

Сравнительный анализ взаимодействия глюкозы и кортизола с графеном в сенсорных слоях

© А.А. Бузмакова,¹ А.И. Иванов,¹ И.В. Антонова^{1,2}

¹Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН,
630090 Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный технический университет,
630073 Новосибирск, Россия
e-mail: buzmakovaa01@mail.ru

Поступило в Редакцию 20 октября 2025 г.

В окончательной редакции 22 декабря 2025 г.

Принято к публикации 5 февраля 2026 г.

Проведен сравнительный анализ откликов носимых сенсоров из композитного материала на основе малослойного графена с небольшой добавкой проводящего полимера PEDOT:PSS при адсорбции на графен глюкозы или гормонов, отвечающих за стресс (кортизол или др.), в ходе анализа пота человека. Показано, что динамика изменения сигнала сенсора в режиме непрерывной записи на 1–2 порядка более быстрая для кортизола по сравнению с глюкозой. Проведено сравнение процессов взаимодействия глюкозы и кортизола с графеном с использованием такого параметра, как эффективные сечения взаимодействия кортизола или глюкозы с вертикально ориентированными частицами графена. В целом, показано, что, меняя площадь сенсора, можно обеспечить приоритетные условия для наблюдения отклика, связанного с глюкозой или с кортизолом.

Ключевые слова: графен, PEDOT:PSS, неинвазивные сенсоры, 2D-печать, глюкоза и кортизол.

DOI: 10.61011/JTF.2026.06.63001.292-25

Введение

Слои, созданные из графена и малослойного графена, активно используются для разработки различных сенсоров и, как правило, они демонстрируют высокую чувствительность [1–4]. Так, например, резистивные сенсоры из ультратонких слоев графена, напечатанных с использованием 2D-принтера на обычной бумаге, демонстрировали высокий отклик в качестве сенсоров глюкозы, влажности, дыхания, касания и др. [5–7]. Действие многих сенсоров было основано на анализе пота, что в последнее время представляет собой крайне привлекательный подход для развития персонализированной медицины, так как пот является одной из самых доступных биологических жидкостей человека [8–10]. Механизм отклика сенсоров основан на адсорбции глюкозы, воды или других молекул на частицах активного слоя сенсора, что приводит к изменению проводимости слоя. Причины изменения проводимости сенсора могут быть разные: химические реакции адсорбированных молекул с использованием сенсорного слоя в качестве катализатора, взаимодействие с атомами на поверхности с изменением их зарядовых состояний и др. В качестве катализаторов часто используют такие слои как проводящий полимер PEDOT:PSS, графен или другие материалы и ферменты [11–13]. Для обеспечения высокой чувствительности сенсора, как правило, необходимо создавать максимально разветвленную или пористую поверхность активного слоя при минимальной его толщине. Так, например, для сенсоров из работ [5–7] был разработан композит из

частиц малослойного графена с небольшой добавкой проводящего полимера PEDOT:PSS, который обеспечивал как связку частиц графена, расположенных вдоль поверхности, так и относительно большое количество вертикально ориентированных частиц. Именно такие вертикально ориентированные частицы графена могут выступать в качестве приоритетных мест для адсорбции различных молекул и работают как катализаторы разных химических реакций.

Управление стрессом необходимо для психического и физического здоровья, однако современные методы основаны на субъективной самооценке или косвенных физиологических измерениях, часто недостаточно точных. Последнее время активно разрабатываются микрофлюидные комплексные носимые сенсоры кортизола и других гормонов стресса [14,15]. Появившийся в этом году носимый мультиплексный микрофлюидный биосенсор Stressomic [15] позволяет проводить неинвазивный мониторинг кортизола, адреналина и норадреналина, накапливая пот с помощью микрофлюидных каналов для непрерывного отбора проб и анализа. Электрохимические исследования на людях показывают, что Stressomic отслеживает гормональные колебания в ответ на физические, психологические и другие стрессоры. В целом, направление по разработке микрофлюидных систем, которые собирают, хранят и выполняют анализ биомаркеров микролитров пота *in situ*, по мере его выделения с поверхности кожи, представляют собой новый класс носимых технологий с мощными возможностями, дополняющими возможности традиционных биофизиче-

ских сенсорных устройств [16]. Однако такие сенсоры являются достаточно сложными и соответственно дорогими. Так, например, в биосенсоре Stressomic используются графеновые электроды с лазерной гравировкой, декорированные золотыми нанодендритами, что позволяет достигать пикомолярного уровня чувствительности и одновременно обнаруживать несколько гормонов стресса.

Используя теорию функционала плотности, в работах [17,18] показано значительное увеличение адсорбции молекулярных газов на графене, модифицированном ионами переходных металлов, особенно в случае использования наночастиц графена [19]. Теоретические исследования электронных эффектов адсорбции тиреотропного гормона на двумерных структурах графена с использованием теории функционала плотности позволили определить энергии взаимодействия гормона с монослоями графена и сделать вывод о целесообразности использования графена для синтеза быстродействующих нанобиосенсоров [20]. В работе [21] с использованием молекулярной динамики в сочетании с методами расчета свободной энергии показано, что сочетание полимеров с углеродными материалами (нанотрубками) может значительно менять сродство к небольшим ароматическим соединениям с различными функциональными группами. Более того, адсорбция биомолекул на графен может значительно облегчаться в водном растворе [22].

В настоящем исследовании проведено сравнение взаимодействия молекул кортизола и глюкозы с малослойными графеновыми чешуйками, вертикально расположенными на поверхности PEDOT:PSS, и оценены сечения двух реакций между молекулами кортизола и глюкозы, которые содержатся в составе пота с графеном. Эти сравнения позволяют сформулировать условия создания сенсоров, предназначенных для преимущественного тестирования молекул глюкозы или кортизола. Выдвинутая концепция имеет большой потенциал в качестве важного дополнения и инструмента инженерии для сенсорных приложений. Так, показано, что в случае тестирования глюкозы следует выбирать сенсор с малой площадью (в нашем случае 0.08 cm^2), когда взаимодействие с глюкозой доминирует, тогда как для тестирования кортизола следует использовать сенсоры большой площади ($0.25\text{--}1 \text{ cm}^2$), когда отклик возрастает на два порядка.

1. Материалы и методы эксперимента

Сенсорные структуры создавались путем 2D-печати композитной суспензией, включающей в себя частицы малослойного графена (в дальнейшем для краткости будем писать частицы графена) с концентрацией 1 mg/ml в растворе 70 % спирта и 30 % воды и небольшую (около 1 wt.%) добавку проводящего полимера PEDOT:PSS (Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)–poly(styrenesulfonate), 1 % водный раствор производства компании Sigma-Aldrich №739332), на поверхности обычной офисной

бумаги плотностью 80 g/m^2 . Частицы малослойного графена были синтезированы с использованием плазмотрона постоянного тока в атмосфере гелия, применяемого в качестве инертного плазмообразующего газа, прекурсора углерода — пропан-бутановой смеси и давления 350 Torr . Отличительной особенностью полученных частиц является узкий разброс по толщине (2–5 монослоев) и латеральным размерам частиц (100–200 nm) [6,7].

Для подтверждения протекания реакции окисления глюкозы при взаимодействии с частицами графена было проведено тестирование образования перекиси водорода при добавлении раствора глюкозы в чернила для печати сенсоров. Для доказательства повышения концентрации кортизола при прокалывании пальца были сданы анализы на определении кортизола по слюне до и во время прокола.

Сенсоры создавались с помощью 2D-печати на струйном принтере Dimatix Fujifilm (DMP-2831, США) толщиной $\sim 10 \text{ nm}$ (2 печатных слоя), а их площадь варьировалась от 0.08 до 1 cm^2 . Контакты создавались с помощью серебряной пасты (ТУ 6365-001-40045136-2002, ПСП-2) и фольгированного текстолита с толщиной медного слоя $18 \mu\text{m}$. Сенсор крепился на запястье с помощью ремешка или скотча. На вставке рис. 1, *b* приведена фотография сенсора на руке волонтера, а на вставке рис. 2, *a* дано фото разных по размеру сенсоров. Измерения проводились с использованием считывающего устройства с непрерывным считыванием через 0.5 или 1 min и передачей сигнала по Bluetooth на телефон. Параллельно проводилось измерение уровня глюкозы в крови коммерчески доступным глюкометром (Contour Plus). Для изучения морфологии и локальных свойств сенсоров с высоким пространственным разрешением был использован атомно-силовой микроскоп (АСМ, Solver PRO NT-MDT, Россия). Из-за большого рельефа подложки сенсоров (бумаги) измерения проводили в контактном и полуконтактном режимах. Для тестирования изменений морфологии сенсоров при попадании на поверхность молекул кортизола был подготовлен водно-спиртовой раствор кортизола с высокой концентрацией $28 \mu\text{mol/l}$ для обеспечения возможности увидеть преимущественные места адсорбции гормонов.

2. Результаты

На рис. 1 представлены зависимости сигнала считывающего устройства сенсора от времени $S(t)$ для двух человек и уровней глюкозы в крови от времени, измеряемых периодически коммерчески доступным глюкометром. Сигнал — это напряжение, снимаемое с микроконтроллера, величина которого пропорциональна проводимости сенсора. В процессе эксперимента тестируемые принимали небольшое количество пищи (содержащей быстрые углеводы, например, кофе с конфетой или др., на рисунке время приема пищи отмечено вер-

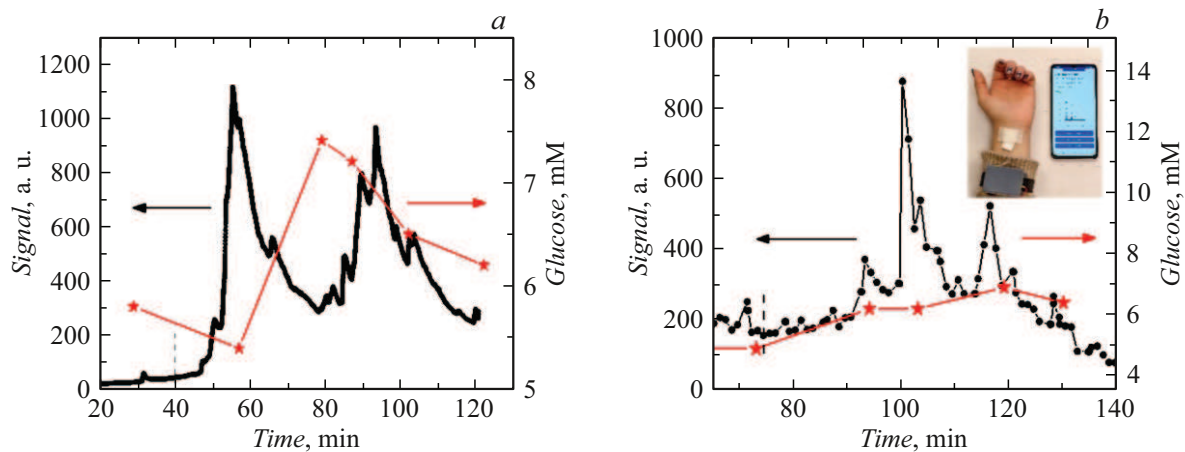


Рис. 1. Зависимости сигнала считывающего устройства сенсора от времени для двух человек и уровня глюкозы в капиллярной крови от времени, определенное коммерческим глюкометром (красные кривые). Штрихом обозначено время приемов пищи. *a* — первый пик связан с разговором на повышенных тонах, второй соответствует росту глюкозы в поте; *b* — все пики вызваны стрессом при проколе пальца и/или измерении уровня глюкозы в крови. На вставке приведено изображение тестирующего устройства с сенсором, закрепленном на запястье, и телефоном, на который передается сигнал с сенсора.

тикальной пунктирной линией), в результате чего при непрерывной записи сигнала со считывающего устройства наблюдался пик сигнала, связанный с увеличением глюкозы в поте, который следовал через 10–20 min за пиком глюкозы в крови. Кроме того, видно, что на зависимостях $S(t)$ могут наблюдаться дополнительные пики (первый пик на рис. 1, *a* и все краткие пики на рис. 1, *b*). Нами было показано [7], что такие краткие (1–10 min) пики связаны с разными стрессовыми ситуациями, т.е. предположительно связаны с увеличением концентрации гормонов стресса, основным из которых является кортизол. Так, первый пик, показанный на рис. 1, *a*, был связан с разговором на повышенных тонах, а пики на рис. 1, *b*, были связаны со стрессом при проколе пальца иглой при измерении уровня глюкозы в капиллярной крови. В результате возбуждения нервной системы у испытуемого, данные которого представлены на рис. 1, *b*, пики на болевые ощущения наблюдались для каждого прокола, а большая амплитуда центрального пика на рис. 1, *b* связана с проколом пальца на большую глубину, что контролировалось с помощью специального приспособления для быстрого прокола кожи из комплекта бытового глюкометра. Параллельно с экспериментом изменение уровня кортизола испытуемого было измерено стандартизованным методом в слюне путем анализа биоматериала в медицинском учреждении до и во время прокола пальца. Было получено, что до прокола уровень кортизола составлял 5.0 nmol/l, а после прокола — 6.1 nmol/l (увеличение на 1.1 nmol/l). У второго волонтера во время аналогичного эксперимента были более высокие значения кортизола, но его рост также составил 1.0 nmol/l.

На рис. 2, *a* представлены части сигналов $S(t)$, приведенные к одному времени наблюдения пика, для случая прокола пальца при использовании сенсоров с одина-

ковой толщиной, но разной площадью. Изображения использованных сенсоров разной площади представлены на вставке рис. 2. Видно, что увеличение площади сенсора приводит к значительному росту амплитуды пика на зависимости отклик сенсора от времени для случая прокола пальца (кортизола) и слабой зависимости для глюкозы (рис. 3), хотя исходное значение сигнала в последнем случае выше. Нужно сразу отметить, что содержание глюкозы в составе пота значительно (на 2–3 порядка) выше, чем кортизола, и, кроме того, могут отличаться сечения взаимодействия молекул с графеном.

На рис. 2, *b* представлено АСМ-изображение поверхности сенсора с напечатанными на бумаге слоями композита. Светлые полосы — это вертикально ориентированные частицы графена.

Зависимость амплитуды пиков ΔS , связанных с ростом кортизола в поте и сигналов сенсоров для уровня глюкозы в крови 8.0 mmol/l в зависимости от площади сенсора, представлены на рис. 3, *a*. Аналогичные зависимости для изменения сигнала, нормированные на сигнал для сенсора с минимальной площадью S_o , представлены на рис. 3, *b*. Видно, что в таких координатах зависимости $\Delta S/S_o(S_s)$ спрямляются. Комплекс измерений, приведенных на рис. 2, *a* и 3 были выполнены на одном волонтере. Аналогичные измерения были проведены на шести других участниках. Относительно низкое количество участников связано с тем, что пик от прокола пальца наблюдался только у волонтеров с легко возбудимой психикой. У всех волонтеров был свой уровень пота и соответственно начальный сигнал сенсора. В результате кривые, аналогичные рис. 3, *a*, почти параллельно смещались вверх или вниз. Статистика показала, что разброс значений параметра $\Delta S/S_o(S_s)$ был менее 10%.

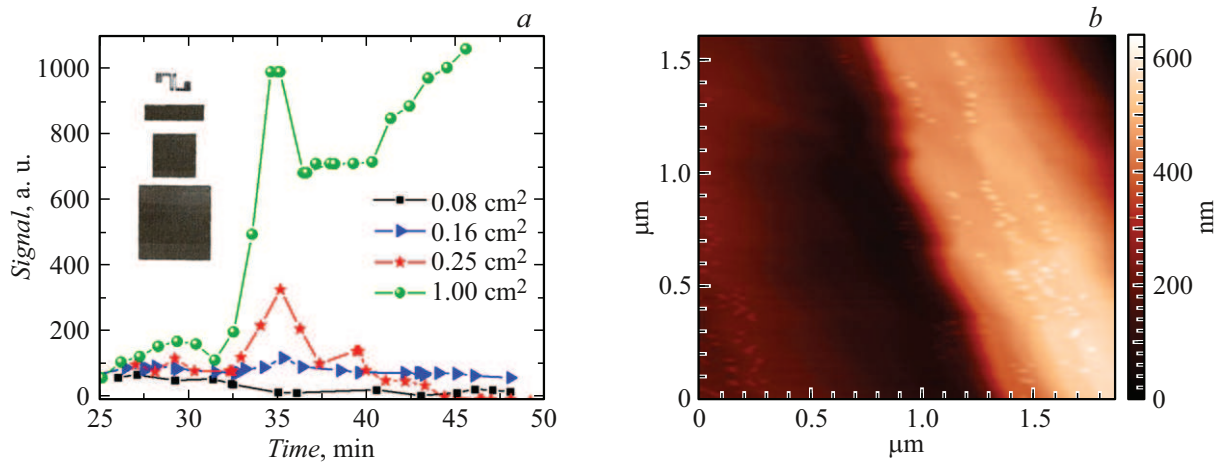


Рис. 2. *a* — сигнал, связанный со стрессом от прокола пальца при измерении глюкозы для легковозбудимого человека, при использовании сенсоров разной площади. Площадь сенсора приведена на рисунке как параметр. Оптические изображения сенсоров с разной площадью представлены на вставке. *b* — АСМ-изображение поверхности бумаги с напечатанными слоями композита. Светлые „черточки“ — вертикально ориентированные частицы графена.

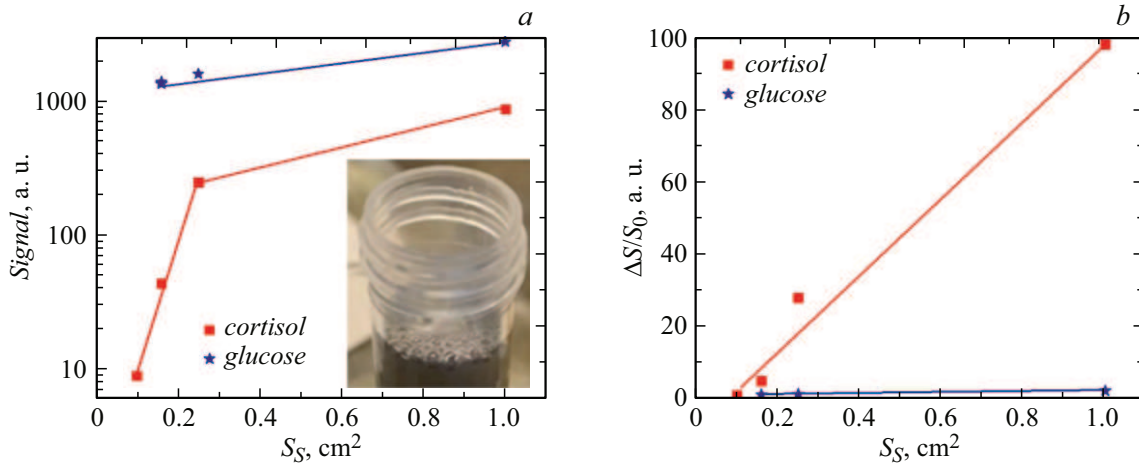
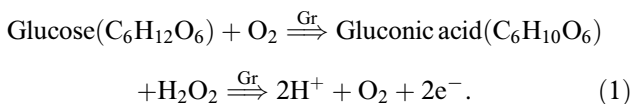


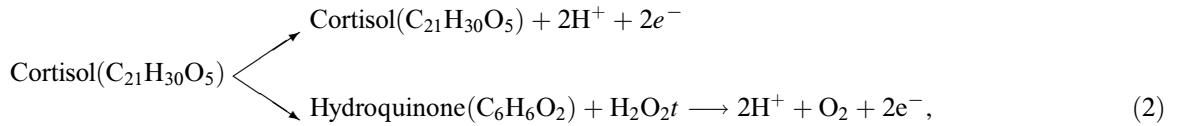
Рис. 3. *a* — сигнал, связанный со стрессом от прокола пальца (кортизол) и изменением глюкозы в зависимости от площади сенсора в логарифмическом масштабе; *b* — изменение сигнала $\Delta S/S_0$ нормированное на первое значение в линейном масштабе. Уровень глюкозы в крови составлял 8.0 mmol/l.

Предполагается, что реакция окисления глюкозы в поте при ее адсорбции на графене описывается аналогично, как и для случая взаимодействия глюкозы и глюкозооксидазы [23], но с другими параметрами, а графен в нашем случае работает как катализатор (см. уравнение (1)). Окисление приводит к появлению глюконовой кислоты и перекиси водорода, которая в свою очередь распадается с появлением двух электронов, которые и дают вклад в увеличение проводимости сенсора. Этот факт демонстрируется в работе [6], а на вставке рис. 3 приведено фото с появлением пузырей на поверхности суспензии, из которой печатались сенсоры при добавлении в нее раствора глюкозы.



Для кортизола с увеличением площади сигнал возрастает на два порядка, значит, кортизол должен более эффективно захватываться на частицы сенсора, но его концентрация не велика и количество захваченных гормонов возрастает с увеличением количества частиц графена при увеличении площади сенсора. Для кортизола условия взаимодействия и параметры реакций с графеном в настоящее время практически не известны. Когда человек испытывает стресс, реакция его организма выражается в виде двойного эффекта. Во-первых, происходит непосредственно рост содержания глюкозы в крови (и через некоторое время в поте) и, во-вторых, увеличивается содержание кортизола непосредственно в поте. Известно, что характерные времена изменения уровня кортизола в крови (поте) существенно меньше, в десятки раз, чем динамика изменения уровня глюкозы [24].

Кортизол также подвергается модификации в присутствии катализатора. Реакцию между кортизолом и сенсором можно представить следующим образом [25,26]. В (2) приведены лишь некоторые из возможных реакций для кортизола. Кортизол играет сложную и активную роль в различных процессах, происходящих в организме человека, и реакции его взаимодействия обычно не являются общепринятыми.



Возможные катализаторы кортизола изучены недостаточно. Однако, как показано ранее, повышение кортизола было измерено напрямую через анализ слюны. В целом, предполагается, что разложение перекиси водорода, по какому бы варианту не шла реакция, генерирует электроны, количество которых обратно пропорционально количеству кортизола в поте.

На рис. 4 представлены АСМ-изображения активного слоя сенсора (подложка SiO_2/Si) в режимах измерения рельефа поверхности и латеральных сил, измеренных до и после нанесения на поверхность, капли раствора кортизола. Концентрация гормонов в растворе составляла $28 \mu\text{mol/l}$, т.е. была относительно высокой, чтобы обеспечить возможность визуализации мест их адсорбции в нашем композитном слое. Последнее время активно разрабатываются микрофлюидные носимые сенсоры кортизола [14,15]. Содержание кортизола в поте по данным этих работ варьируется в интервале от 10 pmol/l до 1 nmol/l . До нанесения капли с гормонами на поверхности видны кластеры вертикально ориентированных частиц графена. После нанесения капли раствора и его высыхания частицы графена плотно декорированы кортизолом. Это означает, что адсорбция кортизола происходит именно на частицах графена.

В целом, связь отклика сенсора $\Delta S/S_0$ и параметров реакций графена (Gr) с глюкозой (G) или кортизолом (C) может быть представлена выражением

$$\Delta S/S_0 = \alpha N_{G/C} \sigma_{G/C} N_{Gr} S_s = b S_s, \quad (3)$$

где $N_{G/C}$ — количество молекул глюкозы или кортизола в тестируемом объеме пота, $\sigma_{G/C}$ — эффективное сечение взаимодействия глюкозы или кортизола с вертикально ориентированными частицами графена, α — количество электронов, появившихся в сенсоре в результате реакции (окисления) глюкозы или кортизола, N_{Gr} — это плотность вертикально ориентированных частиц графена на поверхности сенсора, S_s — площадь сенсора, b — коэффициент наклона экспериментальных характеристик $\Delta S/S_0(S_s)$. Площадь сенсора менялась более чем на порядок от 0.08 до 1 cm^2 . Эффективное сечение взаимодействия $\sigma_{G/C}$ является основной физической величиной, с помощью которой определяется вероятность взаимодействия молекул и частиц.

По характеристикам, представленным на рис. 3, б, были определены наклоны характеристик для откликов сенсора на два типа взаимодействий с глюкозой и кортизолом (см. таблицу). Используя изображения,

полученные с помощью АСМ (рис. 2, б), была оценена плотность вертикально ориентированных частиц графена, которые характерны для всех активных слоев сенсоров. Получены значения в интервале от $6 \cdot 10^9$ до $2 \cdot 10^{10} \text{ cm}^{-2}$ для всех сенсоров. Для дальнейших оценок было выбрано среднее значение 10^{10} cm^{-2} . Оценка количества пота, который выделяется на запястье, основанная на взвешивании бумажного фильтра до и после носки его в течение 1 h при закреплении на коже скотчем, дала величину $0.13 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, далее с использованием плотности воды делался перерасчет на объем пота за время 1 min на площади 1 cm^2 . Были выбраны эксперименты, когда уровень глюкозы в крови составлял $\sim 8.0 \text{ mmol/l}$. Согласно существующим представлениям [27,28], уровень глюкозы в поте составляет $\sim 10\%$ от уровня глюкозы в крови, что соответствует величине 0.8 mmol/l . Скорость срабатывания сенсора составляет $\sim 1 \text{ min}$. Это позволило оценить количество молекул глюкозы, которое поступает на сенсор площадью 1 cm^2 из пота как $6 \cdot 10^{13}$. Аналогичные оценки для кортизола, основанные на предположении, что количество кортизола в поте составляет 100 pmol/l (норма содержания кортизола в крови варьируется от 80 до 500 pmol/l) дало значение $8 \cdot 10^{11}$ (см. таблицу). Коэффициент α связанный с количеством электронов, дающих вклад в проводимость сенсора благодаря взаимодействию с графеном, и для глюкозы, и для кортизола составляет 2 в соответствии с реакциями (1), (2). С учетом полученных данных было оценено эффективное сечение взаимодействия глюкозы или кортизола с вертикально ориентированными частицами графена $\sigma_{G/C}$, полученные значения приведены в таблице. Нужно отметить, что полученные значения эффективных сечений взаимодействия в значительной мере определяются наличием барьеров для физической адсорбции молекул глюкозы или кортизола на частицах графена.

В таблице видно, что полученные значения эффективных сечений взаимодействия вертикально ориентированных частиц графена с глюкозой существенно меньше, чем с кортизолом. Количество молекул глюкозы значительно (примерно на 4 порядка) выше, чем молекул кортизола. Кроме того, размер молекулы глюкозы значительно меньше, чем молекулы кортизола (глюкоза $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ имеет размер $7 \cdot 10^{-10} \text{ m}$, и молярную массу 180 g/mol , а кортизол $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ имеет вытянутую форму и молярную массу 360 g/mol). В результате количество

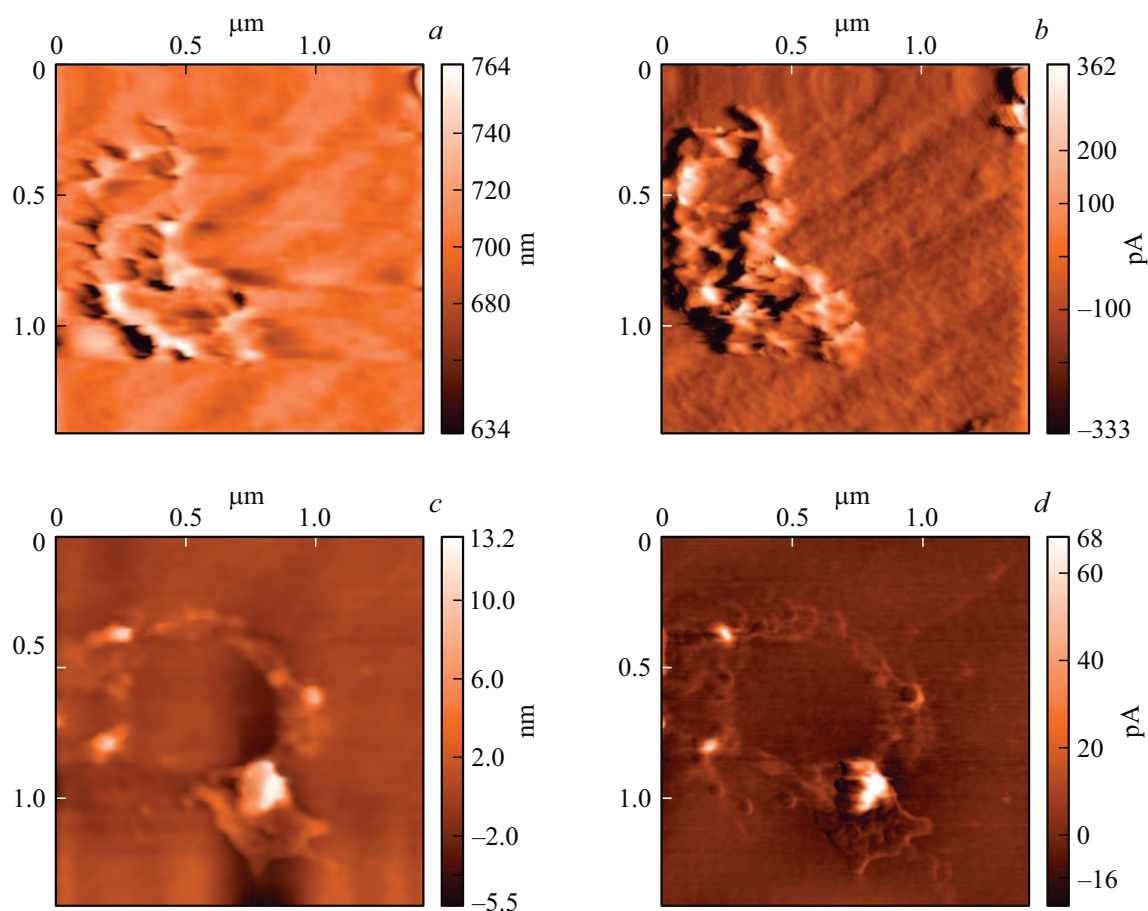


Рис. 4. АСМ-изображения для пленки до (*a, b*) и после нанесения капли раствора с кортизолом (*c, d*). *a, c* — измерение рельефа поверхности; *b, d* — измерения в режиме латеральных сил.

Параметры взаимодействия глюкозы и кортизола с частицами графена

Молекулы	$\Delta S/S_0$	N_{Gr}, cm^{-2}	$N_{G/C}, \text{cm}^{-2}$	α	$\sigma_{G/C}, \text{cm}^2$
Глюкоза (G)	1.3	$1 \cdot 10^{10}$	$6 \cdot 10^{13}$	2	$1 \cdot 10^{-24}$
Кортизол (C)	106.0	$1 \cdot 10^{10}$	$1 \cdot 10^{10}$	2	$5 \cdot 10^{-19}$

мест для адсорбции молекул будут значительно различаться.

Основные погрешности для оценок сечений взаимодействия глюкозы и кортизола с графеном с использованием уравнения (3) связаны с (а) количеством пота, попадающего на сенсор, для чего мы увеличивали время накопления, чтобы заметить изменение веса фильтра, (б) плотностью частиц графена на сенсоре, которая определена с погрешностью примерно в 2 раза, (в) количеством молекул глюкозы и кортизола в составе пота, взятых из существующих литературных источников (данную погрешность оценить сложно). Но, так как оцененные значения сечений взаимодействий отличаются на 5 порядков, а, главное, описывают наши экспериментальные данные, полученные значения сечений взаимодействия важны для сенсорных приложений.

В качестве основного полученного результата можно утверждать, что для тестирования только глюкозы нужно уменьшать площадь сенсора, если же интересуют отклики нервной системы, то площадь сенсора нужно увеличивать.

3. Обсуждение

Активные слои на основе графена и их композитов составляют основу широкого спектра существенно более простых и доступных сенсорных систем. Они также потенциально являются одним из ключевых материалов для носимых датчиков, анализирующих пот и контролирующих различные параметры, связанные со здоровьем. Ключом к реализации этого потенциала является возможность получения графеновых чешуек

со стабильными свойствами, без оборванных связей на концах чешуек, функционализация которых легко изменяется под воздействием различных внешних факторов или просто со временем. На основе существующих представлений самое важное, что простые реакции молекул с плоскостью графена не происходят, нужны дефекты или деформации в плоскости листа графена, либо реакции идут на краях частиц, например, [18,19]. Был найден метод синтеза малослойных графеновых частиц с реконструированными краями без оборванных связей, но с локализованными деформациями, которые облегчают адсорбцию молекул (снижая энергию адсорбции) на краях графеновых частиц [29,30]. В данном исследовании сравниваются адсорбции молекул кортизола или глюкозы из пота как два конкурирующих процесса, и была применена модель для описания адсорбции на краях частиц и оценки сечения взаимодействия молекул с графеновыми частицами. В результате были найдены условия доминирования адсорбции глюкозы, характерные для структур с малой площадью сенсора. Увеличение площади сенсора приводит к многократному увеличению его реакции на гормоны (в частности, на кортизол) и позволяет наблюдать пики, связанные с активностью нервной системы.

В работе [7] было показано, что отклики наших сенсоров на кортизол, точнее на стресс, который приводит к выбросу кортизола, быстрые (минуты), в отличие от отклика на изменение глюкозы в крови и соответственно в поте (десятки минут). Это согласуется с данными, например, работы [24] и позволяет в случае одновременного тестирования глюкозы и кортизола разделять пики по длительности отклика. Надо также отметить, что в работах [5–7] анализируется селективность отклика на глюкозу. Было показано, что среди различных компонентов пота содержание воды составляет 98 %, но отклик сенсора на воду значительно ниже отклика на глюкозу. Также были исследованы отклики на искусственный пот (дистиллированная вода, NaCl, KCl, мочевины, молочная кислота), на растворы ионов K^+ , Na^+ в концентрациях соответствующих их содержанию в поте, на растворы Рингера (раствор солей NaCl, KCl, $CaCl_2 \cdot 6H_2O$) и Рингера–Локка (раствор солей NaCl, KCl, $CaCl_2$, $NaHCO_3$ и глюкозы). Значительный отклик появлялся только в последнем случае, так как раствор Рингера–Локка содержал 5 mmol/l глюкозы. Было показано появление перекиси водорода при взаимодействии глюкозы с частицами графена и значительный отклик сенсора на перекись водорода. Нужно напомнить, что перекись водорода появляется в результате реакции окисления глюкозы (1). Перечисленные выше эксперименты по доказательству селективности отклика сенсора на глюкозу проводились преимущественно на сенсорах с малой площадью.

Традиционные методы измерения кортизола, как уже отмечалось выше, включают в себя процедуры, ограничивающие непрерывный мониторинг, обычно предполагающие сбор образцов биологических жидкостей

(например, слюны) с последующим отдельным анализом в лабораторных условиях, который занимает несколько часов. Последние исследования демонстрируют носимые миниатюрные датчики (но в том числе с имплантированными электродами), интегрированные с электронными модулями, которые обеспечивают беспроводной анализ в режиме реального времени [31]. Несомненно, неинвазивный метод, тестируемый в данном исследовании, более привлекателен, чем методы с использованием имплантированных электродов. Еще два примера неинвазивного электрохимического сенсора кортизола основаны на использовании композита графена и пиррола [32,33]. Сенсор из работы [33] был протестирован на сверхнизких уровнях кортизола (до 0.5 ng/ml) в искусственной слюне, соответствующих уровням, обнаруживаемым в образцах человеческой слюны. Взаимодействие кортизола с чувствительным слоем из композита мультислойного графена в сочетании с пирролом был смоделирован с помощью программного обеспечения Marvin Beans. Показано, что кортизол взаимодействовал с атомами азота в центре полимера через карбоксильные / гидроксильные группы. Однако в модели для композита, как и в экспериментах, рассматривался случай, когда графен и пиррол располагаются в одной плоскости. В нашем случае экспериментально была показана возможность тестировать кортизол в концентрациях 0.2–0.36 ng/ml.

Нужно также отметить, что при рассмотрении возможных реакций кортизола с участием разных катализаторов можно приводить не только реакции (2), но и другие модификации данного гормона [13]. С другой стороны, известно, что полимер PEDOT:PSS является катализатором для реакций другого гормона дофамина [11]. Данные о возможном взаимодействии PEDOT:PSS или композита PEDOT:PSS / графен с кортизолом в литературе отсутствуют. Часто для разных методов тестирования кортизола используются более сложные полимеры [24,34–36].

К сожалению, в настоящее время практически нет данных для сравнения с полученными нами результатами по оценке сечения взаимодействия кортизола и глюкозы с вертикально ориентированными частицами малослойного графена. В литературе, например, можно найти энергию связи для глюкозы и пористого C_2N графена в водном растворе, полученные с использованием теории функционала плотности с поправкой на взаимодействие Ван-дер-Ваальса из первых принципов. Показано, что энергия связи для глюкозы составляет 1.23 eV, а работа выхода электронов — 5.58 eV, что выше, чем работа выхода для исходного графена на 2.0 eV [37]. Другие численные расчеты также были направлены на оценки изменения энергетических параметров при описании транспорта глюкозы или захвата глюкозы на графен [38,39]. Для кортизола нет даже таких данных. Однако нужно отметить, что все расчеты рассматривают взаимодействие молекул с плоскостью графена. В нашем случае имеет место взаимодействие молекул с краями вертикально ориентированных частиц графена.

Заключение

Проведено сравнение откликов сенсоров на основе композита графена с проводящим полимером PEDOT:PSS на две составляющие пота человека: глюкозы и гормонов, связанных с негативными внешними факторами и, прежде всего, стрессом (кортизол, адреналин, дофамин и возможно др.), для краткости эту составляющую связываем с кортизолом. Показано, что сечение взаимодействия кортизола в поте с вертикально ориентированными частицами графена существенно выше, чем аналогичный параметр для глюкозы. Вероятно, это связано с существенно разными размерами молекул и, скорее всего, разными барьерами взаимодействия. В целом, экспериментально можно наблюдать значительные пики, связанные со стрессом, за относительно короткие времена (минуты), несмотря на относительно низкое содержание гормонов в составе пота по сравнению с содержанием глюкозы при использовании сенсоров с относительно большой площадью. Полученные результаты позволяют заключить, что увеличение площади сенсора позволяет сдвинуть приоритет при анализе пота в пользу кортизола, тогда как использование сенсоров с малой площадью делает реакцию с глюкозой доминирующей.

В связи с растущей распространенностью связанных со стрессом расстройств в современном обществе существует острая необходимость в быстрой и динамической количественной оценке уровня стресса, в частности, кортизола. Разработка неинвазивных биосенсоров кортизола с непрерывной записью позволяет смягчать последствия стрессовых заболеваний и улучшать качество жизни человека. Высокая чувствительность разрабатываемых сенсоров на основе композита графен / PEDOT:PSS имеет перспективы реального их использования, особенно на фоне современных ритмов жизни человека. Не менее важны дешевые неинвазивные сенсоры глюкозы. Работа позволяет сделать значительный шаг в разработке неинвазивных сенсоров глюкозы и кортизола.

Финансирование работы

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (грант 25-19-20035, 30-2025-00863).

Вклад авторов

А.А. Бузмакова — проведение измерений и расчетов, А.И. Иванов — проведение измерений, обработка данных, визуализация, И.В. Антонова — проведение расчетов, подготовка и рецензирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическими стандартами национального комитета по исследовательской этике. От каждого из включенных в исследование участников

было получено информированное добровольное согласие. Кроме того, на сенсор и считывающее устройство оформлен сертификат безопасности (ЕАЭС N RU A-RU.PA09.B.26848/24).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] J. Liu, S. Bao, X. Wang. *Micromachines* (Basel), **13** (2), 184, (2022). DOI: 10.3390/mi13020184
- [2] K. Xu, Z. Cai, H. Luo, Y. Lu, C. Ding, G. Yang, L. Wang, C. Kuang, J. Liu, H. Yang. *ACS Nano*, **18** (39), 26435 (2024). DOI: 10.1021/acsnano.4c09062
- [3] C. Tang, W. Yi, M. Xu, Y. Jin, Z. Zhang, X. Chen, C. Liao, M. Kang, S. Gao, P. Smielewski, L.G. Occhipinti. *PNAS*, **122** (7), e2420498122 (2025). DOI: 10.1073/pnas.2420498122
- [4] И.В. Антонова, А.И. Иванов, УФН, **194** (5), 520 (2024). DOI: 10.3367/UFNr.2023.08.039541
- [5] I.V. Antonova, D.A. Poteryayev, A.I. Ivanov, N.A. Nebogatikova, M.B. Shavelkina. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **26** (6), 5489 (2024). DOI: 10.1039/d3cp05458f
- [6] I V. Antonova, A I. Ivanov, M B. Shavelkina, D.A. Poteryayev, A.A. Buzmakova, R.A. Soots. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **26** (9), 7844 (2024). DOI: 10.1039/d3cp05953g
- [7] I.V. Antonova, A.I. Ivanov, A.A. Buzmakova, O.P. Cherkasova, M.B. Shavelkina, N.A. Nebogatikova. *J. Mat. Chem. C*, **13**, 14586 (2025). DOI: 10.1039/d5TC00128E
- [8] R.G. Ferreira, A.P. Silva, J.O. Nunes-Pereira. *ACS Sens.*, **9** (3), 1104 (2024). DOI: 10.1021/acssensors.3c02555
- [9] L. Hu, B.J. Kim, S. Ji, J. Hong, A.K. Katiyar, J.-H. Ahn. *Appl. Phys. Rev.*, **9** (4), 041308 (2022). DOI: 10.1063/5.0104873
- [10] H. Jang, K. Sel, E. Kim, S. Kim, X. Yang, S. Kang, K.-H. Ha, R. Wang, Y. Rao, R. Jafari, N. Lu. *Nat. Com.*, **13**, 6604 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-34406-2
- [11] I. Gualandi, D. Tonelli, F. Mariani, E. Scavetta, M. Marzocchi, B. Fraboni. *Sci. Rep.*, **6**, 2 (2016). DOI: 10.1038/srep35419
- [12] S. Zhang, Z. He, W. Zhao, C. Liu, S. Zhou, O.O. Ibrahim, C. Wang, Q. Wang. *Nanomaterials*, **14**, 857 (2024). DOI: 10.3390/nano14100857
- [13] V. Vignesh, B. Castro-Dominguez, T.D. James, J.M. Gamble-Turner, S. Lightman, N.M. Reis. *ACS Sensors*, **9** (4), 1666 (2024). DOI: 10.1021/acssensors.3c01912
- [14] O. Parlak, S.T. Keene, A. Marais, V.F. Curto, A. Salleo. *Sci. Adv.*, **4** (18), eaar2904 (2018). DOI: 10.1126/sciadv.aar290
- [15] J. Tu, J. Yeom, J.C. Ulloa, S.A. Solomon, J. Min, W. Heng, G. Kim, J. Dao, R. Vemu, M. Pang, C. Wang, D.-H. Kim, W. Gao. *Sci. Adv.*, **11**, eadx6491 (2025). DOI: 10.1126/sciadv.adx6491
- [16] S. Kima, B. Leed, J.T. Reedera, S.H. Seof, S.-U. Leeg, A. Hourlier-Fargettea, J. Shini, Y. Sekinej, H. Jeonga, Y.S. Oha, A.J. Aranyosia, S.P. Leea, J.B. Modela, G. Leea, M.-H. Seo, S.S. Kwaka, S. Joca, G. Parkc, S. Hanc, I. Parkk, H.-I. Jungn, R. Ghaffaria, J. Koop, P.V. Braunb, J.A. Rogers. *PNAS*, **117** (45), 27906 (2020). DOI: 10.1073/pnas.2012700117
- [17] J. Li, X. Fan, J. Chen, G. Shi, X. Liu. *J. Mol. Model.*, **30**, 72 (2024). DOI: 10.1007/s00894-024-05872-w

- [18] F. Mollaamin, M. Monajjemi. *J. Mol. Model.*, **29**, 119 (2023). DOI: 10.1007/s00894-023-05526-3
- [19] N. Promthong, C. Tabtimsai, W. Rakrai, D. Wannoo. *Struct. Chem.*, **31**, 2237 (2020). DOI: 10.1007/s11224-020-01579-9
- [20] N.M. Khatir, H. Fatoorehchi, A. Ahmadi, A. Khoshnoodfar, M. Faghihasiri. *J. Chem. Petrole. Eng.*, **55**, 385 (2021). DOI: 10.22059/JCHPE.2021.305285.1319
- [21] J. Comer, R. Chen, H. Poblete, A. Vergara-Jaque, J.E. Riviere. *ACS Nano*, **9**, 11761 (2015). DOI: 10.1021/acs.nano.5b03592
- [22] W. Qin, X. Li, W.-W. Bian, X.-J. Fan, J.-Y. Qi. *Biomaterials*, **31**, 1007 (2010). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.10.013
- [23] T. Sumaryada, M.S. Gunawan, S. Perdana, S. Arjo, A. Maddu. *Biosensors*, **9** (1), 18 (2019). DOI: 10.3390/bios9010018
- [24] A.R. Naik, Yi. Zhou, A. Dey, D.L.G. Arellano, U. Okoroanyanwu, E.B. Secor, M.C. Hersam, J. Morse, J.P. Rothstein, K.R. Carter, J.J. Watkins. *Lab Chip*, **22** (1), 156 (2022). DOI: 10.1039/D1LC00633A
- [25] R.M. Torrente-Rodríguez, J. Tu, Y. Yang, J. Min, M. Wang, Y. Song, Y. Yu, C. Xu, C. Ye, W.W. IsHak, W. Gao, *Matter*, **2**, 921 (2020). DOI: 10.1016/j.matt.2020.01.021
- [26] S.T. Keene, C. Lubrano, S. Kazemzadeh, A. Melianas, Y. Tuchman, G. Polino, P. Scognamiglio, L. Ciná, A. Salleo, Y. van de Burgt, F. Santoro. *Nature Mater.*, **19**, 969 (2020). DOI: 10.1038/s41563-020-0703-y
- [27] W. Dang, L. Manjakkal, W.T. Navaraj, L. Lorenzelli, V. Vinciguerra, R. Dahiya. *Biosens. Bioelectr.*, **107**, 192 (2018). DOI: 10.1016/j.bios.2018.02.025
- [28] Z. Pu, C. Zou, R. Wang, X. Lai, H. Yu, K. Xu, D. Li. *Biomicrofluidics*, **10**, 011910 (2016). DOI: 10.1063/1.4942437
- [29] M. Hildebrand, F. Abualnaja, Z. Makwana, N.M. Harrison. *J. Phys. Chem. C*, **123**, 4475 (2019). DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b09894
- [30] И.В. Антонова, В.А. Селезнев, Н.А. Небогатикова, А.И. Иванов, В.С. Тумашев. *ФТТ*, **66** (3), 398 (2024). DOI: 10.61011/FTT.2024.03.57481.270
- [31] P. Pearlmutter, G. DeRose, C. Samson, N. Linehan, Y. Cen, L. Begdache, D. Won, A. Koh. *Sci. Rep.*, **10**, 19050 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-75871-3
- [32] J. Ok, S. Park, Y.H. Jung, T. Kim. *Adv. Mater.*, **36**, 2211595 (2024). DOI: 10.1002/adma.202211595
- [33] A. Zubarev, M. Cuzminschi, A.-M. Iordache, S.-M. Iordache, C. Rizea, C.E.A. Grigorescu, C. Giuglea. *Diagnostics*, **12**, 2593 (2022). DOI: 10.3390/diagnostics12112593
- [34] N.K. Singh, S. Chung, M. Sveiven, D.A. Hall. *ACS Omega*, **6** (42), 27888 (2021). DOI: 10.1021/acsomega.1c03552
- [35] E.S. Yulianti, S.F. Rahman, Y. Whulanza. *Biosensors*, **12** (12), 1090 (2022). DOI: 10.3390/bios12121090
- [36] J. Zhang, Y. Wang, X. Lu. *Anal. Bioanal. Chem.*, **413** (18), 4581 (2021). DOI: 10.1007/s00216-020-03138-x
- [37] P. Panigrahi, M. Sajjad, D. Singh, T. Hussain, J.A. Larsson, R. Ahuja, N. Singh. *Appl. Surf. Sci.*, **573**, 151579 (2022). DOI: 10.1016/j.apsusc.2021.151579
- [38] T.D. La Count, A. Jajack, J. Heikenfeld, G.B. Kasting. *J. Pharm. Sci.*, **108** (1), 364 (2019). DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.026
- [39] K. Devi, K.K. Singh. *Biosens. Bioelectr.*, **X** **13**, 100287 (2023). DOI: 10.1016/j.biosx.2022.100287