

Углеродные наноматериалы для создания биологических сенсоров социально значимых заболеваний

Аннотация

Рассмотрены основные направления создания биологических сенсоров для экспресс-анализов социально значимых заболеваний крови на основе углеродных наноматериалов. Показано, что углеродные нанотрубки, графен и производные от него материалы являются перспективными для применения в биосенсорах и используются для создания различных типов таких сенсоров.

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется инновационным направлениям создания медицинских средств ранней экспресс-диагностики различных заболеваний с учетом последних достижений в области материаловедения и, в частности, в наноструктурированных материалах, а также достижений в создании элементов микро- и нанoeлектроники, что дает возможность развития такого направления, как создание биологических сенсорных устройств, обладающих высокой селективностью к определяемым маркерам заболеваний и высокой чувствительностью.

Одним из основных требований к биологическим сенсорам является высокая специфичность биораспознающего элемента, а также его способность осуществлять узнавание с минимальными дополнительными затратами энергии (повышение температуры, наложение потенциала и т. д.) или без них. Специфичность требуется для качественного и количественного определения анализируемого вещества либо группы веществ в смеси огромного числа подобных соединений [1].

Для выполнения требований по специфичности могут быть использованы различные подходы. Наиболее распространенным подходом является модификация поверхности сенсора чувствительными к болезнетворным агентам или их маркерам материалами. В частности, были показаны сенсоры, модифицированные антителами [2], [3], аптамерами [4], энзимами [5], ДНК [6] и пр. Одним из наиболее интересных и перспективных классов материалов являются аптамеры [7], [8]. Преимуществами аптамеров по сравнению с антителами (один из наиболее широко применяемых и высокоселективных биочувствительных материалов) являются: более высокая стабильность, относительная дешевизна синтеза, высокая селективность (отсутствие неспецифических взаимодействий) относительно болезнетворных агентов и их маркеров кроме таргетного, что в перспективе позволит достигнуть почти 100%-ной селективности. Аптамеры [9] получают направленным отбором *in vitro* из комбинаторных библиотек олигонуклеотидов методами отбора SELEX [10].

В биосенсорах используются различные механизмы преобразования на основе генерирования сигналов (электрохимического, оптического и др.) или изменения свойств (например, изменения массы) после формирования комплекса с определяемым элементом. Существует огромное количество принципов классификации биосенсоров, которая зависит от ряда факторов.

Наиболее часто применяют следующую классификацию:

- по биохимическому компоненту: сенсоры на основе клеточных тканей и микроорганизмов, ДНК-сенсоры, иммуносенсоры, ферментные сенсоры, сенсоры на базе надмолекулярных клеточных структур;
- по способу измерения сигнала: физические, оптические, электрохимические, гибридные;
- по сигналу: стационарные (равновесные), динамические (кинетические);
- по области применения: пищевая промышленность, биотехнология, медицина, экология.

При разработке биосенсора необходимо учитывать, что данное изделие является сложной конструктивной системой,

состоящей из материала подложки (корпуса), проводящего элемента (в данном случае – углеродного наноматериала), биораспознающего элемента и системы регистрации и отображения аналитического сигнала. Лишь при сбалансированности всех вышеперечисленных систем возможно получение изделия, обеспечивающего решение экспресс-диагностики социально значимых заболеваний крови.

Биосенсоры на основе углеродных нанотрубок

Использование углеродных нанотрубок (УНТ) в высокочувствительных биологических сенсорах на основе ДНК и РНК-аптамеров является перспективным подходом к разработке новых методов детектирования широкого спектра веществ (органических низкомолекулярных соединений, в том числе и лекарственных; комплексов металлов; токсинов; пестицидов; белков и их комплексов) для применения в медицине, экологии и пищевой промышленности. Данный тип наноматериалов представляет собой цилиндрические структуры из скрученных графитовых листов с ковалентно связанными в гексагональные структуры атомами углерода. Габариты материала достаточно вариабельны: диаметр УНТ может достигать нескольких десятков нанометров, а длина – нескольких сантиметров [11].

Благодаря своей структуре, УНТ представляют собой один из прочнейших материалов с особыми структурными, электрическими и механическими свойствами. Тем не менее их широкое применение сдерживается вариабельностью свойств УНТ в разных партиях при получении, а также ограниченной растворимостью в большинстве растворителей. Первая проблема может быть разрешена при совершенствовании технологии производства УНТ, тогда как проблема с ограниченной растворимостью материала разрешается на текущий момент за счет химической функционализации поверхности.

Предложен вариант модификации УНТ для применения в аптасенсорах методом активации поверхности нанотрубок солями диазония. Указанный подход используется для получения электрохимического детектора к опухолевому биомаркеру, белку муцину-1 (MUC1) [12].

В 2009 году был предложен и испытан сенсор на основе УНТ, связанных с молекулами ДНК [13]. При действии на систему алкилирующего агента мелфалана наблюдали смещение пиков люминесценции в красную область. Адсорбция углеродной нанотрубкой молекул перекиси водорода ведет к снижению интенсивности люминесценции. Взаимодействие молекул ДНК с кислородом и гидроксильными радикалами также влияет на ее химическую структуру и ведет к изменению спектров фотолюминесценции. Кроме того, для случая взаимодействия УНТ с H_2O_2 ученые сообщают о возможности обнаружения отдельных молекул перекиси водорода. Ступенчатое изменение интенсивности фотолюминесценции УНТ, наблюдаемое в ходе работы, связано с адсорбцией/десорбцией отдельных молекул H_2O_2 . Было показано, что эффективность сенсоров не снижается при их внедрении в живые клетки мышечной ткани.

В качестве модификаторов поверхности графитовых электродов авторами работы [14] предложено использовать углеродные нанотрубки и наночастицы серебра, полученные разными способами непосредственно в растворе. Модификаторы применяли для конструирования моноаминоксидазных био-

сенсоров. Среди рассмотренных в данной работе биосенсоров наилучшие аналитические возможности показаны для биосенсора, в конструкцию которого входят углеродные нанотрубки в хитозане и наночастицы серебра в хитозане. Разработанные биосенсоры предложено использовать для контроля содержания антидепрессантов как лекарственных веществ в лекарственных формах.

Группа испанских исследователей из Университета Ровира и Виргили (г. Таррагона) разработала новый биосенсор, с помощью которого можно практически мгновенно обнаружить сверхмалые количества патогенных бактерий *Salmonella typhi* – род неспороносных бактерий длиной 1...7 мкм и шириной около 0,3...0,7 мкм, вызывающих брюшной тиф [15]. В биосенсоре используются одностенные углеродные нанотрубки (ОСНТ) и фрагменты синтезированных рибонуклеиновых кислот (РНК). Для этого был синтезирован гибридный материал аптамер-ОСНТ, который действует одновременно и как чувствительный слой биосенсора, и как физический преобразователь сигнала.

Конструкция сенсора состоит из толстого (30 нм) слоя предварительно карбоксилированных ОСНТ, нанесенных на поверхность электродного стержня из стеклоуглерода. На этом слое иммобилизован РНК-аптамер для бактерий *Salmonella typhi* (недавно был синтезирован). При измерениях использовался фосфатный буфер (рН = 7,4). В отсутствие ST-бактерий аптамеры остаются на стенках нанотрубок. Присутствие бактери-мишени ST вызывает конформационное изменение в аптамере, приводящее к изменению заряда в слое и последующему изменению измеряемого потенциала в течение нескольких секунд. Параллельные эксперименты с грамм-отрицательными кишечными палочками и грамм-положительными лактобактериями подтвердили высокую селективность биосенсора, так как отклик на эти микроорганизмы отсутствовал. Аптасенсор может обнаруживать живые организмы в чрезвычайно низких концентрациях – одну ST-клетку в 5 мл буферного раствора. Воспроизводимость результатов анализов и специфичность очень высокие. С помощью такого биосенсора можно проводить простые тесты на наличие или отсутствие конкретного типа бактерии в реальных условиях.

Однако применение УНТ для создания биосенсоров требует от них определенных характеристик и чистоты, что сопряжено с дальнейшей обработкой получаемых материалов, например очисткой или диспергированием. В целом для полноценного учета свойств УНТ в дальнейшем требуется их полное описание, в том числе идентификация дефектов, образующихся в процессе роста и последующей обработки, а также взаимодействия с внешней средой и подложкой.

Дефекты, встречающиеся в УНТ, имеют сходство с дефектами твердого тела, но из-за развитых внутренней и внешней поверхностей нанотрубки дефекты в УНТ проявляют свойства, отличные от свойств дефектов в кристаллических решетках твердых тел [16].

Биосенсоры на основе графена и его производных

Одна из главных причин огромного прогресса в исследованиях графеновых наноматериалов заключается в простоте и дешевизне получения его производных в лабораторных условиях. Многие экспериментально полученные характеристики графена превысили все аналогичные показатели, свойственные каким-либо другим материалам, причем некоторые из них превысили даже теоретические расчеты:

- подвижность электронов при комнатной температуре составляет $2,5 \cdot 10^5 \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17] (при этом теоретически рассчитанная величина – $2 \cdot 10^5 \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$);
- модуль Юнга – 1 ТПа;
- внутреннее сопротивление деформации – 130 ГПа [18], [19];
- теплопроводность – выше $3000 \text{ Вт} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ [20];
- полная непроницаемость для любых газов;
- способность поддерживать чрезвычайно высокую плотность электрического тока.

Существуют различные методы получения графена [21], от которых зависят его характеристики, причем эти характерис-

тики существенно отличаются от характеристик наночастиц и дробленого графита [22].

Графен и его производные, а также нанокompозитные материалы на основе графена все чаще используются в качестве платформы для создания биосенсоров с чувствительной областью на основе ДНК. Двумя основными способами работы биосенсоров на основе ДНК и графена являются гибридизация ДНК [23], [24] и гашение флуоресценции за счет свойств оксида графена. Другим принципом работы сенсоров на основе ДНК и графена и его производных, который используется во многих работах, является электрохимический. Электрохимические сенсоры на основе графена и ДНК обеспечивают высокую чувствительность, высокую селективность и высокую скорость работы, за счет чего являются экономически эффективными для детектирования биомолекул, что представляется значимым в клинической диагностике. Основные исследования в области данных сенсоров были сосредоточены на распознавании последовательности ДНК и мутаций одноцепочной ДНК (ssDNA) с применением различных экспериментальных техник [25], [26].

Также в биосенсорах используется двухцепочечная ДНК (ds-ДНК), что важно для прямой визуализации геномной информации в живых клетках и развития клеточных технологий [27]. Можно выделить два основных типа электрохимических ДНК-биосенсоров, которые могут работать без дополнительных меток (флуоресцентных, радиационных и т. п., так как принцип их работы основан на собственных электрохимических свойствах мишени нуклеиновой кислоты) и с метками (в таких устройствах метки, например флуоресцентные или окислительно-восстановительные, связываются с ds-ДНК) [28]. Исследования, проведенные различными научными группами, показали, что ДНК-биосенсоры на основе графена демонстрируют высокие показатели чувствительности и селективности с пределами обнаружения 1 пМ, 8 нМ, 10 мМ соответственно [29]–[31]; описана конструкция сенсора, основанного на графеновых полевых транзисторах. В данной работе монослой графена большой площади был синтезирован методом химического осаждения из газовой фазы (CVD). Сенсор предназначен для безметочного детектирования гибридизации ДНК за счет изменения электрических свойств графена. Конструкция затвора, концентрация буферного раствора для исследования и свойства поверхности графена позволили обеспечить чувствительность к ДНК на уровне 10^{-12} моль/л, что выше, чем для биосенсоров, основанных на двуслойном графене. Это обусловлено тем, что гексагональная решетка углерода толщиной в один атом известна рекордно высокой подвижностью электронов. А совмещенные две такие плоскости при определенных условиях превращаются в изолятор. Это явление обнаружила группа физиков из трех научных учреждений США. Оказалось, что в сдвоенном графене (bilayer graphene, BLG) существует запрещенная зона, которой вовсе нет в графене однослойном [32].

В работе [33] рассматривается электрохимический ДНК-биосенсор, в котором ДНК была иммобилизована через π - π -стэкинг на поверхности стеклоуглеродного электрода, модифицированного графеном. После иммобилизации ДНК на поверхность стеклоуглеродного электрода когибридизируются золотые наночастицы (AuNPs), модифицированные с помощью одиночных нуклеотидных зондов, для обнаружения целевых последовательностей ДНК. Затем целевые ДНК-последовательности и золотые наночастицы с золотыми олигонуклеотидными метками могут гибридизоваться в форме сэндвич-структуры с последующим каталитическим осаждением на них частиц серебра. Осажденное серебро обнаруживается методом дифференциальной импульсной вольтамперометрии. Диапазон детектирования данного сенсора составляет от 200 пМ до 500 нМ с минимальным пределом детектирования 72 пМ. Более того, данный ДНК-биосенсор может обнаруживать несовпадения вплоть до одной пары нуклеотидов.

Группа из лаборатории нанооптики и плазмоники, входящей в состав центра наноразмерной оптоэлектроники МФТИ, разрабатывает биосенсоры, основанные на использовании

поверхностных плазмонов – электромагнитных волн, возникающих на границе проводника и диэлектрика в результате резонансного взаимодействия между фотонами и электронами. Параметры этого резонанса зависят от свойств поверхности настолько сильно, что даже ничтожные количества «постороннего» вещества заметно на них влияют. Биосенсоры в состоянии обнаружить присутствие триллионных долей грамма детектируемого вещества на площадке в 1 мм². В 2016 году на основе оксида графена был создан сверхчувствительный биосенсор, который открывает новые возможности в медицине и фармацевтике – создание новых лекарств и вакцин от опасных инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ, гепатиты, герпес, а также рака и многих других болезней [34].

К настоящему времени разработаны и проходят клиническую апробацию следующие биосенсоры:

- электрохимические биосенсоры глюкозы на основе графена [35];
- электрохимические биосенсоры гемоглобина на основе графена [36];
- электрохимические биосенсоры на холестерин на основе графена [37];
- электрохимические иммуносенсоры на основе графена [38].

Технологию проведения измерений с помощью сенсоров на основе оксида графена можно представить схемой, приведенной на рис. 1.

Таким образом, биосенсоры, изготовленные с применением нанокремниевых материалов, характеризуются рядом основных преимуществ и недостатков.

К основным преимуществам можно отнести:

- 1) возможность анализа на наличие определенного биологического маркера социально значимого заболевания крови без проведения предварительной очистки;
- 2) высокие чувствительность и специфичность, что позволяет обнаружить диагностируемое вещество на уровне одной или нескольких молекул;
- 3) безопасность в применении;
- 4) возможность получения результата анализа в реальном масштабе времени (от нескольких секунд до нескольких минут);
- 5) миниатюрность устройств;
- 6) высокие метрологические характеристики;
- 7) возможность массового производства;
- 8) большие перспективы создания как одноразовых, так и многоразовых конструкций на однотипные или отличные друг от друга маркеры социально значимых заболеваний;
- 9) возможность адаптации технологий экспресс-диагностики и количественного определения биологически активных веществ в различных матрицах.

К основным недостаткам биологических сенсоров можно отнести:

- 1) невозможность стерилизации;
- 2) невысокую механическую прочность;
- 3) высокие требования к чистоте применяемых исходных материалов и технологическому процессу получения УНМ.

Следует отметить, что проблема безопасности и токсичности наноматериалов на сегодня исследована лишь частично; например, в работе [39] рассмотрены проблемы безопасности наноматериалов с точки зрения их воздействия на окружающую среду и здоровье человека. Существует три основных пути поступления наноматериалов в организм человека: ингаляционный, через кожу и пероральный. К настоящему времени уже точно установлен интраназальный путь через ольфакторный тракт напрямую в центральную нервную систему. Показано также, что многие виды наноматериалов, поступающие с воздухом, в дальнейшем разными путями могут попадать в различные органы и ткани, включая мозг. Исходя из этого делается вывод, что для дальнейшего безопасного развития нанотехнологий и устройств на основе наноматериалов следует углублять представления о структуре и свойствах нанобъектов и наноматериалов, выявлять фундаментальные принципы и закономерности их поведения и воздействия на окружающую среду и живые организмы.

Однако следует отметить, что в случае биологических сенсоров на основе графена или оксида графена за счет большой площади графеновых «чешуек» вероятность попадания графена в организм, тем более через мембрану клеток или гематоэнцефалический барьер, ничтожно мала.

Заключение

В статье рассмотрены основные направления создания биологических сенсоров для экспресс-анализов социально значимых заболеваний крови на основе углеродных наноматериалов. Показано, что существующие на данный момент конструкции сенсоров позволяют обнаруживать широкий спектр патогенных микроорганизмов. Также можно отметить, что во многих рассмотренных сенсорах в качестве распознающего элемента используются ДНК или РНК. Соответственно можно отметить, что перспективным направлением разработок являются сенсоры на основе углеродных наноматериалов с чувствительной областью на основе ДНК/РНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы», соглашение о предоставлении субсидии 14.574.21.0182 от 26.09.2017 г., уникальный идентификатор соглашения RFMEFI57417X0182.

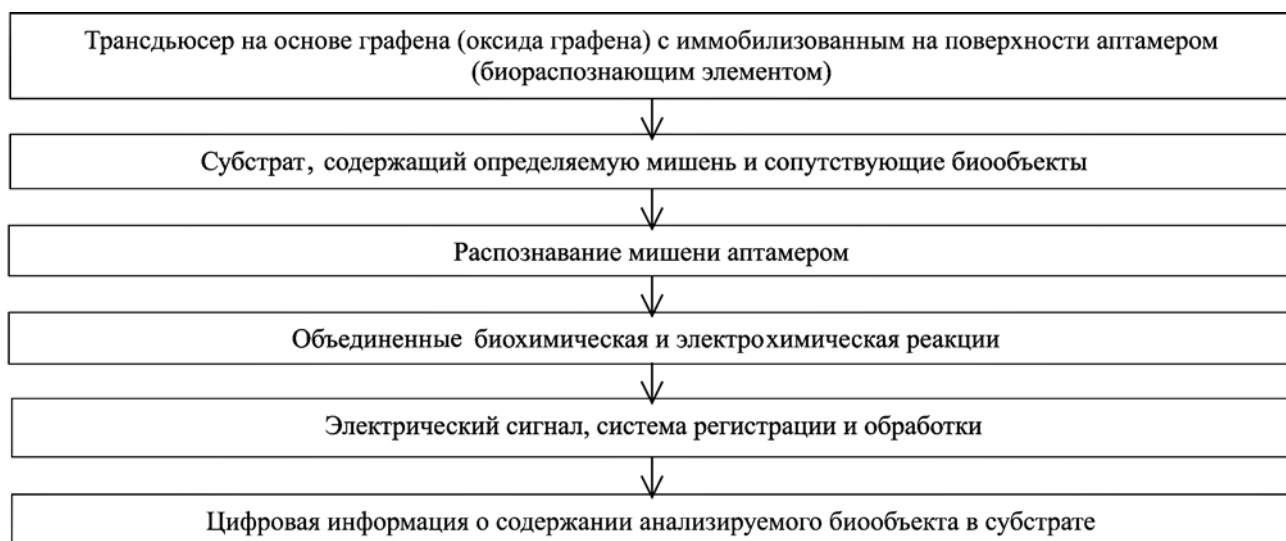


Рис. 1. Технология проведения измерений с помощью сенсоров на основе оксида графена

Список литературы:

1. Карякин А.А. и др. Биосенсоры: устройство, классификация и функциональные характеристики // Сенсор. 2002. № 1 / <http://www.Sensor-magazine.ru>.
2. Byrne B., Stack E., Gilmartin N. et al. Antibody-Based Sensors: Principles, Problems and Potential for Detection of Pathogens and Associated Toxins // Sensors. 2009. Vol. 9. PP. 4407-4445.
3. Sharma S., Byrne H., O'Kennedy R.J. Antibodies and antibody-derived analytical biosensors // Essays in Biochemistry. 2016. Vol. 60. PP. 9-18.
4. Hye-Mi So, Keehoon Won, Yong Hwan Kim et al. Single-Walled Carbon Nanotube Biosensors Using Aptamers as Molecular Recognition Elements // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. PP. 11906-11907.
5. Nigam V.K., Shukla P. Enzyme Based Biosensors for Detection of Environmental Pollutants. A Review // J. Microbiol. Biotechnol. 2015. Vol. 25. PP. 1773-1781.
6. Epstein J.R., Biran I., Walt D.R. Fluorescence-based nucleic acid detection and microarrays // Analytica Chimica Acta. 2002. Vol. 469. PP. 3-36.
7. Wenhui Zhou, Po-Jung Jimmy Huang, Jinsong Ding et al. Aptamer-based biosensors for biomedical diagnostics // Analyst. 2014. Vol. 139. PP. 2627-2640.
8. Jarczewska M., Gorski L., Malinowska E. Electrochemical aptamer-based biosensors as potential tools for clinical diagnostics // Anal. Methods. 2016. Vol. 8. PP. 3861-3877.
9. Ellington A.D., Szostak J.W. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands // Nature. 1990. Vol. 346. PP. 818-822.
10. Tuerk C., Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase // Science. 1990. Vol. 249. PP. 505-510.
11. Мищенко С.В., Ткачев А.Г. Углеродные наноматериалы. Производство, свойства, применение. – М.: Машиностроение, 2008. 172 с.
12. Nawaz M.A., Rauf S., Catanante G., Nawaz M.H., Nunes G., Marty J.L., Hayat A. One Step Assembly of Thin Films of Carbon Nanotubes on Screen Printed Interface for Electrochemical Aptasensing of Breast Cancer Biomarker // Sensors (Basel). 2016. Vol. 16 (10).
13. Heller D.A., Jin H., Martinez Brittany M. et al. Multimodal optical sensing and analyte specificity using single-walled carbon nanotubes // Nature Nanotechnology. 2009. Vol. 4. PP. 114-120.
14. Брусицын Д.В., Медянцева Э.П., Варламова Р.М., Максимова А.А., Фаттахова А.Н., Будников Г.К. Амперометрическое определение антидепрессантов моноаминоксидазными биосенсорами на основе углеродных нанотрубок и наночастиц серебра как модификаторов // Ученые записки Казанского университета. 2014. Т. 156. Кн. 2. С. 37-50.
15. Разработан аптасенсор – биосенсор на основе углеродных нанотрубок // Nanotechnology News Network. 2010.
16. Степанов А.В. Канализация атомных частиц низких энергий в углеродных нанотрубках / Дис. канд. физ.-мат. наук. – Чебоксары, 2017. 118 с.
17. Mayorov A.S. et al. Micrometer-scale ballistic transport in encapsulated graphene at room temperature // Nano Lett. 2011. Vol. 11. PP. 2396-2399.
18. Lee C., Wei X.D., Kysar J.W., Hone J. Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene // Science. 2008. Vol. 321. PP. 385-388.
19. Liu F., Ming P.M., Li J. Ab initio calculation of ideal strength and phonon instability of graphene under tension // Phys. Rev. B 76. 2007. P. 064120.
20. Balandin A.A. Thermal properties of graphene and nanostructured carbon materials // Nature Mater. 2011. Vol. 10. PP. 569-581.
21. Графеновый бум: итоги / <http://www.nanonewsnet.ru>.
22. Обзор рынка графена / <http://www.infomine.ru>.
23. Antony J., Grimme S. Structures and interaction energies of stacked graphene-nucleobase complexes // Phys. Chem. Chem. Phys. 2008. Vol. 10. (19). PP. 2722-2729.
24. Gowtham S., Scheicher R.H., Ahuja R. et al. Physisorption of nucleobases on graphene: Density-functional calculations // Phys. Rev. B. 2007. Vol. 76 (3). P. 033401.
25. Palecek E., Fojta M. Electrochemical DNA sensors. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co., 2005. PP. 127-192.
26. Odenthal K.J., Gooding J.J. An introduction to electrochemical DNA biosensors // Analyst. 2007. Vol. 132 (7). PP. 603-610.
27. Ghosh I., Stains C.I., Ooi A.T. et al. Direct detection of double-stranded DNA: Molecular methods and applications for DNA diagnostics // Mol. Biosyst. 2006. Vol. 2 (11). PP. 551-560.
28. Gooding J.J. Electrochemical DNA hybridization biosensors // Electroanalysis. 2002. Vol. 14 (17). PP. 1149-1156.
29. Tao Y., Lin Y., Ren J. et al. Self-assembled, functionalized graphene and DNA as a universal platform for colorimetric assays // Biomaterials. 2013. Vol. 34 (20). PP. 4810-4817.
30. Singh A., Sinsinbar G., Choudhary M. et al. Graphene oxide-chitosan nanocomposite based electrochemical DNA biosensor for detection of typhoid // Sens. Actuators B: Chem. 2013. Vol. 185. PP. 675-684.
31. Chen T.Y., Loan P.T.K., Hsu C.L. et al. Label-free detection of DNA hybridization using transistors based on CVD grown graphene // Biosens. Bioelectron. 2013. Vol. 41. PP. 103-109.
32. Velasco J. Jr, Jing L. et al. Transport spectroscopy of symmetry-broken insulating states in bilayer graphene // Nature Nanotechnology. 2012. Vol. 7. PP. 156-160.
33. Lin L., Liu Y., Tang L. et al. Electrochemical DNA sensor by the assembly of graphene and DNA-conjugated gold nanoparticles with silver enhancement strategy // Analyst. 2011. Vol. 136 (22). PP. 4732-4737.
34. Stebunov Y.V., Afteneva O.A., Arsenin A.V., Volkov V.S. Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer // ACS Applied Materials & Interfaces. DOI: 10.1021/acsami.5b04427.
35. Wang Y., Shao Y., Matson D.W. et al. Nitrogen-doped graphene and its application in electrochemical biosensing // ACS Nano. 2010. Vol. 4 (4). PP. 1790-1798.
36. Xu C., Xu B., Gu Y. et al. Graphene-based electrodes for electrochemical energy storage // Energy Environ. Sci. 2013. Vol. 6 (5). PP. 1388-1414.
37. Cao S., Zhang L., Chai Y. et al. Electrochemistry of cholesterol biosensor based on a novel Pt-Pd bimetallic nanoparticle decorated graphene catalyst // Talanta. 2013. Vol. 109. PP. 167-172.
38. Jia X., Liu Z., Liu N. et al. A label-free immunosensor based on graphene nanocomposites for simultaneous multiplexed electrochemical determination of tumor markers // Biosens. Bioelectron. 2014. Vol. 53. PP. 160-166.
39. Ковалева Н.Ю., Раевская Е.Г., Роцин А.В. Проблемы безопасности наноматериалов: нанобезопасность, нанотоксиглология, наноинформатика // Химическая безопасность. 2017. Т. 1. № 2. С. 44-87.

Сергей Николаевич Щербин,
канд. хим. наук, ведущий инженер,
Иван Александрович Комаров,
канд. тех. наук, ведущий инженер,
Илья Владимирович Чуднов,
советник директора – главный конструктор,
Александр Николаевич Калинин,
руководитель дивизиона,
Максим Андреевич Орлов,
руководитель лаборатории,
Межотраслевой инжиниринговый центр
«Композиты России» МГТУ им. Н.Э. Баумана,
Эдуард Ервандович Данелян,
студент,
ФГАОУ ВО «Московский государственный
технический университет им. Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)»,
г. Москва,
e-mail: ikomarov@emtc.ru