Известия НАН Армении, Физика, т.57, №2, с.288–305 (2022)

УДК 617 DOI:10.54503/0002-3035-2022-57.2-288

О НАНОТЕРАНОСТИКЕ И АНАЛИЗЕ ДЫХАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОВОЙ ОПУХОЛЬЮ

В.М. АРУТЮНЯН*

Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: kisahar@ysu.am

(Поступила в редакцию 2 февраля 2022 г.)

В обзоре сообщается о достижениях в нанотераностике и анализе дыхания пациентов с раковой опухолью за несколько последних лет. Показано, что наночастицы углеродных нанотрубок и другие терапевтические агенты из новых полупроводниковых материалов весьма перспективны для их использования в таких неинвазивных и эффективных терапевтических технологиях, как фототермическая и фотодинамическая терапии. Некоторые полупроводниковые наночастицы также можно использовать в качестве биомаркеров того или иного типов раковой опухоли.

1. Введение

Смертность от рака в мире неуклонно растет с каждым годом. В 2020 году было зафиксировано около 10 миллионов смертей. Армения входит в пятерку стран с самой высокой заболеваемостью и смертностью от рака в регионе Западной Азии. Рак в настоящее время является второй ведущей причиной смертей в Армении, на которую приходится 21% всех смертей [1]. В этой обзорной статье сообщается о крупных достижениях в нанотераностике и анализе дыхания пациентов с раковой опухолью за несколько последних лет. Эти новые методы невозможны без привлечения достижений современной физики полупроводниковых наноматериалов и нанотехнологий.

2. Современные методы лечения рака

Единственным эффективным методом лечения рака на ранней стадии является радикальная резекция опухоли. Химиотерапия и лучевая терапия являются основными методами традиционной терапии рака практически для всех видов рака. Однако достижения в обоих методах лечения не привели к повышению выживаемости выше чем 30% пациентов. Традиционные методы визуализации для лечения клинического рака (например, рентген, КТ, позитронно-эмиссионная томография и МРТ) не могут обеспечить достаточное разрешение для ранней диагностики и прогноза заболеваний. Эти методы лечения имеют ряд ограничений, таких как серьезные побочные токсические эффекты на здоровье пациента, повреждение иммунной системы. Непрерывные дозы химиотерапевтических препаратов воздействуют на механизмы химической сопротивляемости (резистентности) опухоли в раковых клетках и в конечном итоге приводят к неэффективности химиотерапии. Иммунотерапия достигла огромного прогресса в улучшении клинических результатов лечения рака с хорошей селективностью, однако многие пациенты страдают от системных побочных эффектов, таких как аллергические реакции. К сожалению, приобретение и внедрение современного клинического оборудования маловероятно во многих странах, на которые приходится около 70% случаев смерти от рака в мире, из-за его высокой цены. Несмотря на текущий прогресс современной медицины, резистентность злокачественных опухолей к современным медикаментозным методам лечения указывает на необходимость разработки новых терапевтических подходов.

3. Нанотераностика

Некоторые нетрадиционные методы лечения рака, предложенные недавно, реагируют на внешние физические раздражители и могут иметь преимущество перед широко используемыми медицинскими методами лечения. Профессор Нильс Финсен был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за фототерапию, основанную на лечении ультрафиолетом. Это открытие взаимодействия света и материи привело к улучшению понимания света в медицине для диагностики и лечения различных заболеваний. Такими физическими раздражителями являются не только свет, но и радиочастоты, магнитное поле, ультразвук или рентгеновское излучение. Нанотехнология манипулирует отдельными молекулами и атомами [2-4]. В настоящее время производятся специальные наноструктуры (НС) для диагностики терапии рака (нанотераностики) [5,6]. Отметим также, что в последние десятилетия нанобиотехнология также стала новой возможностью лечения рака. Благодаря своему уникальному потенциалу увеличеплощади поверхности наномедицина обладает многочисленными ния преимуществами по сравнению с традиционными терапевтическими методами. В этой области многие наноносители, такие как металлические наночастицы (НЧ), гибридные НЧ, наногель, наноэмульсия, черный фосфор, углеродные нанотрубки (УНТ) и другие неорганические наноматериалы, такие как липосомы, мицеллы и т. д., могут быть использованы в доставке противоопухолевых препаратов как в клинических, так и в предоперационных условиях. Позже мы обсудим некоторые такие наноносители, которые вызывают интерес в связи с их многофункциональными возможностями применения как в лечении, так и в диагностике рака.

4. Свойства углеродных нанотрубок (УНТ)

После открытия УНТ Сумио Ииджимой в 1991 году [7] они привлекли большое внимание исследователей во многих областях, включая биомедицинские, изза их уникальной структуры и свойств, большой площади поверхности, богатой поверхностной химической функциональности и стабильного размера нанотрубок. УНТ делятся на два класса (рис.1) [8,9].



Рис.1. Изображение одностенной углеродной нанотрубки (SWCNT) с зигзагообразной, креслообразной и хиральной структурами – (а) и многостенной трубки (MWCNT) с несколькими концентрическими трубками из графена – (b) [9].

Один из них представляет собой одностенные (SWCNT), состоящие из одного листа цилиндрического графена, а другой — многостенные углеродные нанотрубки (MWCNT), состоящие из нескольких концентрических слоев свернутого графита. Эти концентрические слои имеют внутренний диаметр от 1 до 3 нм и внешний диаметр от 2 до 100 нм. Толщина одиночного цилиндрического углеродного слоя в SWCNT составляет от 0.2 до 2 нм. SWCNT имеют более высокое отношение длины к диаметру. MWCNT имеют более широкий внутренний диаметр по сравнению с SWCNT, и эта характеристика может предоставить больше места для высокой загрузки лекарственного средства. Обычно исходные углеродные нанотрубки (только приготовленные и нефункционализированные) проявляют высокую цитотоксичность и не растворяются. Следовательно, углеродные нанотрубки требуют их функционализации, что делает их растворимыми и биосовместимыми. Углеродные нанотрубки можно модифицировать для улучшения их растворимости в водных растворах после их окисления сильными карбоновыми кислотами, после чего углеродные нанотрубки становятся водорастворимыми. Последние образцы углеродные нанотрубки использовались для прямого уничтожения раковых клеток. Многочисленные применения MWCNT, встроенных в оксиды металлов, а также SWCNT подробно обсуждены в обзорных статьях автора [9–12] и соответствующих публикациях (например, [13]). В данной статье мы не будем останавливаться на указанных в них результатах, в том числе на применениях УНТ в медицине, отмеченных в [14]. Мы продолжим обсуждение их применения в нанотераностике.

5. Фототермическая терапия (ФТТ)

ФТТ как неинвазивная, нетравматичная и эффективная терапевтическая методика предлагает локальный нагрев непосредственно опухолевых тканей с помощью источника ближнего инфракрасного излучения (БИК), после чего опухолевые клетки становятся (т.е. разрушаются) [15–18]. Фототермическая терапия (ФТТ) и фотодинамическая терапия (ФДТ) — это два метода, которые

можно использовать для лечения рака и которые демонстрируют неинвазивность и минимальные побочные эффекты по сравнению с существующей лучевой терапией и химиотерапией. PDT-метод обсудим ниже.

Как уже упоминалось выше, биологические системы, как известно, обладают высокой прозрачностью для БИК излучения с длиной волны 700–1100 нм. Также известно, что сильное оптическое поглощение химически функционализированных SWCNT-ок обнаруживается в этом специальном спектральном диапазоне длин волн. В результате поглощенный трубками БИК-свет переходит в тепло, которое передается внутрь опухоли. Уничтожение раковых клеток может быть достигнуто за счет нагрева нанотрубки до 50–70°С путем поддержания лазерного излучения с высокой плотностью мощности (3.5–35 Bт/см²) в течение достаточно длительного времени (3–4 мин). Измерения ех vitro нагревания раствора ДНК- SWCNT с концентрацией нанотрубок 25 мг на литр лазером с длиной волны 808 нм при излучении 1.4 Вт/см² показали, что это вызывает образование пузырьков газа в растворе и возможное кипение раствора.

Итак, БИК-облучение SWCNT-ок, введенных в опухоль, может вызывать гибель больных клеток, не повреждая нормальные клетки. Больные клетки в результате лазерного прогрева опухоли превращаются в здоровые клетки на площади более чем на один порядок величин большей размеров SWCNT.

Обратим внимание на то, что в области биомедицины наблюдается бурный прогресс нанотехнологий из-за использования углеродных трубок из-за их физико-химических свойств и уникальной архитектуры, таких как богатые возможности модификации обширных площадей поверхности, высокая емкость загрузки лекарств и отличные оптические характеристики. Углеродные трубки могут быть использованы не только в качестве отличных транспортеров для доставки лекарств, но и занимают важное место в лечении рака на основе фототерапии. Благодаря оптимальной функционализации в настоящее время преодолены присущие углеродным трубкам ограничения, такие как не всегда удовлетворительная водорастворимость и токсичность по отношению к клеткам.

Но сейчас ясно, что терапевтические свойства при лечении рака улучшаются благодаря повышенной биосовместимости и биоразлагаемости углеродных трубок и их повышенной способности проникновения в опухоль. Они являются одним из универсальных наноматериалов с широким потенциалом биомедицинского применения в лечении и диагностике рака. Их можно использовать для уничтожения раковых клеток с помощью методов РТТ и PDT, не повреждая нормальные здоровые клетки, а также для различных методов визуализации рака, включая МРТ, радионуклидная и NIR-флуоресцентная визуализации [19]. УНТ также обладают хорошими характеристиками поглощения при радиочастотном излучении [20,21]. УНТ могут преобразовывать энергию лазера в акустические сигналы и демонстрировать сильное резонансное комбинационное рассеяние и фотолюминесценцию в ближней ИК-области, что выгодно для их использования при визуализации рака. Кроме того, УНТ можно использовать в нанобиосенсорах для раннего выявления различных видов рака. Как отмечалось выше, уникальное свойство УНТ использовалось как метод уничтожения раковых клеток при повышении температуры. Оптическая связь света с УНТ может быть усилена поверхностными дефектами УНТ, чтобы увеличить нагрев нанотрубок. Установлено, что легирование УНТ примесями бора и азота (примеси ртипа) улучшает характеристики термического разрушения опухолевых клеток. Безопасность наномедицины с привлечением УНТ по-прежнему требует дополнительных исследований в организме человека, чтобы подтвердить возможность их применения в клиниках.

6. Фотодинамическая терапия (ФДТ)

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой физико-химический динамический процесс, в котором участвуют три основных компонента: фотосенсибилизатор (ФС), свет и кислород. Все эти компоненты взаимодействуют друг с другом в одних и тех же временных масштабах лечения. Фотодинамический процесс зависит от молекулы ФС, а также от самого наноматериала. PS поглощает фотон света и переходит из основного состояния S0 в короткоживущее возбуждающее синглетное состояние S1. Оно состояние и основное состояние являются спектроскопическими синглетными состояниями. Возбужденный фотон может либо вернуться в основное состояние, генерируя флуоресценцию, либо пройти путь, в котором спин его возбуждающего электрона меняется на противоположный, образуя относительно продолжительное триплетное состояние [22]. С другой стороны, возможна высокая вероятность перехода из S1 в возбужденное триплетное состояние S1. Триплетно-возбужденный ПС может затем напрямую передавать свою энергию подложке в виде протона или электрона. В тераностике рака ФДТ зависит от способности ФС передавать энергию от лазеров кислороду, растворенному в опухоли, для генерации цитотоксического синглетного кислорода 102. Его эффективность снижается из-за неадекватного снабжения опухолей кислородом [23]. Таким образом, кумулятивная доза синглетного кислорода является важным фактором, который, как предполагается, является предсказанием повреждения тканей. Прогнозирование дозы синглетного кислорода на основе измеряемых величин, вносящих вклад в фотодинамический эффекты как распределение света, ФС и кислорода, подлежат дозиметрии. Стратегии, физические принципы и методы измерения прямой и неявной дозиметрии обобщены в обзорной статье [24]. Другим параметром, влияющим на ФДТ, является длина волны света, используемая в рамках «терапевтического лечения». Обычно это окно составляет от 600 до 800 нм. В этом диапазоне длин волн энергия каждого фотона умеренная (~1.5 эВ) для возбуждения ФС, но достаточно низкая для проникновения в глубокие ткани и опухоль. Изобретение лазера позволило производить монохроматический свет, который можно было легко направить в оптические волокна. Вместе с оптоволоконным источником света и NP нанотераностика рака нового поколения позволила проводить ФДТ в желаемых областях опухоли без необходимости в сложных НС, которые реагируют на видимый свет или свет в ближней ИКобласти для непрямой активации ФДТ.

Наконец, основным физическим явлением, определяющим ФДТ в тераностике рака, является передача энергии в тепло при взаимодействии с окружающей средой или преобразование из синглетного в триплетное состояние, что приводит к образованию активных форм кислорода. Облучение и ФДТ с использованием комплексов SWCNT значительно повысили терапевтическую эффективность лечения рака. Эти результаты также свидетельствуют о том, что комплексы SWCNT могут выступать в качестве сенсибилизаторов для ФДТ. Фотохимическое свойство УНТ превращать кислород в синглетный кислород использовалось как метод уничтожения раковых клеток цитотоксическим кислородом. Хотя терапия рака на основе ФДТ в настоящее время находится на ранней стадии разработки, ФДТ продемонстрировала потенциал селективного и контролируемого лечения. Кроме того, были предприняты усилия по минимизации токсичности за счет очистки и функционализации поверхности УНТ. Комбинация терапий РТТ и РDТ для лечения рака была осуществлена в последние годы, было представлено несколько многообещающих результатов. Обратим внимание, что системы терапии РТТ на основе УНТ могут сочетаться с методами химиотерапии и генной терапии для повышения эффективности лечения рака [15, 25]. Наконец, отметим также, что SWCNT — не единственный наноматериал, который использовался для разрушения клеток. Например, в работе [26] для него использовались нанооболочки Au с мощностью лазера 4-35 Bт/см² и облучением в течение 4 мин. Многие другие наноматериалы, поглощающие БИК, с меньшей мощностью лазера и более короткие времена облучения для нанотераностики будут обсуждаться ниже.

7. Использование углеродных квантовых точек

Как отмечалось выше, УНТ являются очень многообещающими наноинструментами для лечения и диагностики рака. Другой вид углеродных наноматериалов — углеродные квантовые точки (УКТ) — по-видимому, также будет востребован в ближайшем будущем благодаря относительно простому крупномасштабному методу синтеза, низкой стоимости и экологичности [27-29]. К сожалению, токсичность ККТ зависит от концентрации, что ограничивает их применение [30,31]. Квантовые точки (КТ) обычно можно разделить на две категории в зависимости от их химического состава. В первой категории КТ состоят из элементов от III до V групп периодической таблицы. Например, в КТ InP In из группы III, Рс- из группы V. Во второй категории КТ состоят из элементов II–VI групп таблицы Менделеева (например, селенид кадмия [CdSe] – Cd из группа II, Se – из группы VI). КТ второй категории, особенно CdSe и CdTe, обычно отдают предпочтение из-за их более высокого квантового выхода по сравнению с КТ первой категории. Однако ядро квантовых точек (КТ) второй группы потенциально более токсично. Недавние данные свидетельствуют о том, что КТ можно использовать для визуализации раковых клеток, поскольку они демонстрируют превосходные флуоресцентные свойства по сравнению с обычными хромофорами и контрастными агентами. Кроме того, УНТ стали жизнеспособными кандидатами на роль новых платформ для доставки химиотерапевтических препаратов. [32]. Уникальные фототермические свойства УНТ также позволяют

использовать их в сочетании с излучением ближнего инфракрасного диапазона и лазерами для термической абляции раковых клеток. Кроме того, появляется все больше свидетельств того, что можно конъюгировать КТ с УНТ, что позволяет использовать их новые свойства в тераностике рака. Здесь мы рассмотрим текущую литературу, касающуюся применения КТ и УНТ в онкологии. КТ представляют собой полупроводниковые нанокристаллы (диаметром от 2 до 10 нм) и демонстрируют превосходные флуоресцентные свойства с меньшим фотообесцвечиванием по сравнению с обычными хромофорами. Все больше данных свидетельствует о том, что квантовые точки можно использовать для визуализации раковых клеток, в то время как УНТ уничтожают раковые клетки с помощью термической абляции. Комбинация этих двух наноматериалов действительно позволила улучшить электронные, оптические и биологические свойства. Эти комплексы КТ-УНТ обладают электрохемилюминесцентными способностями. Кроме того, комплексы КТ–УНТ могут выполнять функции биосенсоров [33], биологических нанозондов [34-36], а также загрузки и доставки наночастиц в клетки [37–38]. Различные КТ могут быть конъюгированы с молекулой лекарство-УНТ, и она может флуоресцировать разными цветами, чтобы указать на различную биологическую активность (например, положение, доставку и клеточное поглощение лекарства). УНТ и КТ представляют собой полезные исследовательские инструменты в лечении рака, поскольку они обладают высокой механической стабильностью и нанометрическими размерами, которые позволяют проникать в обычно недоступные участки опухоли [39]. В отличие от сферических наночастиц, длинная и цилиндрическая форма УНТ представляет собой большой внутренний объем, который может быть заполнен множеством биомолекул, от небольших производных до белков [40, 41]. Это вводит возможность загрузки лекарственного средства во внутреннюю цилиндрическую область, что приводит конструкции в биосовместимую форму. Таким образом, конъюгация КТ с УНТ позволит использовать флуоресцентные свойства КТ, а также фототермическую платформу и платформу доставки УНТ, что сделает их эффективными тераностическими агентами рака.

8. Новые фотосенсибилизаторы

Продолжим разговор о новых активируемых светом фотосенсибилизаторах (ФС) для фотодинамической терапии. Повторим еще раз, что ФДТ — это неинвазивная терапия рака и бактериальной инфекции. ФДТ нарушает баланс между генерацией активных форм кислорода (АФК) и детоксикацией путем выбора соответствующей длины волны фотоактивируемых ФС и разрушает компоненты раковых клеток. Первое сообщение о ФДТ основано на исследовании Ю. Икады в 1997 г., который обнаружил, что фуллерен С60 может успешно создавать синглетный кислород под световым облучением [42]. Однако фуллерен и малые органические молекулы имеют короткую длину волны возбуждения, низкую структурную стабильность, низкую растворимость и активность, что приводит к задержке развития ФС для ФДТ.

Активно разрабатываются другие ФС со светособирающей способностью поглощать видимый свет и ближний инфракрасный диапазон (NIR) и

эффективную передачу энергии. Наноматериалы на основе углерода, такие как графитовый нитрид углерода C_3N_4 (впервые опубликовано об этом материале в 2014 г.), черный фосфор ВР (сообщено в 2015 г.), а также графеновые квантовые точки GQD (сообщено в 2012 г.), обладают преимуществами - химическая инертность, высокая фотостабильность и хорошая биосовместимость [43–45]. Химический состав и электронная структура этих материалов легко регулируются [46]. Появилось много типов органических ФС, но предпочтительнее использование двумерных (2D) ФС C_3N_4 , ВР и GQD [47].

Ширина запрещенной зоны 2D-слоистого C_3N_4 обладает биосовместимостью и превосходной химической стабильностью [48]. Ширина запрещенной зоны составляет 2.7 эВ, и в видимом диапазоне могут генерироваться различные версии кислорода. Исследователи корректируют оптические свойства g- C_3N_4 , разрабатывая квантовые точки g- C_3N_4 , которые позволяют поглощать свет с красным смещением и увеличивать поглощение в ближней ИК области. Наконец, g- C_3N_4 можно комбинировать с химиотерапией и иммунотерапией для улучшения противоракового эффекта. Чжан [49] сообщил о низкой цитотоксичности и хорошей биосовместимости квантовых точек g- C_3N_4 (5 нм) — отличного ФС для ФДТ, индуцированной микроволнами. Саі и др. [50] легировали g- C_3N_4 щелочными металлами Zn²⁺ и K⁺, его край поглощения был скорректирован с 460 нм до 663 нм, а ширина запрещенной зоны была уменьшена до 1.94 эВ.

Атомы фосфора в одном слое белого фосфора связаны с тремя другими атомами фосфора химическими связями, а разные слои связаны ван-дер-ваальсовым взаимодействием [51]. Ширина запрещенной зоны ВР зависит от количества слоев и составляет от 2.0 до 0.3 эВ. 100 ВР обладает отличной биосовместимостью и сильной биоразлагаемостью in vivo, что указывает на то, что ВР подходит для биомедицины. КТ БП обладают хорошей стабильностью в физиологической среде без явной цитотоксичности.

Графеновые КТ обладают превосходными оптическими свойствами из-за квантовых ограничений [52], которые могут быть использованы в качестве ФС для ФДТ. Поперечный размер обычно меньше 10 нм [53] по сравнению с традиционными ФС, что имеет много преимуществ, таких как хорошая биосовместимость, высокая растворимость в воде и светостойкость. Поверхностные функциональные группы и структурные модификации оказывают значительное влияние на GOD: следовательно, модификация поверхности и структурный дизайн могут улучшить PDT GQD. Трехмерные (3D) SCPS на основе фуллерена C60 и его производных могут генерировать АФК и иметь высокий квантовый выход. Из-за низкой растворимости в водном растворе и плохого оптического поглощения в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах его применение для ФДТ ограничено. Отметим, что при проникновении света в ткань он поглощается или рассеивается, а наибольшую глубину проникновения ($\lambda = 600-1350$ нм) имеют красный свет и БИК-свет (обычно 1–3 мм). Оптимизация химической структуры может эффективно улучшить глубину проникновения. Микроволны могут проходить через все типы тканей, индуцировать ФДТ при глубоком раке и усиливать летальное воздействие микроволн на опухолевые клетки. В заключение следует отметить, что ФДТ может обеспечить точную диагностику и оценку терапевтической эффективности в режиме реального времени за счет визуализации и использования в сочетании с ФТТ, лучевой терапией, химиотерапией и генной терапией.

9. Анализ выдыхаемого онкологическими больными воздуха

Анализ выдыхаемого онкологическими больными воздуха по сравнению с анализом дыхания здоровых людей может быть одним из возможных способов установления раннего диагноза при некоторых раковых заболеваниях. Научная основа этой альтернативы сосредоточена на «запахе рака». Различные специалисты в области здравоохранения утверждают, что люди с определенным типом рака имеют особый запах. Кроме того, этот неинвазивный метод безболезнен для пациента, что может оказаться полезным в борьбе с самой болезнью и не дает посторонних побочных эффектов [54, 55]. Особенно привлекательным является поиск летучих органических соединений (ЛОС), которые можно использовать в качестве биомаркеров того или иного типа опухоли. Возможно ли использование этого неинвазивного метода для выявления различных видов рака? Хайк и др. [55] и другие [56] проанализировали дыхание, чтобы обеспечить всестороннее обнаружение и скрининг опухолей толстой кишки, желудка, поджелудочной железы и рака желудка. Недавно был изучен рак гортани, чтобы попытаться определить набор биомаркеров, позволяющих обнаруживать заболевание на очень ранних стадиях роста [57-58]. Им также удалось идентифицировать и обнаружить биомаркеры у пациентов с раком легкого, молочной железы и предстательной железы у женщин, что расширило диапазон типов рака, при которых можно применять методологию тестирования дыхания [59]. Летучие органические соединения, выдыхаемые людьми, страдающими раком гортани, сравнивались с выдыхаемыми здоровыми людьми. Результаты показывают, что концентрации некоторых молекул, таких как этанол и 2-бутанон, значительно выше у лиц с плоскоклеточным раком гортани [60]. Исследования в основном были основаны на раке легких.

Эти факты открывают новые перспективы для исследователей свойств полупроводниковых газовых сенсоров, в том числе работающих в ЕГУ. Некоторые из основных применений методологии тестирования дыхания основаны на использовании «электронных носов», которые функционируют используя ряд наносенсоров, способных «почувствовать запах» дыхания пациентов, чтобы относительно легко применить в клинической практике. Разработка быстродействующего, относительно недорогого «электронного носа» раннего выявления летучих органических соединений значительно улучшит прогноз и обеспечит быстрый доступ к эффективным методам лечения рака. Известно, что прогноз рака во многом зависит от его стадии развития на момент постановки диагноза. Выявленный на ранней стадии шанс выжить при раке может достигать 90%, в то

время как выживаемость при раке на поздних стадиях приближается к 10%. Выживаемость также сильно зависит от типа рака. Поиск сигнатур ЛОС, связанных с раком, привел к исследованиям, в которых рассматривались ЛОС в выдыхаемом воздухе при раке легких, молочной железы, колоректальном раке, раках желудка, яичников, печени, головы и шеи, а также при злокачественной мезотелиоме [61, 62]. В нескольких исследованиях были обнаружены доказательства того, что рак легких может быть обнаружен с помощью летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе [63], в которых используются комбинации биомаркеров летучих органических соединений, специфичных для рака легких, и изменения концентраций соединений, обычно обнаруживаемых в здоровом дыхании, для обеспечения точного обнаружения злокачественных клеток. При надлежащей проверке биомаркеров технология FAIMS (спектрометрия полевой асимметричной ионной подвижности) компании Owlstone Medical также обладает достаточной чувствительностью для обнаружения биомаркеров ЛОС, выявленных в предыдущих исследованиях [64-72], в концентрациях, характерных для дыхания человека, и может стать основой доступного легкого дыхательный теста на рак. ЛОС из дыхания больного пациента могли отличить от здорового контроля с чувствительностью 0.81, в то же время отличить аденокарциному при том же контроле можно было с чувствительностью 0.70. FAIMS также использовался для обнаружения и стратификации опухолей яичников раке яичников сс помощью летучих органических соединений при анализе мочи папиента.

10. Новые терапевтические агенты

Благодаря использованию нанотехнологий возросла возможность разрушения раковых тканей с минимальным повреждением здоровых тканей и органов, выявления рака и ликвидации раковых клеток до того, как они образуют опухоли [73,74]. Область химиотерапии интегрируется с NP для доставки нескольких химиотерапевтических агентов к разным мишеням. Использование новых терапевтических средств на основе нанотехнологий приводит к снижению риска заболевания для пациента и повышению выживаемости.

Ниже будут рассмотрены некоторые терапевтические наночастицы для лечения солидных опухолей.

SnO_2

Высокопористые волокна SnO_2 , функционализированные частицами платины, демонстрируют в пять раз более высокую реакцию на ацетон, чем плотно упакованные волокна SnO_2 и показывают значительно более короткое время реакции на газ даже при низких концентрациях ацетона. Волокна SnO_2 , декорированные платиной, показывают значительное улучшение отклика на толуол. Такие наночастичные волокна можно использовать для точной диагностики диабета и возможного выявления рака легких (см. также наши результаты [75]). WO_3

Триоксид вольфрама WO₃ представляет собой полупроводниковый материал с шириной запрещенной зоны 2.5–2.8 эВ, что соответствует видимому диапазону спектра [76]. Наночастицы и нанокристаллические тонкие пленки WO₃ имеют широкий спектр применения в микроэлектронике и оптоэлектронике, в интеллектуальных окнах, в технологии сенсибилизированных красителем солнечных элементов, в газочувствительных устройствах, в светоизлучающих диона основе квантовых точек, в катализе, в фотокатализе и дах B фотоэлектрокатализе, включая расщепление воды, очистку сточных вод и обеззараживание. Соответствующие ссылки можно найти в [76]. В последнее время оксид вольфрама привлекает большое внимание в связи с его многообещающими биомедицинскими применениями [77-79]. Наночастицы WO₃ значительно улучшают видимость тканевых структур в рентгеновских методах визуализации, а именно в компьютерной томографии (КТ). Наночастицы оксида вольфрама, обладающие фотокаталитическими свойствами [76, 81, 82], нашли применение в ФТТ [76, 80, 83, 84], ФДТ [76, 84–86], лучевой терапии [84] и могут быть использованы в качестве тераностического агента для одновременная КТ опухоли и терапии (тримодальное действие: фототермическое, фотодинамическое и лучевое [84]). При тераностике рака фотоактивные полупроводниковые наночастицы должны обладать двумя одинаково важными свойствами: минимальной токсичностью в темноте (для нормальных клеток) и максимальной активностью при облучении (для опухолевых клеток). Оба эти требования могут быть частично удовлетворены путем изменения состояния поверхности и состояния частиц в процессе синтеза. Сообщалось о различных типах наноструктурированного оксида вольфрама, от простых сферических наночастиц [88] до сеток аэрогеля на основе WO₃ [89], о квантовых точках [90–93], наноструктурированных пленках [94] (включая пленки нанопластин [95], пленки наностержней [96], пленки с сотовой структурой [97] и мезопористые пленки [98]), нанопояса [99], нановолокна [100], нанопроволоки [84, 100, 101], жгутообразные нанопроволоки [84, 102], наносети [103], полые сферы [104], макропористые сферы [105], клиновидные архитектуры [106], наностержни [107, 108], нанокубы [88], квадратные нанопластины [109], нанолисты [110], нанолистья [111], ежовые [84, 112], цветкообразные [113–115] и древовидные наноструктуры [116, 117] и др. Разработано несколько сложных подходов к синтезу наноструктур WO₃ с использованием паро-, жидкостных и твердофазных (как «мокрых», так и «сухих») методов [76]. Было показано, что наночастицы WO₃ нетоксичны для клеток рака молочной железы; они не вызывали гибели клеток в исследованном диапазоне концентраций (от 0.2 до 200 мкг/мл) и лишь незначительно снижали метаболическую активность клеток. Для дальнейшего введения наночастиц WO₃ in vivo был предложен нетоксичный стерический стабилизатор декстран. Низкая токсичность золя WO₃, стабилизированного декстраном, по отношению к нормальным (стволовым) и злокачественным клеткам делает этот препарат возможным кандидатом для биомедицинских применений, включая рентгеновскую визуализацию.

ZnO

Несколько исследований in vitro показали, что наночастицы оксида цинка (ZnO NP) обладают очень интересными свойствами [118] и, в частности, способны избирательно воздействовать на раковые клетки с минимальным поврежлением здоровых клеток [119,120]. Противоопухолевая активность наночастицы ZnO при солидной карциноме Эрлиха может служить основой для разработки новых противоопухолевых препаратов [120–127]. Преимущество использования наночастицы ZnO с различными размерами частиц от 5 до 175 нм в лечении рака связано с их цитотоксичностью в отношении раковых клеток с минимальным повреждением здоровых клеток. Такие ZnO наночастицы привлекли значительное внимание из-за их низкой стоимости производства, способности образовывать разнообразные структуры для различных биологических целей, таких как зонды для биовизуализации, косметические средства, доставка лекарств и иммуномодулирующие агенты. Кроме того, они находят применение в пищевой промышленности благодаря своим противогрибковым и антибактериальным свойствам [128,129]. Наночастицы оксида цинка доказали свою цитотоксичность в раковых клетках и новых стратегиях лечения рака, включая ZnO.

Fe₂O₃ и графен

Различные суперпарамагнитные 2D- и 3D- наночастицы оксида железа, покрытые лауриновой кислотой, и наночастицы оксида железа сывороточного альбумина человека подходят в качестве химиотерапевтического средства для потенциального лечения рака молочной железы [130,131]. Наночастицы оксида железа, покрытые цитратом, используются для магнитоуправляемой иммунной терапии [132]. Двумерный графен и его оксид сегодня являются очень перспективными материалами для наноэлектроники [133]. В частности, нанокомпозиты восстановленного оксида графена (rGO)- Fe₃O₄ используются в ПТТ против рака [134]. Полученный нанокомпозит rGO-Fe₃O₄ проявлял суперпарамагнитные свойства и способность повышать температуру окружающей среды на 18–20°C по отношению к исходной температуре. Исследования взаимодействия клетки с нанокомпозитом показали, что rGO- Fe₃O₄ прикрепляется к клеточной мембране, но существует диапазон концентраций, при котором наноматериал сохраняет жизнеспособность клетки. РТТ снижал жизнеспособность клеток до 32.6% и 23.7% при 50 и 100 мкг/мл наноматериала соответственно. Безусловно, нанокомпозиты являются основными плазмонными материалами, используемыми в ПТТ.

Кремний и пористый кремний

Кремний является одним из самых безопасных неорганических материалов для биологических систем благодаря своей идеальной биосовместимости и биоразлагаемости в организме. Кремниевые наночастицы превосходно подходят для терапии, включающей локальный нагрев (гипертермию) и уничтожение раковых клеток при облучении светом, радиочастотным излучением или ультразвуком.

Однако наночастицы кремния оптимальны с точки зрения терапии (20–100 нм), но плохо визуализируются по размеру оптически в отличие от частиц пористого кремния. Обзор свойств сенсоров из пористого кремния приведен в [135]. Предложены системы управляемой доставки лекарств от рака на основе наночастиц мезопористого кремнезема [136]. Мезопористые частицы кремнезема привлекли большое внимание благодаря своим особым свойствам [137]. Такие частицы имеют хорошо выраженную внутреннюю мезопористую структуру (диаметром от 2 до 10 нм) с большим объемом пор $(0.6-1 \text{ см}^3/\text{г})$ и большой площадью поверхности (700–1000 ${\rm m}^2/{\rm r}$). Их размер – от нано (50 нм) до субмикронного (500 нм), а также их форма и поверхность могут быть разработаны по индивидуальному заказу, предлагая множество различных возможностей для загрузки противораковых веществ. Более того, было показано, что цитотоксичность этих частиц и клеточное поглощение зависят от размера наночастиц и поверхностного заряда. Лу и его сотрудники показали, что частицы диаметром 50 нм оптимальны для поглощения клетками [138]. При рассмотрении поверхностного заряда частиц катионные частицы кремнезема кажутся более цитотоксичными и быстрее поглощаются клетками, чем анионные или нейтральные частицы кремнезема.

Гексагональный нитрид бора (белый графен)

Гексагональный нитрид бора (h-BN) является многообещающим материалом для доставки лекарств от рака. Как наноматериал малых размеров, он быстро вошёл в клиническую практику. Недавние исследования показали, что h-BN является потенциальным кандидатом в биомедицинских науках как в качестве наноносителей, так и нанопреобразователей. Материал ВN доступен в различных полиморфизмах: кубический BN (с-BN), гексагональный BN (h-BN), вюрцитный BN (w-BN) и ромбоэдрический BN (r-BN) соответственно. h-BN и r-BN содержат плотные структуры с sp²-гибридизированными связями В–N, тогда как w-BN и с-BN содержат рыхлые структуры с sp³-гибридизированными связями. Среди них с-ВN (кубическая) и h-BN (гексагональная) являются наиболее изученными структурами. H-BN показывает различные наноархитектуры, такие как нанотрубки (BNNT), нанопроволоки, нановолокна, наноусы, наноковры, наноцветы и т. д., а также морфологию. Каждая из этих наноструктур демонстрирует различные выдающиеся свойства материала, такие как высокая площадь поверхности по Брунауэру, Эммету, Теллеру, ширина запрещенной зоны, электрическая изоляция, теплопроводность и т. д. Многоцелевые свойства h-BN привлекли огромное внимание к использованию в системе доставки лекарств [139].

Отметим, что рассмотренные выше новые сведения, подходы, наноматериалы и технологии очень интересны и перспективны, но необходимы их тщательные испытания в клиниках и стационарах для понимания их недостатков и возможности их совместного использования и совместимости организма больного с использований и совместимости организма больного с назначаемыми другими методами лечения, лекарствами и облучением. Необходимо развивать частоту и продолжительность лечебных процедур и др., но очевиден интерес врачей и физиков к материалу, представленному в данном обзоре.

11. Заключение

В статье сообщается о крупных достижениях в нанотераностике и анализе дыхания пациентов с раковой опухолью за несколько последних лет. Обсуждаются современные методы лечения рака и нанотераностики. Углеродные нанотрубки и другие терапевтические агенты из новых полупроводниковых материалов весьма перспективны для использования в таких неинвазивных и эффективных терапевтических технологиях, как ФТТ и ФДТ. Лазерное освещение нагревает локально введенные в опухоль наночастицы, изготовленные из указанных полупроводников. В результате опухолевые клетки превращаются в здоровые. Поиск летучих органических соединений можно использовать в качестве биомаркеров того или иного раковой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. K. Bedirian, T. Aghabekyan, A. Mesrobian, et al., Frontiers in Oncology, 11, 2022.
- N.D. Thorat, S.A.M.S. Tofail, B. von Rechenberg et al., Appl. Phys. Rev., 6, 041306 (2019).
- 3. K.D. Stein, R. Alteri, A. Jemal. CA Cancer J. Clin., 66, 271 (2016).
- 4. B.A. Zitvogel, F. Ghiringhelli, A. Tesnieree. Nat. Med., 13, 1050 (2007).
- 5. H. Ke Chen, Z. Dai, Z. Liu. Biomaterials, 73, 214 (2015).
- 6. D. Sneider, V. VanDyke, S. Paliwal, P. Rai. Nanotheranostics, 1, 1 (2017).
- 7. S. Iijima. Nature, 354, 56 (1991).
- 8. **P. Harris.** Carbon nanotubes and related structures. USA: Cambridge University Press, p. 279, 1999.
- 9. V.M. Aroutiounian. J. Contemp. Phys., 57, 54 (2022).
- 10. V.M. Aroutiounian. Physical Science & Biophysics Journal, 5, 000176 (2021).
- 11. V.M. Aroutiounian. Lithuanian Journal of Physics, 55, 319 (2015).
- V. Aroutiounian. Advanced Sensors for Safety and Security, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics, ch. 9, 105 (2013).
- 13. V.M. Aroutiounian, Z. N. Adamyan et al., Sens. Actuator B, 177, 308 (2013).
- 14. V.M. Aroutiounian. Medical Science of Armenia, 61, 20 (2021).
- 15. A. Al Faraj, A.P. Shaik, A.S. Shaik. Int. J. Nanomed., 10, 157 (2014).
- 16. N.D. Thorat, R.A. Bohara, H.M. Yadav, S.A.M. Tofail. RSC Adv., 6, 94967 (2016).
- 17. N.D. Thorat, R.A. Bohara, S.A.M. Tofail et al., Eur. J. Inorg. Chem., 116, 4586 (2016).
- 18. J. Lu, J. Sun, F. Li, J. Wang et al., J. Am. Chem. Soc., 140, 10071 (2018).
- M.S. Mohamed, S. Veeranarayanan, T. Maekawa, D.S. Kumar. Adv. Drug Delivery Rev., 138, 18 (2018).
- 20. T. Knopp, N. Gdaniec, M. Moddel. Phys. Med. Biol., 62, R124 (2017).
- 21. K.R. Minard. In: Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry, Springer, p. 685, 2016.
- 22. S.S. Lucky, K.C. Soo, Y. Zhang. Chem. Rev., 115, 1990 (2015).
- 23. Y. Cheng, H. Cheng, C. Jiang, et al. Nat. Commun., 6, 8785 (2015).
- 24. C. Zhu, J.C. Finlay. Med. Phys., 35, 3127 (2008).

- 25. A. Mahmoudi, H. Hosseinkhani, M. Hosseinkhani et al., Chem. Rev., 111, 253 (2011).
- 26. L. Tang, Q. Xiao, Y. Sei, Sh. He, et al., J. Nanobiotehnology, 19, art. n. 423 (2021).
- 27. H.F. Wu, J. Gopal, H.N. Abdelhamid, N. Hasan. Proteomics., 12, 2949 (2012).
- 28. H.N. Abdelhamid, A.Talib, H.F. Wu. Talanta, 166, 357 (2017).
- I. Chousidis, C.D. Stalikas, I.D. Leonardos. Environ Toxicol Pharmacol., 79, 103426 (2020).
- 30. L. Li, Y. Chen, G. Xu et al., Int. J. Nanomed., 15, 1951 (2020).
- 31. K.Tungare, M. Bhori, K.S. Racherla, S. Sawant. Biotech., 10, 540 (2020).
- 32. A.L. Yildirimer, Y. Rajadas, et al., Nanomedicine, 6, 1101 (2011).
- 33. Q. Liu, X. Lu, J. Li, X. Yao. Biosens. Bioelectron., 22, 3203 (2007).
- 34. M. Bottini, A. Magrini, M.I. Dawson, et al., Carbon, 45, 673 (2007).
- 35. H.Y. Si, C.H. Liu, H. Xu, et al., Nanoscale Res. Lett., 4, 1146 (2009).
- 36. Z. Zhou, H. Kang, M.L. Clarke, et al., Small, 5, 2149 (2009).
- 37. X. Chen, A. Kis, A. Zettl, C.R. Bertozzi. Proc. Ntl Acad. Sci. USA, 104, 8218 (2007).
- Y. Zeng, C. Tang, H. Wang, et al., Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc., 70, 966 (2008).
- 39. P. Chaudhuri, R. Harfouche, S. Soni, et al., ACS Nano, 4, 574 (2010).
- 40. D.T. Mitchell, S.B. Lee, L. Trofin, et al., J. Am. Chem. Soc., 124, 11864 (2002).
- 41. N.S. Xue, W. Song, J. Zhang. Int. J. Nanomedicine, 17, 247 (2022).
- 42. Y. Tabata, Y. Murakami, Y. Ikada. Japan J. Cancer Res., 88, 1108 (1997).
- 43. Y. Luo, Z. Li, C. Zhu, et al., Trends Biotechnol., 36, 1145 (2018).
- 44. J. Chen, W. Wu, F. Zhang, et al., Nanoscale Adv., 2, 961 (2020).
- 45. H.Y. Fan, X.H. Yu, K. Wang, et al., Eur. J. Med. Chem., 182, 111620 (2019).
- 46. L.R. MacFarlane, H. Shaikh, J.D. Garcia-Hernandez, et al., Nat. Rev. Mater., 6, 7 (2021).
- 47. Z. Xiang, L. Zhu, L. Qi, et al., Chem Mater., 28, 8651 (2016).
- 48. G. Liao, F. He, Q. Li, et al., Prog. Mater. Sci., 112,100666 (2020).
- 49. X. Chu, K. Li, H. Guo. ACS Biomater Sci Eng., 2, 1998 (2017).
- 50. Y. Wu, D. Yang, W. Xu, et al., Appl Cat B., 269, 118848 (2020).
- 51. L. Kou, C. Chen, S.C. Smith. J Phys Chem Lett., 6, 2794 (2015).
- 52. X.T. Zheng, A. Ananthanarayanan, K.Q. Luo, et al., Small, 11, 1620 (2015).
- 53. Y. Yan, J. Gong, J. Chen, et al., Adv. Mater., 31, 1808283 (2019).
- 54. V.M. Aroutiounian. Медицинская наука Армении, НАН РА, LX(1), 3 (2020).
- 55. V.M. Aroutiounian. Journal of Nanomedicine & Nanotechnology, 12, 1 (2021).
- 56. E.M. Adam, F.M. Fehervari, P.R. Boshier et al., Analytical Chemistry, 91(5), 3740 (2019).
- 57. H. Haick, Y.Y. Broza, P.A. Mochalski, et al., Chem. Soc. Rev., 43, 1423 (2014).
- 58. E. Tait, J.D. Perry, S.P. Stanforth, J.R. Dean. J. Chromatogr. Sci., 52, 363 (2014).
- 59. X. Zhan, J. Duan, Y. Duan. Mass Spectrom. Rev., 32, 143 (2013).
- 60. D. Smith, P. Spanel. Mass Spectrom. Rev., 24, 661 (2005).
- 61. R. Garcha-Mucoz, V. Morales. Bioanalysis, 6, 2331 (2014).
- 62. A. Krilaviciute, J.A. Heiss, M. Leja, et al., Oncotarget, 6, 38643 (2015).

- 63. Y. Saalberg, M. Wolff. Clin. Chim. Acta, 459, 5 (2016).
- 64. S. Dragonieri, J.T. Annema, R. Schot, et al., Lung Cancer, 64, 166 (2009).
- 65. X. Chen, F. Xu, Y. Wang, et al., Cancer., 110, 835 (2007).
- 66. P. Fuchs, Ch. Loeseken, J. K Schubert, W. Miekisch. Int. J. Cancer, 126, 2663 (2009).
- 67. S.M. Gordon, J.P. Szidon, B.K. Krotoszynski, et al., Clin. Chem., 31, 1278 (1985).
- 68. M. Hakim, Y.Y. Broza, O. Barash, et al., Chem. Rev., 112, 5949 (2012).
- R.F. Machado, D. Laskowski, O. Deffenderfer, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 1286 (2005).
- H.J. O'Neill, S.M. Gordon, M.H. O'Neill, R.D. Gibbons et al., Clin. Chem., 34, 1613 (1988).
- 71. M. Phillips, R.N. Cataneo, A.R.C. Cummin, et al., Chest., 123, 2115 (2003).
- 72. M. Westhoff, P. Litterst, L. Freitag, et al., Thorax, 64, 744 (2009).
- 73. A. Gholami, S.A. Hashemi, K. Yousefi et al., Journal of Nanomaterials, 185, 2946 (2020).
- 74. N.R. Jabir, S. Tabrez, G.M. Ashraf, et al., Int. J. Nanomedicine, 7, 4391 (2012).
- 75. V.M. Aroutiounian. J. Contemp. Phys., 56, 117 (2021).
- 76. B. Han, A.L. Popov, T.O. Shekunova et al., Hindawi Journal of Nanomaterials, art. id 5384132 (2019).
- 77. L. Santos, C.M. Silveira, E. Elangovan et al., Sensors and Actuators B: Chemical, 223, 186 (2016).
- 78. A. Staerz, U. Weimar, N. Barsan. Sensors, 16, 1815 (2016).
- 79. L. Wen, L. Chen, S. Zheng, et al., Advanced Materials, 28, 5072 (2016).
- 80. Z. Zhou, B. Kong, C. Yu, et al., Scientific Reports, 14, 365 (2014).
- 81. G.R. Bamwenda, H. Arakawa. Applied Catalysis A, 210, 181 (2001).
- A.L. Popov, N.M. Zholobak, O.I. Balko, et al., Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 178, 395 (2018).
- 83. Z. Chen, Q. Wang, H. Wang, et al., Advanced Materials, 25, 2095 (2013).
- 84. F. Wang, C. Song, W. Guo, et al., New Journal of Chemistry, 41, 14179 (2017).
- P. Kalluru, R. Vankayala, C.-S. Chiang, K.C. Hwang. Angewandte Chemie International Edition, 52, 12332 (2013).
- 86. J. Qiu, Q. Xiao, X. Zheng, et al., Nano Research, 8, 3580 (2015).
- 87. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tungsten_trioxide.
- 88. S. Adhikari, D. Sarkar. Electrochimica Acta, 138, 115 (2014).
- 89. Q.Q. Sun, M. Xu, S.J. Bao, C.M. Li. Nanotechnology, 26, art. id 115602 (2015).
- 90. X. Liu, C. Chen, X'a. Chen, et al., Catalysis Today, 315, 155 (2018).
- 91. S. Cong, Y. Tian, Q. Li, et al., Advanced Materials, 26, 4260 (2014).
- S. Wang, S.V. Kershaw, G. Li, M.K.H. Leung. Journal of Materials Chemistry C, 3, 3280 (2015).
- 93. H. Peng, P. Liu, D. Lin, et al., RSC advances, (2016).
- M.Z. Ahmad, A.Z. Sadek, J.Z. Ou, et al., Materials Chemistry and Physics, 141, 912 (2013).
- 95. C.W. La. Journal of Nanomaterials, art. id 563587 (2015).
- 96. G. Yuan, C. Hua, S. Khan, et al., Electrochimica Acta, 260, 274 (2018).

- 97. Y. Lee, H.J. Choi, T. Kim, et al., Thin Solid Films, 637, 14 (2017).
- 98. W.-q. Wang, X.-I. Wang, X.-H. Xia, et al., Nanoscale, 10, 8162 (2018).
- 99. M.-P. Zhuo, F. Liang, Y.-L. Shi, et al., Journal of Materials Chemistry C, 5, 12343 (2017).
- 100. B. Moshofsky, T. Mokari. Chemistry of Materials, 25, 1384 (2013).
- 101. A. Ghatak, S.R. Moulik, B. Ghosh. RSC Advances, 6, 31705 (2016).
- 102. Y. Xiong, Z. Zhu, T. Guo, et al., Journal of Hazardous Materials, 353, 290 (2018).
- 103. X. He, C. Hu, Q. Yi, et al., Catalysis Letters, 142, 637 (2012).
- 104. Y. Liu, Q. Li, S. Gao, J.K. Shang. Cryst. Eng. Comm., 16, 7493 (2014).
- 105. A.B.D. Nandiyanto, O. Arutanti, T. Ogi, et al., Chemical Engineering Science, 101, 523 (2013).
- 106. S. Adhikari, R. Swain, D. Sarkar, G. Madras. Molecular Catalysis, 14 76 (2017).
- 107. J. Zhang, H. Zhang, L. Liu, et al., Chemical Physics Letters, 706, 243 (2018).
- 108. C.-H. Lu, M.H. Hon, C.-Y. Kuan, I.-C. Leu. Japanese Journal of Applied Physics, 53, art. id 06JG08 (2014).
- 109. B. Miao, W. Zeng, Y. Mu, et al., Applied Surface Science, 349, 380 (2015).
- 110. Q. Chen, J. Li, X. Li, et al., Environmental Science & Technology, 46, 11451 (2012).
- 111. M. Ahmadi, M.J.F. Guinel. Acta Materialia, 69, 203 (2014).
- 112. D.H. Kim. Solar Energy Materials and Solar Cells, 107, 81 (2012).
- 113. J. Huang, L. Xiao, X. Yang. Materials Research Bulletin, 48, 2782 (2013).
- M. Xu, W. Zeng, F. Yang, L. Chen. Journal of Materials Science: Materials in Electronics, 26, 6676 (2015).
- 115. H. Kalhori, M. Ranjbar, H. Salamati, J.M.D. Coey. Sensors and Actuators B: Chemical, 225, 535 (2016).
- 116. Y. Li, W.A. McMaster, H. Wei, et al., ACS Applied Nano Materials, 1, 2552 (2018).
- 117. R.M. Fernández-Domene, R. Sánchez-Tovar, E. Segura-Sanchís, J. García-Antón. Chemical Engineering Journal, 286, 59 (2016).
- 118. V.M. Aroutiounian. J. Contemp. Phys., 54, 356 (2019).
- 119. M.J. Akhtar, M. Ahamed, S.J. Akhtar, et al., Int. J. Nanomedicine, 7, 845 (2012).
- 120. M. Laurenti, V. Cauda. Nanomaterials, 7, 11 (2017).
- 121. H.M. El-Shorbagy, S.M. Eissa, S. Sabet, A.A. El-Ghor. Int. J. Nanomedicine, 14, 3911 (2019).
- 122. H. Rokbani, F. Daigle, A. Ajji. Nanomaterials (Basel), 8, 3 (2018).
- 123. A.M. Youssef, A.M. El-Nahrawy, A.B. Abou Hammad. Int J Biol Macromol., 97, 561 (2017).
- 124. H. Hassan, A.M. Mansour, A.M.H. Abo-Youssef, et al., Clin Exp Pharmacol Physiol., 44, 235 (2017).
- 125. L. Palanikumar, S. Ramasamy, C. Balachandran. Curr. Nanosci., 9, 469 (2013).
- 126. F. Namvar, H.S. Rahman, R. Mohamad, et al., Evid Based Complement Alternat Med., 59, 3014 (2015).
- 127. R. Wahab, M.A. Siddiqui, Q. Saquib, et al., Colloids Surf. B Biointerfaces, 117, 267 (2014).
- 128. S.R. Saptarshi, B.N. Feltis, P.F. Wright, A.L. Lopata. J. Nanobiotechnology, 13, 6

(2015).

- 129. V. Kalpana, D. Rajeswari, V. Bioinorg. Chem Appl., 356, 9758 (2018).
- 130. S. Lugert, H. Unterweger, M. Mühlberger, et al., Int. J. Nanomedicine, 14, 161 (2019).
- 131. L. Li, Ch. Wu, L. Pan. Ibid, 14, 6721 (2019).
- 132. M. Mühlberger, C. Janko, H. Unterweger. Ibid, 14, 8421 (2019).
- 133. V.M. Aroutiounian. In: Graphene Science Handbook. Applications and Industrialization. Eds. M. Aliofkhazraei, N. Ali, S. Mitura, J.L. Gervasoni, CRC Press Tailor&Francis Group, USA, Fl., Boca Raton, Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials N 38 ch. 20, Semiconductor gas sensors, pp. 299-310 (2016).
- 134. C. Barrera, H. Groot, W. Vargas, et al., Ibid, 15, 6421 (2020).
- 135. V.M. Aroutiounian. In: Semiconductor gas sensors, Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials, N 38, ch. 12, 408 (2013).
- 136. N. Iturrioz-Rodríguez, M.A. Correa-Duarte, M.L. Fanarraga. Int. J. Nanomedicine, 14, 3389 (2019).
- 137. N. Poonia, V. Lather, D. Pandita. Drug Discov. Today, 23, 315 (2017).
- 138. F. Lu, S. Wu, Y. Hung, C. Mou. Small, 5, 1408 (2009).
- 139. Sh.M. Sharker. Int. J. Nanomedicine, 14, 9983 (2019).

ՔԱՂՑԿԵՂԱՅԻՆ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ՆԱՆՈԹԵՐԱՆՈՍՏԻԿԱՅԻ ԵՎ ՇՆՉԱՌԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Վ.Մ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Վերջին մի քանի տարիների ընթացքում նանոտերանոստիկայի և ուռուցքների շնչառական վերլուծության ոլորտում մեծ ձեռքբերումները ներկայացված են այս գրականության ակնարկում։ Ցույց է տրված, որ նոր կիսահաղորդչային նյութերից պատրաստված ածխածնային նանոխողովակների նանոմասնիկները և այլ թերապևտիկ նյութերը շատ խոստումնալից են այնպիսի ոչ ինվազիվ և արդյունավետ բուժական տեխնոլոգիաներում օգտագործելու համար, ինչպիսիք են ֆոտոջերմային և ֆոտոդինամիկ թերապիաները։ Ցնդող օրգանական միացությունների որոնումը կարող է օգտագործվել նաև որպես քաղցկեղի որոշակի տեսակի բիոմարկերներ։

ON NANOTERANOSTICS AND BREATH ANALYSIS OF CANCER TUMOR

V.M. AROUTIOUNIAN

Large achievements in nanoteranostics and breath analysis of tumors in several last years are reported in this review paper. It is shown that nanoparticles of carbon nanotubes and other therapeutic agents made from new semiconductor materials are very promising for use in such noninvasive and effective therapeutic technologies as photothermal and photodynamic therapies ones. Some semicondustor nanoparticles can be used as biomarkers of a particular type of cancer tumor.