

ОБОЗРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Носимые неинвазивные сенсоры глюкозы на основе графена и других углеродных материалов

И.В. Антонова, А.И. Иванов

Диабет является одним из самых распространённых во всём мире хронических заболеваний и одной из самых быстрорастущих глобальных проблем в области здравоохранения XXI века. Поскольку сахарный диабет — полисистемное заболевание, требующее комплексного лечения, необходим регулярный анализ состояния больных сахарным диабетом. По мере развития носимых медицинских систем мониторинга состояния здоровья человека появляется огромный потенциал для тестирования и, как следствие, улучшения лечения диабета. Цель настоящей работы заключается в оценке текущих разработок носимых биосенсоров диабета второго типа, которые могут быть использованы для персонализированной медицины. В частности, будут рассмотрены возможности тестирования пота для неинвазивного анализа содержания глюкозы в поте и, соответственно, в крови. Носимые биосенсоры, как удобное средство измерения, привлекают всё больший интерес благодаря возможности интеграции традиционной медицинской диагностики и использования миниатюрных аналитических устройств "лаборатория на теле". Сахарный диабет лучше всего лечится путём жёсткого гликемического контроля, достигающегося мониторингом уровня глюкозы. Доступность регулярного тестирования состояния человека имеет большое значение. В последнее время разработан ряд методов сенсорного анализа биомаркеров диабета, основанных на новых принципах, в частности, с использованием различных углеродных материалов (углеродные точки, графен, углеродные трубки). Эти методы рассмотрены в данном обзоре.

Ключевые слова: носимые биосенсоры, глюкоза, принципы анализа, достижения, технологии создания сенсоров, токовый отклик, чувствительность

PACS numbers: 07.07.Df, 87.19.xv, 87.85.fk

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2023.08.039541>

Содержание

1. Введение (520).
2. Оптические методы тестирования глюкозы (523).
3. Колориметрические, флуоресцентные, микрофлюидные биосенсоры (525).
4. Использование антенн для тестирования содержания глюкозы (530).
5. Датчики глюкозы на основе анализа пота (531).
6. Интеллектуальные контактные линзы для мониторинга уровня глюкозы (539).
7. Сравнительный анализ чувствительности носимых сенсоров (540).
8. Длительный мониторинг глюкозы (542).

9. Выводы и перспективы развития (543).

Список литературы (544).

1. Введение

Диабет является хроническим заболеванием и одной из самых быстрорастущих во всём мире проблем в области здравоохранения XXI века. По данным Международной диабетической федерации, в 2019 г. 463 млн человек болели диабетом, в 2021 г. число больных диабетом увеличилось до 573 млн человек (10,5%), прогнозируется, что к 2030 г. их число достигнет 643 млн, а к 2045 г. — 783 млн (рис. 1 и 2) [1]. Это обстоятельство делает мониторинг глюкозы актуальным и крайне важным, в результате чего проводится огромное количество разнообразных исследований и разработок [2–4]. Споры о корреляции уровней глюкозы в альтернативных биологических жидкостях (например, слёзы, слюна, пот и др.), по отношению к крови остаётся открытым и актуальным [5]. Кроме того, доступность биосенсоров и их эффективность является важным фактором для их использования. Развитие существующих и новых подходов к неинвазивному мониторингу глюкозы на основе биожидкостей, надёжность которых была бы сравнима с надёжностью, достигнутой с помощью анализа крови, даёт особенно

И.В. Антонова^{(1,2,*), А.И. Иванов^(1,**)}

⁽¹⁾ Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН, просп. Лаврентьева 13, 630090 Новосибирск, Российская Федерация

⁽²⁾ Новосибирский государственный технический университет, просп. Карла Маркса 20, 630087 Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: ^(*) antonova@isp.nsc.ru, ^(**) ivanov@isp.nsc.ru

Статья поступила 28 марта 2023 г.,
после доработки 7 августа 2023 г.

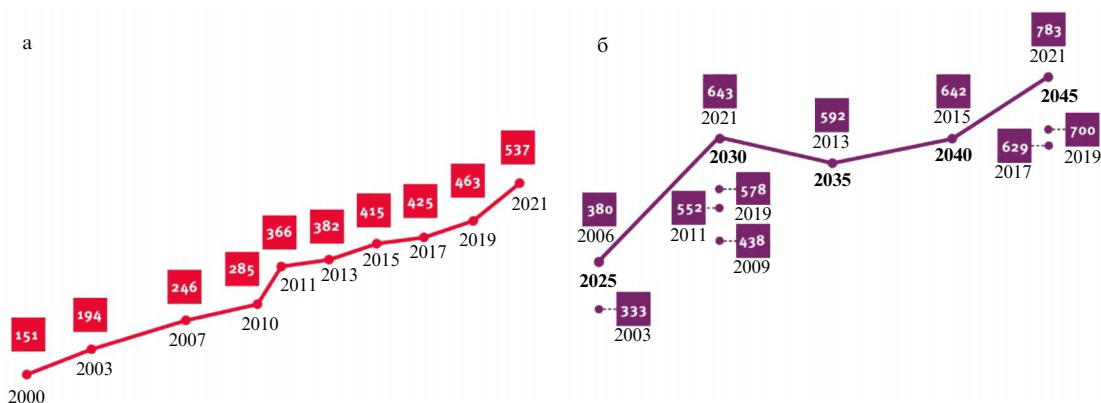


Рис. 1. (а) Данные по количеству больных диабетом и (б) прогнозы по заболеванию до 2045 г. по данным 10-го издания атласа 2021 г. международной диабетической ассоциации. Год, когда был сделан прогноз, приведён под соответствующим квадратом.

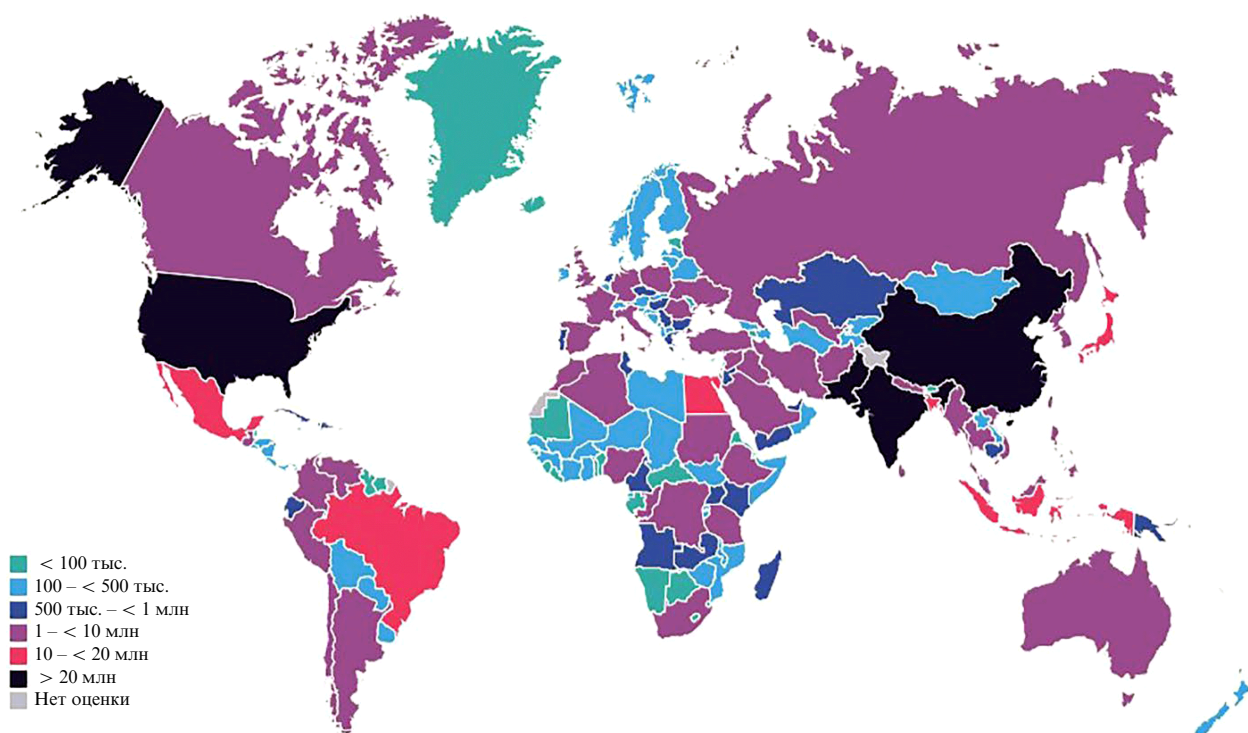
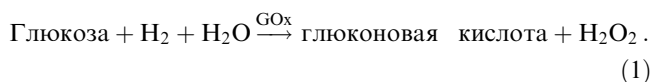


Рис. 2. Данные по количеству больных диабетом в разных странах по данным 10-го издания атласа 2021 г. международной диабетической ассоциации.

привлекательную для пациентов перспективу ежедневного мониторинга глюкозы — важной составляющей процесса лечения диабета в будущем.

Концепция сенсора глюкозы была впервые предложена в 1962 г. Кларком и Лайонсом, которые описали амперометрический электрод для определения уровня глюкозы в крови ферментативным методом с использованием глюкозооксидазы (GOx) [6]. Фермент GOx выступает катализатором окисления глюкозы, приводящего к образованию перекиси водорода, концентрация которой пропорциональна концентрации глюкозы [2, 7–9], как показано в уравнении (1):



Системы первого поколения мониторинга уровня глюкозы в крови использовали кислород в качестве акцеп-

тора электронов, определяя концентрацию глюкозы либо по потреблению кислорода, либо по выделению перекиси водорода [2]. В 1967 г. Апдайк и Хикс предложили электрохимический биосенсор с использованием ферментов, иммобилизованных на поверхности электрода [7]. Авторы [8] в 1973 г. предложили биосенсор глюкозы, основанный на амперометрическом мониторинге пероксида водорода, полученного в результате ферментативного катализа. Только в 1975 г. был предложен первый датчик для прямого измерения уровня глюкозы. Фактически технология, разработанная Кларком и Лайонсом, была передана компании Yellow Spring Instrument Company, которая представила анализатор крови с платиновым электродом для клинического применения.

Как показано на рис. 3, начиная с 1960-х гг. разработка и применение сенсора глюкозы в медицинском секторе вызвали значительный интерес как в научной, так и в промышленной сфере. Вышеупомянутые сенсоры

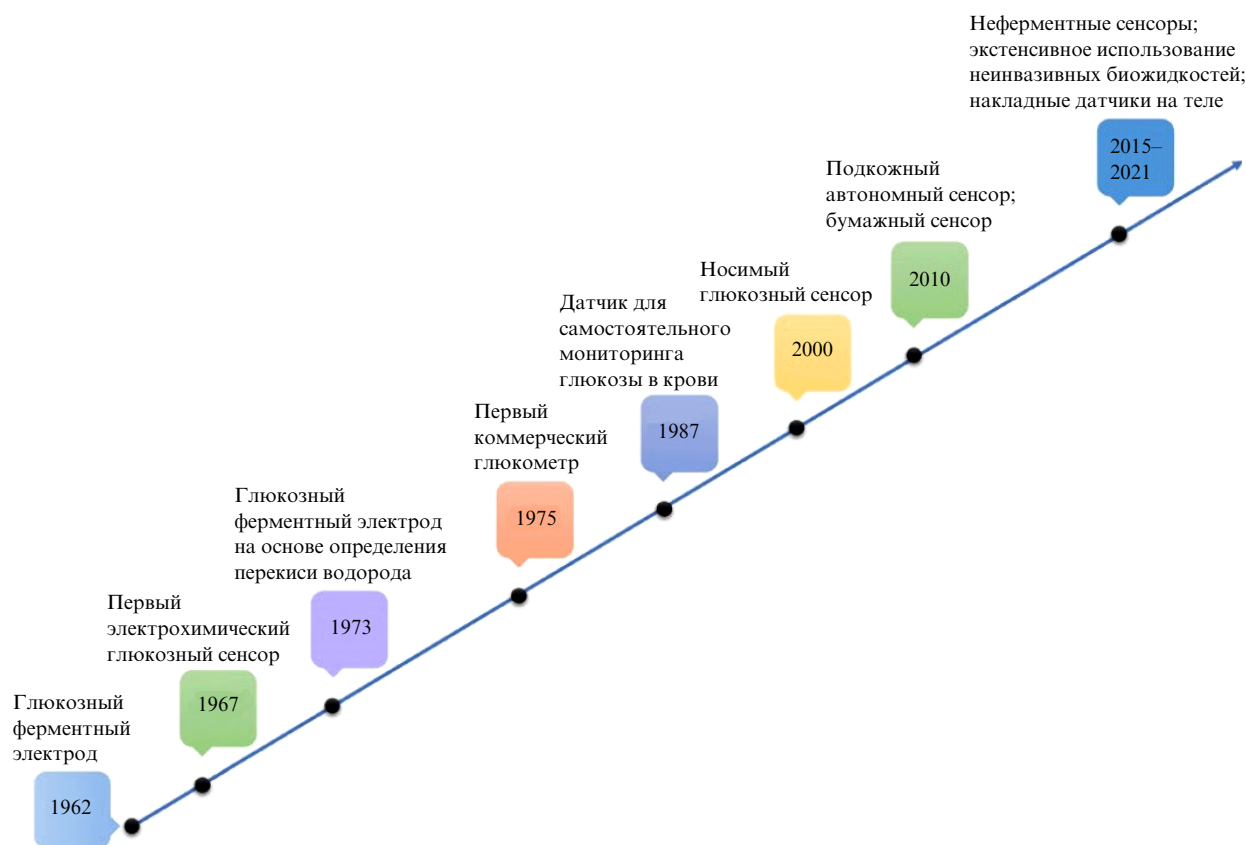


Рис. 3. История развития принципов сенсорных систем для тестирования глюкозы [4].

относятся к "первому поколению" сенсоров глюкозы, в которых используется кислородный электрод и образование перекиси водорода. Кислородный электрод Кларка представляет собой платиновый катод и концентрический серебряный анод, позволяющий измерять концентрацию кислорода в жидкости с использованием каталитической реакции на платиновой поверхности. Кроме того, на активность ферментов, очевидно, влияют температура, pH, влажность и ядохимикаты [10]. Недостатками использования ферментативного анализа для глюкозы являются относительно высокая стоимость, большие затраты времени на изготовление структур, нестабильность и денатурация глюкозооксидазы. Чтобы решить эти проблемы, было исследовано множество бесферментных сенсоров для улучшения электрокаталитической активности и селективности в отношении окисления глюкозы, что соответствовало переходу к сенсорам глюкозы "второго поколения".

Интенсивные усилия в течение последних десятилетий привели к разработке так называемых сенсоров глюкозы "второго поколения" на основе медиаторов [11, 12], внедрению коммерческих полосок для глюкометров и использованию дополнительно модифицированных электродов для улучшения работы сенсоров [13]. Успехи были достигнуты путём замены кислорода синтетическим акцептором электронов (медиатором), способным транспортировать электроны от центра фермента к поверхности электрода. Медиатор — низкомолекулярный аналог фермента. В ферментных сенсорах второго поколения ферменты передают электроны искусственным акцепторам электронов вместо кислорода, чтобы избежать помех от других окислительно-восстановительных реак-

ций. Прореагировавшие искусственные акцепторы электронов контролируют электрохимически. Такие сенсоры на основе посредников увеличивают скорость переноса электронов между электродом и ферментом. Наноструктурированные оксиды металлов и полупроводников широко исследовались на этом этапе для разработки биосенсоров с высокой чувствительностью, быстрым временем отклика и стабильностью для определения глюкозы с помощью электрохимического окисления. Так, для биосенсоров глюкозы были использованы ZnO, оксиды Cu(I)/(II), MnO₂, TiO₂, CeO₂, SiO₂, ZrO₂ и другие оксиды [14]. Неферментативный датчик глюкозы на основе оксида металла обеспечивает экономичное прямое определение уровня глюкозы.

Дальнейшие исследования были направлены на разработку технологии, не требующей использования посредников для получения безреагентного сенсора глюкозы. "Третье поколение" таких сенсоров основано на прямом переносе электронов между ферментом и электродом без использования обычно токсичных искусственных медиаторов. Основным преимуществом является высокая селективность, поскольку рабочий потенциал идентичен потенциалу фермента и, следовательно, менее подвержен каким-либо помехам [4, 11, 12].

В последнее время в качестве возможного "четвёртого поколения" сенсоров выступают устройства, основанные на прямом электроокислении глюкозы, которые в основном используют благородные металлы в качестве катализатора для преодоления ограничений ферментативных сенсоров [15]. В качестве катализаторов используют наночастицы Au, Pt, графена, оксида графена и композиты на их основе, другие углеродные материалы [16–23]. Не-

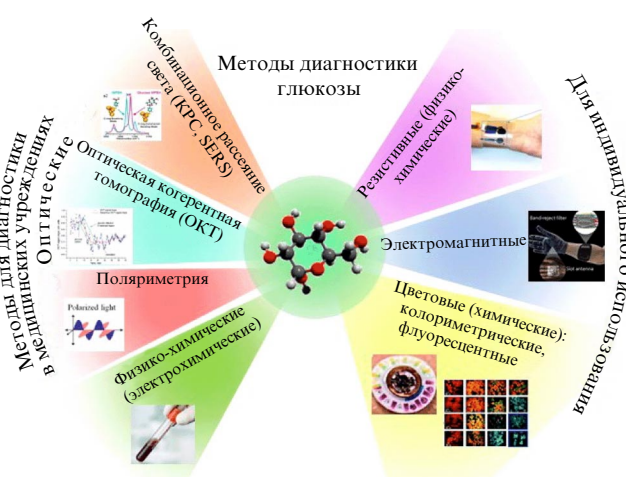


Рис. 4. Диаграмма, демонстрирующая разделение методов измерения глюкозы на две группы: слева — методы, требующие применения специального оборудования и пригодные для использования в медицинских учреждениях, справа — методы для индивидуального использования.

смотря на то что целью является обнаружение глюкозы в комплексной матрице образцов (слёзы, слюна, пот и моча), калибровочная кривая в большинстве случаев измерялась в электрохимической ячейке с использованием растворов глюкозы (т.е. в альтернативных условиях).

Далее в обзоре будут в основном рассмотрены неинвазивные сенсоры третьего–четвёртого поколения и сенсоры, предлагающие более или менее полный комплект измерения, от тестирования до анализа и передачи данных на портативное устройство (например, телефон). Для подобных устройств наиболее привлекательной жидкостью для анализа является пот. Пот, кроме воды, включает в себя большое количество компонентов, таких как кислород, глюкоза, инсулин, глюкагон, кортизол, лактат, адреналин и спирт (этиловый), ионы металлов (натрий, калий) и др. [24, 25]. Известно, что концентрация глюкозы в поте примерно на порядок ниже, чем концентрация глюкозы в крови [14, 23]. Тем не менее разработка носимых датчиков пота затормозилась на экспериментальной и лабораторной стадии, в основном из-за неполного понимания особенностей динамики изменения состава пота и физиологической информации, содержащейся в поте. Используя преимущества гибкой и гибридной электроники, носимые датчики пота устраняют это ограничение, позволяя анализировать пот на месте с обратной связью в режиме реального времени, создавая возможности для профилактики, своевременной диагностики и лечения.

На рисунке 4 представлена диаграмма, демонстрирующая разделение методов измерения глюкозы на две группы: методы, требующие использования специального оборудования (левая половина диаграммы), которые невозможно проводить в домашних условиях, и методы персонализированной медицины. Для методов первой группы нужно отметить более высокую надёжность измерений и большой спектр оптических методик [26–31]. Но даже в случае разработки упрощённого специализированного оборудования эти методики могут быть использованы только в медицинских учреждениях. Настоящий обзор посвящён второй группе сенсоров и методик, которые могут быть использованы в домашних условиях.

Считается, что для носимых сенсоров глюкозы персонализированной медицины нет строгих доказательств, что их сигнал пропорционален именно и только содержанию глюкозы в крови. Такие доказательства, скорее всего, и невозможно получить, так как мы имеем дело с человеком — очень сложной и многофакторной системой. Однако в случае соблюдения некоторых правил тестирования и использования калибровочных кривых, как правило, по данным носимых сенсоров человек может достаточно надёжно оценивать своё состояние. Во многих работах тестируется отклик сенсоров на растворах глюкозы в электрохимических ячейках, и такая калибровочная кривая используется в дальнейшем для оценки содержания глюкозы. Рассмотрим различные подходы, разрабатываемые в настоящее время для анализа глюкозы (рис. 4), прежде всего, в поте и других жидкостях, а также методы передачи информации с датчика.

2. Оптические методы тестирования глюкозы

В данном разделе кратко будут рассмотрены некоторые методы тестирования на основе оптического отклика сенсора: фотолюминесценция, флуоресценция и гигантское комбинационное рассеяние света (ГКРС). Такие подходы, как ГКРС, обладают высокой чувствительностью, но требуют привлечения специального оборудования. В результате они принципиально не могут быть доведены до тестирования состояния сахара в крови неинвазивными методами в домашних условиях.

В последнее время определение уровня глюкозы с помощью анализаторов на основе молекулы борной кислоты и её производных были разработаны в качестве альтернативы обычно применяемым методам. Так, в работе [24] недавно был предложен оптический датчик, использующий излучение, которое можно контролировать с помощью мобильного телефона. Это было сделано с использованием углеродных наночастиц, легированных борной кислотой. Глюкоза избирательно приводит к агрегации углеродных наночастиц на основе ковалентного связывания глюкозы и борной кислоты, в результате наблюдается линейное увеличение флуоресценции с ростом концентрации глюкозы (квантовый выход 46 %). Общая схема работы проиллюстрирована на рис. 5, где показано применение синтезированного зонда с углеродными наночастицами для обнаружения глюкозы по интенсивности фотолюминесценции. Её изменения отслеживались камерой смартфона, а интенсивность зелёного канала цветных изображений обрабатывалась с использованием опции RGB смартфона. Таким образом, метод имеет большие перспективы в качестве удобной практической платформы для количественного определения уровня глюкозы в образце сыворотки крови. Было показано, что углеродные наночастицы имеют линейный диапазон зависимости интенсивности фотолюминесценции для измерения глюкозы в разбавленной сыворотке крови от 32 мкМ до 2 мМ с пределом обнаружения 8 мкМ [24].

Аналогичный подход, реализуя одностадийный синтез борной кислоты с применением 3-тиофенилбороновой кислоты в качестве исходного вещества, которое эффективно взаимодействует с π -электронами углеродной точки, был использован в работе [32]. Химический сенсор для данного исследования был разработан с помощью процедуры одностадийного легирования угле-

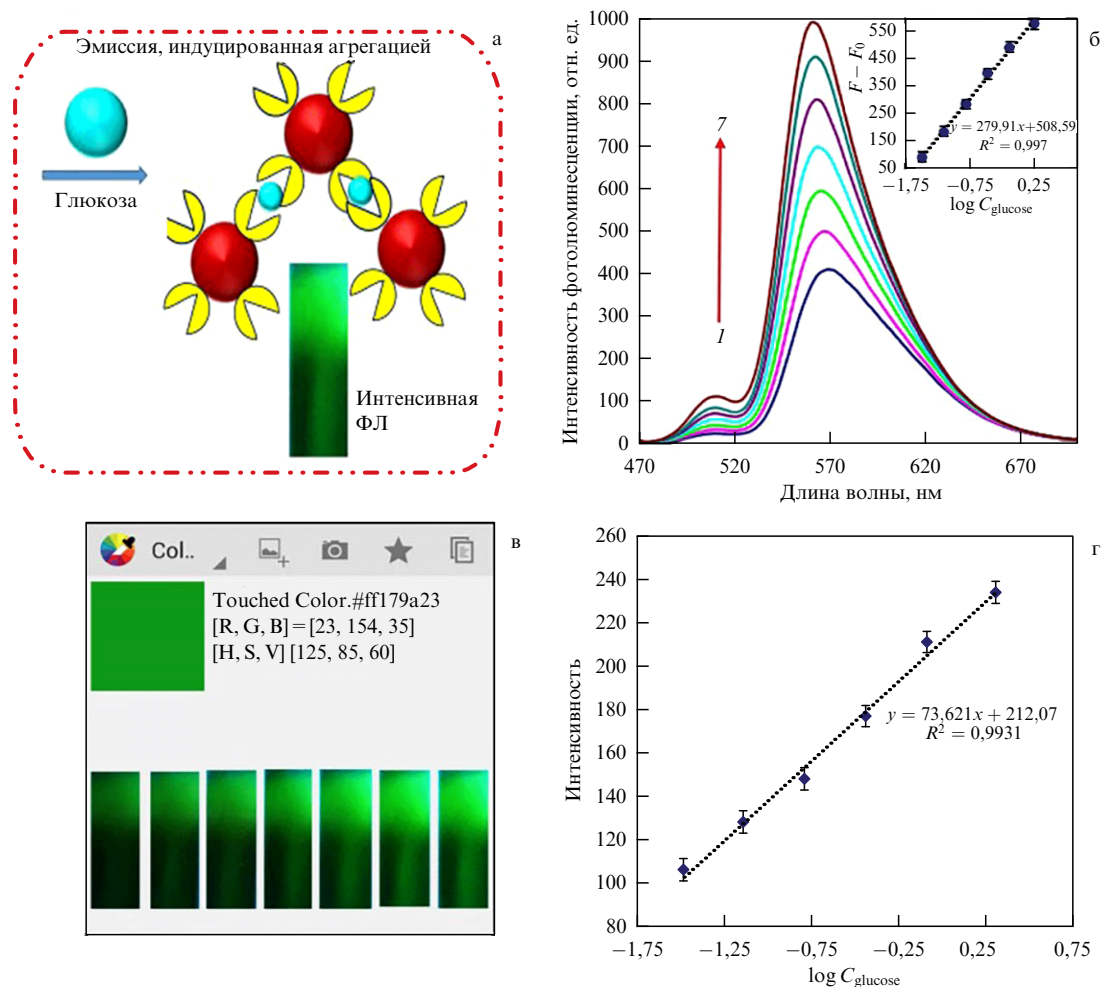


Рис. 5. (а) Схематическая иллюстрация флуориметрического определения глюкозы на основе эмиссии, индуцированной агрегацией. (б) Флуоресцентные ответы сенсора при добавлении различных концентраций глюкозы: 0, 0,032, 0,05, 0,072, 0,162, 0,364, 0,82 и 2 мМ (от 1 до 7). (в) Флуоресцентный ответ сенсора на различные концентрации глюкозы, анализируемые смартфоном. (г) Линейный калибровочный график интенсивности зелёного цвета в зависимости от концентрации глюкозы [24].

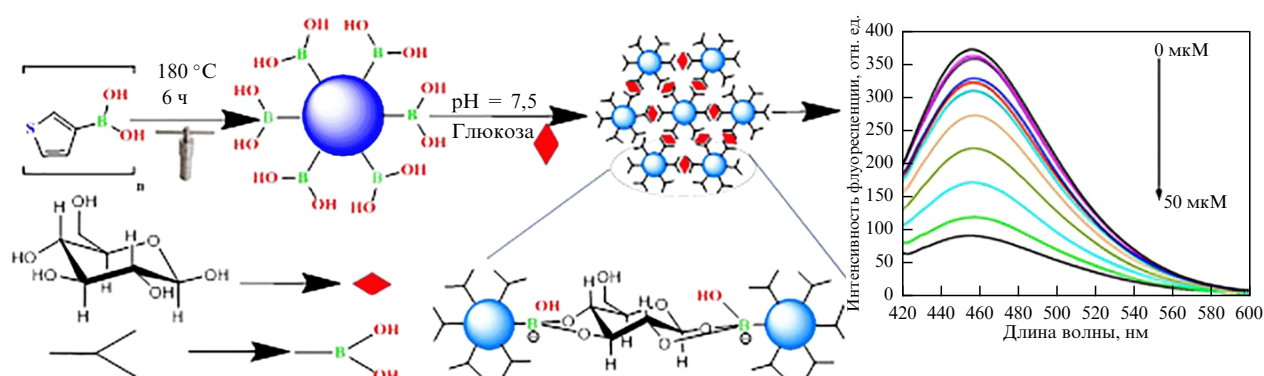


Рис. 6. Схематическая диаграмма описывает процедуру синтеза и принцип применения углеродных точек, легированных серой, для определения уровня глюкозы [32].

родных точек бором и серой (рис. 6), что обеспечивает эффективное взаимодействие с глюкозой [32, 33]. При добавлении глюкозы дипольное взаимодействие вызывает агрегацию углеродных точек и тушение флуоресценции. Используемая процедура синтеза менее требовательна к деталям и более эффективна с точки зрения производства, квантовый выход составляет 22,6%. Показана возможность измерения концентрации глюкозы

в диапазоне от 1 до 250 мкМ с пределом обнаружения 0,57 мкМ. Флуоресцентные наночастицы с борной кислотой обладали превосходной селективностью и практически отсутствием реакции на вмешательство со стороны нескольких других биомолекул (конкурирующие сахара и др.), демонстрирующих высокую селективность по отношению к глюкозе. Метод был протестирован *in vivo* с использованием слюны человека [34]. Такой подход не

требует дорогостоящих ферментов или сложных методов модификации поверхности. Разработанный сенсор обладает высокой чувствительностью к уровню глюкозы в слюне.

Гигантское комбинационное рассеяние света (ГКРС, или SERS) обладает чрезвычайно высокой чувствительностью из-за усиления сигнала и специфических проявлений интересующих молекул. Основные достижения с использованием ГКРС приводятся в обзорах [32–36]. ГКРС, как известно, демонстрирует возможность обнаружения различных патогенных бактерий [37], выявления грибковых заболеваний [38], а также мониторинга биомаркеров рака [39] и вирусов COVID-19 [40]. Прямое обнаружение глюкозы с помощью ГКРС было затруднено из-за плохой адсорбции глюкозы на металлах и низкого значения поперечного сечения глюкозы. В настоящее время разработано четыре основных подхода для обнаружения глюкозы с помощью ГКРС, а именно, включая активную платформу ГКРС (увеличение сечения захвата глюкозы за счёт дополнительной обработки поверхности), функционализированную поверхность разделительного слоя, сенсоры на основе бороновой кислоты и биосенсоры на основе ферментативных реакций (см. рис. 7 из обзора [34], где представлены примеры этих четырёх подходов, см. также [41–44]).

До сих пор большинство аналитических методов или датчиков, основанных на ГКРС, по-прежнему ограничиваются исследовательскими лабораториями, поскольку существует ещё ряд проблем, связанных с количественным анализом, стабильностью и воспроизводимостью. Нужно отметить, что все перечисленные проблемы в разной степени свойственны всем разрабатываемым подходам, как оптическим, так и химическим или физико-химическим. Кроме того, важным является устранение зашумлённых и слабых сигналов путём обработки данных, машинного обучения и комбинации сигналов [45, 46]. Интенсивность ГКРС зависит от структурных особенностей и флуктуаций. Надёжность, определяемая конструкцией сенсоров, тщательной подготовкой образцов, контролем условий измерения и адекватным анализом данных, — ещё одна проблема, которую необходимо решить, и не только для данного метода.

В целом, оптические методы способны обеспечить более высокую надёжность и однозначность интерпретации по сравнению с носимыми сенсорами глюкозы. При дальнейших усовершенствованиях сенсор глюкозы на основе ГКРС через портативные КРС-устройства может обеспечить перспективу использования в будущем для безболезненного мониторинга глюкозы у пациентов с диабетом в медицинских учреждениях.

3. Колориметрические, флуоресцентные, микрофлюидные биосенсоры

В последнее время огромные усилия были направлены на расширение различных подходов к биосенсорному анализу, включая колориметрический и флуоресцентный способы визуализации полученного результата.

В работе [47, 94] демонстрируется набор гибких носимых сенсоров для измерения pH, хлорида натрия, глюкозы и кальция, которые в сочетании с супергидрофобными микрочайками для накопления пота и колориметрическими биосенсорами обеспечивают накопление пота в микрочайках и биодетектирование пота с помощью

мобильного телефона. На рисунке 8 представлены калибровочные кривые для сенсоров с соответствующей расцветкой в верхней строчке (а), определение расцветки колориметрического сенсора (б), и изображения матриц биосенсоров (в). Миниатюрная тонкая плазмонная метаповерхность с однородно расположенными грибовидными частицами разработана и интегрирована в платформу микрофлюидики, что приводит к гигантскому комбинационному рассеянию. По сравнению с обычными носимыми платформами микрожидкостная система гигантского комбинационного рассеяния света позволяет тестировать пот с высоким временным разрешением, обеспечивая обновляемый анализ ГКРС. Портативный и индивидуальный анализатор комбинационного рассеяния света с дружественным к человеку машинным интерфейсом подходит для портативного распознавания спектроскопических биомаркеров пота и перспективен для персонализированной медицины. Достоинством такого подхода является наглядная визуализация сигнала и, соответственно, отсутствие необходимости передачи данных. Носимые колориметрические датчики пота предлагают доступ к визуальному восприятию посредством наблюдения за глубиной цвета/поглощения/флуоресценции, связанной с хромогенной реакцией между индикатором и глюкозой или другими тестируемыми веществами.

В работе [48] сообщается о типе тонкой и мягкой закрытой микрофлюидной системы, которая может напрямую и надёжно собирать пот из пор на поверхности кожи. Устройство направляет пот в различные каналы и резервуары для многопараметрического определения интересующих маркеров (общую потерю воды (пота), концентрации лактата, глюкозы, креатинина, ионов хлора и pH) с возможностью беспроводного интерфейса для захвата и анализа изображений внешними устройствами. Систему можно крепить в различных местах на теле без химического или физического раздражения за счёт применения биосовместимого клея и гибкости сенсорных устройств, а также водонепроницаемых интерфейсов. Эти устройства измеряют общее выделение пота, pH, концентрацию лактата, хлорида натрия и глюкозы с помощью колориметрического обнаружения с использованием модуля NFC для беспроводной передачи данных. Модуль NFC (Near Field Communication) (~ 0,1 г) поддерживает как беспроводную подачу питания, так и передачу данных малого радиуса действия (10 см) на любое потребительское устройство, такое как смартфон, планшет или часы. Тесты включали два типа испытаний на людях: контролируемое исследование в помещении, при умеренном потоотделении, и "реальное" исследование на открытом воздухе, проведённое во время велогонки на длинной дистанции [48]. Полидиметилсилоксан (ПДМС), использованный как основа структуры, обладает привлекательными для применения характеристиками, включая оптическую прозрачность, простоту формирования микрофлюидных систем, биосовместимость, гибкость и высокую эластичность (~ 200 % растяжения). Концентрацию глюкозы определяли с помощью реакции глюкозы, физически иммобилизованной в целлюлозной матрице с глюкозооксидазой. В процессе образуется перекись водорода, связанная с окислением глюкозы и восстановлением кислорода. После указанной реакции йодид окисляется до йода под действием пероксидазы, что приводит к изменению цвета с жёлтого (йодид) на коричневый (йод) в степени, определяемой концентрацией глюкозы.

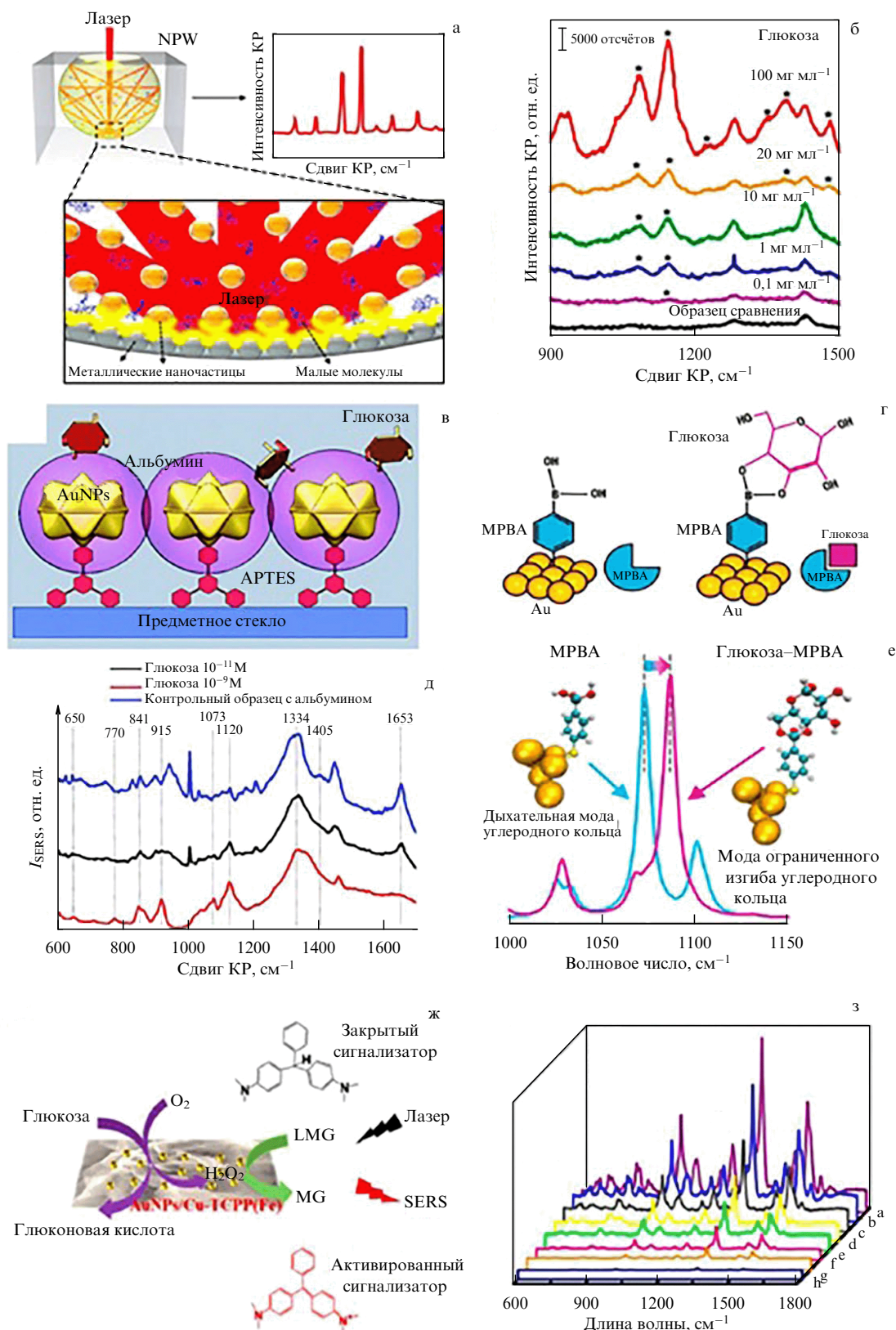


Рис. 7. (а) Схематическая иллюстрация ГКРС (SERS) в растворе, максимально увеличенная за счёт использования сферической наноплазмонной ямы (NPW) и (б) ГКРС-спектры глюкозы, зависящие от её концентрации в NPW [34, 41]. (в, д) Схематическая иллюстрация субстратов ГКРС: функционализация поверхности стекла наночастицами Au, покрытыми альбумином (в) и спектры для разной концентрации глюкозы (д) [34, 42], APTEs — монослой аминосилана. (г, е) Обнаружение глюкозы с помощью сенсоров на основе борной кислоты: схематические иллюстрации (г) и сдвиг пика ГКРС до и после связывания с глюкозой (е) [34, 43], MPBA — $C_6H_7BO_2S$ — меркаптофенилбороновая кислота. (ж) Иллюстрация реакции обнаружения глюкозы методом SERS без ферментов и (з) спектры для разной концентрации глюкозы (а–h): 0,16, 0,32, 0,64, 1,25, 2,5, 5,0, 6,0 и 8,0 мМ [34, 44]. LMG, MG — препараты (красители): лейкомалахитовый зелёный, малахитово-зелёный.

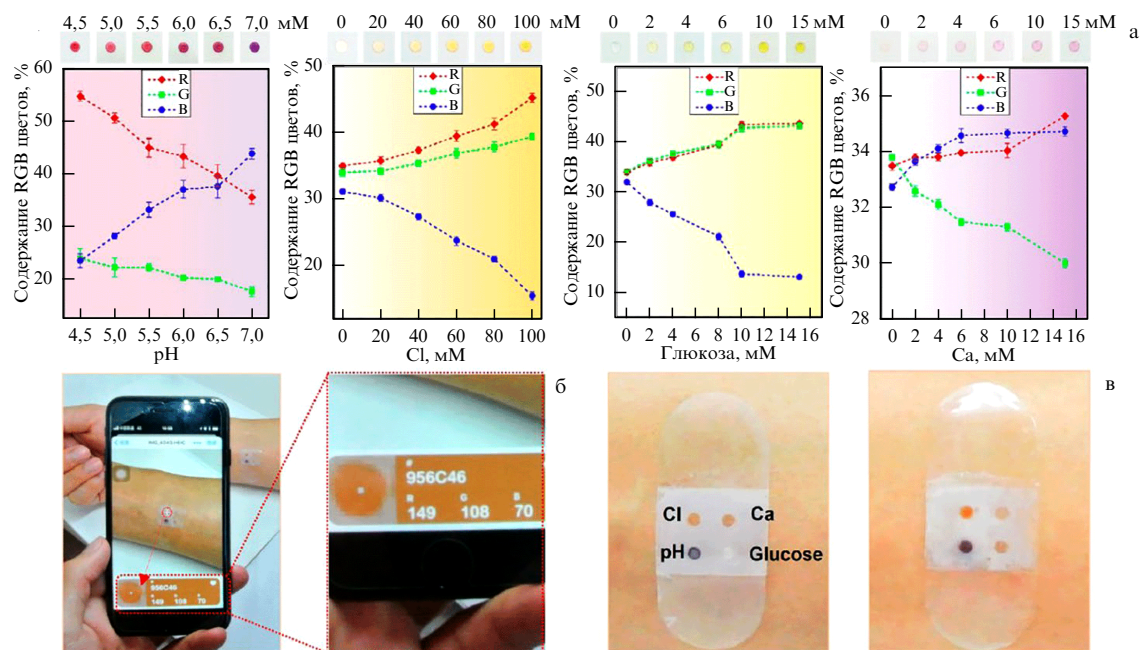


Рис. 8. Матрица из четырёх биосенсоров для анализа пота. (а) Калибровочные графики нормированного значения % RGB в зависимости от концентрации pH, хлоридов, глюкозы и кальция как попытка продвинуться в сторону количественного анализа пота. Каждая цветная точка сверху соответствует всё более высокой концентрации тестируемого вещества. Цвета: R — красный, G — зелёный, B — синий. (б) Мобильный телефон с приложением для скрининга, способного настраивать положение просмотра (белый крест) на целевые участки для проверки интенсивности цветов RGB (красный, зелёный и синий). (в) Цветовой контраст супергидрофильного микрочипа до (слева) и после (справа) выделения пота [47, 94].

Отметим, что концентрация глюкозы в поте обычно на порядок ниже, чем в плазме; диапазон чувствительности описанных устройств позволяет диагностировать гипергликемию.

В исследовании [49] сообщается о носимом колориметрическом датчике на основе микрожидкостного чипа для определения уровня глюкозы в крови по поту. Устройство состоит из пяти микрожидкостных каналов, ответвляющихся от центра и соединённых с микрокамерами детектирования (рис. 9). Микроканалы направляют выделяемый из кожи пот в микрокамеры, и каждый из них интегрирован с обратным клапаном, чтобы избежать риска обратного потока химических реагентов из микрокамеры. Микрокамеры содержат предварительно встроенные реагенты глюкозооксидаза (GOx) – пероксидаза – о-дианизидин для определения содержания глюкозы в крови по анализу пота. Было обнаружено, что изменение цвета, вызванное ферментативным окислением о-дианизидина, может демонстрировать более чувствительный ответ на глюкозу, чем обычная система GOx – пероксидаза. Эти датчики могут параллельно выполнять тестирование пяти параметров (влажность, pH, калий, натрий, глюкоза). Полученный линейный диапазон для глюкозы пота составил 0,1–0,5 мМ с пределом обнаружения 0,03 мМ. Датчик использовался для определения содержания глюкозы в образцах пота для группы субъектов. Результаты показали, что носимый колориметрический датчик может выявить тонкие различия, существующие в концентрации глюкозы [49].

Раствор, содержащий глюкозу, может вызвать изменение цвета в микрокамере посредством каталитической реакции, показанной на рис. 9д. Глюкоза окисляется с участием GOx в сочетании с восстановлением кислорода и образованием H_2O_2 . Затем полученный H_2O_2 окисляет бесцветный о-дианизидин с образованием окисленного

о-дианизидина красного цвета. На рисунке 9е показано изменение цвета микрокамеры в ответ на глюкозу. Обнаружено, что присутствие глюкозы придаёт красную окраску системе GOx – пероксидаза – о-дианизидин, в которой окраска усиливалась пропорционально увеличению концентрации глюкозы. Изменение цвета видно невооружённым глазом уже при концентрации глюкозы всего 0,1 мМ. Для сравнения с системой GOx – пероксидаза – KI, изменение цвета (с I^- на I_2) при введении глюкозы было трудно различить при концентрации глюкозы менее 0,3 мМ. Это согласуется с предыдущими сообщениями о том, что система GOx – пероксидаза – KI могла обнаруживать глюкозу с концентрацией выше 0,2 мМ [50, 51]. Низкая чувствительность системы KI может быть связана с восстановительным свойством йода, легко окисляющегося под воздействием кислорода. Таким образом, по сравнению с системой GOx – пероксидаза – KI система GOx – пероксидаза – дианизидин является более подходящей для обнаружения глюкозы в низких концентрациях, например глюкозы пота.

Гибридная двухкомпонентная монтируемая на кожу система без батареек для определения параметров пота представлена в работе [52]. Система включает в себя одноразовую мягкую микрофлюидную сеть и многоцветный тонкий электронный модуль NFC. Компонентное изображение общей конструкции каждой из этих подсистем представлено на рис. 10а. Гибкий силиконовый эластомер был использован для создания набора камер, каналов и клапанов для колориметрического тестирования пота. Слой клея обеспечивает не только надёжное крепление к коже, но и пути прохождения пота на нижней стороне микрофлюидной структуры. Мягкая, гибкая конструкция, как показано на рис. 10б, обеспечивает удобную водонепроницаемую фиксацию на искривлённых участках тела.

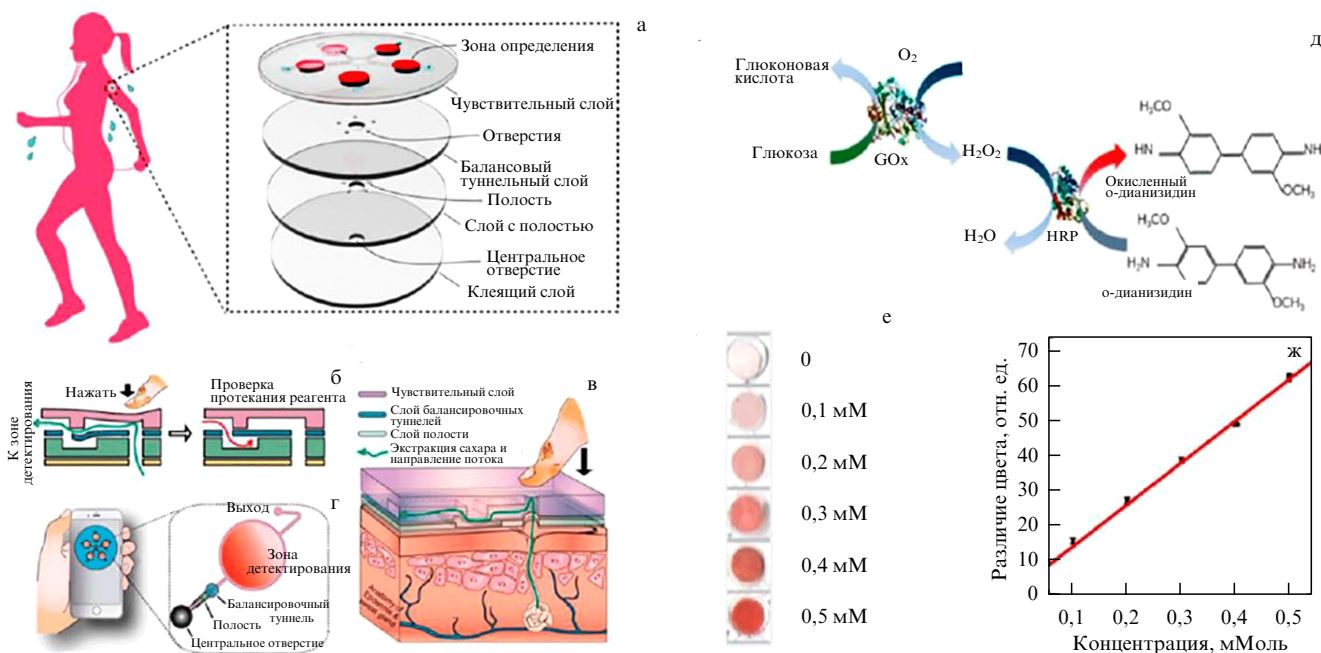


Рис. 9. Носимый колориметрический датчик на основе микрожидкостного чипа для определения уровня глюкозы в поте. (а) Схема структуры датчика, состоящего из четырёх слоёв, которые облегчают поток пота с поверхности кожи к пяти сенсорным камерам в верхнем слое, содержащим предварительно встроенные колориметрические реагенты. (б) Схематическое изображение конструкции и функции встроенного микрожидкостного обратного клапана. (в) Иллюстрация секреции пота из эндокринной железы человека и сбора пота датчиком. (г) Иллюстрация визуализации данных с помощью смартфона и обнаружения глюкозы при анализе пота. (д) Схематическая иллюстрация реакции системы GOx – пероксидаза – о-дианизидин с глюкозой. HRP – пероксидаза. (е) Колориметрические ответы системы GOx – пероксидаза – о-дианизидин на глюкозу с различными концентрациями от 0,10 до 0,50 мМ. (ж) Линейная зависимость между цветовым контрастом и концентрацией глюкозы [49].

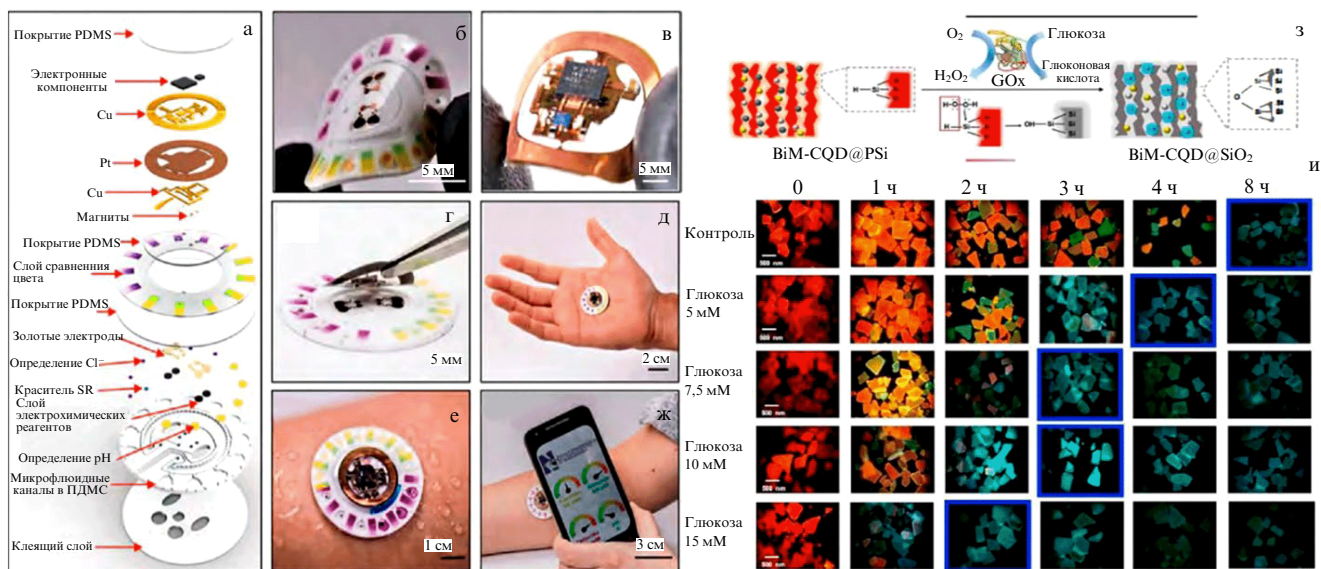


Рис. 10. Схемы сенсорных устройств из работ [52] и [55]. (а) Схема, показывающая в разобранном виде всю гибридную безаккумуляторную систему. ПДМС — полидиметилсилоксан. Крупный план (б) микрофлюидного пластыря со встроенными датчиками и (в) электроники NFC без аккумулятора. (г) Крепление электроники NFC к микрофлюидному пластырю. (д) Изображение всей системы. (е) Устройство на коже. (ж) Иллюстрация беспроводной связи и получения изображений с помощью телефона [52]. (з) Схема мониторинга глюкозы с использованием флуоресценции BiM-CQDs@PSi при стимуляции H₂O₂, генерируемой при окислении глюкозы катализатором GOx. (и) Флуоресцентные изображения частиц BiM-CQDs@PSi в растворе GOx с различной концентрацией глюкозы. Изображения с первым появлением полной синей флуоресценции отмечены синими границами [55].

На рисунке 10в показан электронный модуль, в конструкции которого используется съёмная двухслойная гибкая печатная плата (диаметр 18 мм, толщина ~ 0,5 мм) с минимальным количеством компонентов для сбора дан-

ных в режиме реального времени с датчиков лактата и глюкозы на основе биотопливных элементов (размеры структуры: диаметр 32 мм, толщина ~ 1 мм). Оценки показывают, что эта конструкция (~ 1 г) почти в 20 раз легче

по весу и в четыре раза меньше по габаритам, чем сенсорные системы, основанные на Bluetooth радиостанциях с питанием от батарейки [53, 54].

Электрохимические сенсоры на основе биотопливных элементов для глюкозы имеют следующую конструкцию. Анод представляет собой круг бумаги из углеродных нанотрубок (УНТ) или графена, который обеспечивает проводящую подложку с большой площадью поверхности для иммобилизации фермента GOx и перемещения электронов между активными центрами фермента и проводящим электродом. Часто для предотвращения насыщения сенсора и расширения предела обнаружения до физиологического диапазона используют диффузионный барьер (плёнка из пористого материала, например нафiona). Побочные эффекты такого барьера включают снижение чувствительности датчика и увеличение времени отклика. Мембрана из хитозана и поливинилхлорида (ПВХ) покрывает анод, чтобы свести к минимуму выщелачивание медиатора и фермента, и для расширения линейного диапазона датчика. Катод состоит из функционализированного токосъёмника из золота с покрытием из платины и защитной мембраны из нафiona. Платиновая чернь действует как катализатор восстановления кислорода, а мембрана из нафiona предотвращает выщелачивание платиновой черни. Фторидная основа полимера нафion облегчает адсорбцию растворённого кислорода на поверхности катода, тем самым улучшая кинетическую скорость восстановления кислорода. Резистор, подключённый к датчику, преобразует ток в сигнал на основе напряжения для обнаружения и беспроводной передачи через электронику NFC. Выходное напряжение датчиков на основе биотопливных элементов линейно возрастает с увеличением нагрузки. Однако при более высоких нагрузках время отклика также увеличивается. Следовательно, выбор сопротивления внешней нагрузки для сенсоров глюкозы основывается на необходимости генерировать сигнал напряжения в диапазоне от 0 до 1 В (диапазон измерения для чипа NFC).

Достоинством представленной системы является удобство ношения. Кроме того, разработанная микрожидкостная структура позволяет работать с образцами пота без перекрестных помех между различными датчиками. Конструкция биотопливного элемента включает в себя усилитель напряжения с определённой нагрузкой на чувствительный элемент, реализованный с помощью небольшого операционного усилителя и миниатюрных пассивных компонентов. Схема обрабатывает сигнал для оцифровки во встроенном чипе NFC. Аналоговая электроника надёжна, с минимальной восприимчивостью к внешним помехам, связанным с электроникой NFC и колебаниями напряжения питания [52].

В работе [55] представлен неинвазивный и визуальный мониторинг уровня глюкозы в поте с помощью носимого на коже сенсора на основе флуоресцентного активного слоя (CQDs@PSi). CQDs@PSi включает в себя углеродные квантовые точки (Carbon Quantum Dots — CQDs) и пористый кремний PSi (Porous Silicon). Для улучшения чувствительности к глюкозе поверхность PSi модифицируют биметаллическими наночастицами (BiM) из наночастиц золота и серебра, что приводит к увеличению интенсивности флуоресценции, запускаемой перекисью водорода (H_2O_2). Носимую накладку можно изготовить путём совместной иммобилизации свежеприготовленных BiM-CQDs@PSi и глюкозооксидазы (GOx)

в прозрачной и биосовместимой хитозановой плёнке, поддерживаемой адгезивной полиуретановой мембраной. За счёт взаимодействия компонентов голубая флуоресценция CQD гасится, и на сенсоре сначала появляется красная флуоресценция от PSi. Когда система прикреплена к телу, количество H_2O_2 увеличивается в результате катализируемого GOx окисления глюкозы, что способствует окислению PSi. Это приводит к затуханию флуоресценции PSi и восстановлению флуоресценции CQD, в результате чего цвет меняется с красного на синий. Схематично процесс представлен на рис. 10а. Кроме того, кинетика изменения такой флуоресценции (красный – синий) пропорциональна концентрации глюкозы в поте (рис. 10б). С использованием фотографий, сделанных смартфоном, разработана простая обработка данных и реализованы клинические испытания в отношении диабетиков и здоровых добровольцев. Описанная неинвазивная визуальная система мониторинга уровня глюкозы в крови путём анализа пота чётко указывает на гипергликемию [55].

Недавние технологические достижения в области носимых датчиков упростили обнаружение компонентов пота. Критически узким местом для анализа пота является достижение единообразного высокопроизводительного изготовления компонентов датчика пота, включая микрофлюидный чип и чувствительные электроды. В работе [56] представлены микрофлюидные датчики, массово изготавливаемые с помощью процессов рулонной печати. На рисунке 11 показаны напечатанные структуры, которые с помощью пластыря могут крепиться в разных частях кожи человека. Пластырь позволяет улавливать пот в спиральной микрофлюидной системе для измерения параметров пота в режиме реального времени, включая Na^+ , K^+ , глюкозу и выявления взаимосвязей между показателями пота и динамикой глюкозы в крови у здоровых людей и людей с диабетом. Обеспечивая всесторонний анализ пота, представленное устройство является важным инструментом для продвижения к индивидуальному устройству мониторинга состояния человека.

Датчик, представленный на рис. 11в, работает путём измерения полной проводимости между параллельными спиральными серебряными электродами, содержащимися в микрожидкостном канале. Когда жидкость течёт по каналу, проводимость между двумя электродами увеличивается, создавая взаимосвязь между проводимостью и объёмом инкапсулированной жидкости. Представленный здесь датчик пота позволяет проводить немедленные и точные измерения уровня глюкозы из анализа пота, что позволяет исследовать точные базовые корреляции уровня глюкозы в поте и крови. Для каждого испытуемого проводили исследования по скорости реакции пота на изменения уровня глюкозы в крови. Время отклика сенсора глюкозы составило около минуты после того, как поверхность сенсора покрывалась потом. Последнее происходит в течение нескольких минут после начала потоотделения. На рисунке 11ж показан результат сравнения средней концентрации глюкозы в поте с уровнем глюкозы в крови у всех субъектов. В целом, существует значительный разброс данных, указывающий на то, что концентрация глюкозы в поте, полученная с помощью накопления пота (пот сначала накапливается в резервуаре объёмом ~ 2,5 мкл, а затем поступает в спиралевидный микрожидкостный канал), не даёт надёжного прогноза уровня глюкозы в крови.

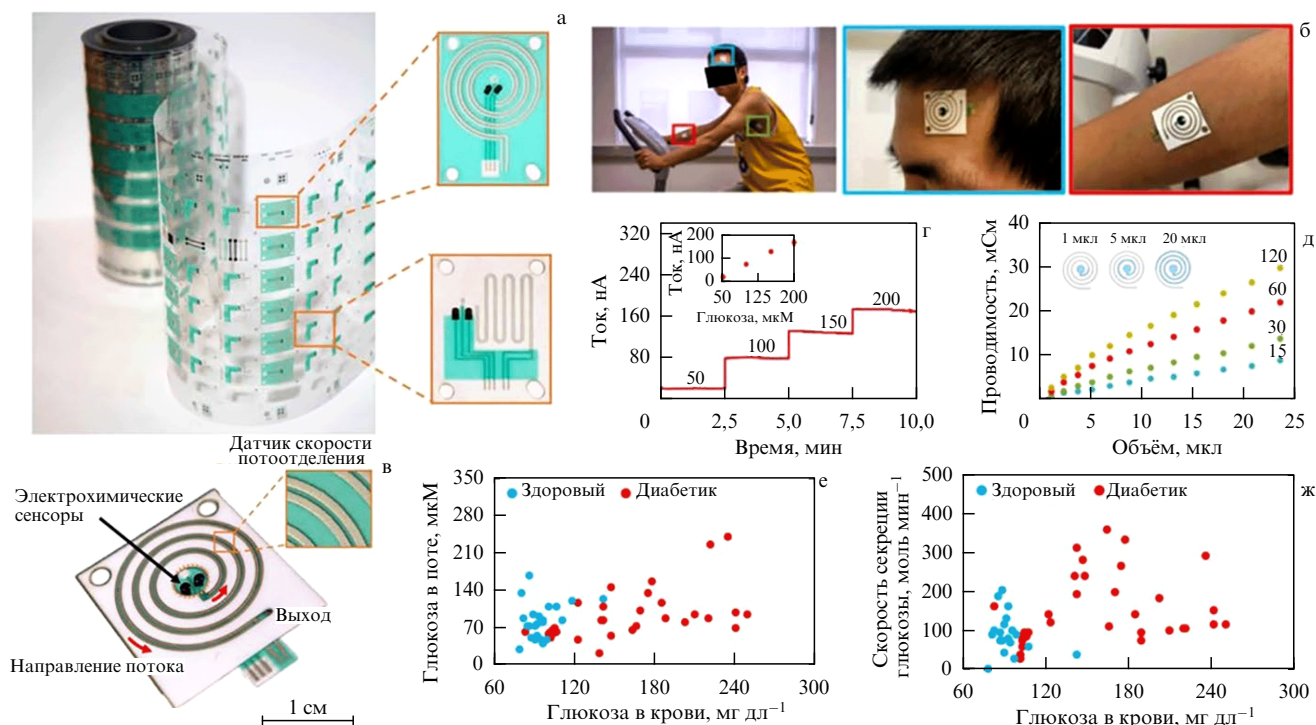


Рис. 11. Схема изготовленных чувствительных к поту сенсоров для анализа пота. (а) Графеновая печать носимого биосенсорного пластыря и (б) оптическое изображение напечатанных сенсорных электродов, закреплённых на теле человека. (в) Собранный биосенсорный пластырь включает в себя электрохимические датчики, содержащиеся в резервуаре для сбора, и электрический датчик скорости потоотделения, встроенный в микрожидкостный канал. Пластырь биосенсора собирается путём объединения чувствительного слоя, микрожидкостной адгезивной прокладки и покровного листа из ПЭТ. (г, д) Характеристики сенсоров глюкозы и взаимосвязь между объёмом жидкости, содержащейся в микрожидкостном канале, и проводимостью, измеренной через электроды скорости потоотделения Ag в растворах NaCl от 15 до 120 мМ. (е, ж) Средний уровень глюкозы и средняя скорость секреции глюкозы в поте натошак в зависимости от уровня глюкозы в крови у 20 здоровых и 28 больных диабетом человек [56].

4. Использование антенн для тестирования содержания глюкозы

В работах [57–62] была предложена новая в своём роде высокочувствительная неинвазивная носимая мульти-сенсорная система непрерывного мониторинга гликемии с использованием электромагнитных датчиков. Электромагнитные датчики обычно представляют собой металлические или графеновые устройства [50], предназначенные для излучения или приёма электромагнитных волн. Для определения уровня глюкозы можно использовать S -параметры передаваемых датчиками электромагнитных волн (S_{11} — коэффициент отражения волны, S_{21} — коэффициент передачи волны от входа к выходу) [57–59]. Сенсорная система может измерять изменения уровня глюкозы на основе комплексных изменений диэлектрической проницаемости на пути прохождения сигнала. Так, диэлектрическая проницаемость крови может значительно изменяться при изменении уровня глюкозы в крови. Предлагаемая, например, в [57] система датчиков использует две направленные друг к другу микрополосковые патч-антенны, работающие на частоте 60 ГГц, которые размещаются поперёк тестируемого объекта. Измеренный коэффициент пропускания зависит от изменения диэлектрической проницаемости на пути прохождения сигнала, включающем в себя кровеносные сосуды. При испытаниях на тестовых растворах наблюдалась хорошая корреляция между изменением коэффициента отражения волны S_{21} и уровнем глюкозы (сдвиг S_{21} 0,25 дБ соответствовал уровню глю-

козы 55 мМ). В экспериментах на людях авторы сообщили о хорошей корреляции между изменением параметра S_{21} и уровнем глюкозы только у 20 % участников, что объяснили высокой чувствительностью системы к лёгким движениям руки во время измерений.

На рисунке 12 представлены результаты тестирования коэффициента отражения волны S_{11} гибких электромагнитных датчиков из работы [58]. Система состоит из двух датчиков: многодиапазонной целевой антенны и многополосного заграждающего фильтра (рис. 12а, б). Предлагаемые датчики работают в диапазонах УВЧ и СВЧ от 500 МГц до 3 ГГц. Данный частотный диапазон позволяет достигать вен и артерий через слои кожи, мышц и жировой ткани, сохраняя при этом хорошую чувствительность.

Предложенные авторами структуры антенн воспроизводят анатомию сосудов. Показано, что, концентрируя электромагнитные волны непосредственно на кровеносной сети, удалось достигать более высокой чувствительности датчиков. Кроме того, предлагаемая антенна была рассчитана на нагрузку, соответствующую руке человека. Такой подход превосходит традиционные конструкции антенн, проблемой которых является сильное отражение падающих волн при контакте с телом человека на границе воздух–кожа. Соответствие антенны человеческому телу имеет первостепенное значение. Возможность настройки фильтра является важным аспектом, добавляющим ещё одну степень свободы конструкции, что позволяет дополнительно адаптировать систему датчиков для лучшего соответствия кон-

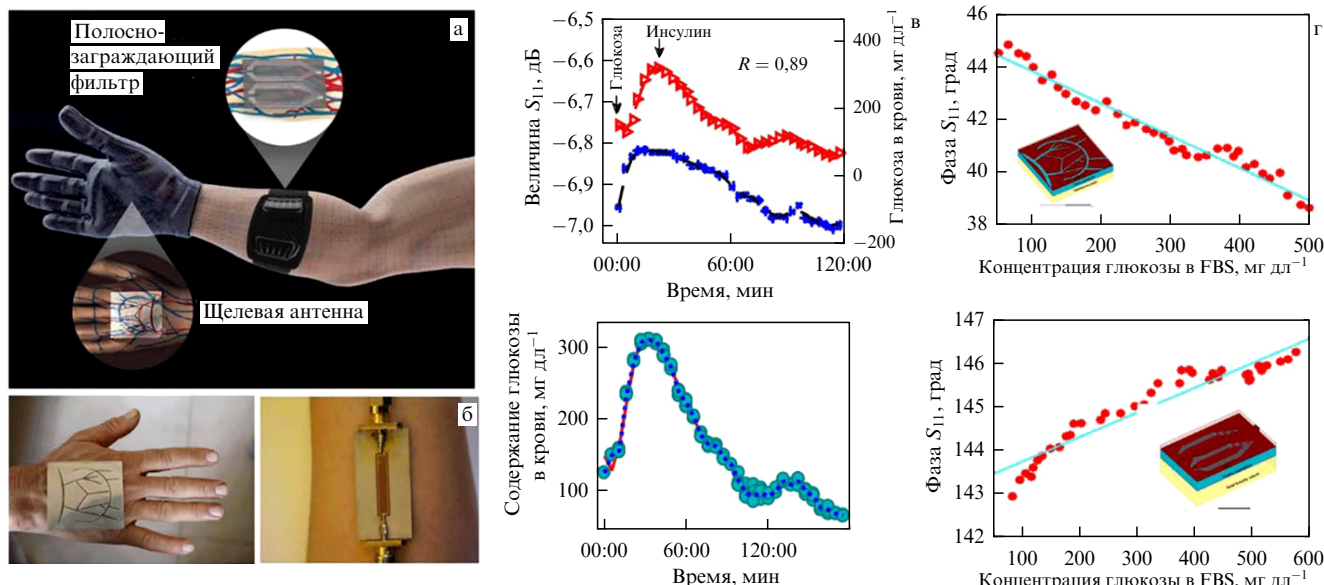


Рис. 12. (а) Электромагнитные датчики, имитирующие анатомию сосудов. (б) Прототип гибкой щелевой антенны и фильтр, используемый для передачи данных. Предлагаемые датчики работают в диапазонах УВЧ и СВЧ, обеспечивая достаточную глубину проникновения электромагнитных волн для достижения вен и артерий. (в) Вверху: изменение коэффициента отражения волны S_{11} жёсткого фильтра в зависимости от фактического содержания сахара в крови на частоте 1,57 ГГц. Внизу: определяемый уровень глюкозы в зависимости от времени. Эксперимент проводился на крысах, для перевода уровня глюкозы в мМ значения на оси нужно разделить на 18. (г) Отклик параметра антенны S_{11} в зависимости от уровня глюкозы в растворе для щелевой антенны и фильтра [58]. FBS — фетальная бычья сыворотка.

кретным индивидуальным характеристикам человека. В качестве доказательства концепции прототип предназначен для имитации сети крови в двух разных местах: кисти и руке (рис. 12б). Разработанная антенна интегрирована как часть носимой перчатки, тестирующей сосудистую сеть руки, а фильтр встроен в повязку на руке. Такое включение компонентов датчиков в разных местах обеспечивает более высокую точность и более быстрое реагирование при отслеживании уровня сахара в крови. В результате в данной работе показана хорошая корреляция между изменением коэффициента отражения S_{11} и уровня сахара для всех испытуемых.

В работе [63] представлена новая конструкция портативного планарного микроволнового датчика для быстрого, точного и неинвазивного мониторинга уровня глюкозы в крови. Конструкция датчика включает четыре ячейки шестиугольных комплементарных кольцевых резонаторов (CSRR), выгравированных на глубину 35 мкм в медной пластине диэлектрической печатной платы в виде пчелиных сот (рис. 13). Элементы CSRR соединены с микрополосковым радаром, работающим в диапазоне частот 2,4–2,5 ГГц. Высокая чувствительность датчика связана с усовершенствованной конструкцией сенсорных элементов CSRR, которые подвергают образцы глюкозы интенсивному взаимодействию с электромагнитными полями, сконцентрированными вокруг сенсорной области при индуцированных резонансах. Эта функция позволяет разработанному датчику обнаруживать чрезвычайно тонкие изменения электромагнитных свойств, характеризующих образцы глюкозы с различной концентрацией. Желаемая производительность изготовленного датчика практически подтверждена посредством измерений *in vitro* (в искусственных условиях вне организма) с использованием удобной настройки векторного анализатора цепей, регистрирующего заметный частотный сдвиг, когда датчик за-

гружается образцами с концентрацией глюкозы 70–120 мг дл⁻¹ (3,9–6,7 мМ). Использование радара демонстрирует зависимости сигнала от уровня глюкозы. Кроме того, различия в откликах сенсора для протестированных образцов глюкозы количественно оцениваются с помощью анализа основных компонентов алгоритмом машинного обучения. Предлагаемый датчик имеет другие привлекательные характеристики, включая компактный размер, простоту изготовления, доступную стоимость, неионизирующую природу воздействия и минимальный риск для здоровья. Такие привлекательные характеристики делают предлагаемый датчик возможным кандидатом для неинвазивного мониторинга уровня глюкозы при диабете, о чём свидетельствуют предварительные результаты эксперимента *in vivo* (на живом организме) по отслеживанию уровня сахара в крови человека путём помещения кончика пальца на датчик. Представленная система является платформой для разработки управляемых радаром носимых датчиков.

5. Датчики глюкозы на основе анализа пота

Носимые датчики глюкозы используются для тестирования различных жидкостей организма, таких как пот [64], слюна [65], слёзы [66] и др. Однако всё больше исследователей склонны использовать анализ пота. Пот включает в себя 98 % воды, а на оставшиеся 2 % приходится порядка 250 химических соединений. Это органические компоненты: глюкоза, лактат, холестерин, аминокислоты и др., вещества, которые образуются при распаде белков, такие как молочная кислота, мочевины, аммиак, креатинин, продукты минерального обмена (фосфаты, хлористый калий, соли кальция, ионы Na^+ , K^+) и др. Поскольку кожа заряжена отрицательно, она обладает селективной проницаемостью для положитель-

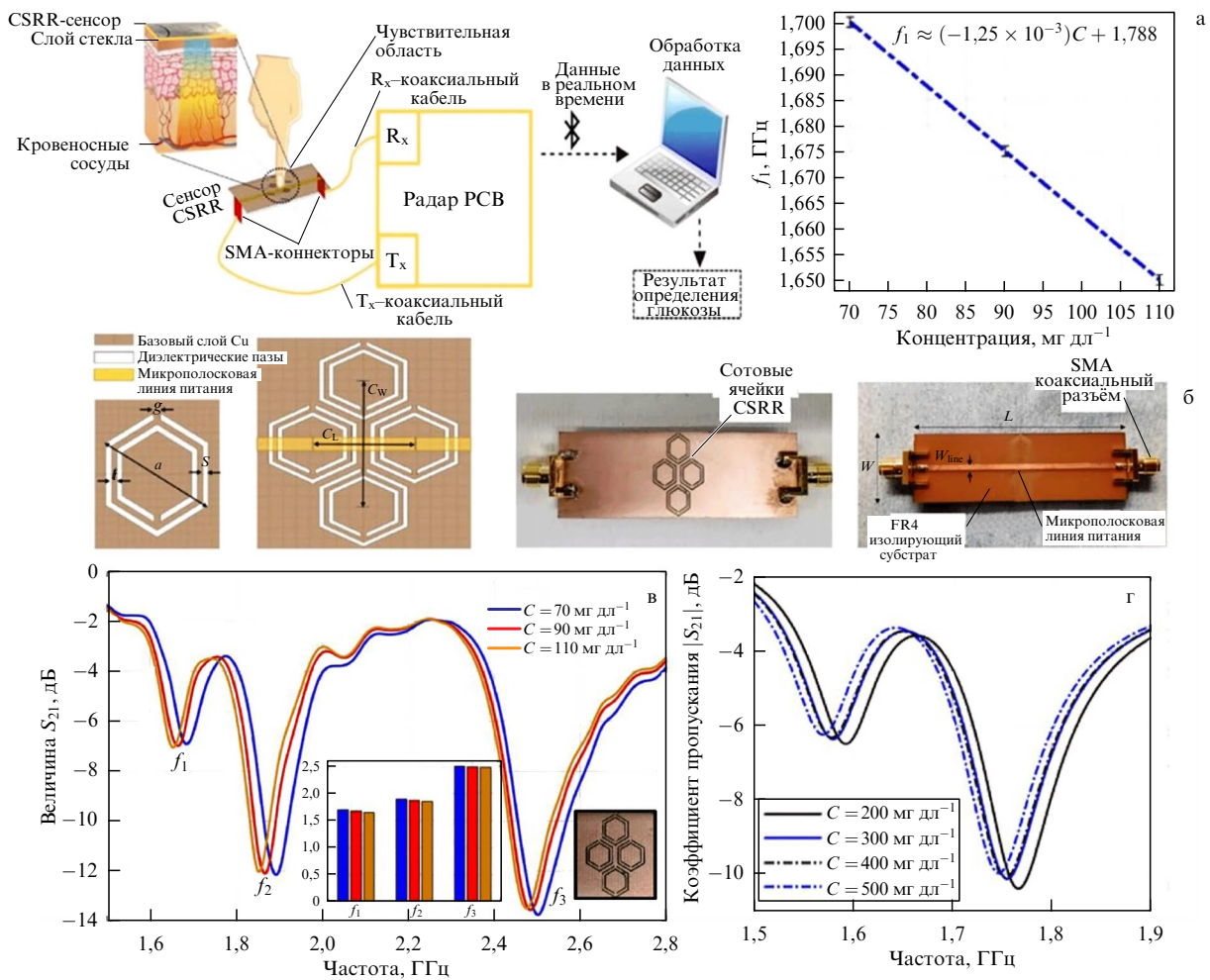


Рис. 13. (а) Иллюстрация портативного радиолокационного датчика для неинвазивного измерения уровня глюкозы с кончика пальца путём направления электромагнитных волн малой длины с возможностью тестировать кровеносные сосуды. Радар РСВВ — радар миллиметрового диапазона. (б) Конфигурация кольцевых резонаторов CSRR, выгравированных на глубину 35 мкм в медной пластине диэлектрической печатной платы (вид сверху). Также показана топология гексагональной ячейки с геометрическими параметрами, прототип датчика и микрополосковая линия, используемая для возбуждения CSRR. (в) Зависимость резонансной частоты от уровня сахара в крови. (г) Измеренная передаточная характеристика S_{21} как функция частоты для тестируемых образцов с различными концентрациями глюкозы [63].

ных ионов, нейтральных и особенно полярных молекул [67, 68]. Постоянные инновации, направленные на разработку новых методов считывания сигналов, необходимы для создания возможностей селективного тестирования компонентов и разработки надёжных носимых датчиков пота [69].

Научные работы, посвящённые исследованиям носимых датчиков глюкозы в поте, являются наиболее распространёнными по сравнению с работами, посвящёнными тестированию других жидкостей организма [70–74], потому что пот более доступен и его использование не вызывает дискомфорта. Несмотря на все эти преимущества, существуют некоторые недостатки/проблемы применения носимых датчиков глюкозы в поте. Без стимуляции потоотделения отбор проб в течение дня будет нерегулярным [75], а скорость получения проб будет крайне низкой [76]. Метод решения указанных проблем заключается в повышении чувствительности датчика глюкозы пота, чтобы можно было уменьшить объём образцов жидкости, необходимых для обнаружения глюкозы. Чтобы повысить чувствительность, исследователи пытаются использовать более тонкие и чувствительные

слои из двумерных материалов, так что размер датчиков глюкозы в поте уменьшается.

Авторы [77] предложили мониторинг состояния крови при диабете путём непрерывного анализа неразбавленного пота сразу после его выделения с помощью проточного биосенсора глюкозы. Используемые биосенсоры содержали берлинскую лазурь и глюкозооксидазу, иммобилизованные в силиконовом геле. Особенность берлинской лазури заключается в том, что она чувствительна к перекиси водорода и с её помощью можно эффективно преобразовать химический сигнал, пропорциональный количеству перекиси водорода, в электрический сигнал. Используемый композит позволяет эффективно заменить в структуре сенсора менее стабильное вещество — фермент пироксидазу. Таким образом, сочетание берлинской лазури с глюкозооксидазой приводит к усилению отклика сенсора на глюкозу благодаря более высокой биокаталитической активности такого композита. Диапазон калибровки составлял от 1 мкМ до 1 мМ (проточный режим). Показана корреляция между скоростью повышения концентрации глюкозы в крови и в неинвазивно собранном поте. Динамика концентрации

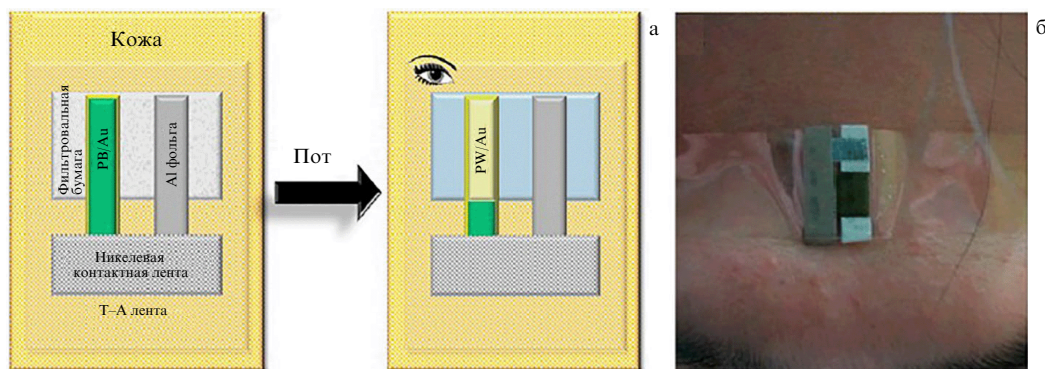


Рис. 14. (а) Типичная структура тестовой ячейки носимого сенсора глюкозы на основе анализа пота. (б) Фотография сенсора, закреплённого на руке. (Рисунок из работы [87].)

глюкозы в поте, регистрируемая с помощью предлагаемого биосенсора, хорошо согласуется с динамикой содержания глюкозы в крови без временной задержки, что открывает перспективы для неинвазивного мониторинга состояния организма при сахарном диабете. Однако данный сенсор требует стимуляции потоотделения, что значительно ограничивает его использование.

В качестве основной тенденции развития носимых сенсоров глюкозы нужно отметить увеличение использования неорганических материалов, таких как графен и металлические наночастицы [78–85]. Такие сенсорные слои, как правило, имеют гораздо меньшую толщину и большую чувствительность, что делает их перспективными для развития носимых датчиков глюкозы. В результате в последнее время активно разрабатываются так называемые резистивные или электрохимические сенсоры. Электрохимические датчики широко применяются для анализа пота путём преобразования целевого содержимого в токи или потенциальные сигналы на миниатюрных и активированных поверхностях электродов. Такие датчики отличаются высокой чувствительностью и селективностью, при этом электроды также могут иметь гибкую конструкцию различных форм и размеров. Каждая методика тестирования имеет свои достоинства и недостатки.

Подложки на бумажной основе являются одними из оптимальных базовых материалов для носимых сенсоров глюкозы, и существует большое количество разработок по носимым сенсорам глюкозы на основе фильтровальной бумаги (например, [69, 70, 86, 87]). В работе [87] разработали недорогой и удобный носимый датчик на фильтре для определения уровня глюкозы по анализу пота. Электрод из золота/многослойных углеродных нанотрубок (MWCNT) и глюкозодегидрогеназы применялся для контроля уровня глюкозы при анализе пота. Использование индикаторных электродов из золота и берлинской лазури дало возможность пользователям отслеживать изменение цвета (визуализация процесса взаимодействия берлинской лазури с глюкозой) как показателя уровня глюкозы. В результате не было необходимости в других инструментах, что позволило снизить вес и стоимость датчика. В работе [88] демонстрируется быстрый и надёжный подход, который включает электрохимический сенсор (гель ПВА с GOx на фильтре) для анализа пота на кончике пальца. Простой протокол тестирования использует высокую скорость потоотделения на кончике пальца для быстрого анализа естественного потоотделе-

ния без какой-либо стимуляции, а также персонализированного преобразования реакции пота на концентрацию глюкозы в крови.

Носимые сенсоры часто делают в виде электрохимического сенсора с модифицированными электродами на пористой основе с пропиткой разными гелями (рис. 14) или органическими веществами, включая, как правило, глюкозооксидазу. Пот, попадая в такую среду, меняет её проводимость за счёт химических реакций. Получаемая в результате амперометрическая характеристика используется для анализа состава пота, и в частности определения концентрации глюкозы.

Активность кожи и возможность управления потоотделением создают важные условия для работы носимых сенсоров. Графеновые электронные татуировки, или нанесённые на поверхность гибкой подложки и приклеенные на кожу сенсорные структуры, идеально подходят для реализации носимых сенсоров [88]. Нужно отметить, что гибкие сенсоры, изготовленные с использованием змеевидных проводников, как известно, демонстрируют существенно большую стабильность в условиях механических деформаций [89, 90].

Технологии носимых сенсоров имеют большое значение для реализации персонализированной медицины за счёт постоянного мониторинга состояния здоровья человека. Человеческий пот богат физиологической информацией и может обеспечить неинвазивный мониторинг. Ранее сообщалось о неинвазивных биосенсорах, которые могут контролировать только одно вещество в процессе измерения либо не имеют схем обработки сигналов на месте и механизмов калибровки датчиков для точного анализа физиологического состояния [47, 91–94]. Учитывая сложность секреции пота, одновременный и комплексный скрининг серии биомаркеров имеет решающее значение и требует полной системной интеграции для обеспечения точности измерений. В работе [91] представлен механически гибкий и полностью интегрированный набор датчиков для комплексного анализа пота *in situ*, одновременно определяющий такие составляющие пота, как глюкоза и лактат, ионы натрия и калия, а также температуру кожи для калибровки отклика датчиков. На рисунке 15 показан общий вид набора сенсоров для мониторинга глюкозы, лактозы и ионов K^+ и Na^+ . Сенсор глюкозы создавали нанесением капли раствора глюкозооксидазы/хитозан/углеродные нанотрубки на электрод берлинская лазурь/Au. Приёмопередатчик обеспечивает беспроводную передачу данных на мобильный

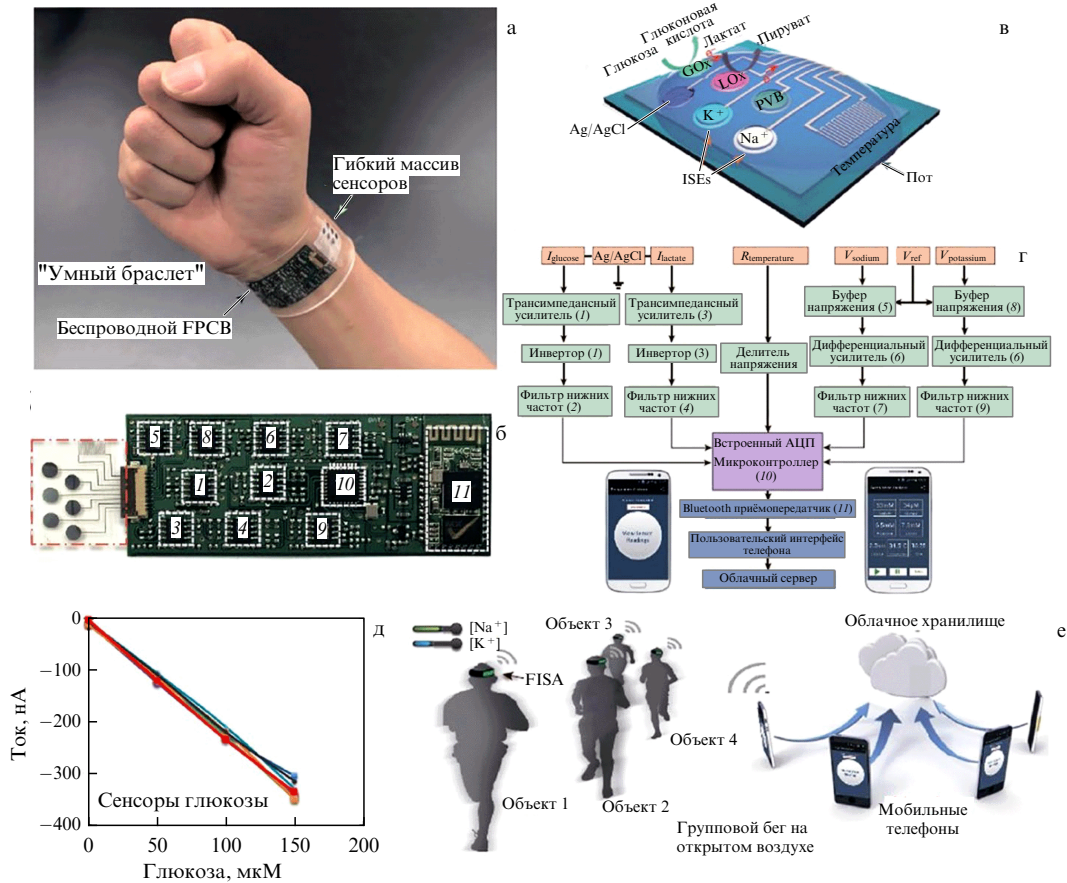


Рис. 15. Изображения и схематические иллюстрации структур для комплексного анализа пота. (а) Фотография носимого на запястье сенсорного чипа, объединяющего матрицу сенсоров пота и беспроводную антенну FPCB. Беспроводной FPCB (Flexible Printed Circuit Board) — беспроводная гибкая печатная плата. (б) Общий вид матрицы сенсоров и схемы для одновременного и выборочного тестирования компонентов пота. Красная пунктирная рамка указывает расположение массива датчиков, а белая пунктирная рамка очерчивает расположение компонентов интегральной схемы. (в) Схема массива датчиков глюкозы, лактата, натрия, калия и температуры для комплексного анализа пота. (г) Блок-схема, показывающая на системном уровне пути преобразования сигнала (оранжевый) (с выходами потенциала V , тока I и сопротивления R), кондиционирования (зелёный), обработки (фиолетовый) и беспроводной передачи (синий) от датчиков к устройству, благодаря специально разработанному мобильному приложению (цифры в скобках обозначают соответствующие помеченные компоненты на рис. б). АЦП — аналогово-цифровой преобразователь. На вставках показаны главная страница (слева) и страница отображения данных в реальном времени (справа) мобильного приложения. (д) Воспроизводимость данных для восьми датчиков глюкозы. (е) Схематическая иллюстрация, показывающая групповое испытание датчиков на основе носимых FISA (Flexible Integrated Sensing Array — гибкий интегрированный массив датчиков), оформленных как "умные повязки на голову", на открытом воздухе во время бега. Данные передаются на мобильный телефон пользователя и загружаются на облачные серверы [93].

телефон с поддержкой Bluetooth с помощью специально разработанного приложения, содержащего удобный интерфейс для обмена по электронной почте, SMS и т.д. или загрузки данных в облачные серверы.

Таким образом, авторы [93] объединили датчики на пластиковой основе (пять различных датчиков) и обычные коммерчески доступные компоненты интегральных схем (более десяти микросхем) не только для измерения выходного сигнала массива датчиков, но и для получения точной оценки посредством обработки и передачи сигналов физиологического состояния людей. Разработанный датчик устраняет технологический разрыв между преобразованием сигнала, его усилением и фильтрацией, обработкой и беспроводной передачей в носимых биосенсорах. Путём объединения датчиков на основе пластика, взаимодействующих с кожей и с кремниевыми интегральными схемами, осуществляется комплексная обработка сигналов на гибкой печатной плате. В целом, эта платформа позволяет использовать широкий спектр персонализированных приложений для диагностики и физиологического мониторинга.

В работе [95] представили одноразовое носимое устройство для мониторинга глюкозы на основе анализа пота, интегрированное с модулем доставки лекарств и возможностью обратной связи. Тщательный дизайн многослойных пластырей и миниатюризация датчиков повышают эффективность сбора пота и точность измерений. Мультимодальное определение глюкозы с использованием глюкозооксидазы, а также его коррекция в реальном времени на основе измерений pH, температуры и влажности увеличивает точность получаемого результата. Пористый впитывающий пот слой помещается на нафлон и датчики. На рисунке 16 приведены изображения двух вариантов одноразовых носимых устройств на разных подложках для мониторинга пота и определения концентрации глюкозы. Уменьшение размеров сенсоров приводит к уменьшению требуемого количества пота. Калибровка сенсоров проводилась с использованием электрохимической ячейки. При анализе результатов измерений считалось, что концентрация глюкозы в крови на порядок выше, чем в поте (см., например, [14, 23]).

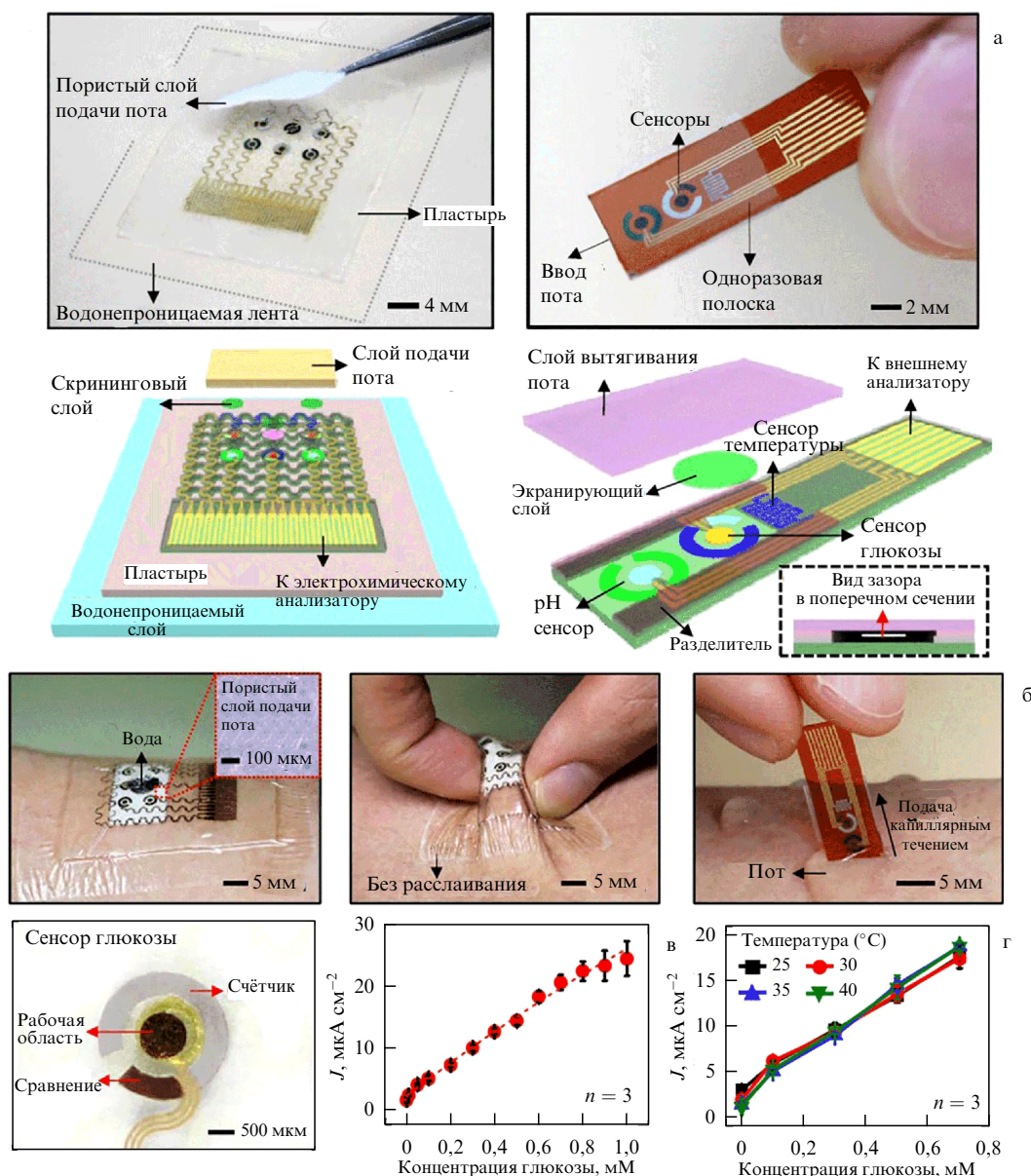


Рис. 16. Два варианта одноразовых носимых устройств на разных подложках для мониторинга пота и определения концентрации глюкозы. (а) Оптическое изображение и (внизу) схема носимого пластыря и полоски для мониторинга пота. Пористый впитывающий пот слой помещается на слой нафiona и датчики. (б) Оптическое изображение носимого пластыря и полосок для анализа пота на коже при деформации. На вставке показано увеличенное изображение пористого впитывающего пот слоя. (в) Увеличенное изображение сенсора глюкозы и его калибровочная кривая, полученная при электрохимическом тестировании растворов с известной концентрацией. (г) Калибровочные кривые датчика глюкозы при разных температурах [47, 95].

В работе [96] сообщается о методе для клинического непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови на основе биомикрофлюидики с использованием термической стимуляции потоотделения (экстракции межклеточной жидкости). Предложены сенсор Na^+ и метод корректировки данных для устранения влияния индивидуальных различий, приводящих к колебаниям количества извлекаемой жидкости. Электрохимический датчик (рис. 17) с трёхмерной наноструктурированной поверхностью рабочего электрода предназначен для точного измерения уровня глюкозы *in situ*. Изготовление биомикрожидкостного устройства, включая формирование гибких электродов, модификацию наноматериалов и иммобилизацию ферментов, полностью реализуется с помощью струйной печати, что обеспечивает простое и не-

дорогое производство. Как видно из рис. 17б, применение графена и наночастиц платины значительно увеличивает чувствительность сенсора. Измерения растворов H_2O_2 с использованием датчиков демонстрируют линейные зависимости тока от концентрации перекиси в растворе. Далее слой берлинской лазури и GOx также были напечатаны на поверхности электрода для анализа глюкозы. Как показано на рис. 17, линейный диапазон измерений глюкозы, полученных с помощью изготовленного сенсора, составляет от 0 до 400 мг дл⁻¹ (0–22 мМ), а предел обнаружения составляет 0,52 мг дл⁻¹ (0,03 мМ). Селективность сенсора оценивали путём добавления к раствору глюкозы разных веществ (допамина, аскорбиновой кислоты и мочевой кислоты), которые практически не меняли величину тока. Подогрев с 20 °С до 37 °С

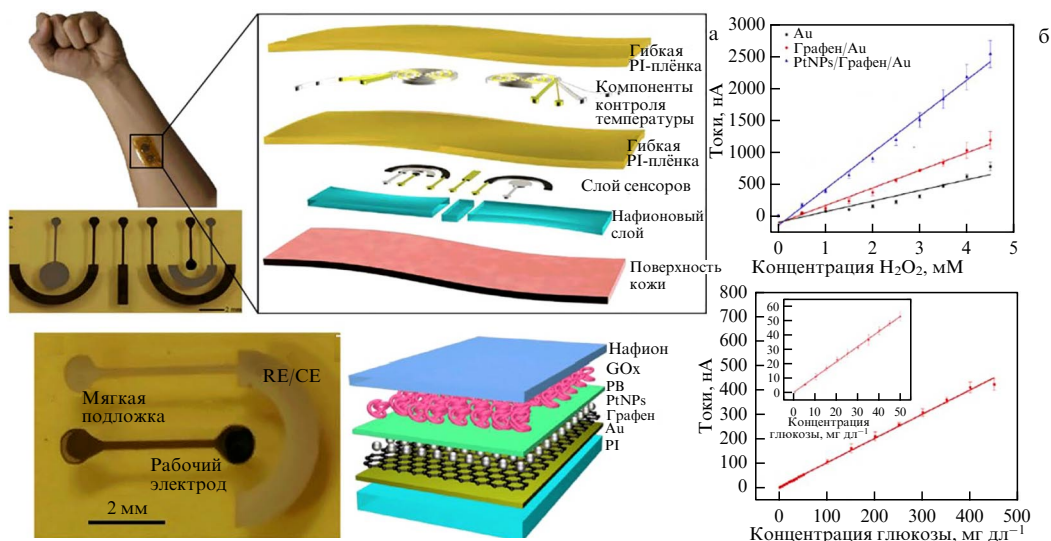


Рис. 17. Разработка гибкого биомикрофлюидного устройства для непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови. (а) Фотографии и структура предлагаемого устройства. PI плёнка — полиимидная плёнка. RE/CE (Reference Electrode/Counter Electrode) — электрод сравнения/противозлектрод. PB — берлинская лазурь. PtNPs — наночастицы Pt. Pad (б) Амперометрические ответы в зависимости от концентрации перекиси для различных модификаций золотого электрода с использованием графена и наночастиц Pt. Тестирование глюкозы проводилось после нанесения GOx на электрод, модифицированный графеном и наночастицами Pt [96].

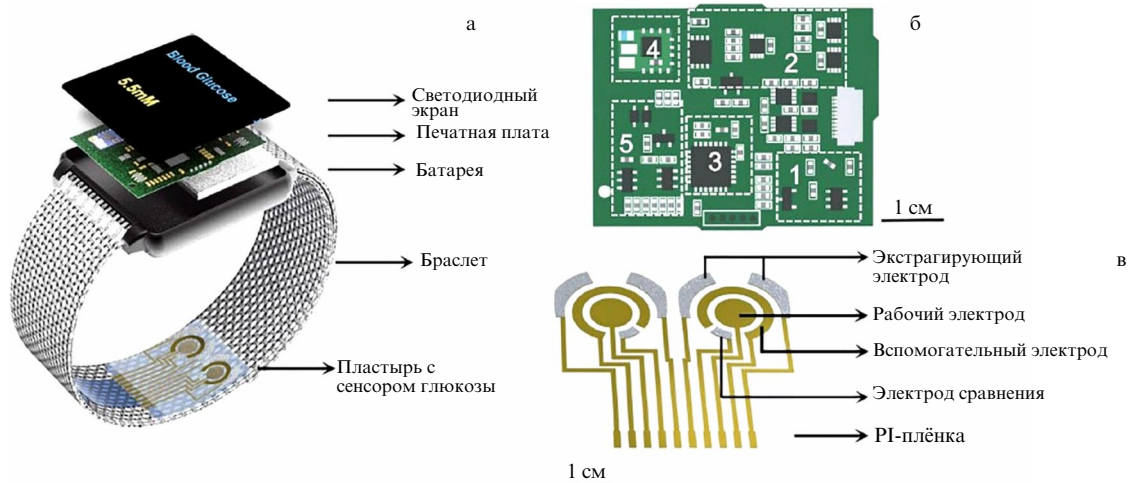


Рис. 18. (а) Общий дизайн устройства, выполненного в виде часов, для неинвазивного непрерывного мониторинга уровня глюкозы. (б) Схема печатной платы в часах, показывающая разные функциональные модули: 1 — источник постоянного тока, 2 — дифференциальный модуль АЦП, 3 — микроконтроллер, 4 — модуль Bluetooth, 5 — источник питания. (в) Структура гибкого пластыря с датчиком глюкозы для анализа пота (или межклеточной жидкости), PI — полиимидная плёнка [97].

увеличивал ток сенсора примерно в 2,5 раза и сокращал время одного измерения.

В работе [97] демонстрируется высокотехнологичное устройство, оформленное в виде часов, для неинвазивного непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови. В часах используется гибкая электрохимическая сенсорная накладка с покрытием нафийон, закреплённая на ремешке часов, как показано на рис. 18. Молекулы глюкозы обнаруживаются двумя датчиками, вызывая токовый отклик, который преобразуется в сигнал напряжения, усиливается, обрабатывается и передаётся на дисплей. Метод тестирования прост, что делает непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови практичным и безболезненным. Все электронные модули, включая перезаряжаемый источник питания и другие модули для обработки сигналов и беспроводной передачи, встроены в печатную плату размером с циферблат часов. Уровень

глюкозы в крови в режиме реального времени отображается на светодиодном экране часов, а также может быть проверен с помощью пользовательского интерфейса смартфона.

Считается, что композиты на основе хитозана обладают превосходной механической прочностью, хорошей биосовместимостью и биоразлагаемостью, замечательными электронными свойствами и многообещающими синергетическими свойствами, которые значительно повышают их потенциал для биологических приложений, таких как диагностика заболеваний, обнаружение биомаркеров и доставка лекарств [98–100]. Биосенсоры, состоящие из ультратонких одностенных углеродных нанотрубок и хитозана, продемонстрировали повышенную производительность при анализе пота *in situ* [49]. В работе [101] хитозан, модифицированный восстановленным оксидом графена CS@rGO, был использован в

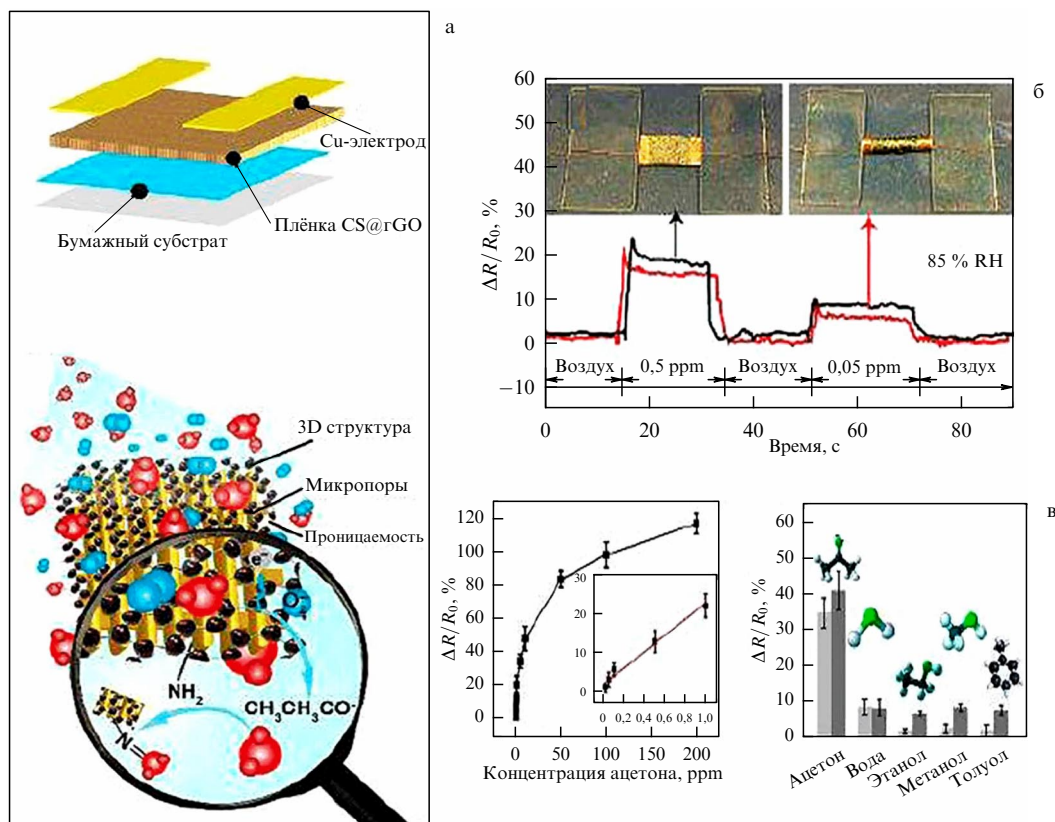


Рис. 19. Конструкция, принцип действия и характеристики гибкого датчика на основе биокомпозитов CS@rGO. (а) Композиционная схема одного сенсорного блока, состоящего из биокомпозитного слоя CS@rGO, двух медных электродов и целлюлозной бумаги, а также принцип изменения сопротивления датчика при адсорбции паров ацетона. (б) Сравнение характеристик CS@rGO датчика в плоском и согнутом состоянии при резком изгибе. (в) Чувствительность датчика в зависимости от концентрации ацетона при комнатной температуре и его отклик на различные типы молекул паров, введённых при концентрации 5 частей на миллион. Работа датчика оценивалась в атмосферном воздухе (светло-серый цвет) и при моделировании выдыхаемого воздуха (тёмно-серый цвет) [101].

качестве резистивного датчика для обнаружения паров ацетона, связанных с диабетом. Авторы показали высокую чувствительность сенсора даже при значительном изгибе, что делает его перспективным для портативных, носимых или даже имплантируемых датчиков. Структуры, представленные на рис. 19, показали хорошую чувствительность именно к ацетону.

Поскольку чувствительность электрохимического биосенсора зависит от каталитической активности, двумерные графеноподобные наноматериалы и функционализированный графен в настоящее время являются наилучшим выбором для последнего поколения высокочувствительных сенсоров глюкозы из-за их уникальных электронных свойств [102–105]. При уменьшении размера атомы на углах и краях наноструктур различной формы и геометрии проявляют разные каталитические характеристики в зависимости от электронных свойств соответствующих кристаллографических поверхностей [105]. Электрокаталитическую активность легированного азотом графена можно настроить для восстановления H₂O₂ и инициирования кинетики быстрого прямого переноса электронов в GOx, что даёт надежду на обнаружение глюкозы даже при очень низкой концентрации [104–106]. Так, нанокompозитная плёнка, состоящая из функционализированного графена с платиной и GOx-хитозаном, демонстрирует обнаружительную способность ~ 0,6 мкМ глюкозы [107]. Различные биосенсоры на основе наноматериалов, таких как углеродные нано-

трубки, графен, нановолокна, также были реализованы для приложений по измерению глюкозы [108–114].

В работах [115, 116] демонстрируется сенсор, напечатанный на 2D-принтере композитом графена с PEDOT:PSS и этиленгликолем на обычной офисной бумаге для струйного принтера в качестве гибкой подложки. Высокая проводимость композита позволила использовать тонкий (ориентировочно 10 нм) слой, сопротивление которого способно уменьшаться на величину до 6 порядков при ношении датчика на коже (рис. 20). Было оценено время, необходимое для значительного изменения тока при ношении датчика на коже (рис. 20в). После снятия датчика с кожи сигнал начинает снижаться и через 5–15 мин возвращается к исходному (нулевому) значению (рис. 20б). Датчик калибровали под конкретного человека, и его или другие датчики с такой же толщиной активного слоя можно было использовать для измерения уровня глюкозы данного человека (рис. 20г). Отклик сенсора тестируется после снятия с руки путём измерения его сопротивления. Нужно отметить, что для сенсора были использованы тонкие (толщина от монослоя до 5 слоёв) частицы графена, синтезированные в плазме. В целом данный сенсор отличается от многих других простотой конструкции, дешёвизной его создания, возможностью многократного использования одного и того же сенсора. Увеличение толщины рабочего слоя сенсора приводит к резкому уменьшению чувствительности и селективности сенсора.

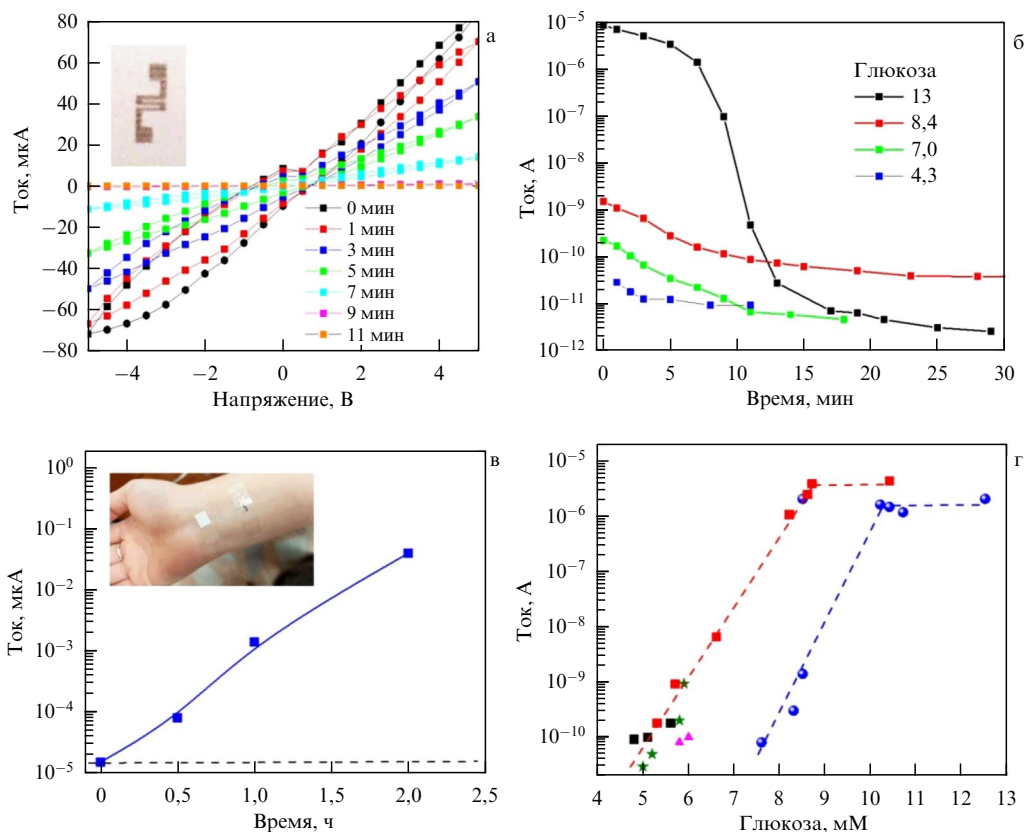


Рис. 20. (а) Вольт-амперные характеристики датчика, закреплённого на запястье, после ношения в течение 1 ч. Вставка: датчик, напечатанный на бумаге и использованный в настоящем исследовании. (б) Ток при напряжении 0,5 В в зависимости от времени после снятия датчика с руки для состояний с разными значениями глюкозы в крови человека. Значения глюкозы приведены в качестве параметра. (в) Ток при напряжении 0,5 В в зависимости от времени ношения датчика на запястье. На вставке приведён датчик, зафиксированный на запястье. (г) Ток при 0,5 В в зависимости от значений глюкозы в крови человека. Разные точки соответствуют разным людям. Две кривые относятся к здоровым людям (красная) и больному диабетом (синяя кривая) [116].

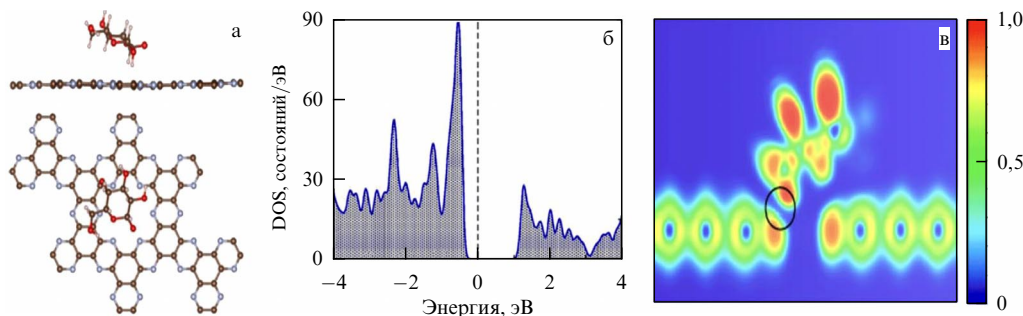


Рис. 21. (а) Вид сверху и сбоку на оптимизированную структуру и (б) соответствующее ей распределение плотности состояний DOS монослоя C_2N с адсорбированной молекулой глюкозы. DOS (Density Of States) — плотность состояний. (в) Результат взаимодействия и двумерное распределение электронов (ELF) на сечении структуры C_2N –глюкоза. Значения ELF 0, 0,5 и 1 интерпретируются как отсутствие, однородный электронный газ и локализованные электроны соответственно [107].

В работе [107] теоретически рассмотрен потенциал сенсора глюкозы на основе пористого монослоя графена, легированного азотом, (C_2N) для обнаружения молекул глюкозы с использованием ван-дер-ваальсовых взаимодействий (рис. 21). Для глюкозы энергия связи оказывается достаточно высокой, равной $-0,93$ ($-1,31$) эВ в газовой фазе (водной среде), т.е. адсорбция молекул усиливается в водной среде. Анализ показывает, что глюкоза связывается с графеном посредством физической сорбции и монослой C_2N передаёт заряд молекулам глюкозы. Адсорбция молекул глюкозы на монослое C_2N увеличивает работу выхода по сравнению с чистым C_2N

(3,54 эВ) примерно на 2,00 эВ. В целом, отличительные свойства наноструктур на основе графена и на примере графена, легированного азотом, можно рассматривать как многообещающие идентификаторы сенсоров глюкозы с использованием новых неферментативных материалов для неинвазивной диагностики уровня сахара в крови.

В работе [114] представлен первый пример полностью интегрированной беспроводной мультиплексной платформы химических датчиков для очков, способной в режиме реального времени анализировать компоненты пота. Новая платформа химических датчиков в носимых



Рис. 22. (а) Фотография сменных наклеек с датчиками. (б) Фотография биосенсорной системы очков, интегрированной с беспроводной печатной платой вдоль дужек. (в) Электрохимические датчики, располагаемые на носоупоре, со схемой датчика калия (слева) и датчика лактата или глюкозы (справа), а также этапы распознавания соответствующих метаболитов [114]. BSA — бычий сывороточный альбумин, LOx — лактатоксидаза.

очках была реализована путём интеграции потенциометрических и амперометрических датчиков в подушечки переносицы очков и интеграции их в беспроводную электронную магистраль, расположенную вдоль дужек очков на переносице (рис. 22б). Такая полностью интегрированная беспроводная мультиплексная биосенсорная платформа "Лаборатория на стекле" может быть легко расширена для одновременного мониторинга большого количества компонентов пота. Данные электрохимические датчики были изготовлены с помощью традиционной техники трафаретной печати с использованием специально разработанных трафаретов. Схемы и контакты трёх-электродного датчика были напечатаны на подложке из полиэтилентерефталата (ПЭТ), используемой в качестве сменной наклейки на носоупор с помощью двусторонней клейкой ленты, как показано на рис. 22а. Эти легко снимаемые наклейки с датчиками позволяют пользователю выбирать цель исследований. Электрохимические датчики носовой подушечки со схемой датчика калия (слева) и датчика лактата или глюкозы (справа) показаны на рис. 22в. Электронная схема на дужках оправы очков обеспечивает управление амперометрическими и потенциометрическими преобразователями и обеспечивает беспроводную передачу данных через Bluetooth на главное устройство. Таким образом, платформу "Лаборатория на стекле" можно настроить в соответствии с конкретными потребностями пользователя.

6. Интеллектуальные контактные линзы для мониторинга уровня глюкозы

В последнее время уровень глюкозы в слезах привлёк большое внимание в носимых датчиках глюкозы [118–121]. Подтверждено, что концентрация глюкозы в слезах коррелирует с уровнем глюкозы в крови [122]. Кроме того, в настоящее время ношение контактных линз — один из самых популярных способов коррекции зрения. В результате умные контактные линзы, способные собирать слёзы, стали востребованным носимым устройством для определения уровня глюкозы [123–125]. Ruan [125] сообщили об изготовлении прикреплённой линзы на основе гелеобразного коллоидного кристалла для опре-

деления уровня глюкозы в слёзной жидкости. Новый датчик глюкозы был изготовлен путём внедрения кристаллического коллоидного массива в матрицу гидрогеля и нанесён на жёсткую газопроницаемую линзу. При изменении уровня глюкозы в слезах от 0 до 50 мМ сенсорная контактная линза могла дифрагировать видимый свет с различными длинами волн от 567 до 468 нм соответственно и, таким образом, давала различные цвета от красновато-жёлтого до синего. Этот новый датчик для оказания медицинской помощи показал низкий предел обнаружения 0,05 мМ, а с помощью контактной линзы устройство также продемонстрировало превосходную портативность и биосовместимость.

Авторы [126] разработали многофункциональную умную контактную линзу на основе транзисторов MoS₂. На подложке линзы PDMS располагался датчик глюкозы на основе нанолитов MoS₂ для прямого определения концентрации глюкозы в слезе, фотодетектор для получения оптической информации и датчик температуры на основе Au, чтобы отслеживать возможные заболевания роговицы. Эта змеевидная сетчатая структура позволяла датчику контактировать со слезами и устанавливалась непосредственно на контактную линзу, так что чувствительность датчика была увеличена, а моргание не мешало. Более того, тесты продемонстрировали успешную биосовместимость линзы и большой потенциал в качестве мягкого носимого устройства следующего поколения.

В работе [127] устройство "умная линза" было прикреплено к полимеру с превосходной биосовместимостью. Такое устройство для оказания медицинской помощи состояло из ультратонких мягких схем и микроконтроллера для определения концентрации глюкозы в слезах, доставки лекарств, передачи данных и беспроводного источника питания. Было показано, что концентрация глюкозы в слезах, определяемая контактной линзой, коррелировала с уровнем глюкозы в крови, и это позволяло вводить лекарственные препараты для лечения диабетических осложнений. В данной работе впервые были созданы контактные линзы с возможностью биометрического анализа в сочетании с доставкой лекарств, что проложило путь к персональным медицинским устройствам и устройствам с одновременной комбинацией диагностики и последующей терапии.

Датчик должен обладать высокой проницаемостью для кислорода и воды, чтобы быть совместимым с носимыми мягкими контактными линзами. Кроме того, поскольку подключение проводов к устройству нецелесообразно, как питание устройства, так и запись отклика датчика должны выполняться по беспроводной сети. На рисунке 23а [128] показана схема устройства, прикреплённого к мягкой контактной линзе, в которой композит графен–серебряные нанопроволоки (AgNW) — электроды и графеновый канал нанесены литографическим способом на ультратонкую париленовую подложку (толщина ~ 500 нм). Парилен был выбран в качестве подложки вместо других пластиковых материалов из-за его внутриглазной биосовместимости и механических преимуществ, таких как прочность и растяжимость. Кроме того, высокая прозрачность и конформное напыление без точечных отверстий делают его подходящей подложкой для электрических компонентов контактной линзы.

Все компоненты устройства прозрачны, с едва заметной спиральной антенной и конформно охватывают кри-

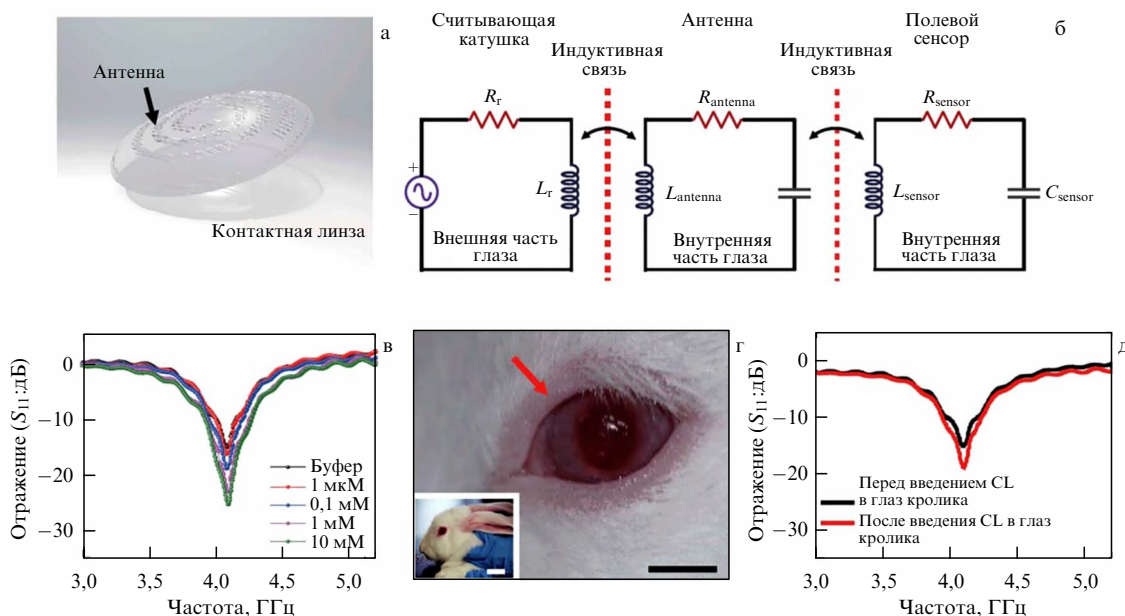


Рис. 23. Датчик контактных линз для беспроводного определения уровня глюкозы. (а) Схематичное изображение прозрачного датчика глюкозы на контактной линзе. (б) Эквивалентная схема считывания для беспроводного датчика на контактной линзе. (в) Беспроводной мониторинг концентрации глюкозы от 1 мМ до 10 мМ. (г) Фотографии беспроводного датчика, встроенного в контактную линзу для размещения на роговице глаза кролика. Чёрная и белая шкалы — 1 см и 5 см соответственно. (д) Кривые беспроводного зондирования концентрации глюкозы до и после ношения контактной линзы на глазу живого кролика [128]. CL — контактная линза.

волинейную поверхность контактной линзы (радиус кривизны $\sim 1,4$ см, толщина линзы $\sim 0,85$ мм). Датчик можно смоделировать как электрическую резонансную цепь RLC, состоящую из сопротивления (R) графенового канала, индуктивности (L) антенной катушки, изготовленной из гибридного материала графен–AgNW, и ёмкости (C) исток/сток электродов графен–AgNW. Беспроводную работу можно обеспечить за счёт взаимного соединения датчика с внешней антенной, как показано на рис. 23б. Эти цепи связаны через электромагнитное поле, которое можно охарактеризовать коэффициентом связи [129, 130]. При различных концентрациях глюкозы значение коэффициента отражения S_{11} беспроводного датчика измерялось на резонансной частоте 4,1 ГГц (рис. 23в). Отражение увеличивалось при более высоких концентрациях глюкозы, что было вызвано снижением сопротивления графена при связывании глюкозы. Датчик специфически реагирует на глюкозу даже в присутствии мешающих веществ (50 мМ аскорбиновой кислоты, 10 мМ лактата и 10 мМ мочевой кислоты) в слезе. На рисунке 23г показан живой кролик с датчиком контактной линзы для записи *in vivo*. Для теста *in vivo* контактную линзу помещали в глаз кролика, давали кролику около 3 ч, чтобы он оправился от стресса, и после его кормили. Учитывая отсроченное повышение уровня глюкозы в крови после приёма пищи, коэффициент отражения S_{11} измерялся через 5 ч ношения линзы кроликом, или через ~ 2 ч после кормления. Кролик не проявлял никаких признаков аномального поведения, и датчик оставался стабильным во время повторяющихся морганий. Через 5 ч датчик контактной линзы определил концентрацию глюкозы у кролика, данные с датчика были получены беспроводным способом, когда на кролике была линза. Как показано на рис. 21д, устройство на контактной линзе всё ещё функционировало и демонстрировало более высокое отражение, нежели до ношения, предположи-

тельно из-за связывания глюкозы. Сенсорная платформа, интегрированная в контактную линзу, позволяет осуществлять беспроводной мониторинг уровня глюкозы в слезной жидкости в режиме реального времени и не требует осуществлять прокол кожи [128].

Ещё один вариант контактной линзы приведён на рис. 24 [124]. Выпрямитель, светодиод, датчик глюкозы и антенна являются элементами цепи на контактной линзе. Глюкозооксидаза была иммобилизована на графеновом канале. Работа умной контактной линзы основана на передаче электроэнергии по беспроводной связи на объектив через антенну, которая активирует светодиод и датчик глюкозы. Светодиод (индикатор) отключается, как только обнаруженный уровень глюкозы превышает нормальный предел. Приёмник сигнала был помещён на расстоянии 10 мм от контактной линзы для сбора сигнала с антенны. ВЧ-передатчик и тонкоплёночная перезаряжаемая батарея были интегрированы с контактной линзой. Система была протестирована *in vitro* на определение уровня глюкозы в диапазоне 3–25 мг дл $^{-1}$ (0,17–1,4 мМ) и показала линейный отклик.

Наиболее серьёзной проблемой для датчиков глюкозы слезы является источник питания. Поскольку человеческий глаз чувствительный, устройство питания должно быть мягким, а внешний источник питания, применяемый в большинстве научных исследований в настоящее время, доставит большой дискомфорт пользователю.

7. Сравнительный анализ чувствительности носимых сенсоров

Одним из важных параметров носимых сенсоров является их чувствительность, определяемая как ток, возникающий в сенсорном устройстве, приведённый к площади сенсора и тестируемой глюкозе. В таблице при-

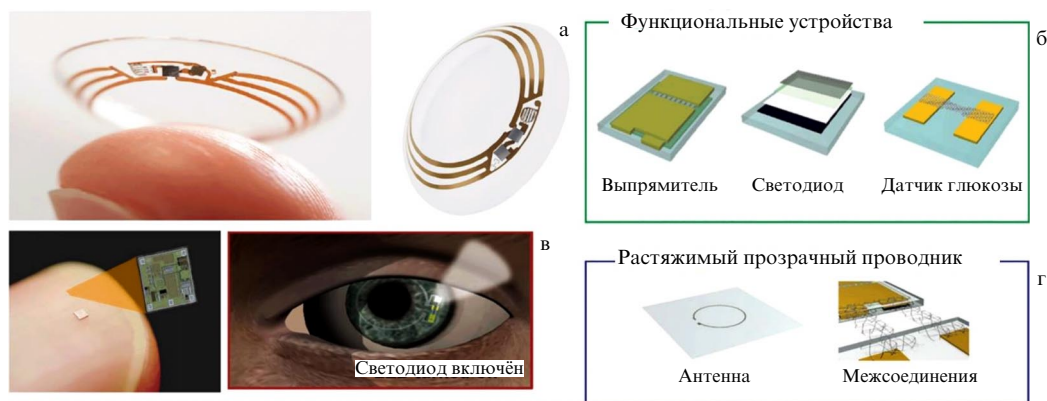


Рис. 24. Внешний вид (а) и схема мягкой контактной линзы: линза состоит из гибридной подложки, функционального устройства (выпрямитель, светодиод и датчик глюкозы) (б) и прозрачного растяжимого проводника (для антенны и межсоединений) (г). (в) Схема, используемая в системе интеллектуальных контактных линз [124].

Таблица. Сравнение чувствительности, диапазона линейной зависимости сигнала от концентрации глюкозы и других параметров носимых сенсоров, в которых используются углеродные материалы.

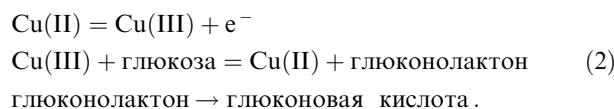
Активный слой сенсора	Чувствительность, $\mu\text{A mM}^{-1} \text{cm}^{-2}$	Линейный диапазон, мМ	Потенциал, В	Ссылка
NiO–CuO/CFME (графеновые волокна)	70	0,001–0,57	0,6	[131]
CuO/CN	1546	0,05–1,0	0,6	[132]
ZnO/CNO	606	0,1–15	1,5	[133]
CuNPs/rGO/SPCE	172	0,10–12,5	0,8	[134]
SWCNTs/Cu ₂ O/ZnO NPs/G	466	0,6–11,1	0,8	[135]
NH ₂ –G/Cu ₃ (btc) ₂ NP	5,4	0,05 ~ 1,8	0,8	[136]
Pt:G/гидрогель/GOx	37	0,006–0,7	0,4	[137]
N–G аэрогель–CuO	223	0,01–6,7	0,4	[138]
GOx/ZnO/Cu ₂ O/GO	0,06	0,01–2	0,8	[139]
Cu ₂ O/rGO	285	0,3–3,3	0,8	[140]
CuNPs/G	607	0,005–1,4	0,5	[141]
CuO NP/G	1360	0,002–4	0,6	[142]
GOx/ZnO/GO	19	0,02–6,2	0,8	[143]
PtAuNP/ rGO/GOx	48	0,001–2,4	0,4–0,7	[144]
MWCNT–Au@NiO@CuO	1637	0,001–5,6	0,4	[145]

CFME — электрод из углеродного волокна (Carbon Fiber MicroElectrode), CN — углеродный композит, легированный азотом, CNO — углеродные нанолуковицы (Carbon Nano-Onion), SPCE — графитовый электрод, полученный графаретной печатью (Screen-Printed Carbon Electrode), NP — наночастицы.

введены значения чувствительности для ряда сенсоров с использованием углеродных материалов (графена, восстановленного оксида графена, углеродных нанотрубок и нанолуковиц) [132–145]. Чувствительность, как правило, определяют при электрохимическом тестировании материала для носимых сенсоров в растворах с известной концентрацией глюкозы, т.е. на начальном этапе разработки носимого сенсора. Видно, что чувствительность меняется в широких пределах в зависимости от конкретной конструкции рабочего электрода. Так, достаточно высокое значение чувствительности электрода ZnO/CNO связано с окислением глюкозы на электроде благодаря высокой каталитической активности ZnO и с высокой электропроводностью углеродных нанолуковиц (CNO) [133]. Использование слабопроводящего оксида графена в [142, 143] привело к низкой чувстви-

тельности электрода, несмотря на присутствие в нём ZnO и GOx.

Высокая чувствительность была получена для создания ферментативного датчика обнаружения глюкозы с активным слоем CuO/углеродный композит, легированный азотом (CuO–CN) [145]. Для изготовления наноструктурированного углеродного материала, легированного азотом, был использован хитозан, а метод его получения более подробно описан в [146]. Возможный механизм прямого электрохимического окисления глюкозы можно описать следующими реакциями:



Первоначально Cu(II) электрохимически окисляется до Cu(III). Реакция между Cu(III) с глюкозой приводит к окислению глюкозы до глюконолактона, а Cu(III) восстанавливается до Cu(II). Наконец, глюконолактон превращается в глюконовую кислоту путём гидролиза. Этот механизм типичен для опосредованного окисления глюкозы не только с участием меди, но и других металлов (Pt, Au, ZnO и др.) и наноструктурированного углерода (графена, углеродных трубок и т.д.) и описан ранее, например, в [142, 147, 148]. Кроме того, углеродные материалы, обладая хорошей проводимостью, обеспечивают быструю реакцию сенсора на изменение концентрации глюкозы. Удачное сочетание компонентов приводило к высокой чувствительности сенсоров в работах [135, 141, 142, 145].

8. Длительный мониторинг глюкозы

Ткань из графеновых волокон, собранных в материал во влажном состоянии, обеспечивает превосходные электрические характеристики и механические свойства, а также пути проникновения жидкостей, демонстрирующие большие возможности для электрохимического мониторинга глюкозы (рис. 25) [149]. Такая ткань в качестве сенсорной накладки обеспечивает отличную воздухопроницаемость, которая необходима для комфорта при длительном ношении сенсора, но редко реализуется. Графен, декорированный берлинской лазурью, проявляет высокую электрохимическую чувствительность к перекиси водорода ($7298 \text{ мкА мМ}^{-1} \text{ см}^{-2}$). После модификации глюкозооксидазой и хитозаном он обеспечивает высокую селективность, но более низкую электрохимическую чувствительность к глюкозе ($1540 \text{ мкА мМ}^{-1} \text{ см}^{-2}$ в диапазоне концентраций глюкозы в поте $2\text{--}220 \text{ мкМ}$ и $948 \text{ мкА мМ}^{-1} \text{ см}^{-2}$ в диапазоне концентраций $220\text{--}650 \text{ мкМ}$). Высокая чувствительность связана, скорее всего, с относительно высокой проводимостью (подвижностью электронов) в рабочем слое сенсора.

Низкая плотность электрохимически активных дефектов в графене, синтезированном методом химического осаждения из газовой фазы, ограничивает его применение в биосенсорах. Однако графен, легированный золотом и объединённый с золотой сеткой, имеет улучшенную электрохимическую активность по сравнению с чистым графеном, достаточную для формирования сенсора, обеспечивающего мониторинг глюкозы на основе анализа пота (рис. 26) [150]. Растяжимое устройство имеет змеевидный двойной слой из золотой сетки и легированного золотом графена, образующего эффективный электрохимический интерфейс для стабильной передачи электрических сигналов. Тестовая структура состоит из нагревателя, датчиков температуры, влажности, глюкозы и pH, а также полимерных микроигл, которые можно термически активировать для доставки лекарств.

Послойное напыление углеродных нанотрубок (УНТ) поверх наноструктурированного Au (AuNS), полученного путём фильтрации на растяжимых подложках, было использовано для создания сенсорного электрода в работе [151]. Для обнаружения глюкозы и измерения pH композиты CoW_4/CNT и полианилин/УНТ соответственно были дополнительно нанесены на электроды УНТ-AuNS. Датчик показал высокую чувствительность $10,9 \text{ мкА мМ}^{-1} \text{ см}^{-2}$ для глюкозы, механическую ста-

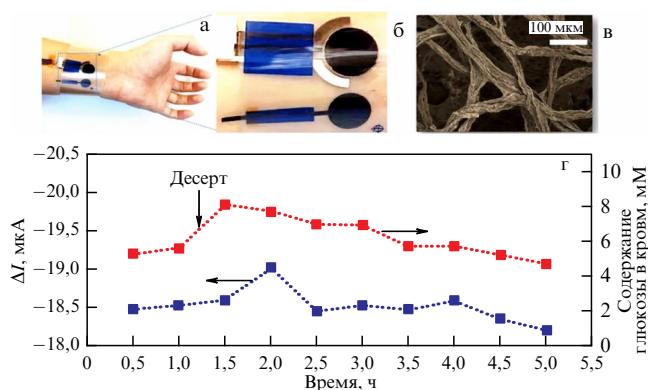


Рис. 25. (а) Изображение сенсора на запястье добровольца и (б) увеличенный вид датчика и контактов для стимуляции потоотделения. (v) Структура чувствительного элемента сенсора. (г) Результаты мониторинга уровня глюкозы в течение пятичасового периода с использованием глюкометра (красный) и сенсорного пластыря (синий) [149].

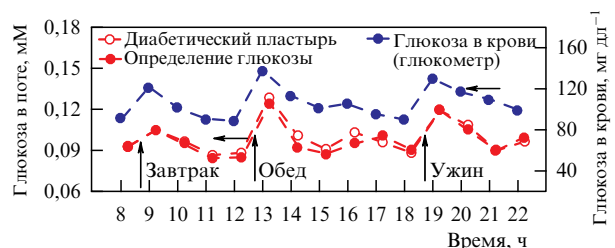


Рис. 26. Суточный мониторинг концентрации глюкозы, определённой из анализа пота и крови человека [150].

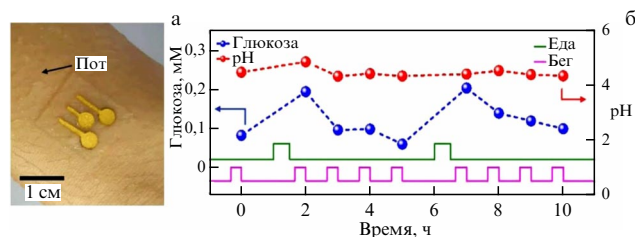


Рис. 27. (а) Изображение электрохимического датчика, прикреплённого к коже. (б) Изменение концентрации глюкозы и pH, измеренных датчиком, прикреплённым к коже, наряду с различной активностью: приём пищи (зелёная линия), бег (фиолетовая линия) — в течение 10 ч. Все данные были откалиброваны с температурно-зависимой чувствительностью при 30°C [151].

бильность до 30 % при растяжении, а также временную стабильность в течение 10 дней (рис. 27).

В работе [152] представлен длительный непрерывный неферментативный мониторинг глюкозы в естественных условиях с высокой чувствительностью и воспроизводимостью. В основе процесса лежит электрокаталитическая реакция расщепления воды в присутствии наночастиц Pd капсулированными каркасом из цеолитового имидазолата на основе кобальта $\text{Co}(\text{Pd}@\text{ZIF-67})$. Углеродная паста с $\text{Pd}@\text{ZIF-67}$ готовится и наносится трафаретной печатью на гибкую ПЭТ-подложку в качестве рабочего электрода. К электроду прикладывают многоступенчатый потенциал, включая высокий отрицательный потенциал для предварительной обработки, которая создаёт локальное щелочное состояние в результате реакции расщепления воды. Стадия с высоким отрицательным потенциалом вызывает образование гидроксид-иона из воды на поверхности рабочего электрода посредством

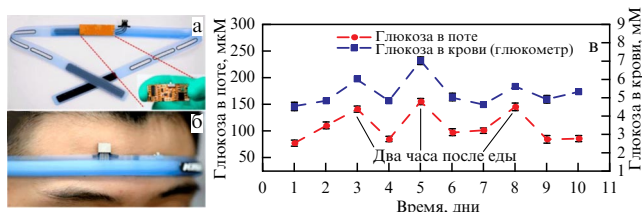
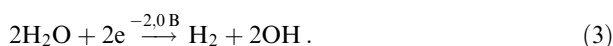


Рис. 28. (а) Фотография неферментативной сенсорной системы глюкозы на основе Pd@ZIF-67, интегрированной в повязку. (б) Фотография сенсорной системы на повязке. (в) Мониторинг концентрации глюкозы в поте и крови человека в течение 10 дней. Столбики погрешностей представляют собой стандартные отклонения для трёх повторных измерений [152].

следующей реакции:



Следует обратить внимание, что наночастицы Pd, инкапсулированные в металлоорганический каркас $[\text{Co}(\text{mim})_2(\text{OH})]_n$, служат для предотвращения образования пузырьков водорода, чтобы обеспечить точность последующего количественного определения глюкозы благодаря реакциям, аналогичным реакциям (2), по превращению $[\text{Co}(\text{III})(\text{mim})_2(\text{OH})]_n$ в $[\text{Co}(\text{IV})(\text{mim})_2(\text{OH})]_n$ с последующим окислением глюкозы. Наконец, подается положительный потенциал для очистки и регенерации электрода для следующего теста. Полностью интегрированная налобная лента с датчиком разработана для анализа уровня глюкозы в поте во время физических упражнений в режиме реального времени. Также оценивается долговременная стабильность и надёжность датчика.

Система датчиков, включающая электрохимический датчик и гибкую печатную плату (FPCB) с Bluetooth-подключением к приложению для смартфона на базе Android, была изготовлена и интегрирована в налобную ленту для носимых датчиков (рис. 28). Перед испытанием на теле датчик был откалиброван с использованием жидкостной хроматографии. Добровольцев, тестирующих сенсоры в лаборатории, попросили надеть налобную повязку и ездить в повязке на велосипеде, и после времени тестирования (рис. 28) результат отображался на экране смартфона. Данные мониторинга уровня глюкозы в поте и крови в течение 10 дней представлены на рис. 28в (глюкозу в крови измеряли с помощью глюкометра). Тесты на 3-й, 5-й и 8-й день намеренно проводились через 2 ч после еды. Концентрация глюкозы в поте (левая ось), полученная с помощью разработанного датчика, хорошо коррелировала с концентрацией глюкозы в крови (правая ось y). Для случая активных физических нагрузок коэффициент, представляющий собой отношение концентрации глюкозы в поте к концентрации глюкозы в крови, составляет около 0,2. Кроме того, глюкозу в образце пота также анализировали с помощью хроматографии. Средняя относительная ошибка составила 19,7%.

Интересный вариант сенсора был предложен в работе [153], где использовались наночастицы диаметром ~ 50 нм с ядром из берлинской лазури (35–37 нм) и оболочкой из наночастиц гексацианоферрата никеля, работающий на основе непрерывного анализа пота. Оболочка предназначена для стабилизации частиц и увеличения срока службы наночастиц берлинской лазури как ката-

лизатора реакции с перекисью водорода. Показано, что чувствительность сенсора уменьшается с ростом размера наночастиц. Данный сенсор является проточным мультибиосенсором (аналогично тому как в [77]) для одновременного определения глюкозы и лактата, что позволяет осуществлять неинвазивный непрерывный мониторинг гипоксии и гликемии.

9. Выводы и перспективы развития

В обзоре обсуждались основные подходы и наиболее интересные примеры из широкого спектра предлагаемых носимых сенсоров, реализованных в последнее десятилетие. Нужно отметить, что разрабатывается большое количество самых разнообразных сенсоров, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Дальнейшее появление новых и развитие уже существующих неинвазивных сенсоров будет зависеть от успеха в разработке простых, недорогих и эффективных датчиков и их интеграции с электронными передающими и принимающими устройствами, позволяющими развивать индивидуальные медицинские тестирующие устройства.

Наиболее проработан вариант сенсоров с использованием фермента глюкозооксидазы или её аналогов. Однако такие структуры более сложные (состоят из нескольких слоёв, включая пористый защитный слой), требуют стимуляции потоотделения, более дорогие и, как правило, одноразовые. Ферменты могут быть заменены наночастицами металлов, но их использование пока недостаточно проработано. Сенсоры с использованием наноструктурированных углеродных материалов (графена, углеродных квантовых точек, углеродных трубок, нанолуковий) часто дают хороший отклик, в то же время они гораздо слабее изучены. Также как и в случае ферментированных электродов, предполагается, что происходит окисление глюкозы, хотя этот вопрос требует дальнейших исследований.

Если во всём мире существует огромное количество групп, участвующих в разработке неинвазивных сенсоров глюкозы, то в России количество таких групп невелико. Наиболее длительное время данной тематикой занимается группа из Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова под руководством А.А. Карякина (см. работы [77, 153]) и недавно этой тематикой занялась группа из Института физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН (Новосибирск) под руководством И.В. Антоновой (см. работы [115, 116]).

В целом, перспектива создания неинвазивных сенсоров глюкозы крайне востребована в современном обществе. И особенно важно, чтобы такие системы были надёжными, простыми и дешёвыми, т.е. доступными для ежедневного мониторинга глюкозы в домашних условиях. В настоящее время уже существуют, и ожидается появление в продаже других вариантов неинвазивных сенсоров в виде "часов" (см. рис. 18 и, например, [97]). Стоит отметить, что умные часы-глюкометры, доступные в настоящее время, не являются медицинским прибором, уровень сахара в крови измеряется оценочно, особенно высокий уровень больше 9, как указано в инструкции к модели часов GLE-04. Далее возникает вопрос стоимости датчиков. Разработка дешёвых сенсоров по-прежнему остаётся крайне актуальной. Более того, следует разделять "бытовой" вариант датчика глюкозы,

для которого наиболее важными параметрами является доступность (низкая стоимость) и простота, и датчик для медицинских учреждений, когда на первое место выходит точность и надёжность.

Список литературы

- International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th ed., Brussels, Belgium. 2021, дата обращения 28.03.2023, <https://www.diabetesatlas.org>
- Hatada M et al. *Sens. Actuators B* **351** 130914 (2022)
- Liu J, Bao S, Wang X *Micromachines* **13** 184 (2022)
- Pullano S A et al. *Theranostics* **12** 493 (2022)
- Chen Z et al. *Green Chem.* **26** 3801 (2024)
- Clark L C (Jr.), Lyons C *Ann. New York Acad. Sci.* **102** 29 (1962)
- Updike S J, Hicks G P *Nature* **214** 986 (1967)
- Guilbault G G, Lubrano G J *Anal. Chim. Acta* **64** 439 (1973)
- Тарасов Ю В и др. *Проблемы эндокринологии* **61** (4) 54 (2015) <https://doi.org/10.14341/probl201561454-72>
- Wang J *Electroanalysis* **13** 983 (2001)
- Rahman M M et al. *Sensors* **10** 4855 (2010)
- Sabu C et al. *Biosens. Bioelectron.* **141** 11201 (2019)
- Niu X H et al. *Anal. Methods* **8** 1755 (2016)
- Pu Z et al. *Biomicrofluidics* **10** 011910 (2016)
- Peña-Bahamonde J et al. *J. Nanobiotechnol.* **16** 75 (2018)
- Ferreira R G, Silva A P, Nunes-Pereira J *ACS Sens.* **9** 1104 (2024)
- Peng B et al. *Small* **16** 2002681 (2020)
- Jang M et al. *Sensors* **22** 6985 (2022)
- Khoshmanesh F et al. *Biosens. Bioelectron.* **176** 112946 (2021)
- Wei S et al. *J. Mater. Sci. Technol.* **37** 71 (2020)
- Liu Y et al. *RSC Adv.* **6** 18654 (2016)
- Gao W, Brooks G A, Klonoff D C J. *Appl. Physiol.* **124** 548 (2018)
- Dang W et al. *Biosens. Bioelectron.* **107** 192 (2018)
- Alizadeh N, Salimi A, Hallaj R *Microchim. Acta* **187** 14 (2020)
- Qu Z et al. *Chem. Commun.* **49** 9830 (2013)
- Tuchin V V (Ed.) *Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues* (Boca Raton, FL: CRC Press, 2009)
- Dunaev A, Tuchin V (Eds) *Biomedical Photonics for Diabetes Research* (Boca Raton, FL: CRC Press, 2022)
- Yu Z et al. *Prog. Biomed. Eng.* **3** 022004 (2021)
- Larin K V et al. *Phys. Med. Biol.* **48** 1371 (2003)
- Chen T-L et al. *J. Biomed. Opt.* **23** 047001 (2018) <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.4.047001>
- Phan Q-H, Lo Y-L *Opt. Lasers Eng.* **92** 120 (2017)
- Othman H O, Hassan R O, Faizullah A T *Microchem. J.* **163** 105919 (2021)
- Wu W et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** 6554 (2010)
- Sun X *Anal. Chim. Acta* **1206** 339226 (2022)
- Haynes C L et al. *J. Raman Spectrosc.* **36** 471 (2005)
- Lyandres O et al. *Diabetes Technol. Therapeut.* **10** 257 (2008)
- Liu Y et al. *Biosens. Bioelectron.* **94** 131 (2017)
- Dina N E et al. *Anal. Chem.* **90** 2484 (2018)
- Bantz K C et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** 11551 (2011)
- Chen H et al. *ACS Sens.* **6** 2378 (2021)
- Jin C M, Joo J B, Choi I *Anal. Chem.* **90** 5023 (2018)
- Perez-Mayen L et al. *Nanoscale* **8** 11862 (2016)
- Yang D et al. *Anal. Chem.* **90** 14269 (2018)
- Hu S et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12** 55324 (2020)
- Lyandres O et al. *Analyst* **135** 2111 (2010)
- Lussier F et al. *ACS Nano* **13** 1403 (2019)
- He X et al. *Anal. Chem.* **91** 4296 (2019)
- Koh A et al. *Sci. Transl. Med.* **8** 366ra165 (2016) <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2593>
- Xiao J et al. *Anal. Chem.* **91** 14803 (2019)
- Ray T R et al. *Sci. Transl. Med.* **13** (587) eabd8109 (2016) <https://doi.org/10.1126%2Fscitranslmed.abd8109>
- Klasner S A et al. *Anal. Bioanal. Chem.* **397** 1821 (2010)
- Bandodkar A J et al. *Sci. Adv.* **5** eaav3294 (2019)
- Han H et al. *ACS Nano* **12** 932 (2018)
- Hou J et al. *Small* **11** 2738 (2015)
- Cui Y et al. *ACS Sens.* **5** 2096 (2020)
- Nyein H Y Y et al. *Sci. Adv.* **5** eaaw9906 (2019)
- Saha S et al. *Sci. Rep.* **7** 6855 (2017)
- Hanna J et al. *Sci. Adv.* **6** eaba5320 (2020)
- Choi H et al., in *Proc. of the 2017 IEEE MTT-S Intern. Microwave Symp., IMS 2017, Honolulu, Hawaii, USA, 4-9 June 2017* (Piscataway, NJ: IEEE, 2017) p. 876
- Yilmaz T, Foster R, Hao Y *Diagnostics* **9** 6 (2019)
- Cherevko A G et al. *Materials* **15** 7267 (2022)
- Zhang J et al. *ACS Omega* **5** 12937 (2020)
- Omer A E et al. *Sci. Rep.* **10** 15200 (2020)
- Bariya M, Nyein H Y Y, Javey A *Nat. Electron.* **1** 160 (2018)
- Mani V et al. *TrAC Trends. Anal. Chem.* **135** 116164 (2021)
- Ren X et al. *ACS Sens.* **8** 2691 (2023)
- Sieg A, Guy R H, Delgado-Charro M B *J. Pharma. Sci.* **92** 2295 (2003)
- Holze R "Book Review: Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications (2nd Edition). By Allen J. Bard and Larry R. Faulkner" *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** 655 (2002)
- Zhang S et al. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **9** 774210 (2021)
- Zheng L, Liu Y, Zhang C *Sens. Actuators B* **343** 130131 (2021)
- Veeralingam S, Khandelwal S, Badhulika S *IEEE Sensors J.* **20** 8437 (2020)
- Bauer M et al. *Anal. Bioanal. Chem.* **413** 763 (2021)
- Xiao J et al. *Anal. Chem.* **91** 14803 (2019)
- Jin X et al. *Biosens. Bioelectron.* **196** 113760 (2022)
- Heikenfeld J *Electroanalysis* **28** 1242 (2016)
- Sonner Z et al. *Biomicrofluidics* **9** 031301 (2015)
- Karpova E V et al. *Anal. Chem.* **91** 3778 (2019)
- Sabury S, Kazemi S H, Sharif F *Mater. Sci. Eng. C* **49** 297 (2015)
- Mazaheri M, Simchi A, Aashuri H *Microchim. Acta* **185** 178 (2018)
- Gutés A, Carraro C, Maboudian R *Biosens. Bioelectron.* **33** 56 (2012)
- Wu B et al. *Nanomaterials* **8** 993 (2018)
- Maity D, Minitha C R, Rajendra Kumar R T *Mater. Sci. Eng. C* **105** 110075 (2019)
- Akhtar M A et al. *ACS Appl. Nano Mater.* **2** 1589 (2019)
- Yuan Y et al. *J. Electroanal. Chem.* **855** 113495 (2019)
- Peña-Bahamonde J et al. *J. Nanobiotechnol.* **16** 75 (2018)
- Zhang Z et al. *Lab Chip* **19** 3448 (2019)
- Zhang X et al. *Anal. Chem.* **90** 11780 (2018)
- Sempionatto J R, Moon J-M, Wang J *ACS Sens.* **6** 1875 (2021)
- Jang H et al. *Nat. Commun.* **13** 6604 (2022)
- Ameri S K et al. *ACS Nano* **11** 7634 (2017)
- Bandodkar A J et al. *Biosens. Bioelectron.* **54** 603 (2014)
- Jia W et al. *Anal. Chem.* **85** 6553 (2013)
- Gao W et al. *Nature* **529** 509 (2016)
- He X et al. *npj Flexible Electron.* **6** 60 (2022)
- Lee H et al. *Sci. Adv.* **3** e1601314 (2017)
- Pu Z et al. *Sci. Adv.* **7** eabd0199 (2021)
- Chang T et al. *Microsyst. Nanoeng.* **8** 25 (2022)
- Gordonov T et al. *Nat. Nanotechnol.* **9** 605 (2014)
- Zhang M G, Gorski W J. *Am. Chem. Soc.* **127** 2058 (2005)
- Cuña M et al. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **6** 2887 (2006)
- Wang L et al. *J. Mater. Chem. B* **5** 4019 (2017)
- Tehrani F, Bavarian B *Sci. Rep.* **6** 27975 (2016)
- Wang Y et al. *ACS Nano* **4** 1790 (2010)
- Wang Z et al. *J. Phys. Chem. C* **113** 14071 (2009)
- Cao S et al. *Chem. Soc. Rev.* **45** 4747 (2016)
- Haghighi N, Hallaj R, Salimi A *Mater. Sci. Eng. C* **73** 417 (2017)
- Panigrahi P et al. *Appl. Surf. Sci.* **573** 151579 (2022)
- Wu H et al. *Talanta* **80** 403 (2009)
- Taguchi M et al. *J. Diabetes Sci. Technol.* **8** 403 (2014)
- Hussain T et al. *Carbon* **163** 213 (2020)
- Emaminejad S et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **114** 4625 (2017)
- Kinnamon D et al. *Sci. Rep.* **7** 13312 (2017)
- Imani S et al. *Nat. Commun.* **7** 11650 (2016)
- Sempionatto J R et al. *Lab Chip* **17** 1834 (2017)
- Shavelkina M B et al. *High Energy Chem.* **57** (Suppl. 1) S200 (2023)
- Antonova I V et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **26** 7844 (2024)
- Batvani N et al. *Sensing Bio-Sensing Res.* **38** 100532 (2022)
- Farandos N M et al. *Adv. Healthcare Mater.* **4** 792 (2015)
- Elshef M et al. *Front. Med.* **9** 858784 (2022)
- Lee H et al. *Adv. Healthcare Mater.* **7** 1701150 (2018)
- Chatterjee P R et al. *J. Indian Med. Assoc.* **101** 481 (2003)
- Elshef M et al. *ACS Nano* **12** 5452 (2018)

123. Lin Y-R et al. *Sensors* **18** 3208 (2018)
124. Park J et al. *Sci. Adv.* **4** eaap9841 (2018)
125. Ruan J-L et al. *Polymers* **9** 125 (2017)
126. Guo S et al. *Matter* **4** 969 (2021)
127. Keum D H et al. *Sci. Adv.* **6** eaba3252 (2020)
128. Kim J et al. *Nat. Commun.* **8** 14997 (2017)
129. Mannoor M S et al. *Nat. Commun.* **3** 763 (2012)
130. Na K et al. *IEEE Sens. J.* **16** 5003 (2016)
131. Park J et al. *Nanoscale* **8** 10591 (2016)
132. Figiela M et al. *Electroanalysis* **34** 1725 (2022)
133. Sharma A et al. *ACS Omega* **7** 37748 (2022)
134. Phetsang S et al. *Sci. Rep.* **11** 9302 (2021)
135. Chen H-C, Su W-R, Yeh Y-C *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12** 32905 (2020)
136. Wang Z et al. *Nanoscale* **10** 6629 (2018)
137. Lipani L et al. *Nat. Nanotechnol.* **13** 504 (2018)
138. Felix S et al. *Appl. Phys. A* **123** 620 (2017)
139. Elahi M Y, Khodadadi A A, Mortazavi Y J. *Electrochem. Soc.* **161** B81 (2014)
140. Liu M, Liu R, Chen W *Biosens. Bioelectron.* **45** 206 (2013)
141. Luo J et al. *Microchim. Acta* **177** 485 (2012)
142. Luo L, Zhu L, Wang Z *Bioelectrochemistry* **88** 156 (2012)
143. Palanisamy S, Vilian A T E, Chen S-M *Int. J. Electrochem. Sci.* **7** 2153 (2012)
144. Xuan X, Yoon H S, Park J Y *Biosens. Bioelectron.* **109** 75 (2018)
145. Zhang Q et al. *Appl. Surf. Sci.* **515** 146062 (2020)
146. Figiela M et al. *Sens. Actuators B* **272** 296 (2018)
147. Mathew M, Sandhyarani N *Electrochim. Acta* **108** 274 (2013)
148. Phetsang S et al. *Sci. Rep.* **11** 9302 (2021)
149. Cai S et al. *Nano Energy* **93** 106904 (2022)
150. Lee H et al. *Nat. Nanotechnol.* **11** 566 (2016)
151. Oh S Y et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **10** 13729 (2018)
152. Zhu X et al. *Anal. Chem.* **91** 10764 (2019)
153. Daboss E V, Shcherbacheva E V, Karyakin A A *Sens. Actuators B* **380** 133337 (2023)

Wearable noninvasive glucose sensors based on graphene and other carbon materials

I.V. Antonova^{(1,2,*), A.I. Ivanov^(1,**)}

⁽¹⁾ *Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, prosp. Lavrent'eva 13, 630090 Novosibirsk, Russian Federation*

⁽²⁾ *Novosibirsk State Technical University, prosp. Karla Marksa 20, 630087 Novosibirsk, Russian Federation*

E-mail: ^(*) antonova@isp.nsc.ru, ^(**) ivanov@isp.nsc.ru

Diabetes is one of the most prevalent and chronic diseases worldwide and one of the fastest growing global health emergencies of the 21st century. Since diabetes is a multisystem disease that requires complex treatment, regular analysis of the health condition of patients with diabetes is necessary. With the development of wearable medical systems for monitoring human health, there is a huge potential for testing and, as a result, improving diabetes treatment. The purpose of the present review is to evaluate current developments in wearable biosensors for type 2 diabetes for personalized medicine. In particular, we will consider possibilities of sweat testing for noninvasive analysis of glucose levels in sweat and, consequently, in blood. Wearable biosensors, as a convenient means of measurement, have become a rapidly growing area of interest due to their ability to integrate traditional medical diagnostic tools with miniature laboratory-on-body analytical devices. Diabetes is best treated through tight glycemic control by monitoring glucose levels. The availability of regular testing for an individual's condition is of great importance. Recently, various methods for sensory analysis of diabetes biomarkers have been developed based on new principles, in particular, using various carbon materials (carbon dots, graphene, and carbon tubes). These methods are discussed in this review.

Keywords: wearable biosensors, glucose, principles of analysis, achievements, technologies for the development of sensors, current response, sensitivity

PACS numbers: 07.07.Df, 87.19.xv, 87.85.fk

Bibliography — 153 references

Received 28 March 2023, revised 7 August 2023

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **194** (5) 520 – 545 (2024)

Physics – Uspekhi **67** (5) (2024)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2023.08.039541>

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2023.08.039541>