

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 546.26-162, 614, 620.3

### БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ГРАФЕНОВЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ

Инна Ивановна Кулакова<sup>1</sup>, Георгий Васильевич Лисичкин<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
кафедра химии нефти и органического катализа

**Автор, ответственный за переписку:** Инна Ивановна Кулакова,  
inna-kulakova@yandex.ru

**Аннотация.** Обзор посвящен разработке, свойствам и применению биосенсоров на основе графеновых наноматериалов. Показано, что такие биосенсоры отличаются высокой чувствительностью, специфичностью детектирования аналитов, быстродействием и миниатюрностью. Приведены примеры использования графеновых биосенсоров для обнаружения вирусов, бактерий, маркеров социально значимых болезней и различных токсинов.

**Ключевые слова:** биосенсоры, графен, графеновые наноматериалы, вирусы, бактерии, токсины

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 121031300092-6.

**Для цитирования:** Кулакова И.И., Лисичкин Г.В. Биосенсоры на основе графеновых наноматериалов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 63. № 6. С. 375–394.

## SCIENTIFIC REVIEW

### BIOSENSORS BASED ON GRAPHENE NANOMATERIALS

Inna I. Kulakova<sup>1</sup>, Georgy V. Lisichkin<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Moscow State University, Department of Petroleum Chemistry and Organic Catalysis

**Corresponding author:** Inna I. Kulakova, inna-kulakova@yandex.ru

**Abstract:** The review is devoted to the development, properties and application of biosensors based on graphene nanomaterials. It is shown that such biosensors are characterized by high sensitivity, specificity of detection of analytes, high speed and small size. Examples of the use of graphene biosensors for the detection of viruses, bacteria, markers of socially significant diseases, and various toxins are given.

**Keywords:** biosensors, grapheme, nanomaterials, viruses, bacteria, toxins

**Financial Support.** The work was carried out within the framework of the state task No. 121031300092-6.

**For citation:** Kulakova I.I., Lisichkin G.V. Biosensors Based on Graphene Nanomaterials // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 63. № 6. S. 375–394.

## Введение

В XXI в. возникло и успешно развивается новое научное направление – *нанобиотехнология*, или *биомолекулярная нанотехнология*. Это направление основано на тесной кооперации науки о живом с химией, физикой и инженерией. Одна из ключевых задач нанобиотехнологии – создание медико-биологических приборов и устройств минимального (в пределе нанометрового) размера с помощью специальных материалов и интерфейсов.

Медицинские приложения нанобиотехнологии привели к появлению новой отрасли медицины – *наномедицины*, одним из наиболее перспективных направлений которой является ранняя диагностика заболеваний и инфекций. В настоящее время активно развиваются методы экспресс-диагностики и мониторинга состояния здоровья пациента, которые позволяют получить результат анализа в течение нескольких минут [1]. Уже существуют решения по экспресс-диагностике состояния здоровья человека (состояние кардио- и иммунной системы, наличие инфекций). Эти тесты (point-of-care, РОС, т.е. исследования рядом с пациентом) применяются в службе скорой помощи, при госпитализации, а также в домашних условиях.

Среди диагностических устройств важное место занимают биохимические сенсоры. Такие сенсоры могут анализировать как биологические жидкости, так и аналиты в газовой среде, распознавая вещества в малых концентрациях, вплоть до единичных молекул [2, 3].

В настоящее время интенсивно развиваются исследования, направленные на разработку биосенсоров на основе графена и его производных. Графен – один из самых молодых углеродных материалов [4–6], его отличают исключительно высокая проводимость, механическая прочность, настраиваемая полоса пропускания, регулируемые оптические свойства и большая удельная площадь поверхности. Научные коллективы всего мира постоянно сообщают о новых достижениях в изучении графена и его применении в разных областях науки и техники [7–16]. Главным направлением применения графена и родственных ему материалов считаются различные измерительные устройства, датчики и сенсорные системы [14, 17]. Например, многие газовые датчики на основе графена способны на пределе чувствительности реагировать на единичные акты адсорбции/десорбции молекул (*одномолекулярная детекция*).

Основные тенденции совершенствования биомедицинских средств регистрации и измерения – уменьшение размеров сенсорных элементов, увеличение их чувствительности и избирательности. Предполагается, что найдут массовое применение наноустройства, которые можно имплантировать в человеческое тело для постоянного мониторинга его параметров [18]. Уникальные свойства графена делают его идеальным кандидатом на одну из главных ролей в нанобиотехнологиях [14–16, 19].

Цель настоящего обзора – рассмотрение отечественных и зарубежных разработок, посвященных биохимическим сенсорам на основе графеновых материалов и созданию биосенсоров для экспресс-диагностики состояния здоровья человека.

## 1. Биосенсорные устройства

В последнее десятилетие проявляется все более устойчивый интерес ученых и инженеров к разработке общедоступных экспрессных методов анализа, которые обладают высокими уровнями чувствительности и избирательности. Особенно важна возможность миниатюризации подобных аналитических устройств. Наиболее яркими представителями аналитических систем, сочетающих в себе перечисленные качества, являются биосенсоры [20, 21].

Биосенсоры – разновидность химических сенсоров, в которых система распознавания имеет биохимическую природу и использует реакции либо индивидуальных биомолекул, либо биологических надмолекулярных структур [20, 22]. Уникальная особенность биосенсоров, в отличие от химических, состоит в высокой специфичности рецепторного элемента, а также в его способности осуществлять узнавание без дополнительных затрат энергии. Авторы [20, 22] полагают, что необходимой характеристикой как химических, так и биологических сенсоров должна быть возможность их миниатюризации.

Среди областей применения биосенсоров наиболее важное место занимает клиническая диагностика, в сферу интересов которой входит, в частности, непрерывный мониторинг ключевых метаболитов крови и других биологических жидкостей для контроля за состоянием пациента. Такая задача может быть решена путем имплантации специфичных датчиков, в ряду которых биосенсоры не имеют себе равных.

О биосенсорах как химических сенсорах, включающих биологический материал, впервые

сообщили Л. Кларк и С. Лайонс на симпозиуме Нью-Йоркской Академии наук в 1962 г. [23]. Они предложили использовать модифицированные глюкозооксидазой электроды, встроенные в мембраны, для создания более совершенных электрохимических сенсоров. В результате получились сенсоры, специфически чувствительные к определенным субстратам, поскольку они детектировали образование продукта ферментативной реакции или расход одного из участвующих в этой реакции веществ. Л. Кларк и соавторы, используя упомянутую выше идею, разработали биосенсоры для определения глюкозы и лактата в крови [24, 25]

Термин *биосенсор* до настоящего времени не имеет однозначного определения. Одни авторы считают, что это *аналитическая система для работы с биологическим веществом*, другие полагают, что биосенсор это *система, сама содержащая биологическое вещество*. Хотя специалисты все еще не пришли к единому мнению, в пользу второго определения существует больше аргументов. Таким образом, биосенсором можно назвать аналитический прибор, в котором для определения химических соединений используются реакции этих соединений, катализируемые ферментами, иммунохимические реакции или реакции, проходящие в органеллах, клетках или тканях. Главной частью биосенсора является биологический материал (ферменты, клетки, антитела, антигены, фрагменты ДНК и пр.), с которым при работе сенсора взаимодействует аналит. Сигнал об этой реакции с помощью различных физико-химических методов (электрических, оптических и др.) преобразуется так, чтобы его можно было измерить и вывести результат на экран прибора [20, 26].

Биосенсоры, функционирующие без добавления дополнительного реагента, называют *безреагентными*. Биосенсоры, способные быстро и воспроизводимо восстанавливаться, называют *многократными*, а биосенсоры, которые не могут быть воспроизводимо и быстро восстановлены, считаются *однократными*, к их числу относятся биотесты и биоиндикаторы [22]. Биосенсоры характеризуются быстрым действием (время отклика составляет от нескольких минут до 1 ч), в то время как специфическая индикация микроорганизмов с использованием иммуноферментного анализа составляет 3–4 ч.

Биосенсоры могут быть классифицированы по механизму биологического узнавания и

по типу используемого трансдюсера (устройства, преобразующего отклик распознающего элемента в измеряемый сигнал). По типу трансдюсеров биосенсоры можно разделить на электрохимические, оптические и гравиметрические. Электрохимические биосенсоры, по мнению авторов работы [22], занимают приоритетное положение среди других типов сенсоров.

*Электрохимические биосенсоры* отслеживают любые изменения электрических свойств, величины, формы и распределения заряда, например, во время образования комплекса «антитело–антиген» на поверхности электрода. По способу измерения аналитического сигнала электрохимические биосенсоры разделяют на амперометрические, потенциометрические, кондуктометрические сенсоры и полевые транзисторы. Такие биосенсоры применяют для обнаружения большого числа биологических мишеней, включая белки, биомаркеры, нуклеиновые кислоты и т.д.

Широко распространены *оптические биосенсоры*, они дают возможность прямого обнаружения биомолекул в режиме реального времени. Оптические системы обнаружения используют мощность оптического поля и элемента биологического распознавания, что позволяет проводить анализ макромолекул с высокой чувствительностью непосредственно в организме. Среди преимуществ оптических биосенсоров перед другими можно выделить их высокую специфичность, большую чувствительность, рентабельность и небольшие размеры. К недостаткам оптического трансдюсера следует отнести его чувствительность к различным параметрам среды, в том числе к локальному изменению температуры.

*Пьезоэлектрические биосенсоры* отслеживают изменение массы на поверхности физического носителя (пьезоэлектрического кристалла – резонатора), плотности, вязкости среды, частоты колебаний акустических волн. Такие биосенсоры наиболее эффективны для обнаружения крупных молекул и частиц – гормонов, бактерий, клеток и т.п.

В классификации по биохимическому компоненту различают следующие биосенсоры:

*ферментные*, которые включают чистые препараты фермента или биологические препараты (гомогенаты тканей или микробных культур) и проявляют определенную биологическую активность; *иммуносенсоры* в качестве биохимического рецептора используют иммуноглобулины –

защитные белки, выделяемые иммунной системой организма в ответ на поступление чужеродных биологических соединений (антигенов);

*ДНК-сенсоры*, включающие в качестве биохимического компонента нуклеиновые кислоты;

*микробные биосенсоры*, использующие микроорганизмы, которые могут осуществлять превращение определенного вещества с помощью ферментов, они отличаются от ферментных сенсоров тем, что в превращении субстрата может участвовать не один фермент, а совокупность ферментов;

*биосенсоры на основе надмолекулярных структур клетки*, занимающие промежуточное положение между ферментными и ДНК-сенсорами и микробными сенсорами, поскольку в их основе применяют внутриклеточные структуры, имеющие достаточно сложное иерархическое строение.

Для повышения селективности сенсора к определенным молекулам поверхность рецептора химически модифицируют так, чтобы на ней могли иммобилизоваться именно эти молекулы. Таким образом достигается высокая чувствительность и селективность биосенсора.

## 2. Графен как рецепторный материал

Как известно, графен – это аллотропная модификация углерода, образованная слоем атомов  $sp^2$ -углерода и представляющая собой 2D-кристалл толщиной в один атом. После открытия графена [4] прошло менее двух десятилетий, однако он стремительно завоевывает самые разные области потенциального применения, в частности медицина. Так, уже в 2013 г. публикации о биомедицинских приложениях графена и его производных достигли 63% [27].

Структурные особенности графенового листа таковы, что он представляет собой систему, в которой носители заряда, имея неограниченную свободу перемещения в плоскости листа, замкнуты в узком пространстве одного углеродного слоя. Это приводит к появлению уникальных электрофизических характеристик и других необычных свойств графена [8, 16, 27, 28], в частности хорошей электрической проводимости [4], обусловленной высокой концентрацией и подвижностью носителей заряда. У графена рекордная механическая прочность. Несмотря на это он обладает эластичностью и может подвергаться 20%-й деформации без нарушения структуры сетки [30]. У монослойного графена постоянная оптическая про-

зрачность в видимом диапазоне (97,7%) и коэффициент пропускания, линейно уменьшающийся в зависимости от числа слоев для  $n$ -слойного графена [31, 32]. Одноатомная толщина листа графена обеспечивает максимально возможное отношение поверхности к объему, удельную площадь поверхности  $\sim 2630 \text{ м}^2/\text{г}$  [16, 27, 33] и высокие сорбционные свойства. Кроме того, он обладает биосовместимостью [8], что важно для биомедицинских приложений.

Графен может быть получен с помощью механических методов: отшелушивание (экслолиация) слоев углерода с поверхности высокоориентированного пиролитического графита («метод скотча»), расщепление кристаллитов графита на отдельные пластинки при воздействии ультразвука в присутствии поверхностно-активных веществ в растворителях. Используются и химические методы: продольное каталитическое окислительное разрезание углеродных нанотрубок, которые уже содержат свернутые графеновые слои; осаждение из газовой фазы углеродсодержащих соединений (метод CVD); термическое разложение поверхностного слоя монокристалла карбида кремния; восстановление оксида графена или оксида графита и др. [13, 14, 16, 19]. Разработаны способы получения 3D-графеновых материалов (графеновая пена, лазерно-индуцированный графен – LIG) [12, 34–37].

Разработка относительно простых методов получения графена и его производных, таких как оксид графена, фторированный графен и др. [13, 16, 38, 39], реализация синтезов конъюгатов графеновых наноматериалов с органическими или биоорганическими соединениями любой сложности [40, 41] и указанный выше комплекс свойств сделали графеновые наноматериалы (ГНМ) весьма привлекательными для биомедицинского применения. ГНМ представляют интерес как рецепторные элементы для регистрации взаимодействия поверхности с молекулами в газовой и жидкой фазах. Достижения в разработке газовых сенсоров на основе ГНМ рассмотрены в [14, 42–44].

## 3. Графеновые наноматериалы в биосенсорах

За последнее десятилетие было выполнено множество работ по изучению возможностей использования графеновых наноматериалов в биомедицине [11, 15]. Показано, что ГНМ перспективны для целевой доставки лекарств,

визуализации органов и тканей, создания антибактериальных материалов, синтеза биосовместимого каркаса для клеточных культур [15]. Особенно большой интерес специалистов вызывает возможность разработки графеновых биосенсоров. В обзоре [11] показано, что биосенсоры на базе ГНМ способны детектировать биомаркеры – индикаторы заболеваний, что актуально для медицинской диагностики, кроме того, они позволяют изучать на молекулярном уровне процессы, происходящие в живых клетках, например образование активных форм кислорода.

Общий недостаток электрохимических сенсоров – недостаточная селективность, обусловленная одновременной сорбцией нескольких веществ. Применительно к графеновым электрохимическим сенсорам этот недостаток был устранен путем использования реакции антиген – антитело. Компоненты этой пары могут взаимодействовать только друг с другом. Ни с какими другими белками они взаимодействовать не могут. Известно, что на определенных стадиях многих заболеваний человека в крови появляются антигены-маркеры, специфичные для какого-либо одного заболевания или для группы заболеваний. Эти антигены могут взаимодействовать со специфичными антителами, предварительно нанесенными на поверхность графенового сенсора.

### 3.1. Графеновые материалы для биосенсоров

Из анализа литературы следует, что в зависимости от выбора метода синтеза и особенностей его осуществления можно получить графеновые материалы с разными свойствами [13, 14, 45–47]. Так, метод CVD позволяет синтезировать на поверхности различных металлов образцы графена высокого качества и большой площади, но при этом только на меди образуются монослойные пленки. Метод перспективен для масштабного производства графена, однако он энергетически затратен, что делает его экономически неоправданным для применения там, где требуется значительное количество графена. Синтез графеновых монослоев путем термического разложения поверхностного слоя монокристаллического карбида кремния при температуре ~1000 °C приводит к эпитаксиальному росту структурно однородной качественной пленки графена на поверхности SiC. Но дороговизна монокристаллического SiC и высокая

температура его разложения снижают привлекательность метода для производства большого количества графена.

Тем не менее, разработчики сенсоров обратили внимание на эти материалы и сопоставили их сенсорные характеристики. Сравнительное изучение пленок эпитаксиального графена на SiC и графена, полученного методом CVD, как материала для электрохимического биосенсинга проведено в работах [48, 49]. Для количественного измерения авторы применили метод импедансной спектроскопии с использованием деионизированной воды и физиологического раствора (0,9% NaCl). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что однослойный эпитаксиальный графен на SiC обладает более высокой чувствительностью по сравнению с многослойным CVD-графеном. Биосенсоры на основе графеновых пленок на SiC показали чрезвычайно высокую чувствительность к обнаруживаемым веществам.

Одно из последних достижений в разработке графеновых биосенсоров связано с использованием суспендированного графена [50]. Авторы осаждали монослойный графен из суспензии на предварительно структурированную Si-подложку. Для повышения селективности графен химически модифицировали. Селективность оценивали по наномасштабному механическому отклонению плоскости листа, так как биомаркер генерирует силу, которая деформирует плоский графен в форму купола, что приводит к спектральным сдвигам в оптической интерференции между графеном и кремниевой подложкой. Используя интерференционные свойства света, авторы оценивали величину деформации по изменению цвета.

Повысить чувствительность биосенсоров можно, используя лазерно-индуцированный графен (ЛИГ). В 2014 г. было обнаружено, что полимеры, например полиимид, могут быть непосредственно преобразованы в пористый трехмерный графен с помощью инфракрасного CO<sub>2</sub>-лазера [37]. Открытие ЛИГ привлекло большое внимание благодаря широкому спектру возможностей его применения. Преимущества технологии получения ЛИГ по сравнению с обычными методами синтеза графена заключаются в экологичности процесса и возможности управления морфологией образцов. ЛИГ обладает высокой пористостью, большой гибкостью и механической прочностью, а также отличной электрической проводимостью и теплопроводностью

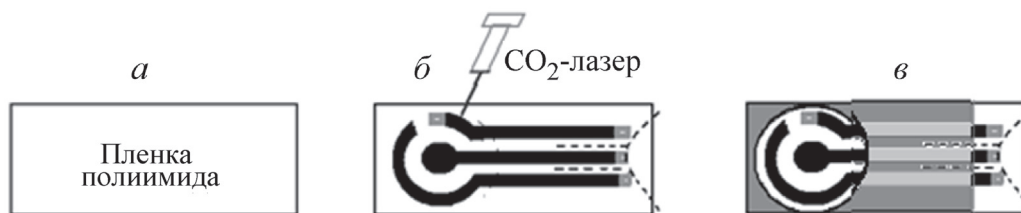


Рис. 1. Формирование электрода из ЛИГ: *а* – подложка из полиимида, *б* – создание графеновых электродов, *в* – формирование окошка рецептора при инкапсуляции в пластик [12]

К тому же на основе ЛИГ можно конструировать графеновые рисунки любой сложности (рис. 1). Для этого достаточно либо нанести рисунок на подложку раствором полимера, а затем подействовать на него лазерным излучением, либо на полимерной подложке (рис. 1, *а*) лазером нарисовать электроды и присоединить к ним Ag-контакты (рис. 1, *б*), а затем инкапсулировать в пластик, оставив открытым окошко рецептора (рис. 1, *в*).

Процесс изготовления по шаблону и печать, а также полезные свойства ЛИГ открывают новый путь для разработки миниатюрных графеновых устройств. Использование ЛИГ в сенсорных приложениях быстро перешло от одиночных экспериментов до создания интегрированной интеллектуальной системы обнаружения биообъектов [11, 12].

Окисленные формы графена, такие как оксид графена и восстановленный оксид графена (ВОГ), относятся к наиболее перспективным ГНМ для создания биосенсоров, поскольку, регулируя условия их окисления или восста-

новления, можно получать материалы с требуемым соотношением кислорода и углерода [13] и определенными функциональными группами. Наличие кислородсодержащих групп позволяет проводить адсорбционное и ковалентное модифицирование поверхности этих материалов как небольшими молекулами, так и крупными биомолекулами, например ферментами, антителами, антигенами, фрагментами ДНК и даже клетками.

Взаимодействие иммобилизованных молекул с аналитом детектируется с помощью тех же принципов, что и в случае других сенсоров. Например, это могут быть биосенсоры:

- электрохимические (на основе полевых транзисторов, метода импедансной спектроскопии [48, 49]);
- оптические (биосенсоры, использующие явление поверхностного плазмонного резонанса) [50];
- флуоресцентные [51] и др.

Принципиальная схема биосенсора приведена на рис. 2.

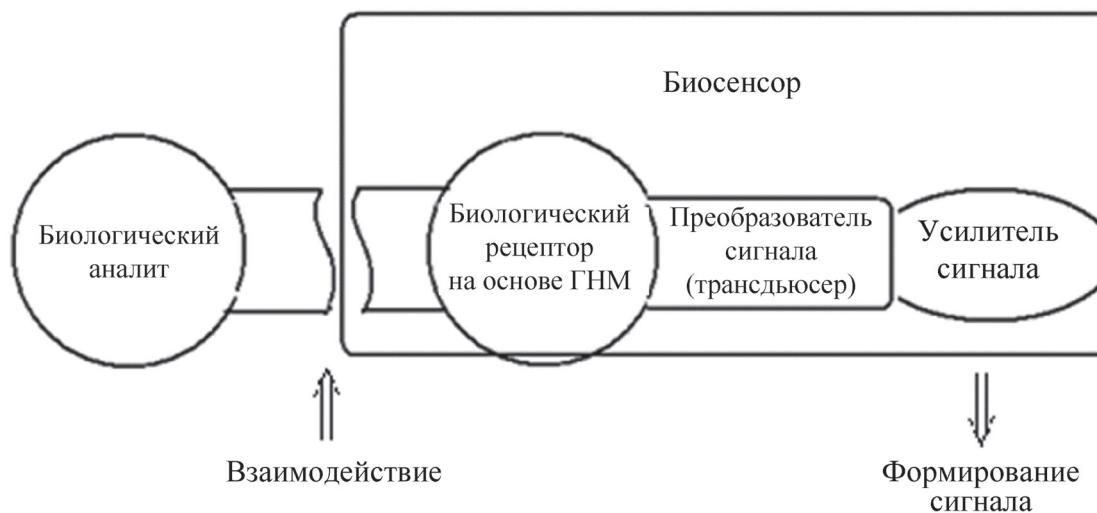


Рис. 2. Принципиальная схема графенового биосенсора

Конструкции графеновых биосенсоров различаются в зависимости от целей и задач сенсинга. Они могут быть как проводные, так и беспроводные. Это носимые, гибкие, моно- и мультиплексные системы, применяемые как в клинических, так и в домашних условиях.

### 3.2. Химическое модифицирование графена – необходимый этап в разработке биосенсоров

Важный шаг при использовании графеновых наноматериалов в биомедицине (в том числе и при создании биосенсоров) – их химическое модифицирование. С помощью химического модифицирования можно улучшить растворимость наночастиц этих материалов в воде, обеспечить их биосовместимость, уменьшить токсичность и способность взаимодействовать с определенными аналитами.

Для ГНМ характерны протяженная полиароматическая система и наличие кислородсодержащих групп, локализованных как на периферии графеновых плоскостей, так и на их поверхности. Эти группы делают графеновые молекулы активными по отношению к электрофильным и нуклеофильным реагентам. В последние годы активно разрабатываются способы химического модифицирования графена функциональными группами и фрагментами молекул. С одной стороны, такое модифицирование позволяет в широком диапазоне регулировать электронные свойства, а следовательно, и проводимость графена. В зависимости от типа модифицирования энергия взаимодействия между адсорбированной молекулой и графеном, а также перенос заряда в системе могут сильно меняться. С другой стороны, функциональные группы играют роль специфичных реакционных центров при адсорбции и ковалентном связывании различных молекул с графеном и его производными [13, 19, 45, 46].

К поверхности графена с помощью методов органического синтеза были ковалентно привиты фенильные и алкильные группы, стабильный свободный радикал 4-амин-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидин-оксид, дихлоркабен [53].

Получены конъюгаты графена и его производных с молекулами ДНК [54], порфиринами (как компонентами лекарственных средств) [55, 56], поли-L-лизинном [57], звездообразным полиэтиленгликолем (ПЭГ) [58] и др. [13, 16]. Прививка звездообразного ПЭГ [58] к оксиду графена позволила получить биосовместимые материалы для визуализации клеток и сорб-

ции биомолекул, в том числе и лекарственных средств. В отличие от других графеновых материалов, полученный продукт образует стабильные дисперсии в водно-солевой среде и в биологических жидкостях. Кроме того, он проявляет флуоресцентные свойства в ближней ИК-области, что может быть использовано для создания оптических биосенсоров.

Ковалентное модифицирование нанесенного на подложку оксида графена молекулами ДНК для создания биомолекулярных устройств осуществлено в работе [54]. Олигодезоксинуклеотид, содержащий 20 звеньев (амин-ААС TGC CAG CCT AAGTCC AA), реагировал с карбоксигруппами оксида графена в присутствии активатора. Показано, что ДНК преимущественно связывается на более «толстых» участках «смятого» графенового листа, в том числе на складках оксида графена, что следует из наблюдения более высокой интенсивности флуоресценции в этих областях. Поскольку на краях графеновых плоскостей, где предположительно должны находиться карбоксильные группы, с которыми связываются молекулы ДНК, не наблюдалось повышенной флуоресценции, авторы сделали вывод о равномерном распределении карбоксильных групп по плоскости оксида графена.

В работе [51] на оксиде графена иммобилизовали флуоресцирующий пептид, меченный пиреновыми фрагментами. Авторы предложили использовать полученный материал для изучения взаимодействий «белок-белок».

Образование супрамолекулярных комплексов производных порфирина с чешуйками восстановленного графена описано в обзоре [59]. Авторы уделили особое внимание этому материалу, так как по их мнению большие возможности постсинтетического модифицирования в сочетании с необычными свойствами графена и его производных могут быть использованы для решения сложных биомедицинских и экологических задач.

В качестве примера приведем схему химического модифицирования электрода при изготовлении биосенсора на основе ЛИГ (рис. 3). Чтобы стабилизировать разрыхленные частицы ЛИГ и получить больше чувствительных слоев, авторы [12] электрохимически полимеризовали 3,4-этилендиокситиофен (EDOT) с образованием полиEDOT (PTDOT) в рабочем электроде (рис. 3, а). Затем поверхность электродов аминировали (рис. 3, б), присоединяли (шаблон) темплат (рис. 3, в) и в присутствии темплата проводили электрополимеризацию (рис. 3, г).

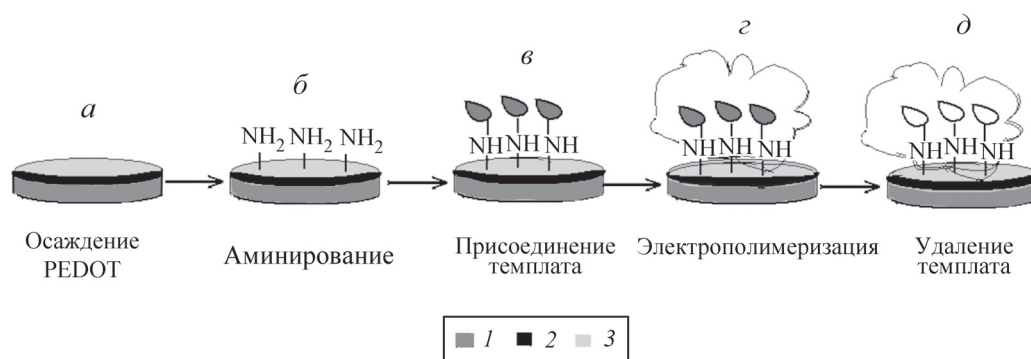


Рис. 3. Схема химического модифицирования электрода на основе ЛИГ: 1 – полиимид, 2 – графен, 3 – PEDOT-полимер (по данным работы [12])

После удаления темплата получили полимер с молекулярным отпечатком (рис. 3, д)

Чувствительность и селективность биосенсора на основе ЛИГ с молекулярными отпечатками были сопоставимы с характеристиками сенсоров, изготовленных с использованием коммерческих электродов с трафаретной печатью на основе графена.

### 3.3. Примеры применения графеновых биосенсоров

В настоящее время (март 2022 г.) в научной и патентной литературе описаны около двухсот биосенсорных устройств, в которых используются графеновые наноматериалы. Поскольку объем статьи ограничен, остановимся только на наиболее показательных и наглядных примерах использования графеновых биосенсоров применительно к различным классам аналитов.

#### 3.3.1. Графеновые биосенсоры для обнаружения бактерий и вирусов

В работе [60] сообщается об изготовлении на основе оксида графена или аминированного графена, нанесенных на кремниевую подложку, новых биологических устройств: с локализованной на сенсоре бактерией (1) и бактериальной ДНК (2). Бактериальное биологическое устройство 1 обладает высокой чувствительностью благодаря закреплению бактерий *Bacillus cereus*, генерирующих в графене приблизительно 1400 носителей заряда  $p$ -типа. Аналогичным образом, одноцепочечная ДНК, привитая к графену в устройстве 2, гибридизуется со своей комплементарной цепью ДНК, обратимо увеличивая плотность дырок на  $5,61 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2}$ . Авторы показали, что, варьируя природу и содержание поверхностных функциональных

групп, можно контролировать чувствительность устройства. Переключение специфичности сенсора осуществляется путем изменения полярности поверхности; иммобилизация молекул ДНК происходит преимущественно на более толстых участках и морщинах слоя ГНМ. По мнению авторов, проведенное исследование будет мотивировать разработку следующего поколения инструментов для биодетекции.

Исследователи [61, 62] разработали графеновый биосенсор для обнаружения бактерий *Helicobacter pylori* (подробнее см. в разделе 3.3.2).

Авторы работы [63] на основе пленки CVD-графена с иммобилизованными антителами создали биосенсор для определения кишечной палочки *Escherichia coli* (*E. coli*). Биосенсор обеспечивал высокую чувствительность и специфичность. Исследователи заявили, что их быстрый и не требующий меток метод может быть применен также для обнаружения других бактерий и патогенов, если использовать подходящие антитела. Для обнаружения бактерий *E. coli* был разработан еще один биосенсор с использованием CVD-графена, покрытого полиметилметакрилатом [64]. Датчик продемонстрировал очень низкий предел обнаружения (10 кое/мл) и высокую производительность.

Хорошие аналитические характеристики были достигнуты в [65], где описан очень экономичный, быстрый, чувствительный и специфичный электрохимический биосенсор для обнаружения *кишечной палочки*. Сенсор основан на нанокompозите биметаллических наночастиц Ag-ZnO и оксида графена, модифицированного полимером с молекулярными отпечатками бактерий.

В [66] авторы обобщили последние достижения в области электрохимического биосен-



синга, используемого для обнаружения распространенных патогенов пищевого происхождения. Например, электрохимические биосенсоры без меток были разработаны также для обнаружения кишечной палочки. Так, из ВОГ, модифицированного хелатной солью цистеина с Cu(II) и золотом, был изготовлен (rGO-CysCu) Gold электрод, который показал, что клетки *E. coli* O157: H7 можно дифференцировать от непатогенной *E. coli* и других бактериальных клеток. Описан также электрохимический биосенсор для обнаружения *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) методом импедансной спектроскопии с использованием одноцепочечных ДНК, связанных с наноккомпозитом «восстановленный оксид графена – наночастицы золота». *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) является наиболее распространенным типом клостридий среди возбудителей клинической генитальной гангрены С. Она может расщеплять сахар в мышцах и соединительной ткани, а затем выделять большое количество газа, что приводит к тяжелой эмфиземе тканей и влияет на кровоснабжение, в конечном итоге возникает большая площадь некроза тканей. ДНК-биосенсор был изготовлен на основе электродов с трафаретной печатью, модифицированных аптамером стрептавидина.

Авторы [67] разработали биосенсор, в котором специфический ДНКазим (олигонуклеотид ДНК, который может вступать в определенные химические реакции и достигать высокоспецифичного обнаружения бактерий) был адсорбционно иммобилизован на графеновой поверхности. Изготовление этого биосенсора позволило избежать трудоемких операций функционализации или модифицирования поверхности. Авторами разработан флуоресцентный биосенсор с ДНКазимом, прикрепленным непосредственно к коллоидному графену для обнаружения бактерий *E. coli*. ДНКазим действует как флуоресцентный продуцент и элемент детектирования, в то время как графен работает как трансдьюсер, генерируя при контакте с *E. coli* измеримые сигналы и создавая изменения в флуоресценции.

Достижения в области создания на основе ГНМ биосенсоров, используемых для детектирования различных типов вирусов, таких как Эбола, Зика, грипп и др., рассмотрены в обзорах [68, 69] и частично представлены в табл. 1.

Путем иммобилизации моноклонального антитела (анти-Zika NS1) на поверхности коммерчески доступного CVD-графена сконструирован экономически эффективный и ультраспецифичный

Т а б л и ц а 1

**Материалы графеновых биосенсоров и пределы обнаружения-вирусов (по данным [68])**

Тип вируса	Основной материал	Предел обнаружения
Вирус птичьего гриппа	ВОГ	5 пМ
Вирус гриппа человека	графен	1 нг/мл
Вирусы птичьего и человеческого гриппа	графен	130 рМ (для человека) 600 нМ (для птиц)
Вирус лихорадки Эбола	ВОГ	2,4 пг/мл
Вирус лихорадки Эбола	ВОГ	1 нг/мл
Вирус гепатита В	графен	0,1 фМ
Вирус гепатита В	ВОГ	50 аМ
Вирус иммунодефицита человека ВИЧ	графен	1 пМ
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	графен	10 фг/мл
Норовирус	графен	0,1 мкг/мл
Вирус папилломы человека	ВОГ	1,75 нМ
Ротавирус	ВОГ	4,5 нг
Вирус лихорадки Зика	графен	450 пМ
Вирус атипичной пневмонии COVID-19	графен	1 фг/мл
	графен	0,2 пМ

графеновый биосенсор для обнаружения вируса Зика [70].

Геморрагическая лихорадка Эбола – крайне опасное эпидемическое заболевание, и его раннее выявление жизненно важно для предотвращения серьезных вспышек. Для обнаружения вируса Эболы в работе [71] использовали биосенсор с восстановленным оксидом графена, на котором были иммобилизованы антитела против Эболы. Авторам удалось в режиме реального времени зафиксировать заирский штамм вируса Эбола с очень низким пределом обнаружения (до 1 нг/мл).

Описан метод детектирования вируса лихорадки Денге с использованием композита «оксид графена – полимер» [72] с низким пределом обнаружения – 12 единиц PFU/мл. (Один PFU равен  $10^{-4} \text{ м}^{-2} \cdot \text{ср}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ , где ср – стерadian).

Разработан биосенсор на основе графена, селективный к рекомбинантному циановирину-N (сV-N) – противовирусному белку, который оказался эффективным микробиоцидом для подавления репликации ВИЧ [73]. Монослой графена был модифицирован сукцинимидиловым эфиром 1-пиренбутановой кислоты, который взаимодействует как с графеном, так и с первичными и вторичными аминами антител. Отслеживая изменение электрического сопротивления разработанного устройства, авторы смогли обнаружить гCV-N в растворах в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 нг/мл и показали, что предел обнаружения составляет 0,45 пг/мл, что намного меньше, чем у доступных в настоящее время методов. Датчик показал не только высокую чувствительность, но и хорошую избирательность и воспроизводимость. Монослой графена, модифицированного сукцинимидиловым эфиром 1-пиренбутановой кислоты, является микробиоцидом, и это важно, так как он может быть произведен в больших масштабах из семян сои, обработанных по известным промышленным технологиям.

Использование пленки оксида графена, модифицированного производными пирена и антителами, позволило разработать электрохимический биосенсор для обнаружения ротавируса [74]. Позднее эти авторы представили модифицированную и более чувствительную модель с использованием полевого транзистора на основе восстановленного оксида графена с ковалентно связанным антителом [75]. Это дало возможность преодолеть невысокую воспроизводимость и некоторые другие недостатки их

предыдущей работы. В результате полученный биосенсор был предложен для высокочувствительного обнаружения патогена. Другой биосенсор на основе оксида графена для обнаружения ротавируса описан в [76]. Поверхность золотых микроэлектродов была покрыта оксидом графена, на котором иммобилизовали антитела. Для повышения специфичности сенсора электроды дополнительно обрабатывали бычьим сывороточным альбумином, чтобы заблокировать оставшуюся свободную поверхность так, что только антитела определяли избирательность сенсора. Полученный биосенсор обеспечивал быстрое и специфичное обнаружение ротавируса. Авторы [77] разработали иммунобиосенсор на основе оксида графена для обнаружения ротавируса, обладающий высокой чувствительностью и селективностью.

Для повышения производительности предложено несколько вирусных биодетекторов на основе графена, модифицированного аптамерами. Аптасенсоры – это биосенсоры на основе аптамеров, которые представляют собой олигонуклеотиды, способные связываться с определенной молекулой с высокой специфичностью. Аптасенсоры весьма перспективны: они достаточно доступны и селективны к самым разнообразным анализам. Так, в работе [78] описан аптасенсор на микрофлюидной платформе, в котором углеродный электрод был модифицирован композитом наночастиц золота с частицами графена. Обнаружение норовируса (возбудителя острой кишечной инфекции) основано на взаимодействии аптамера с мишенью. Аптамер был помечен ферроценом в качестве окислительно-восстановительного зонда. Когда норовирус связывается с аптамером, увеличение емкости электрода приводит к обнаружению вируса в образце крови в течение 35 мин (общее время).

Пандемия COVID-19 стала серьезной глобальной проблемой для систем общественного здравоохранения. Для предотвращения более широкого распространения инфекций COVID-19 очень важно осуществлять чувствительное, быстрое и недорогое обнаружение инфекции у предсимптомных и бессимптомных пациентов. Решению этой проблемы способствует применение биосенсоров. Внедрение наноматериалов улучшает производительность биосенсора, а добавление графена повышает чувствительность до весьма высокого уровня. Среди различных схем биосенсоров полевой транзистор на основе графена отличается

уникальной способностью сверхчувствительного и малошумящего обнаружения, что облегчает мгновенные измерения даже в присутствии небольшого количества анализируемых веществ [79].

Диагностика COVID-19, основанная на полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР), является основным, наиболее чувствительным и избирательным методом. Однако он затратен, требует квалифицированного персонала, много времени и может проводиться только в лабораторных медицинских учреждениях. Хуже того, метод ОТ-ПЦР продемонстрировал высокий коэффициент ложной отрицательности (в диапазоне от 20 до 67%), вызванный неудачным отбором проб, недостаточным качеством образцов, низкой чувствительностью диагностических наборов, и высокой продолжительностью (4–5 ч.).

Описано разработанное авторами [80] мультиплексное портативное беспроводное электрохимическое устройство на основе графеновых электродов с лазерной гравировкой для сверхбыстрого обнаружения COVID-19 – Rapid Plex SARS-CoV-2. В этом сенсоре графеновые структуры соединены с антителами, молекулами иммунной системы, которые чувствительны к специфическим белкам, например таким, которые находятся на поверхности вируса COVID. При подключении к вспомогательной электронике датчик может передавать данные по беспроводной сети на мобильный телефон пользователя через Bluetooth. С его помощью можно осуществить высокоселективное, сверхчувствительное и быстрое электрохимическое детектирование нуклеокапсидного белка вирусного антигена, антител Ig M и Ig G в физиологически значимых диапазонах, а также биомаркера воспаления – С-реактивного белка. Успешно оценена применимость платформы Rapid Plex SARS-CoV-2 с положительными и отрицательными образцами крови и слюны при COVID-19. Основываясь на результатах пилотного исследования, авторы утверждают, что разработанная ими мультиплексная имуносенсорная платформа позволит проводить тестирование самостоятельно на дому для телемедицинской диагностики и мониторинга COVID-19 и получить результат менее чем за 10 мин. Подобные датчики могут отслеживать такие состояния, как подагра, уровень стресса, путем обнаружения чрезвычайно низких уровней определенных соединений в крови, слюне или поте.

Разработано беспроводное устройство на основе графена для определения вируса SARS-CoV-2 в биожидкостях человека [81], позволяющее проводить быструю, высокочувствительную самопроверку на COVID-19 с высокой точностью при низкой стоимости, т.е. осуществлять чувствительный, быстрый и недорогой мониторинг заболевания.

### **3.3.2. Графеновые биосенсоры для обнаружения маркеров социально-значимых заболеваний**

Чтобы диагностировать многие болезни, необходимо уметь обнаруживать маркеры заболеваний – специфичные для каждой конкретной патологии белковые молекулы, которые экспрессируются обычно в очень малых количествах. Биосенсоры на основе ГНМ для зондирования белковых молекул могут значительно повысить эффективность диагностики широкого спектра заболеваний, поражающих как человека, так и животных.

#### *Сердечно-сосудистые заболевания*

Предложен [82, 83] аптасенсор для определения кардиомаркера миоглобина – кислородосвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца, функция которого заключается в создании в мышцах кислородного резерва. Специфичный к миоглобину аптамер был иммобилизован на поверхности печатного электрода и модифицирован оксидом графена и углеродными нанотрубками. Датчик обеспечивает низкий предел обнаружения (34 нг/л) в диапазоне линейности (1–4000 нг/мл).

Тропонины I, T и C участвуют в кальций-зависимой регуляции акта сокращения – расслабления сердца и являются специфическими маркерами повреждения миокарда. В ряде медицинских тестов тропонина используется как биомаркеры различных сердечных заболеваний. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из ведущих причин смерти среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что побудило исследователей в этой области разработать биосенсоры на месте оказания медицинской помощи для быстрого выявления эпизода ОИМ. На протяжении многих лет для оценки сердечных тропонинов появлялись различные методы обнаружения. В обзоре [84] обобщены различные методы биосенсорики для обнаружения этих маркеров повреждения миокарда.

Для обнаружения тропонина I авторы [85] разработали электрохимический биосенсор без

меток на основе стеклоуглеродного электрода, покрытого нанопористым оксидом графена. Биосенсор недорогой, а благодаря использованию пористого графена графена обладает хорошими электрохимическими свойствами и большой площадью активной поверхности. Сенсор проявил хорошую селективность и высокую чувствительность – предел обнаружения составил 0,07 нг/мл.

### Онкология

Известно, что ранняя диагностика онкологических заболеваний во многих случаях играет ключевую роль для последующего лечения. Однако уровень онкомаркеров в крови пациента на начальных стадиях заболевания не превышает нескольких пикомолей, поэтому только немногие методы и сенсоры позволяют их обнаружить [61, 83]. В последние годы были предложены различные биосенсоры для диагностики разных видов рака: рака молочной железы [86], рака предстательной железы [87, 88], рака легких [89], рака печени, желудка, кишечника и др. [90]. Приведем конкретные примеры.

Авторы [89] разработали высокочувствительный графеновый биосенсор, способный определять признаки рака легких, т.е. обнаруживать («вынюхивать») в продуктах дыхания человека молекулы наиболее распространенных биомаркеров рака легких (этанол, изопропанол и ацетона) в диапазоне различных концентраций. Сенсор способен выявлять молекулы специфических маркеров рака легких на самой ранней стадии болезни.

Детектирование опухолевого маркера предстательной железы ПСА выполнено авторами [87] с помощью графеновых полевых транзисторов, модифицированных полиэтиленгликолем (ПЭГ)/этанолмином. Исследование продемонстрировало возможность обнаружения биомаркера в реальном времени. Кроме того, исследование с использованием графеновых устройств, модифицированных ПЭГ/ДНК-аптамером, показали специфическое связывание и обнаружение ПСА в растворах с pH 7,4. Рецептор аптамер-модифицированных графеновых устройств может быть регенерирован в целях многократного селективного определения ПСА.

Бактерии *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) атакуют слизистую оболочку желудка и провоцируют язву и рак желудка. Для их обнаружения в работах [61, 62] разработан графеновый биосенсор. Графен был адсорбционно модифицирован

антителами. Когда бактерии взаимодействуют с биосенсором, запускаются химические реакции, которые и фиксируются графеном. Чтобы обеспечить обнаружение продуктов реакций, происходящих с бактериями в присутствии определенных химических веществ, которые авторы добавляли в крошечную капельку воды, исследователи использовали микрофлюидику. Микрофлюидика позволяет локализовать бактерии в микрокаплях вблизи поверхности датчика. Биосенсор довольно быстро (менее чем за 30 мин), высокочувствительно и количественно обнаруживает бактерии *H. Pylori*, причем концентрацию продуктов реакции можно контролировать в режиме реального времени.

Разработан беспроводной наносенсор на основе графена для обнаружения бактерий в слюне [91]. Графеновый чувствительный элемент был адсорбирован на шелковой пленке (фиб्रोине), а затем перенесен на поверхность зуба с последующим растворением поддерживающей шелковой пленки. Специфичность обнаружения была обеспечена за счет использования самособирающихся антимикробных пептидов (одорранин-НР) на монослое графена. Когда система распознает и связывает бактерии-мишени (*H. pylori*), электропроводность графеновой пленки изменяется и данные передаются по беспроводной сети. Разработанный наносенсор обладает низким пределом обнаружения (100 КОЕ/мл) и возможностью дистанционного беспроводного зондирования. Таким образом, «татуировка на зубе» предупреждает о бактериях в слюне.

### Сахарный диабет

Диабет – распространенная хроническая болезнь, при которой в организме нарушается усвоение глюкозы. Постоянный мониторинг концентрации глюкозы в крови больных диабетом необходим для оценки состояния пациентов. Для измерений используются различные глюкометры, и прежде всего ферментативные электрохимические биосенсоры. Последние обладают удовлетворительной селективностью и чувствительностью, основаны на использовании ферментов глюкозодегидрогеназы или глюкозооксидазы и коммерчески доступны. Однако применение биологических материалов, таких как ферменты, антитела и пр., ограничивается сложностью их изготовления и низким сроком службы вследствие уменьшения и потери биологической активности фермента со временем. Обычно ис-

пользуемый фермент глюкозооксидаза имеет недостаточную стабильность, требует сложных процессов иммобилизации на поверхность сенсора. Он не выдерживает даже небольшого нагревания, что сужает область применения биосенсоров.

Альтернативой ферментативным биосенсорам служат сенсоры без ферментов, обнаруживающие глюкозу посредством ее окисления. В этом случае важно разработать подходящие эффективные катализаторы для детекции глюкозы в биологических образцах в физиологических условиях без какой-либо предварительной / последующей обработки. Основными преимуществами биосенсоров без ферментов являются их низкая стоимость, высокая стабильность, быстрый отклик и низкий предел обнаружения. Устройства непосредственно обнаруживают глюкозу и основаны на реакции ее окисления, катализируемой различными электрокатализаторами, в качестве которых выступают атомы на поверхности материала. Здесь большая роль отводится наноматериалам, таким как наночастицы Au, Ag, Ni, Cu, Co и т.д., их оксиды, сульфиды и др.

В работе [92] авторы сопоставили последние разработки неферментативных биосенсоров глюкозы на основе наночастиц (NPs) меди, оксидов меди, их сплавов и композитов. Медь и ее оксиды широко используются в качестве компонентов неферментных сенсоров глюкозы благодаря их дешевизне, хорошей чувствительности и токового отклика в щелочных средах, а также из-за практических и простых способов приготовления наноматериалов на их основе. Кроме того, они обладают высокой электрокаталитической активностью, экономичностью, нетоксичностью и стабильностью. Объединение меди с графеном значительно повышает чувствительность неферментных глюкозных сенсоров, что, вероятно, связано с синергетическим эффектом между двумя компонентами, приводящим к увеличению электрокаталитической активной области и увеличению переноса электронов для окисления глюкозы. Сведения о некоторых биосенсорах приведены в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных следует, что разработанный бесферментный электрохимический биосенсор глюкозы на основе ЛИГ, декорированного наночастицами Cu или Cu-Cu<sub>2</sub>O, проявил наибольшую чувствительность (495 мкА·мм<sup>-1</sup>·см<sup>-2</sup>) и самый низкий предел обнаружения (16 мкМ) в линейном диапазоне 0,8–

10 мМ. Модифицированный графеном нанокompозит Cu<sub>2</sub>O был синтезирован путем микроволнового облучения водного раствора соединений меди и исследован в качестве бесферментного биосенсора глюкозы. Биосенсор проявлял широкий линейный отклик на обнаружение глюкозы в диапазоне концентраций от 2 мкМ до 12 мМ с пределом обнаружения 2 мкМ. Кроме того, он обеспечивал селективность определения глюкозы при высокой концентрации аскорбиновой кислоты и дофамина. Результаты этих исследований показали, что указанные выше материалы можно применять для создания недорогих неферментативных электрохимических сенсоров глюкозы.

Авторы [93] создали носимое неинвазивное недорогое устройство на основе ЛИГ, которое позволяет измерять уровень глюкозы в крови без прокалывания кожи, в отличие от используемых в настоящее время тестов. Проблема состояла в том, что графен инертен по отношению к глюкозе, поэтому авторам пришлось искать обходные пути. Они установили, что ЛИГ, модифицированный наночастицами сплава никель–золото, может обнаруживать низкие концентрации глюкозы в поте на поверхности кожи. Концентрация глюкозы в поте примерно в 100 раз меньше, чем концентрация в крови, но между уровнями глюкозы в поте и крови существует сильная корреляция. Сенсор работает на небольшой площади кожи, содержащей хотя бы один волосяной фолликул. Он обнаруживает глюкозу, вытягивая ее из жидкости, которая присутствует между клетками. Новое устройство достаточно чувствительно, чтобы точно измерить глюкозу в поте и оценить концентрацию в крови. Исследователи продемонстрировали работу устройства, прикрепив его к руке человека, через 1 и 3 ч после еды. Значения уровня сахара, обнаруженные этим устройством и коммерческими глюкометрами, совпали.

Группа корейских исследователей [94] разработала метод изготовления биосенсоров в виде мягких контактных линз, которые могут контролировать уровень глюкозы в слезах, чтобы указывать на диабетическое состояние в режиме реального времени с помощью дисплея с беспроводной передачей информации. Для этого интеллектуального объектива электронные компоненты (датчик глюкозы, светодиодный пиксель, схема выпрямителя и растягивающаяся прозрачная антенна) были интегриро-

**Аналитические характеристики неферментных графеновых биосенсоров на глюкозу на основе наночастиц Cu, оксидов меди, сплавов/композитов (по данным [92])**

Тип датчика	Чувствительность, $\mu\text{KA} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$	Предел обнаружения (LOD), $\mu\text{KM}$	Линейный диапазон обнаружения
Датчик на основе наночастиц Cu на лазерно-индуцированном графене (Cu NPs–ЛИГ)	495	0,39	0,10–400 $\mu\text{KM}$
Пористая структура, состоящая из трехмерного графена (3DG), на основе наночастиц Cu или Cu–Cu <sub>2</sub> O (Cu–Cu <sub>2</sub> O NPs @ 3DG)	230,86	16,00	0,8–10 $\text{mM}$
Электроды из нанокompозита Cu <sub>2</sub> O–Cu, модифицированного графеном	371 и 400	5,5 и 2,0	2 $\mu\text{KM}$ –12 $\text{mM}$

ваны в гибридную подложку с возможностью настройки под механическое напряжение с хорошо подобранными показателями преломления для высокой оптической прозрачности и низкой мутности. После придания мягкой контактной линзе круглой формы встроенная электронная система надежно работала при механических деформациях, включая изгиб и растяжение. Тесты *in vivo* с использованием живого кролика, включая мониторинг изменения температуры в глазу кролика, показали перспективность таких контактных линз для неинвазивного мониторинга.

Разработка эффективных биосенсоров для определения концентрации глюкозы в крови пациента продолжает оставаться актуальной задачей, так как необходимо повышать надежность и снижать стоимость анализа.

**3.3.3. Графеновые биосенсоры на токсины****Микотоксины**

Микотоксины, продуцируемые микроскопическими плесневыми грибами, представляют собой часто встречающийся вид токсинов, присутствующих в продуктах питания и кормах. Проблема загрязнения микотоксинами в последнее время обострилась из-за возросшей сложности транспортных цепочек от фермы до магазина, что влечет за собой негативные последствия для здоровья людей и животных. Потребление продуктов, зараженных микотоксинами, приводит к острым и хроническим заболеваниям (микотоксикозы, хронические заболевания ЖКТ, геморрагический некроз, рак печени и др.). Крайне желательно создать простой в использовании, *in situ* и быстрый мониторинг

микотоксинов в продуктах питания и кормах.

В работе [80] авторы сообщают о создании усовершенствованного биоэлектронного сенсора микотоксина охратоксина А (ОТА) на основе графеновых полевых транзисторов, интегрированных на кремниевом чипе. Специфический аптамер для ОТА был присоединен к графену посредством ковалентной связи с линкером на основе пирена. Это устройство продемонстрировало высокую чувствительность к ОТА с низким пределом обнаружения 1,4 пМ при времени отклика 10 с в фосфатном буфере и до 50 с в случае реальных образцов, что превосходит любые другие методы анализа. Прививка нескольких аптамеров, специфичных для разных микотоксинов, может обеспечить одновременное обнаружение нескольких мишеней.

Для обнаружения пищевых загрязнений, таких как микотоксины (в том числе и ОТА), авторы [96] разработали неферментативный электрохимический аптасенсор, основанный на использовании наночастиц оксида церия и оксида графена на электроде с трафаретной печатью. Изменение оптических свойств наноксидов церия при взаимодействии с фенолами и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> были использованы при изготовлении портативных колориметрических сенсоров для обнаружения пищевых антиоксидантов и глюкозы.

**Пестициды, боевые отравляющие вещества**

Интенсивное развитие методов печатной электроники (области электроники, занимающейся созданием электронных схем с помощью печатного оборудования) позволило разработать методы печати электродов на основе графена,

что в последнее время стало привлекательной, недорогой и масштабируемой технологией производства полевых электрохимических биосенсоров. Так, в работе [97] авторы сообщают об электроде на основе графена, полученном с помощью струйной безмасковой литографии, для прямого и быстрого мониторинга фосфорорганических соединений – боевых отравляющих веществ и пестицидов. Графеновый электрод имеет микроструктуру с лазерной гравировкой и электрохимически нанесенными наночастицами платины (диаметр ~25 нм) для улучшения его электропроводности (сопротивление листа уменьшено с ~10 000 до 100 Ом на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности). На электроде ковалентно иммобилизован фермент фосфотриэстераза посредством сшивания через глутаровый альдегид. Полученный биосенсор смог быстро (время отклика 5 с) определить модельный инсектицид параоксон с низким пределом обнаружения (3 нМ) и высокой чувствительностью (370 нА/мкМ) при незначительных помехах от аналогичных нервно-паралитических агентов. Кроме того, биосенсор продемонстрировал возможность повторного использования (снижение чувствительности в среднем на 0,3% за одно измерение), стабильность (90% сохранение сигнала анодного тока в течение 1000 с), долговечность (через 8 недель чувствительность сохраняется на 70%) и способность избирательно определять фосфорорганику в реальных образцах почвы и воды. Таким образом, в работе [97] представлена масштабируемая технология изготовления печатного графенового электрода, которая может быть использована для создания биосенсоров, подходящих для применения в полевых условиях.

Предложен печатный электрохимический сенсор для определения метилпаратиона (инсектицида, содержащего органотиофосфатную группу) и нитрита в пищевых продуктах *in situ* [83, 97]. Electrodes были изготовлены из смеси порошков хитозана, графена и серебра. Пористая структура датчиков позволяет проводить анализ без предварительного извлечения анализируемого вещества. Сенсор был протестирован на модельных системах и реальных объектах (яблоки Фудзи, китайский лук и капуста). Предел обнаружения составил 15 нг и 18,4 мкг для метилпаратиона и нитрита соответственно.

Биосенсоры на пестициды были созданы [98] путем функционализации электродов ЛИГ с помощью фермента пероксидазы хрена. Они про-

демонстрировали высокую чувствительность к атразину (28,9 па/мкМ) с незначительным отличием от других распространенных гербицидов (глифосат, дикамба и 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота).

### **Биогенные амины**

Биогенные амины (БА) – азотистые соединения, концентрация которых в пищевых продуктах напрямую связана с безопасностью продуктов питания и, следовательно, со здоровьем человека. Присутствие большого количества БА в пище может привести к тяжелому отравлению. В пище БА образуются за счет эндогенной ферментативной активности или микробного метаболизма, что приводит либо к декарбоксилированию аминокислот, либо к аминированию альдегидов и кетонов. Свойства отдельных БА (например, гистамина, тирамина, кадаверина) варьируются в зависимости от предшественника аминокислоты (гистидина, тирозина, лизина) и химической структуры (алифатической, ароматической или гетероциклической). Общее содержание БА в любом пищевом продукте зависит от конкретного биохимического состава, а также от типа и количества присутствующих микроорганизмов. Например, ферментированные продукты, такие как сыр, вино, колбаса и маринованные овощи, в которых для ферментации используются сообщества молочнокислых бактерий, могут содержать гистамин, кадаверин, тирамин и /или путресцин в большой концентрации. Ферментированные рыбные продукты особенно восприимчивы к большому количеству БА из-за сочетания высокой микробной нагрузки и высокого содержания предшественников аминокислот. Поскольку накопление гистамина, путресцина, кадаверина, тирамина, триметиламина и диметиламина может быть связано с микробным загрязнением, общая концентрация БА обычно используется для оценки показателей качества и безопасности, а также общего срока годности рыбы, рыбопродуктов и моллюсков.

Графеновые биосенсоры могут быть использованы в пищевой промышленности для анализа на гистамин и другие токсины. Для биосенсинга безопасности пищевых продуктов (в частности, наличия биогенных аминов) без использования дополнительных реагентов были разработаны графеновые электроды с лазерной гравировкой [83, 99]. При изготовлении биосенсоров поверхность графена была функционали-

зирована диаминоксидазой и микрочастицами меди. Разработанный биосенсор показал хорошие электрохимические характеристики: средняя чувствительность к гистамину 23,3 мкА/мм, нижний предел обнаружения 11,6 мкМ и время отклика 7,3 с. Авторы продемонстрировали применение биосенсора, проверив общую концентрацию БА в образцах рыбной пасты, подвергнутых ферментации молочнокислыми бактериями. Концентрация биогенных аминов до ферментации молочной кислотой была ниже предела обнаружения биосенсора, в то время как после ферментации концентрация гистамина составила  $19,24 \pm 8,21$  мг/кг. Эти результаты подтверждают то, что сенсор был избирательным в сложной пищевой матрице. Недорогое, быстрое и точное устройство является многообещающим инструментом для оценки биогенных аминов в образцах пищевых продуктов, особенно в ситуациях, когда стандартные лабораторные методы недоступны или слишком дороги.

Электрохимические биосенсоры для обнаружения гистамина на основе графена с электродами, изготовленными с помощью аэрозольной струйной печати, описаны в работах [83, 100, 101]. Эти сенсоры гораздо быстрее стандартных лабораторных тестов обнаруживают БА в продуктах. Использование их в этих целях более целесообразно. Дело в том, что коммерческие электрохимические датчики одноразовые, поэтому использовать их постоянно слишком затратно. Применяемые для мониторинга пищевых продуктов графеновые устройства, полученные методом низкотемпературного химического осаждения из пара, слишком дороги для такого применения. В то же время недорогие альтернативные методы, например трафаретная и струйная печать, не способны обеспечить достаточный контроль геометрии электрода для получения подходящих электрохимических характеристик датчика. При нанесении специально разработанных аэрозольно-струйных чернил [100, 101] можно изменять геометрию шаблона с помощью программного управления. Новые биосенсоры на основе графена быстрее и эффективнее классических обнаруживают опасные для здоровья вещества в пище. Также в сенсорах с аэрозольно-струйной печатью нужный материал наносится лишь в тех местах, где он необходим, а это сводит к минимуму производственные отходы и делает устройства недорогими и простыми в изготовлении. Благодаря этому они могут использоваться там, где важен посто-

янный контроль пищевых проб, чтобы оценивать качество продуктов. В ходе исследования [100] из графена были созданы встречно-штыревые гибкие электроды на подложке, после чего их преобразовали в гистаминовые биосенсоры путем ковалентного модифицирования поверхности графена моноклональными антителами. Работа биосенсоров была проверена не только в модельном буферном растворе, но и в рыбном бульоне, чтобы убедиться в эффективности детектирования гистаминов. Обнаружено, что графеновый биосенсор способен детектировать гистамин в буферном растворе и рыбном бульоне в токсикологически значимых количествах (6,25–100 и 6,25–200 ppm с пределами 2,52 и 3,41 ч/млн соответственно). Например, уровень гистамина в рыбе, превышающий 50 ч/млн, вызывает тяжелую аллергию у некоторых людей и даже пищевые отравления. Также важно, что биосенсор демонстрирует малое время отклика – достаточно 33 мин, причем предварительно обрабатывать образцы продуктов не требуется. Аналогичные лабораторные тесты работают дольше и требуют предварительной маркировки и обработки образцов. Кроме того, на чувствительность сенсора не повлияла адсорбция больших белковых молекул, которые часто выступают в качестве блокирующего агента. Созданный из графена новый тип биосенсора можно применять на предприятиях пищевой промышленности, в портах и магазинах, где требуется постоянный контроль проб на местах. Его использование позволит избежать отправки образцов в лабораторию, сэкономить время и снизить стоимость анализа на содержание гистамина и токсинов в продуктах. Достижения в области проектирования и разработки графеновых биосенсоров для оценки безопасности пищевых продуктов обобщены в обзоре [102].

### Заключение

Высокая чувствительность, экспрессность действия, малые размеры графеновых биосенсоров в сочетании с рекордной специфичностью, достигаемой модифицированием графена антителами и/или аптамерами, делают такие сенсоры чрезвычайно перспективными устройствами для использования в различных областях биомедицины. Уже получены первые, но многообещающие результаты в таких важнейших направлениях, как диагностика аутоиммунных заболеваний, мониторинг и диагностика онкозаболеваний на ранних стадиях, мониторинг внутриутроб-



ных генетических аномалий плода в период беременности, контроль появления опасных метаболитов в ходе хирургических операций. Создаваемые на базе ГНМ биосенсоры позволяют не только детектировать биомаркеры, но и изучать процессы, происходящие в клетках (образование активных форм кислорода в живых клетках, *in vivo* экспрессию генов, содержащихся в хромосомах).

В современной генной инженерии перспективно использование CRISPR/Cas9 – новой технологии редактирования геномов высших организмов, базирующейся на иммунной системе бактерий, в основе которой лежат особые участки бактериальной ДНК, короткие палиндромные кластерные повторы, или CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). С 2016 г. молекулярные биологи широко используют подходы, основанные на системах CRISPR/Cas. Считается, что в обозримом будущем эти подходы будут применять в медицине для лечения наследственных заболеваний <https://ru.wikipedia.org/wiki/CRISPR> – cite\_note-3. CRISPR/Cas име-

ет значение для адресной доставки лекарств и их высвобождения при внешнем воздействии. За открытие этого метода в 2020 г. была присуждена Нобелевская премия по химии.

Большинство методов обнаружения нуклеиновых кислот требуют большого количества реагентов, дорогостоящих и громоздких приборов, а кроме того, связаны с нарушением генного материала. Преимущество CRISPR-метода заключается в том, что он позволяет напрямую наблюдать ДНК, вместо того, чтобы выделять ДНК, разрушать, амплифицировать, метить, направлять на нее оптический лазер, чтобы обнаружить метку. Важно, что разработанные в [103, 104] графеновые CRISPR-чипы позволяют исследовать ДНК в ее естественном состоянии и немедленно сигнализируют о наличии конкретной мутации, белка или другого компонента.

Можно утверждать, что использование графеновых наноматериалов в биосенсорике представляет собой весьма актуальное и перспективное направление развития этой области.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попов В.П., Тропин А.В., Глухов А.В., Иванов Ю.Д. // Инновации. 2014. № 3 (185). С. 94.
2. Schedin F., Geim A.K., Morozov S.V., Hil E.W.I., Blake P., Katsnelson M.I. // Nature Materials. 2007. Vol. 6. P. 652.
3. Lu C.H., Li J., Liu J.J., Chen X., Yang H.H., Zhu C.L. // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. P. 3116.
4. Novoselov K.S., Geim A.K., Morozov S.V., Jiang D., Zhang Y., Dubonos S.V., Grigorieva I.V., Firsov A.A. // Science. 2004. Vol. 306. P. 666.
5. Novoselov K.S., Jiang D., Schedin F., Khotkevich V.V., Morozov S.V., Geim A.K. // PNAS. 2005. Vol. 102. N 30. P. 10451–10453.
6. Geim A.K. Nobel lecture [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/2010/geim\\_lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2010/geim_lecture.pdf).
7. Randviir E.P., Brownson D.A.C., Banks C.E. // Materials Today. 2014. Vol. 17. N 9. P. 426.
8. Ferrari A.C., Bonaccorso F., Fal'ko V., Novoselov K.S., Roche S., Bøggild P., Borini S., L.Koppens F.H., Palermo V., Pugno N., Garrido J.A., Sordan R., Bianco A., Ballerini L., Prato M., Lidorikis E., Kivioja J., Marinelli C., Ryhänen T., Morpurgo A., Coleman J.N., Nicolosi V., Colombo L., Fert A., Garcia-Hernandez M., Bachtold A., Schneider G.F., Guinea F., Dekker C., Barbone M., Sun Z., Galiotis C., Grigorenko A.N., Konstantatos G., Kis A., Katsnelson M., Vandersypen L., Loiseau A., Morandi V., Neumaier D., Treossi E., Pellegrini V., Polini M., Tredicucci A., Williams G.M., Hong B.H., Ahn J.-H., Kim J.M., Zirath H., van Wees B.J., Vander Zant H., Occhipinti L., DiMatteo A., Kinloch I.A., Seyller T., Quesnel E., Feng X., Teo K., Rupesinghe N., Hakonen P., Neil S.R.T., Tannock Q., Löfwander T., Kinaret J. // Nanoscale. 2015. Vol. 7. P. 4598.
9. Fadeel B., Bussy C., Merino S., Vázquez E., Flahaut E., Mouchet F., Evariste L., Gauthier L., Koivisto A.J., Vogel., Martín C., Delogu L.G., Buerki-Thurnherr T., Wick P., Beloin-Saint-Pierre D., Hischier R., Pelin M., Carniel F.C., Tretiach M., Cesca F., Benfenati F., Scaini D., Ballerini L., Kostarelos., Prato M., Bianco A. // ACS Nano. 2018. Vol. 12. N 11. P. 10582.
10. Ye E., Tour J.M. // ACS Nano. 2019. Vol. 13. N 10. P. 10872.
11. Garg R., Roman D.S., Cohen-Karni T. // Appl. Materials. 2020. Vol. 8. N 10. ID: 10090.
12. Huang L., Su J., Song Y., Ye R. // Nano-Micro Letters. 2020. Vol. 12. P. 157.
13. Кулакова И.И., Лисичкин Г.В. // Журн. общ. химии. 2020. Том 90. № 10. С. 1601 (Kulakova I.I., Lisichkin G.V. // Rus. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 10. P. 16013).
14. Кулакова И.И., Лисичкин Г.В. // Журн. прикл. химии. 2021. Т. 94. № 9. С. 1104. (Kulakova I.I., Lisichkin G.V. // Rus. J. Appl. Chem. 2021. Vol. 94. N 9. P. 1177).
15. Лисичкин Г.В., Кулакова И.И. Углеродные наночастицы // Лисичкин Г.В., Оленин А.Ю., Кулакова И.И. Химия поверхности неорганических наночастиц. М., 2021, гл. 6.
16. Лисичкин Г.В., Кулакова И.И. // Хим.-фарм. журн. 2022. № 1. С. 3.

17. Pumera M. // *Mater. Today*. 2011. Vol. 14. N 7. P. 308–315.
18. Рыбаков В. // *Компоненты и технологии*. 2009. № 3. С. 21.
19. Губин С.П., Ткачев С.В. *Графен и родственные наноформы углерода*. М., 2019. 112 с.
20. Karyakin A.A. // *Biosensors*. Springer, Netherland. 2009. 265 с.
21. Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Маклакова Ю.А. // *Экспертный обзор: биосенсорные системы в медицине*. М., 2020. 20 с.
22. Карякин А.А., Уласова Е.А., Вагин М.Ю., Карякина Е.Е. // *Сенсор*. 2002. № 1. С. 16.
23. Clark Ir L.C., Lyons C. // *Ann. NYAcad. Sci.* 1962. Vol. 102. P. 29.
24. Clark L.C., Sache G. // *Ann. NYAcad. Sci.* 1968. Vol. 148. P. 133.
25. Clark Ir L.C., Noves L.R., Grooms T.A., Moore M.S. // *Crit. Care Med.* 1984. Vol. 12. P. 461.
26. Биохимические методы анализа. Проблемы аналитической химии (ред. Б.Б. Дзантиев). Т. 12. М., 2010. 392 с.
27. Mao H. Y., Laurent S., Chen W., Akhavan O., Imani M. // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. N 5. P. 3407.
28. Banerje A.N. // *Glob. J. Nano.* 2016. Vol. 1. N 1. ID 555552.
29. Алексенко А.Г. *Графен*. М.: Лаборатория знаний, 2014. 179 с.
30. Lee C., Wei X.D., Kysar J.W., Hone J. // *Science*. 2008. Vol. 321. P. 385.
31. Nair R.R., Blake P., Grigorenko A.N., Novoselov K.S., Booth T.J., Stauber T., Peres N.M.R., Geim A.K. // *Science*. 2006. Vol. 320. N 5881. P. 1308.
32. Kumar R., Mehta B.R., Bhatnagar M., Ravi S., Mahapatra Salkalachen S., Jhawar P. // *Nanoscale Res. Lett.* 2014. Vol. 9. ID 349.
33. Stoller M.D., Park S., Zhu Y., An J., Ruoff R.S. // *Nano Lett.* 2008. Vol. 8. N 10. P. 3498.
34. Chabot V., Higgins D., Yu A., Xiao X., Chena Z., Zhang J. // *Energy Environ. Sci.* 2014. N 7. P. 15564.
35. Yan Y., Ruan G., Xiang C., Wang G., Tour J.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 6187–6190.
36. Zhang S., Jiang S.-F., Huan B.-C.G., Shen X.-C., Chen W.-J., Zhou T.-P., Cheng H.-Y., Cheng B.-H., Wu C.-Z., L W.-W.i, Jiang H., Yu H.-Q. // *Nature Sustainability*. 2020. Vol. 3. P. 753.
37. Lin J., Peng Z., Liu Y., Ruiz-Zepeda F., Yeetal R. // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. N 1. Article N 5714.
38. Inagaki M., Kang F. // *Mater. Chem. A*. 2014. Vol. 2. P. 13193.
39. Peng Q., Dearden A.K., Crean J., Han L., Liu S., Wen X, De S. // *Nanotechnology, Science and Applications*. 2014. Vol. 7. P. 1.
40. Liu Z., Robinson J.T., Sun X.M., Dai H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. Vol. 130. N 33. P. 10876.
41. Jiang H. // *Small*. 2011. Vol. 7. N 17. P. 2413.
42. Wang T., Huang D., Yang Z., Xu S., He G., Li X., Hu N., Yin G., He D., Zhang L. // *Nano-Micro Lett.* 2016. Vol. 8. N 2. P. 95.
43. Varghese S.S., Lonkar S., Singh K.K., Swaminathan S., Abdala A. // *Sens. Actuators, B* Chemical. 2015. Vol. 218. P. 160–183.
44. Hosseingholipourasl A., Ariffin S.H.S., Al-Otaibi Y.D., Akbari E., Hamid F.K.H., Koloor S.S.R. // *Sensors*. 2020. Vol. 20. N 5. P. 1506.
45. Губин С.П., Ткачев С.В. // *Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии*. 2010. Т. 2. № 1–2. С. 99.
46. Грайфер Е.Д., Макотченко В.Г., Назаров А.С., Ким С.Дж., Федоров В.Е. // *Успехи химии*. 2011. Т. 80. № 8. С. 784 (Grayfer E.D., Makotchenko V.G., Nazarov A.S., Kim S.-J., Fedorov V. E. // *Russ. Chem. Rev.* 2011. Vol. 80. N 8. P. 751).
47. Liu J., Tang J., Gooding G. // *J. Mater. Chem.* 2012. Vol. 22. N 25. P. 12435.
48. Sleptsuk N., Land R., Toompuu J., Lebedev A., Davydov V., Eliseyev I., Kalinina E., Korolkov O., Rang T. / *The 6th International Symposium on Graphene Devices (ISGD-6)*–2018. ePoster s.
49. Sleptsuk N., Lebedev A.A., Eliseyev I., Korolkov O., Toompuu J., Land R., Mikl V.i, Zubov A., Rang T. // *Key Engineering Materials*. 2019. N 799. P. 185.
50. Kidane S., Ishida H., Sawada K., Takahash K. // *Nanoscale Adv.* 2020. Vol. 2. N 4. P. 1431.
51. Lu C.-H., Li J., Zhang X.-L., Zheng A.-X., Yang H.-H., Chen X., Chen G.-N. // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83. N 19. P. 7271.
52. Lebedev S.P., Davydov V.Yu., Usachov D.Yu., Smirnov A.N., Levitskii V.S., Eliseyev I.A., Guschina E.V., Dunaevskiy M.S., Vilkov O.Yu., Rybkin A.G., Lebedev A.A., Novikov S.N., Makarov Yu.N. // *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. 2018. Vol. 9. N 1. P. 95.
53. Cui Y., Kim S.N., Jones Sh.E., Wissler L.L., Naik R.R., McAlpine M.C. // *Nano Lett.* 2010. Vol. 10. P. 4559.
54. Rabchinskii M., Ryzhkov S., Kirilenko D., lin N., Baidakova M., Shnitov V., Pavlov S., Chumakov R., Stolyarova D., Brzhezinskaya M., Lebedev O., Melnikov V., Brunkov P. // *Scie. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 10.
55. Shan C., Yang H., Han D., Zhang Q., Ivaska A., Niu L. // *Langmuir*. 2009. Vol. 25. P. 12030.
56. Georgakilas V., Otyepka M., Bourlinos A.B., Chandra V., Kim N., Kemp K.C., Hobza P., Zbořil R., Kim K.S. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 6156.
57. Yu J.W., Jung J., Choi Y.-M., Choi J.H., Yu J., Lee J.K., You N.-H., Goh M. // *Polym. Chem.* 2016. N 7. P. 36.
58. Loh K.P., Bao Q., Ang P.K., Yang J. // *J. Mater. Chem.* 2010. Vol. 20. P. 2277.
59. Арсланов В.В., Калинина М.А., Ермакова Е.В., Райтман О.А., Горбунова Ю.Г., Аксютин О.Е., Ишков А.Г., Грачев В.А., Цивадзе А.Ю. // *Успехи химии*. 2019. Т. 88. № 8. С. 775.
60. Mohanty N., Berry V. // *Nano Lett.* 2008. Vol. 8. N 12. P. 4469.
61. Ono T., Kanai Y., Inoue K., Y. Watanabe, Nakata S., Kuwahara T., Suzuki Y., Matsumoto K. // *Nano Lett.* 2019. Vol. 19. N 6. P. 4004.

62. Science Daily ([www.sciencedaily.com/releases/2019/06/190620100019.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2019/06/190620100019.htm)).
63. Huang Y., Dong X., Liu Y., Li L.-J., Chen P. // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21. P. 12358.
64. Akbari E., Nikoukar A., Buntat Z., Afroozeh A., Zeinalinezhad A. // *IET Nanobiotechnology.* 2015. Vol. 9. P. 273.
65. Roy E., Patra S., Tiwari A., Madhuri R., Sharma P.K. // *Biosens. Bioelectron.* 2017. Vol. 89. P. 620.
66. Zhang Z., Zhou J., Du X. // *Micromachines.* 2019. Vol. 10. N 4. P. 222.
67. Liu M., Zhang Q., Brennan J.D., Li Y. // *MRC Communications.* 2018. Vol. 8. P. Is. 3. P. 687.
68. Sengupta J., Adhikari A., Hussain C.M. // *Carbon Trends.* 2021. Vol. 4. ID 100072 ([https://scholar.google.ru/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=ru&user=XoZ9dUsAAAAJ&citation\\_for\\_view=XoZ9dUsAAAAJ:\\_kc\\_bZDyKSQC](https://scholar.google.ru/citations?view_op=view_citation&hl=ru&user=XoZ9dUsAAAAJ&citation_for_view=XoZ9dUsAAAAJ:_kc_bZDyKSQC)).
69. Moutaouakil A.E.A., Poovathy S., Belmoubarik M., Peng W.K. // *Project: Molecular Medicine and Spin Physics.* 2020 ([https://www.researchgate.net/publication/342378039\\_Review\\_Graphene-based\\_biosensor\\_for\\_Viral\\_Detection](https://www.researchgate.net/publication/342378039_Review_Graphene-based_biosensor_for_Viral_Detection)).
70. Kosack C.S., Page A.-L., Klatser P.R. // *Bull. World Health Organ.* 2017. Vol. 95. P. 639.
71. Chen Y., Ren R., Pu H., Guo X., Chang J., Zhou G., Mao S., Kron M., Chen J. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 10974.
72. Navakul K., Warakulwit C., Yenchitsomanus P., Panya A., Lieberzeit P.A., Sangma C. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2017. Vol. 13. P. 549
73. Campos R., Borme J., Guerreiro J.R., Machado G., Jr., Cerquerac M.A., Petrovykh D.Y., Alpium P. // *ACS Sens.* 2019. Vol. 4. P. 286.
74. Liu F., Choi K.S., Park T.J., Lee S.Y., Seo T.S. // *Bio Chip J.* 2011. Vol. 5. P. 123.
75. Liu F., Kim Y.H., Cheon D.S., Seo T.S. // *Sens. Actuators, B: Chemical.* 2013. Vol. 186. P. 252.
76. Pant M., Kharkwal H., Singh K.P., Joshi H.C. // *Biosens J.* 2017. Vol. 6. N 2. ID 1000148.
77. Afsahi S., Lerner M.B., Goldstein J.M., Lee J., Tang X., Bagarozzi D.A., Pan D., Locascio L., Walker A., Barron F., Goldsmith B.R. // *Biosens. Bioelectron.* 2018. Vol. 100. P. 85.
78. Chand R., Neethirajan S. // *Biosens. Bioelectron.* 2017. Vol. 98. P. 47.
79. Sengupta J., Hussain C.M. // *Carbon Trends.* 2021. Vol. 2. ID 100019.
80. Torrente-Rodríguez R.M., Lukas H., Tu J., Min J., Yang Y., Xu C., Rossiter H.B., Gao W. // *Matter.* 2020. Vol. 3. N 6. P. 1981.
81. Zhang Z., Tang Z., Farokhzad N., Chen T., Tao W. // *Matter.* 2020. Vol. 3. N 6. P. 1818
82. Kumar V., Shorie M., Ganguli A.K., Sabherwal P. // *Biosens. Bioelectron.* 2015. Vol. 72. P. 56.
83. Kozitsina A.N., Svalova T.S., Malysheva N.N., Okhokhonin A.V., Vidrevich M.B., Brainina K.Z. // *Biosensors.* 2018. Vol. 8. N 2. P. 35.
84. Upasham S., Tanak A., Prasad S. // *Adv. Health Care Technol.* 2018. Vol. 4. P. 1.
85. Kazemi S.H., Ghodsi E., Abdollahi S., Nadri S. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol.* 2016. Vol. 69. (Suppl C). P. 447.
86. Novodchuk I., Bajcsy M., Yavuz M. // *Carbon.* 2021. Vol. 72. N 4. P. 471.
87. Xu L., Wen Y., Pandit S., Mokkaapati V.R.S.S., Mijakovic I., Li Y., Ding M., Ren S., Li W., Liu G. // *BMC Chemistry.* 2019. Vol. 13. N 1. P. 1.
88. Gao N., Gao T., Yang X., Dai X., Zhou W., Zhang A., Lieber C.M. // *PNAS.* 2016. Vol. 5. N 113. P. 1.
89. Kovalskaya E., Lesonger P., Hogan B.T., Baldycheva A. // *Nanoscale.* 2019. Vol. 11. N 5. P. 2476.
90. *Biosensor Based Advanced Cancer Diagnostics: From Lab to Clinics.* Ed. by Khan R., Parihar A., Sanghi S.K. L., 2021.
91. Mannoor M.S., Tao H., Clayton J.D., Sengupta A., Kaplan D.L., Naik R.R., Verma N., Omenetto F.G., McAlpine M.C. // *Nat. Commun.* 2012. Vol. 3. P. 763.
92. Махмутов Б.Б., Ким Ю.А. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021. № 4. С. 17.
93. Zhu J., Liu S., Hu Z., Zhang X., Yi N., Tang K., Dexheimer M.G., Lian X., Wang Q., Yang J., Gray J., Cheng H. // *Biosens. Bioelectron.* 2021. Vol. 193. ID: 113606.
94. Park J., Kim J., Kim S.-Y., Cheong W.H., Jang J., Park Y.-G., Na K., Kim Y.-T., Heo J.H., Lee C.Y., Lee J.H., Bien F., Park J.-U. // *Science Advances.* 2018. Vol. 4. Iss. 1. eaap9841.
95. Nekrasov N., Jarić S., Kiree D.V., Emelianov A.V., Orlov A., Gadjanski I., Nikitin P., Akinwande D., Bobrinetskiy I. // *Preprint.* Apr, 2021. arXiv:2104.10551 [cond-mat.mtrl-sci].
96. Bülbül G., Hayat A., Andreescu S. // *Sensors.* 2015. Vol. 15. P. 30736.
97. Hondred J.A., Breger J.C., Alves N.J., Trammell S.A., Walper S.A., Medintz I.L., Claussen J.C. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. Vol. 10. N 13. P. 11125.
98. Kucherenko I., Chen B., Johnson Z., Wilkins A., Sanborn D., Figueroa-Felix N., Mendivelso-Perez D., Smith E.A., Gomes C.L., Claussen J. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2021. Vol. 413. P. 17.
99. Vanegas D., Patiño L., Mendez C., Oliveira D., Torres A., Gomes C., McLamore E. // *Biosens.* 2018. Vol. 8. N 2. P. 42.
100. Parate K., Pola C.C., Rangnekar S.V., Mendivelso-Perez D.L., Smith E.A., Hersam M.C., Gomes C.L., Claussen C. // *2D Materials.* 2020. Vol. 7. N 3. ID: 034002.
101. Parate K., Rangnekar S.V., Jing D., Mendivelso-Perez D.L., Ding S., Secor E.B., Smith, Hostetter J.M., Hersam M.C., Claussen J.C. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020. Vol. 12. N 7. P. 8592.
102. Song Y., Luo Y., Zhu Y., Li C., Du H., D. Lin Y. // *Biosens. Bioelectron.* 2016. Vol. 76. N 15. P. 195.
103. Hajian R., Balderston S., Tran T., Deboer T., Eti-

enne, Sandhu M., Wauford N., Chung J.-Y., Nokes J., Athaiya M., Paredes J., Peytavi R., Goldsmith B., Murthy N., Conboy I.M., Aran K. // *Nat. Biomed. Eng.* 2019. Vol. 3. N 5. P. 1.  
104. Balderston S., Taulbee J.J., Celaya E., Fung K.W.,

Jiao A., Smith K., Hajian R., Gasiunas G., Kutnovas S., Kim D., Parkinson J., Dickerson K., Ripoll J.J., Peytavi R., Lu H.-W., Barron F.E., Goldsmith B., Collins P.G., Conboy I.M., Siksnyš V., Aran K. // *Nat. Biomed. Eng.* 2021. Vol. 5. N 7. P. 713.

### **Информация об авторах**

Кулакова Инна Ивановна – вед. науч. сотр. кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент, канд. хим. наук, [inna-kulakova@yandex.ru](mailto:inna-kulakova@yandex.ru);

Лисичкин Георгий Васильевич – глав. науч. сотр. кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор, докт. хим. наук, [lisich@petrol.chem.msu.ru](mailto:lisich@petrol.chem.msu.ru).

### **Вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.03.2022;  
одобрена после рецензирования 12.04.2022;  
принята к публикации 14.05.2022.