. Yong Y., Tan X., Wang Y., Shen B., Yang Y., Huang H. // Chem. Eng. J. 2023. Vol. 468. ID: 143703 (DOI: 10.1016/j.cej.2023.143703).
- Kanchi S., Sabela M.I., Mdluli P.S., Inamuddin, Bisetty K. // Biosens. Bioelectron. 2018. Vol. 102. P. 136 (DOI: 10.1016/j.bios.2017.11.021).

- Urusov A.E., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Biosensors. 2019. Vol. 9. N 3. ID: 89 (DOI: 10.3390/bios9030089).
- 73. Wu D., Hu N., Liu J., Fan G., Li X., Sun J., Dai C., Suo Y., Li G., Wu Y. // Talanta. 2018. Vol. 190. P. 103 (DOI: 10.1016/j.talanta.2018.07.073).
- 74. Fan S., Zhao M., Ding L., Li H., Chen S. // Biosens. Bioelectron. 2017. Vol. 89. P. 846–852 (DOI: 10.1016/j. bios.2016.09.108).
- Liang X., Han L. // Adv. Funct. Mater. 2020. Vol. 30. N 28. ID: 2001933 (DOI: 10.1002/adfm.202001933).
- 76. Chen Q., Li S., Liu Y., Zhang X., Tang Y., Chai H., Huang Y. // Sensors Actuators B Chem. 2020. Vol. 305. ID: 127511 (DOI: 10.1016/j.snb.2019.127511).
- 77. Wu Y., Jiao L., Luo X., Xu W., Wei X., Wang H., Yan H., Gu W., Xu B.Z., Du D., Lin Y., Zhu C. // Small. 2019. Vol. 15. N 43. ID: 1903108 (DOI: 10.1002/smll.201903108).
- Huang L., Chen J., Gan L., Wang J., Dong S. // Sci. Adv. 2019. Vol. 5. N 5. ID: aav5490 (DOI: 10.1126/sciadv. aav5490).
- 79. Yang W., Huang T.T., Zhao M., Luo F., Weng W., Wei Q., Lin Z., Chen G. // Talanta. 2017. Vol. 164. P. 1–6 (DOI: 10.1016/j.talanta.2016.10.099).
- Zhang C., Chen C., Zhao D., Kang G., Liu F., Yang F., Lu Y., Sun J. // Anal. Chem. 2022. Vol. 94. N 8. P. 3485 (DOI: 10.1021/acs.analchem.1c04018).
- 81. Li Y., Li M., Lu J., Ma B., Wang Z., Cheong L.-Z., Luo K., Zha X., Chen K., Persson P.O.Å., Hultman L., Eklund P., Shen C., Wang Q., Xue J., Du S., Huang Z., Chai Z., Huang Q. // ACS Nano. 2019. Vol. 13. N 8. P. 9198 (DOI: 10.1021/acsnano.9b03530).
- Zhang X., Xie G., Gou D., Luo P., Yao Y., Chen H. // Biosens. Bioelectron. 2019. Vol. 142. N 1. ID: 111486 (DOI: 10.1016/j.bios.2019.111486).
- Yao L., Gao S., Liu S., Bi Y., Wang R., Qu H., Wu Y., Mao Y., Zheng L. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020. Vol. 12. N 5. P. 6268 (DOI: 10.1021/acsami.9b19434).
- 84. Sun H., Zhou Y., Ren J., Qu X. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2018. Vol. 57. N 30. P. 9224–9237 (DOI: 10.1002/ anie.201712469).
- Wang S., Cazelles R., Liao W.-C., Vázquez-González M., Zoabi A., Abu-Reziq R., Willner I. // Nano Lett. 2017. Vol. 17. N 3. P. 2043–2048 (DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b00093).
- Zhan Y., Zeng Y., Li L., Guo L., Luo F., Qiu B., Huang Y. // Anal. Chem. 2020. Vol. 92. N 1. P. 1236 (DOI: 10.1021/acs.analchem.9b04384).
- Chen W.-H. Vázquez-González M., Kozell A., Cecconello A., Willner I. // Small. 2018. Vol. 14. N 5. ID: 1703149 (DOI: 10.1002/smll.201703149).
- 88. Gu W., Wang H., Jiao L., Wu Y., Chen Y., Hu L., Gong J., Du D., Zhu C. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2020. Vol. 59. N 9. P. 3534 (DOI: 10.1002/ anie.201914643).
- 89. Zhou L., Liu Y., Lu Y., Zhou P., Lu L., Lv H., Hai X. // Biosensors. 2022. Vol. 12. N 12. ID: 1119 (DOI: 10.3390/bios12121119).
- 90. Niu X., Cheng N., Ruan X., Du D., Lin Y. // J. Elec-

trochem. Soc. 2020. Vol. 167. N 3. ID: 037508 (DOI: 10.1149/2.0082003JES).

- 91. Yan H., Chen Y., Jiao L., Gu W., Zhu C. // Sensors Actuators B Chem. 2021. Vol. 341. ID: 130007 (DOI: 10.1016/j. snb.2021.130007).
- 92. Farka Z., Čunderlová V., Horáčková V., Pastucha M., Mikušová Z., Hlaváček A., Skládal P. // Anal. Chem. 2018. Vol. 90. N 3. P. 2348 (DOI: 10.1021/acs. analchem.7b04883).
- 93. Zhang X., Wu D., Wu Y., Li G. // Biosens. Bioelectron. 2021. Vol. 172. ID: 112776 (DOI: 10.1016/j. bios.2020.112776).
- 94. Ruan X., Liu D., Niu X., Wang Y., Simpson C.D., Cheng N., Du D., Lin Y. // Anal. Chem. 2019. Vol. 91. N 21. P. 13847 (DOI: 10.1021/acs.analchem.9b03321).
- 95. Su B., Xu H., Xie G., Chen Q., Sun Z., Cao H., Liu X. // Spectrochim. Acta A. 2021. Vol. 262. ID: 120088 (DOI: 10.1016/j.saa.2021.120088).
- 96. Oh S., Kim J., Tran V.T., Lee D.K., Ahmed S.R., Hong J.C., Lee J., Park E.Y., Lee J. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2018. Vol. 10. N 15. P. 12534 (DOI: 10.1021/acsami.8b02735).
- 97. Chen R., Chen X., Zhou Y., Lin T., Leng Y., Huang X., Xiong Y. // ACS Nano. 2022. Vol. 16. N 2. P. 3351 (DOI: 10.1021/acsnano.2c00008).
- 98. Khoris I.M., Chowdhury A.D., Li T.-C., Suzuki T., Park E.Y. // Anal. Chim. Acta. 2020. Vol. 1110. P. 64 (DOI: 10.1016/j.aca.2020.02.020).
- Hendrickson O.D., Zvereva E.A., Panferov V.G., Solopova O.N., Zherdev A.V., Sveshnikov P.G., Dzantiev B.B. // Biosensors. 2022. Vol. 12. N 12. ID: 1137 (DOI: 10.3390/bios12121137).
- 100. Lai X., Zhang G., Zeng L., Xiao X., Peng J.,

Guo P., Zhang W., Lai W. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2021. Vol. 13. N 1. P. 1413 (DOI: 10.1021/ acsami.0c17957).

- 101. Wang Z., Yao X., Zhang Y., Wang R., Ji Y., Sun J., Zhang D., Wang J. // Food Chem. 2020. Vol. 329. ID: 127224 (DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127224).
- 102. Jiao L., Zhang L., Du W., Li H., Yang D., Zhu C. // Nanoscale. 2018. Vol. 10. N 46. P. 21893 (DOI: 10.1039/ c8nr07096b).
- 103. Tan X., Zhang L., Tang Q., Zheng G., Li H. // Microchim. Acta. 2019. Vol. 186. N 5. ID: 280 (DOI: 10.1007/ s00604-019-3375-z).
- 104. Zeng X., Liu H., Wu K., Deng A., Li J. // Analyst. 2022. Vol. 147. N 7. P. 1321 (DOI: 10.1039/ d2an00126h).
- 105. Li J., Cao Y., Hinman S.S., McKeating K.S., Guan Y., Hu X., Cheng Q., Yang Z. // Biosens. Bioelectron. 2018. Vol. 100. P. 304 (DOI: 10.1016/j.bios.2017.09.011).
- 106. Liu D., Ju C., Han C., Shi R., Chen X., Duan D., Yan J., Yan X. // Biosens. Bioelectron. 2021. Vol. 173. ID: 112817 (DOI: 10.1016/j.bios.2020.112817).
- 107. Huang T., Hu X., Wang M., Wu Y., Hu L., Xia Z. // Chem. Commun. 2021. Vol. 57. N 25. P. 3054 (DOI: 10.1039/d1cc00155h).
- 108. Sloan-Dennison S., Laing S., Shand N.C., Graham D., Faulds K. // Analyst. 2017. Vol. 142. N 13. P. 2484 (DOI: 10.1039/c7an00887b).
- 109. Zhang X., Li G., Liu J., Su Z. // J. Agric. Food Chem. 2021. Vol. 69. N 49. P. 14751 (DOI: 10.1021/ acs.jafc.1c04309).
- 110. IUPAC announces the 2022 top ten emerging technologies in chemistry // Chem. Int. 2022. Vol. 44. N 4. P. 26 (DOI: 10.1515/ci-2022-0406).

Информация об авторах

Василий Геннадьевич Панферов – науч. сотр. ФИЦ Биотехнологии РАН, канд. хим. наук (panferov-vg@mail.ru);

Ольга Дмитриевна Гендриксон – ст. науч. сотр. ФИЦ Биотехнологии РАН, канд. хим. наук (odhendrick@gmail.com);

Анатолий Виталиевич Жердев – вед. науч. сотр. ФИЦ Биотехнологии РАН, докт. хим. наук (zherdev@inbi.ras.ru);

Борис Борисович Дзантиев – зав. лаб. иммунобиохимии ФИЦ Биотехнологии РАН, профессор, докт. хим. наук (dzantiev@inbi.ras.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 10.11.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2024; принята к публикации 25.03.2024.