

НИИ  
ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И МЕДИЦИНСКОГО  
МЕНЕДЖМЕНТА

# ЭКСПЕРТНЫЙ ОБЗОР

Биосенсорные  
системы  
в медицине



МОСКВА  
2020



НИИ  
ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И МЕДИЦИНСКОГО  
МЕНЕДЖМЕНТА

# ЭКСПЕРТНЫЙ ОБЗОР

Биосенсорные  
системы  
в медицине

Научно-исследовательский институт  
организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы

**ЭКСПЕРТНЫЙ ОБЗОР:  
БИОСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ В МЕДИЦИНЕ**

Москва  
2020

УДК 681.11.033.3:51

ББК 8.707

Э41

Биосенсорные системы в медицине: экспертный обзор / Аксенова Е. И., Камынина Н. Н., Маклакова Ю. А. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 20 с.

Издание подготовлено для использования службами Департамента здравоохранения города Москвы.

УДК 681.11.033.3:51

ББК 8.707

ISBN 978-5-907251-96-0

© ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020

© Коллектив авторов, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Глоссарий .....	4
Введение .....	5
Глава 1. Биосенсоры: функции и принцип работы .....	7
Глава 2. Современное состояние рынка биосенсорных систем .....	11
Заключение .....	16

## ГЛОССАРИЙ

Фертильность	Способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство
Диагностика in vitro	Определение наличия и/или количества клинически (диагностически) значимых аналитов эндогенной и/или экзогенной природы, в том числе выделение и идентификация микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, паразитных организмов), их токсинов и других продуктов жизнедеятельности в образцах биологических материалов (биологических жидкостей, экскретов, тканей), взятых или выделенных из организма человека
Аптамеры	Синтетические одноцепочечные молекулы ДНК или РНК, способные специфично связываться с разнообразными молекулами-мишенями
Лихорадка Зика	Острое инфекционное заболевание, характерными симптомами которого являются сыпь, утомление, головная и суставная боль, лихорадка
Норовирусная инфекция	Кишечный или желудочный грипп
Лихорадка денге	Заболевание, вызванное флавivirusом, переносимым комарами, выявленное в тропических и субтропических регионах мира
Интерстициальная жидкость	Бесцветная жидкость, заполняющая пространство между клетками в организме, содержит некоторые из биомаркеров, присутствующих в крови, а также отдельные уникальные маркеры
Лактат	Продукт клеточного метаболизма, производная молочной кислоты. Может находиться в клетках в виде самой молочной кислоты либо в виде ее солей
Линкер	Синтетический олигонуклеотид, присоединяемый с помощью ДНК-лигазы к фрагменту ДНК, для того чтобы придать концам этого фрагмента структуру с заданными свойствами. Часто линкеры содержат участки, способные расщепляться рестрикционными эндонуклеазами

## ВВЕДЕНИЕ

В сфере развития биосенсорных систем наблюдается стойкая тенденция к росту заинтересованности и спроса на них. Это связано с общим стремительным развитием технологического прогресса, с расширением области применения биосенсоров в медицине, еще один значимый фактор: постоянно увеличивается число больных сахарным диабетом, среди которых особенно высока потребность в миниатюрных диагностических устройствах.

В мире насчитывается более 400 млн людей, страдающих сахарным диабетом, – это около 5 % населения Земли. Болезнь представляет наибольшую опасность из-за сопутствующих осложнений, среди которых атеросклероз, почечная недостаточность, слепота и другие. Своевременная оценка концентрации глюкозы в крови и вовремя принятые меры для поддержания ее в допустимых пределах помогают сохранять здоровье и жизнь сотням тысяч людей. Именно биосенсоры, позволяющие оценить уровень глюкозы в крови, получили самое широкое распространение, а объем продаж персональных глюкометров на их основе, которые сейчас можно купить в любой аптеке, составляет порядка \$15 млрд в год. Биосенсоры также активно используются и в популярных устройствах мониторинга и диагностики – тестах на беременность и фертильность.



*Схематическое представление принципов работы биосенсора: обнаружение целевого аналита с последующей передачей и выводом сигнала*

Типичный биосенсор содержит две основные функциональные составляющие: «биорецептор» (например, фермент, антитело или ДНК), ответственный за избирательное распознавание целевого аналита, и физико-химический преобразователь (электрохимический, оптический или механический), который отвечает за сигнал.

Подобные устройства изначально были разработаны для диагностики *in vitro* в медицинских учреждениях или в домашних условиях, как, например, тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови. В дальнейшем были созданы более технологически сложные биосенсоры, используемые для неинвазивных приложений биомониторинга.

В 2019 году объем мирового рынка биосенсоров увеличился на 8,3 %. Самый популярный сегмент рынка – приборы для домашней диагностики. Биосенсоры также интегрированы в диагностические устройства для скрининга рака и генетического тестирования. Например, для определения онкомаркеров рака предстательной железы достаточно наличия 0,1 нанограмма на миллилитр плазмы крови, возможности современных биосенсоров позволяют получить такие данные.

Еще одна интересная тенденция – это возможность использования современных биосенсоров для диагностики непосредственно на месте оказания медицинской помощи. Традиционно в медицинской организации у пациентов собирались образцы (кровь, моча, волосы или генетический образец), которые затем отправляли в лабораторию за пределами медицинского учреждения. Далее пациенты должны были вернуться за результатами. Благодаря тестированию при помощи биосенсоров пациент получает результаты «на месте», в течение нескольких часов. Такой подход позволяет не только экономить время, но и дает возможность оперативно принимать необходимые меры.

# ГЛАВА

# 1

**БИОСЕНСОРЫ: ФУНКЦИИ  
И ПРИНЦИП РАБОТЫ**



Биосенсоры – это устройства, которые применяются для сбора информации с использованием биологических образцов. Содержащийся в таком устройстве датчик имеет блок биологического распознавания и преобразователь, который преобразует биологические свойства в электрические сигналы. Биосенсоры довольно широко используются в различных областях, таких как сельское хозяйство, медицина, биологическая защита и т. д. Они просты в эксплуатации, портативны, доступны и дают быстрые результаты.

Итак, почему биосенсоры могут улучшить существующую систему здравоохранения?

Во-первых, потому что они способны контролировать жизненно важные показатели здоровья в домашних условиях. Это позволяет врачам назначать меньшее количество личных встреч, что способствует снижению расходов на здравоохранение.

Во-вторых, биосенсоры помогают контролировать соблюдение графика приема лекарственных препаратов, что способствует повышению приверженности пациентов к лечению и экономии денежных средств. Например, в США несоблюдение режима приема лекарств обходится системе здравоохранения в \$100–300 млрд в год.

Поиск способов контроля за приверженностью пациентов лекарственной терапии имеет первостепенное значение для фармацевтической промышленности, населения, поставщиков. В частности, в Окснарде (штат Калифорния, США) программа контроля при помощи биосенсоров уровня артериального давления позволила улучшить соблюдение режима приема соответствующих лекарств. Если поступала информация, что артериальное давление пациента слишком высокое, персонал звонил или отправлял текстовое сообщение пациенту с напоминанием о необходимости принять лекарство в соответствии с рекомендациями врача.

Биосенсоры, применяемые в больницах, помогают повысить качество ухода за пациентами и в целом улучшить эффективность рабочего процесса. В медицинских учреждениях персонал использует портативные биосенсоры, которые в реальном времени оповещают врачей об изменениях жизненно важных показателей пациента. Биосенсоры также отправляют информацию о пациенте непосредственно в электронную карту, снижая трудозатраты на ручной ввод данных и позволяя медперсоналу наблюдать за состоянием пациента в динамике.

Современные биосенсоры способны произвести революцию в лечении хронических заболеваний, в том числе с точки зрения экономии затрат.

Еще одним интересным, а главное, актуальным свойством биосенсоров стала их способность обнаруживать вирусы. Раннее определение патогенных агентов, таких как бактерии и вирусы, имеет решающее значение. Биосенсорные технологии могут способствовать обнаружению и/или уничтожению вирусов. И такие устройства уже представлены на рынке.

Согласно последним данным, биосенсорные технологии активно применяются в лечении следующих заболеваний:

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- гепатит;
- лихорадка Эбола;
- лихорадка Зика;
- норовирусная инфекция;
- грипп;
- лихорадка денге;
- онкологические заболевания.

Сейчас активно разрабатываются биосенсоры для определения онкобиомаркеров, зарекомендовавших себя как высокочувствительные, селективные и недорогие биоаналитические инструменты. Для обнаружения биомаркеров рака было использовано множество биосенсорных платформ, разработаны проекты по использованию имплантируемых систем для мониторинга заболеваний и контроля терапии. Быстрый результат, миниатюрный размер сенсора, простота настройки, сверхнизкие пределы обнаружения, высокая надежность измерений и небольшие затраты на разработку обеспечивают интерес со стороны пациентов, врачей и производителей медицинского оборудования.

Приведем несколько примеров подобных биосенсоров.

В 2019 году команда биоинженеров из США разработала биосенсор для неинвазивной диагностики рака молочной железы. Если существующая методика включает в себя пункционную биопсию, то ученые предложили использовать устройство, основанное на микрофлюидной технологии. Новый инструмент в определенном смысле создан по образу струйного принтера. В процессе тестирования образец крови пациента проходит через микрофлюидное устройство и чип биосенсора, покрытый антителами, который захватывает и иммобилизует белки HER-2, присутствующие в образце. Выявленные отклонения от нормы уровня HER-2 являются показателем определенного типа рака молочной железы, соответственно, их своевременное обнаружение позволит своевременно разработать стратегии лечения. Устройство выявляет биомаркер рака молочной железы HER-2 в крови в течение 15 минут.

Несмотря на расширение доступа к тестированию на ВИЧ, около половины инфицированных во всем мире не знают о своем ВИЧ-положительном статусе, соответственно, не обращаются за лечением и сталкиваются с серьезными осложнениями. Существующие экспресс-тесты на ВИЧ, как правило, характеризуются большими погрешностями в интерпретации, отсутствием удобного электронного сбора, передачи и сохранения данных.

Диагностические устройства, совместимые со смартфонами, при помощи электронного сбора данных и беспроводного подключения могут значительно улучшить доступ к тестированию и контролю за течением заболевания.

Ученые занимаются активной разработкой биосенсоров, способных решить эту проблему. Например, ученые из Лондона разработали небольшой портативный лабораторный прототип и двухканальные биочипы с контрольным покрытием и миниатюрной конфигурацией, требуется всего 6 мкл плазмы. Двухканальные биочипы обнаруживают антигены p24 и gp41. Биочипы были протестированы на 31 пациенте с ВИЧ и 102 здоровых добровольцах.

Биосенсоры SH-SAW продемонстрировали высокую чувствительность, специфичность, возможность использования малого количества образцов и быструю результативность, что позволило сопоставить их с коммерческими экспресс-тестами на ВИЧ. Для антигена gp41 чувствительность составила 100 % (анти-gp41), для антигена p24 – 64,5 %, комбинированная чувствительность – 100 %, специфичность – 100 %, время тестирования – 5 минут. Все положительные результаты были зарегистрированы в течение 60 секунд после добавления образца.

Как уже было сказано выше, растет потребность в тестировании на месте оказания медицинской помощи и в средствах мониторинга биомаркеров в реальном времени, в частности для ведения хронических больных с сердечно-сосудистыми, нейродегенеративными расстройствами, сахарным диабетом и т. д. Последние достижения в разработке биосенсоров имеют огромный потенциал в области клинической диагностической медицины. Прогнозируется, что к 2024 году объем рынка биосенсоров превысит \$28 млрд.

По используемым технологиям биосенсоры могут быть:

- оптические;
- электрохимические;
- пьезоэлектрические;
- тепловые.

В зависимости от конечной цели использования все представленные на рынке биосенсоры можно распределить по следующим назначениям:

- научно-исследовательские лаборатории;
- домашняя диагностика;
- пищевая промышленность;
- безопасность;
- биологическая защита.

Электрохимические биосенсоры в течение длительного времени используются в самых различных областях, не только в здравоохранении. Такие биосенсоры отслеживают любые изменения диэлектрических свойств, величины, формы и распределения заряда, в то время как комплекс «антитело–

антиген» образуется на поверхности электрода. Электрохимические биосенсоры применяются для обнаружения большого количества биологических мишеней, включая белки, биомаркеры рака, нуклеиновые кислоты и т. д.

Оптические биосенсоры являются наиболее распространенными, они дают возможность прямого обнаружения биомолекул в режиме реального времени. Оптические системы обнаружения используют мощность оптического поля и элемента биологического распознавания. Среди преимуществ оптических биосенсоров перед другими технологиями можно выделить их специфичность, большую чувствительность, рентабельность и небольшие размеры.

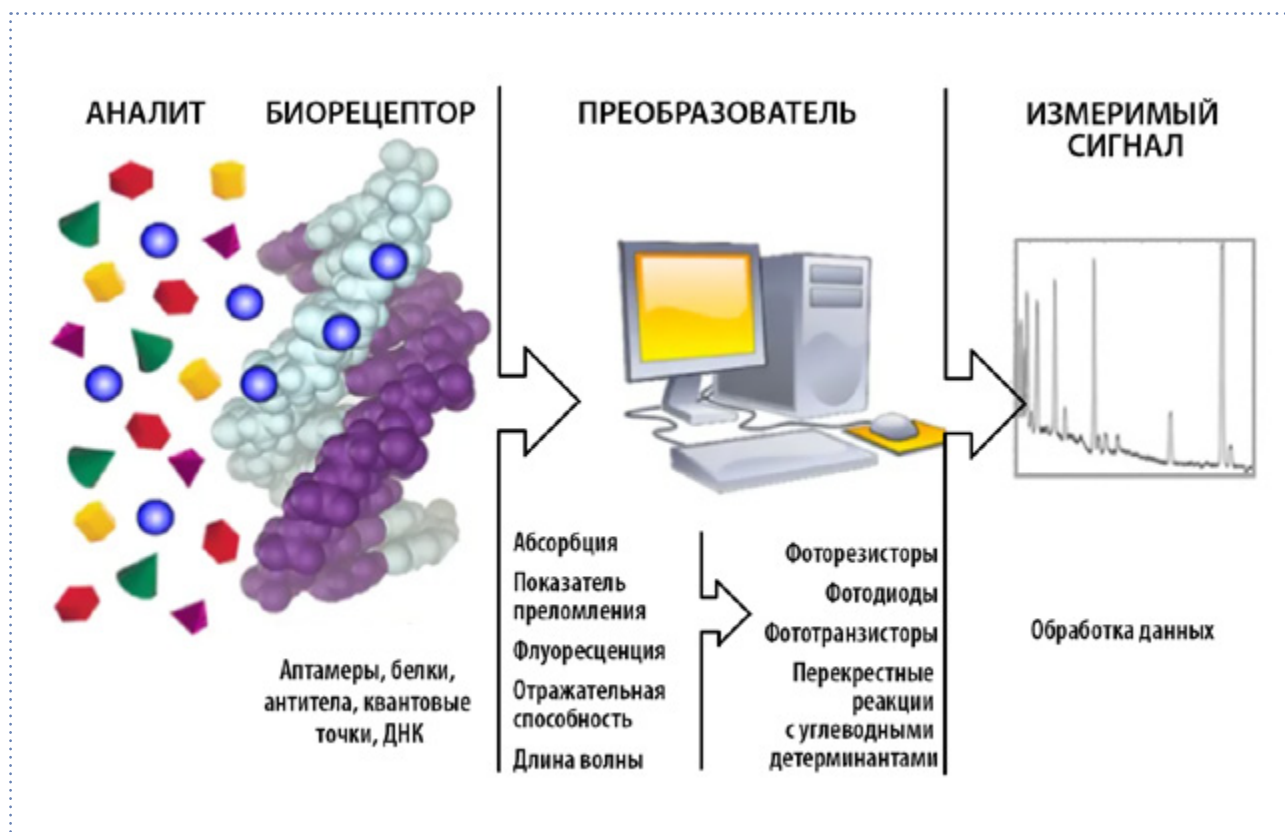


Схема обнаружения оптического датчика

Оптические биосенсоры, изготовленные с использованием одностенных нанотрубок, являются одной из наиболее перспективных технологий в этой области. Подобные нанотрубки – отличный вариант для использования в имплантологии, так как способны передавать сигналы через кожу, не травмируя ее. К сожалению, колебания концентрации соли в биологических жидкостях влияют на чувствительность и специфичность одноцепочечных оптических биосенсоров с нанотрубками, покрытыми ДНК, что представляет собой серьезную проблему для этой технологии.

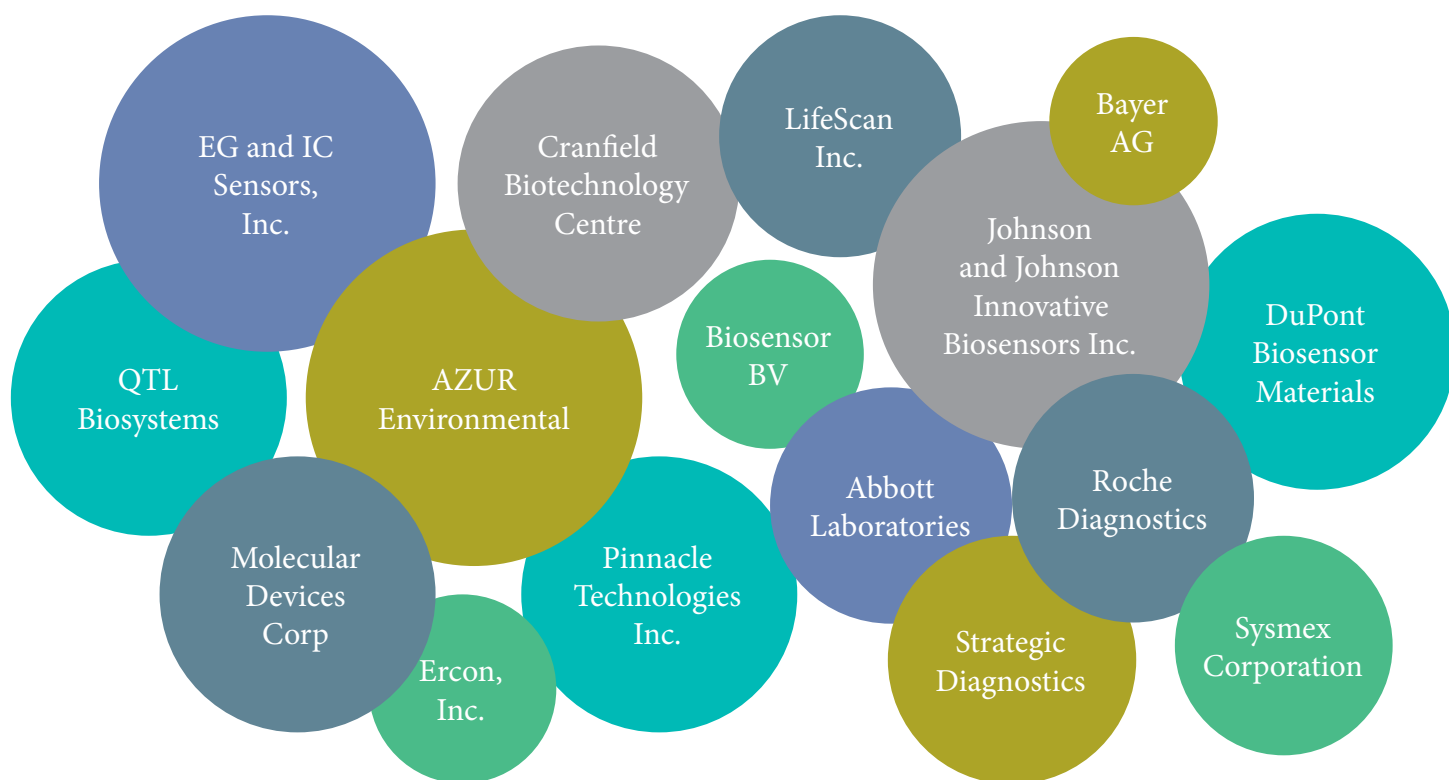
Еще одна уникальная техника – оптогенетика. С ее помощью световые сигналы способны включать и выключать живые клетки, чаще нейроны, которые были модифицированы для усиления светочувствительных ионных каналов. Эта система позволяет визуализировать закономерности распределения нервных клеток, может запускать и контролировать определенные их типы. Оптогенетика важна для изучения и лечения различных нейродегенеративных заболеваний.

Одним из наиболее распространенных пьезоэлектрических биосенсоров является биосенсор на основе кварцевого микробаланса, который отслеживает изменения массы и вязкоупругости материалов, регистрируя изменение частоты и демпфирование кварцевого резонатора. Такие биосенсоры используются во всевозможных сферах с различными целями, в частности для обнаружения гормонов, бактерий, клеток и т. п.

При разработке биосенсоров для измерения метаболитов крови, таких как лактаты, глюкоза, креатинин, мочевины, используются как оптический, так и электрохимический режимы трансдукции.

Ожидается, что геномика станет движущей силой мирового рынка биосенсоров. Например, Национальный центр информационно-коммуникационных технологий Австралии (NICTA) ведет активные исследования в области анализа данных, сетей и встроенных систем, которые будут использоваться в этой области. Большинство ИТ-компаний также активно инвестируют в эту отрасль. Можно предположить, что инвестиции крупных игроков в области информационных технологий, таких как IBM, Infosys, TCS, еще больше расширят рынок биосенсорных технологий.

Вкладывает значительные средства в разработку вычислительных технологий и китайское правительство, что, несомненно, окажет положительное влияние на рынок биосенсоров.



*Некоторые из основных игроков на рынке биосенсоров*

В глобальном отчете представлен прогноз стоимости растущего рынка с учетом вероятных слияний и поглощений компаний для контроля за большей частью рынка. Прогнозируется, что его стоимость к 2025 году достигнет \$35 729,14 млн, среднегодовой темп роста составит порядка 9,7 %, в разных отчетах эта цифра варьируется от 9 до 10 %. Таким образом, будут созданы благоприятные условия для игроков рынка, что поспособствует развитию и росту производства биосенсорных устройств.

# ГЛАВА

# 2

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РЫНКА  
БИОСЕНСОРНЫХ СИСТЕМ**

Несмотря на доступность на рынке устройств непрерывного мониторинга глюкозы, многим пациентам с диабетом на инсулинотерапии не всегда удается поддерживать стабильный уровень глюкозы вплоть до приступов гипогликемии.

В июне 2018 года были анонсированы продажи системы непрерывного мониторинга глюкозы с полнотью имплантируемым датчиком — Eversense. Датчик, который имплантируется под кожу во время амбулаторной процедуры, может находиться в организме до 90 дней. Каждые пять минут Eversense отправляет данные измерений в приложение на смартфоне или планшете, которое предупреждает пользователя о критически повышенном или пониженном уровне сахара в крови.

Подобная биосенсорная система представляет собой комбинацию флуоресцентного чувствительного к глюкозе датчика, светодиодных источников света, фотодиодов для обнаружения флуоресцентных сигналов и передатчика, который транслирует данные о концентрации глюкозы в крови в мобильное приложение. Имплантируемая сенсорная система вводится под кожу на плече при помощи несложных манипуляций.

В некоторых сферах, в том числе в биомедицине, экологии, биобезопасности, обнаружение вирусов представляет особый интерес. Помимо дорогостоящего оборудования, квалифицированного персонала, там востребованы системы, которые не требуют специальных знаний для интерпретации полученных данных, – то есть результаты могут быть оценены даже «невооруженным глазом». Для этих целей используют систему на основе оптического биосенсора и микрофлюидной обработки образцов для обнаружения аденовируса человека.

Еще один интересный инструмент – портативный биосенсор, анализирующий биохимический состав жидкостей организма, таких как пот или слеза. Переносные биосенсорные платформы дают представление о динамических процессах в биологических жидкостях, обеспечивая непрерывный мониторинг в режиме реального времени, что, в свою очередь, имеет большое значение для поддержания здоровья пользователя. Оценка показателей в режиме реального времени позволяет контролировать состояние здоровья и ход лечения, предупреждает пациента и лечащего врача о внезапных нарушениях.

Портативные биосенсоры помогают избежать процедуры забора крови, не нарушая тем самым привычный распорядок дня пользователя и не вызывая дискомфорта.

Поскольку эпидермис покрывает большую часть нашего тела, носимые на коже устройства получили наибольшую популярность среди всех типов портативных биосенсоров. Эпидермальные биосенсоры могут облегчать анализ биомаркеров эпидермальных биологических жидкостей в режиме реального времени, при этом некоторые системы дают возможность непрерывного мониторинга с использованием различных биомедицинских и фитнес-приложений. Подобные устройства работают за счет взятия проб пота или интерстициальной жидкости с поверхности кожи. Такие носимые на коже биосенсоры обычно основаны на различных режимах трансдукции – оптических, электрохимических и механических – в сочетании с биокаталитическими и ионно-распознающими рецепторами.

В сфере разнообразных носимых на коже платформ, предлагающих возможность быстрого забора эпидермальных биологических жидкостей с комфортом для пользователя, достигнут колоссальный прогресс. Такие устройства были созданы путем прямого переноса датчиков на кожу (с использованием E-skin или временных печатных татуировок), встраивания датчиков в браслеты, наклейки или в текстильные изделия, чтобы обеспечить плотный контакт с кожей. Датчики способны выдерживать механические нагрузки, возникающие при движении тела.

Самая доступная и подходящая биогидравлическая жидкость для тестирования – это пот. В его состав входят метаболиты (лактаты, глюкоза, мочевины, этанол или кортизол) наряду с электролитами (натрием, калием, хлоридом или аммонием), микроэлементами (цинком или медью), а также небольшим количеством белка, нуклеиновых кислот, нейропептидов, цитокинов. Все это позволяет расценивать состав пота как маркер для неинвазивной диагностики физиологического состояния, а также некоторых заболеваний, в том числе сахарного диабета.

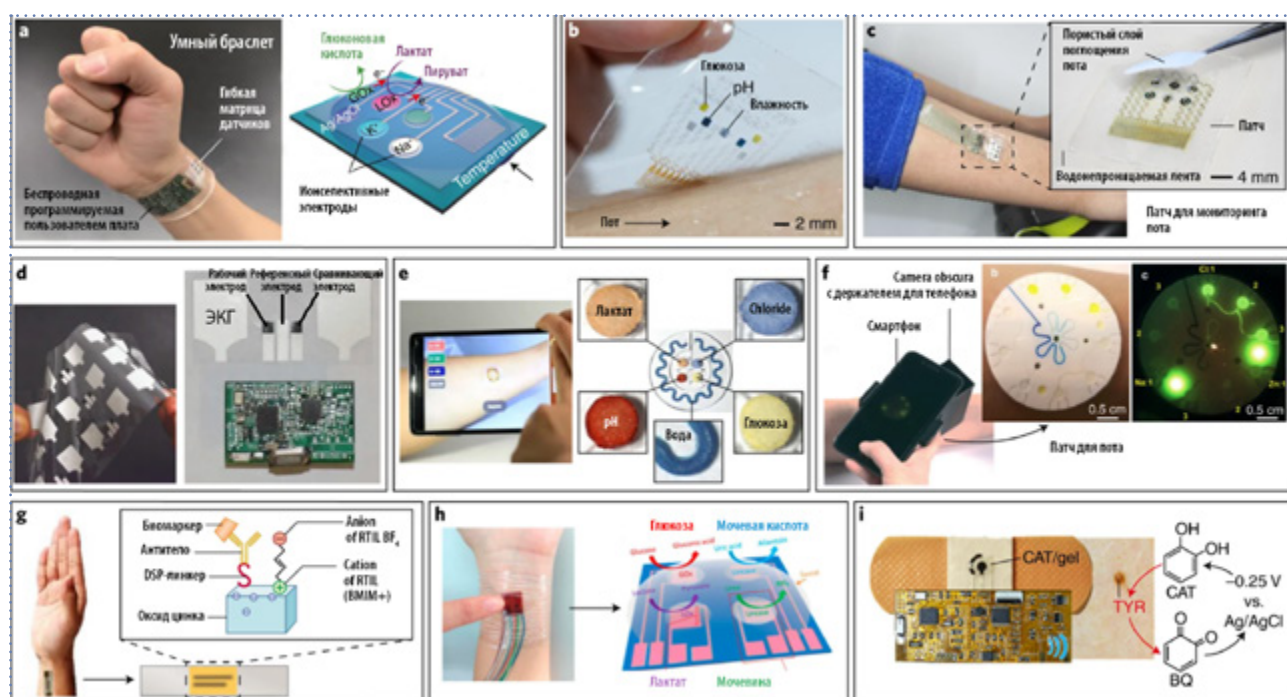
Неинвазивный мониторинг эпидермиса устраняет проблемы, связанные с забором крови, сохраняет неповрежденным защитный слой кожи.

Эпидермальные биосенсорные системы проводят целевые измерения концентраций аналита в интерстициальной жидкости: клетки кожи окружены интерстициальной жидкостью, которая доставляет питательные вещества. Это приводит к надежной корреляции между концентрацией ISF

(тканевой жидкости) в крови и многих аналитов, включая электролиты (натрий, фосфат, магний, калий или кальций), метаболиты (глюкозу, алкоголь, лактат или кортизол) и белки. Стоит отметить, что для оценки ISF-аналитов неинвазивным способом эти компоненты должны быть извлечены на поверхность кожи, что может быть достигнуто путем обратного ионтофореза или сонофореза.

Эпидермальные биосенсоры в виде временной татуировки позволяют проводить неинвазивные измерения основных потовых электролитов (рН, аммония или натрия), тяжелых металлов (цинка) и метаболитов (лактата или этанола) в реальном времени. Это было доказано группой исследователей, проведших эксперимент: испытуемому было предложено носить биосенсор с временной татуировкой, модифицированный лактатоксидазой, для измерения уровня лактата пота во время тренировки. Концентрация лактата действительно увеличивалась с увеличением интенсивности упражнений.

Заметный прогресс был также достигнут в разработке биосенсоров для количественного анализа пота на основе полной интеграции матрицы носимых датчиков в пластырь. Такой способ неинвазивного многокомпонентного тестирования – интересный инструмент, который, однако, требует точной системы мониторинга.



### Эпидермальные биосенсоры для мониторинга химического состава пота в режиме реального времени

- Встроенные сенсорные матрицы для мультиплексного анализа пота. Полностью интегрированная многоканальная сенсорная матрица для мониторинга содержания глюкозы, лактата, натрия, калия и температуры во время тренировок. Портативная платформа содержит сенсорную матрицу, а также компоненты для передачи, настройки и обработки сигнала.
- Матрица датчиков пота на основе графена для мониторинга состояния больного диабетом, устанавливается на предплечье. Мультиплексная матрица для мониторинга уровня глюкозы во время тренировки, с одновременным измерением рН, температуры и влажности для коррекции показателей глюкозы.
- Пластырь для мониторинга уровня глюкозы и терапии на основе пота на предплечье человека во время тренировок.
- Химико-электрофизиологический гибридный биосенсор для мониторинга состояния здоровья и физической формы в режиме реального времени с помощью электродов, изготовленных с помощью трафаретной печати. Датчик обеспечивает одновременный мониторинг уровня лактата пота и частоты сердечных сокращений для оценки спортивных результатов.
- Колориметрическое микрофлюидное устройство для анализа проб пота с помощью смартфона, позволяет отслеживать целевые значения рН, лактата, глюкозы и хлорида.
- Флуориметрическая микрофлюидная платформа для измерения содержания хлорида, натрия и цинка в поте в процессе физической нагрузки.
- Диагностические биосенсоры на основе антител, анализирующие интерлейкин-6 и кортизол в поте человека с использованием ионных жидкостей комнатной температуры для повышения стабильности работы антител. Прикрепляется к предплечью человека.

- h. Устройство для непрерывного мониторинга содержания лактата, глюкозы, мочевой кислоты и мочевины в поте, вызванного физической нагрузкой, с использованием пьезоэлектрических ферментативных биосенсоров. Во время тренировки это устройство функционирует без дополнительного источника питания через пьезоэлектрическую ферментативную реакцию.
- i. Повязка для неинвазивного скрининга биомаркеров меланомы – чувствительна к тирозиназе.

Еще одно интересное решение в области биосенсорных технологий применяется в штате Техас – глотаемое устройство для подростков, перенесших операцию по трансплантации органов. Для этих целей используется датчик, встроенный в таблетку, он отправляет данные на пластырь, который, в свою очередь, передает их на мобильное устройство. Такой датчик снижает вероятность, что пациент пропустит прием лекарства.

Устройство было проверено на эффективность следующим образом. 18-летний юноша принимал лекарства только один раз в день, а не дважды, как было предписано. Медицинские сотрудники отслеживали ситуацию с помощью датчиков и звонили ему несколько дней подряд с напоминанием о второй дозе лекарства. В результате подросток начал принимать таблетки без напоминания.

Внедрение биосенсорных устройств для приема внутрь, которые легко интегрировать в существующие схемы приема лекарств, дает возможность получать данные в режиме реального времени. Проглатываемый биосенсор дает точную информацию о попадании лекарственного препарата в организм, что позволяет поддерживать приверженность пациентов к лечению.

Одна из глотательных биосенсорных систем – My / Treatment / Medication (MyTMed). В основе MyTMed лежит цифровая таблетка, которая состоит из стандартной желатиновой капсулы с уникальной меткой, излучающей радиочастоты.



#### **Цифровая таблетка MyTMed**

- (A) пустая капсула таблетки
- (B) лекарство, введенное в желатиновую таблетку
- (C) полностью собранная цифровая таблетка

Она осуществляет контроль в реальном времени за соблюдением антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных. Непоследовательное соблюдение врачебных рекомендаций приводит к прогрессированию заболевания и риску лекарственной устойчивости. Успешная система для поддержания комплаентности пациентов должна быть ненавязчивой и максимально простой для пользователей в постоянно меняющейся мобильной среде.

Пациент проглатывает таблетку, желатиновая капсула растворяется в желудке, высвобождая препарат. Контакт с желудочным pH активирует метку, генерируя уникальный радиочастотный сигнал, который транслируется на установленный на бедре приемник (The Hub). Концентратор действует как ретранслятор, используя протоколы системы коротких сообщений (SMS) для передачи пакета данных, включая время и факт приема на веб-сервер, совместимый с HIPAA-облаком (HIPAA гарантирует конфиденциальность медицинской информации). Информация с облачного веб-сервера интерпретируется с помощью интерфейса, происходит идентификация пациента, что позволяет врачу максимально быстро отреагировать на изменения в состоянии пациента. В случае, когда пациент принимает две цифровые таблетки одновременно, концентратор получает два отдельных радиочастотных сигнала.

Исследования показали, что применение радиочастотных волн не оказывает негативного влияния на структурный состав инсулина и лекарственных средств.

Важной проблемой, которую также успешно решают биосенсоры, является пищевая аллергия. Это иммунная реакция гиперчувствительности I типа, которая может угрожать жизни. Экспозиционная



терапия и неотложная помощь могут снизить последствия аллергического эпизода, но в настоящее время не существует лекарства от повышенной чувствительности к пище.

Многие пациенты сталкиваются с проявлениями аллергических реакций в процессе приготовления пищи. Избежать подобных ситуаций поможет мониторинг пищевых продуктов с помощью оптических и электромеханических биосенсоров, что позволит заранее обнаружить присутствие аллергенов. Благодаря инновациям сегодня возможно совместить биосенсорные технологии с геносенсорами и клеточным анализом.

Основные проблемы, связанные с выявлением аллергенов при помощи биосенсоров, – это появление новых аллергенов в продуктах питания, рост восприимчивости к ним, отсутствие четкого понимания типов пищевой аллергии и причин ее возникновения, недостаточно широкое распространение биосенсоров, а также отсутствие международных стандартов или соглашений.

Для работы такого биосенсора необходимо использование поверхностного плазменного резонанса, электрохимических и электромагнитных технологий, звуковая частота и электронная визуализация, поэтому для обнаружения пищевых аллергенов идеально подходит платформа смартфона.

Среди уже перечисленных тенденций в сфере развития биосенсорных технологий стоит отметить еще одну – коммерциализацию неинвазивных биосенсоров. Растущий спрос на биосенсоры для оценки уровня глюкозы в крови сфокусировал рынок на минимально инвазивных устройствах мониторинга глюкозы.

Тем временем неинвазивный мониторинг клеточного метаболизма может быть использован для получения информации о состоянии различных органов. С этой целью измеряются небольшие молекулы, например, кислорода или глюкозы, что предоставляет дополнительные данные для анализа. В исследованиях онкологических заболеваний такая информация может «пролить свет» на развитие опухоли и помочь оценить эффективность противораковых лекарств. Например, Perrier et al. представил автоматизированную микрофлюидную биосенсорную систему для оперативного мониторинга потребности в инсулине в режиме реального времени на основе анализа активности островков Лангерганса поджелудочной железы.

Если упростить, тело человека состоит из множества взаимосвязанных «отсеков», разделенных своего рода клеточными барьерами. Например, тканевые барьеры между эндотелиальными клетками с одной стороны и эпителиальными – с другой. Поскольку они играют ключевую роль в процессах кровоснабжения органов и тканей, оценка барьерной функции является ключевой в вопросах исследования лекарственных препаратов. Необходимо учитывать биологические барьеры, влияющие на транспортировку и усвоение лекарств, их биоаккумуляцию. Проницаемость клеточной мембраны можно контролировать при помощи биосенсоров, отслеживая ее реакции на дыхательные движения.

Для мониторинга секретируемых биомаркеров сердца и печени разработаны одноразовые, а также модернизированные многоцелевые электрохимические биосенсоры. Например, для автоматизации работы микрофлюидного электрохимического иммуодатчика микроклапаны были встроены в микросхему, что позволило обеспечить программируемые операции иммуноанализа, включая иммобилизацию элементов биораспознавания, связывание антигена, промывание и электрохимическое зондирование.

Среди последних достижений России в области биосенсорных систем – разработка высокочувствительного биосенсора, предназначенного для обнаружения токсичных веществ при помощи биолюминесцентного ингибиторного анализа, а также для мониторинга биомаркера стресса и онкологических заболеваний – белка теплового шока 90 (Hsp90).

Еще одно достойное изобретение наших ученых – создание первых в мире биосенсоров из меди и оксида графена. Биосенсорные чипы нового типа могут найти применение в разных областях. Уникальность российской разработки в том, что отечественные ученые смогли сделать чувствительный элемент биосенсора из меди, в то время как традиционно он состоит из золотых пластин.

В устройстве использован специальный слой из оксида графена, нанесенный поверх медного покрытия и диэлектрика, что повышает чувствительность биосенсора. Медь позволяет создать более компактные биосенсорные устройства, функционирующие с помощью гаджетов, портативной электроники и «умной» одежды.

Одна из разработок группы ученых из МГУ имени М. В. Ломоносова – биосенсоры с уникальными аналитическими характеристиками, позволяющими успешно использовать их в неинвазивной диа-

гностике. Речь идет об оценке содержания метаболитов в крови не только без ее отбора, но и без повреждения кожных покровов, что полностью нивелирует риск травмирования и инфицирования пациента в процессе анализа.

Пот человека обладает достаточным количеством параметров, позволяющих осуществлять неинвазивную диагностику гипоксии и мониторинг сахарного диабета. Это позволило создать первый в мире неинвазивный монитор для контроля за этими состояниями. Монитор использует для анализа выделяемый человеком пот, который сразу после образования его на теле попадает в биосенсор. Быстрый результат сопоставим по информативности с анализом крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биосенсорные системы вызывают значительный интерес благодаря их способности непрерывно предоставлять информацию в режиме реального времени. Полученные данные способны не только улучшить качество жизни пациентов и качество медицинского ухода, но также способствовать своевременному оказанию медицинской помощи и сокращению издержек на здравоохранение. Биосенсоры являются уникальными устройствами, характеризующимися высокой точностью, надежностью, доступностью и простотой в использовании.

Все существующие биосенсоры можно разделить на оптические, электрохимические, пьезоэлектрические и тепловые биосенсоры. Последние разработки в сфере биосенсорных технологий касаются большей частью электрохимических и оптических биосенсоров, неинвазивного мониторинга биомаркеров.

Рынок биосенсорных систем постоянно растет, предполагается, что к 2025 году он достигнет \$35 729,14 млн при среднегодовом темпе роста 9,7 %. В числе актуальных областей применения биосенсоров такие заболевания, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит, лихорадка Эбола, Зика, норовирусная инфекция, грипп, лихорадка денге и рак.

Тестирование на специфические биомаркеры проводится в лабораториях с использованием больших автоматических анализаторов. Для их функционирования, как правило, используются микрочипы ДНК или белка, включая традиционные методы иммуноанализа (радиоиммуноанализ или иммуноферментный анализ). Быстрое развитие нанотехнологий и биотехнологий позволило ускорить создание и изготовление новых устройств для анализа маркеров непосредственно на местах.

Значительные успехи уже достигнуты в разработке биосенсорных систем для быстрой диагностики некоторых видов рака, диабета, ВИЧ и других заболеваний. В числе интересных изобретений – таблетки, оснащенные биосенсорами, и биосенсорные системы для обнаружения онкологической патологии без пункционной биопсии.

Однако существует необходимость в разработке наносенсорных платформ для диагностики и лечения рака предстательной железы, рака пищевода, колоректального рака, рака легкого, лимфомы, рака кожи, печени и других опасных заболеваний.

## ДЛЯ ЗАМЕТОК

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---


---

Экспертный обзор

# **БИОСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ В МЕДИЦИНЕ**

Отпечатано в Научно-исследовательском институте организации здравоохранения  
и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы  
115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9  
Тел.: 8 (495) 530-12-89  
[www.niioz.ru](http://www.niioz.ru)



 НИИ  
ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И МЕДИЦИНСКОГО  
МЕНЕДЖМЕНТА

