

Обзор литературы

УДК 614.442

<https://elibrary.ru/FJHZRK>

Биосенсоры и их применение в медицинской диагностике

Умар Ибрагимович Хизриев✉, Артём Дмитриевич Беседин,
Илья Вячеславович Клишин

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

✉ rn-mil@bk.ru

Аннотация. В настоящее время клиничко-лабораторная диагностика переживает активные технологические изменения. Каждая медицинская организация оснащена оборудованием, позволяющим автоматизировать и ускорить процесс оценки состояния пациента. Однако классические методики исследования могут быть длительными и не всегда удовлетворяют потребностям врача, что требует использования более чувствительных и специфичных анализаторов. В обзоре рассматривается роль биосенсоров — портативных устройств, состоящих из биологического элемента (антитела, антигена, фермента фрагмента ДНК или РНК), физического преобразователя сигнала и рабочего раствора и их роль в современной лабораторной диагностике. В современной клинической практике биосенсоры широко применяются для раннего выявления различных заболеваний, мониторинга общего состояния здоровья пациентов, обеспечивая персональный подход к лечению и профилактике заболеваний. Основными преимуществами их использования являются скорость получения результата, возможность многократного использования, а также высокие чувствительность и специфичность, что позволяет лечащему врачу получить более подробную информацию о состоянии пациента и выбрать нужную тактику лечения. При проведении обзора проанализированы биосенсорные устройства, применяемые в современной медицинской практике для анализа генетического материала, клеточного и химического анализов крови, визуализации внутренних органов и проведения серологических исследований.

Ключевые слова: биосенсоры, медицинская диагностика, мониторинг здоровья, диагностика заболеваний

Для цитирования: Биосенсоры и их применение в медицинской диагностике / У. И. Хизриев, А. Д. Беседин, И. В. Клишин // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 57–65. EDN: <https://elibrary.ru/FJHZRK>.

Biosensors and Their Application in Medical Diagnostics

Umar I. Khizriev✉, Artyom D. Besedin, Ilya V. Klishin

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

✉ rn-mil@bk.ru

Abstract. Currently, clinical and laboratory diagnostics is undergoing active technological changes. Each medical organization is equipped with equipment that allows you to automate and speed up the process of assessing the patient's condition. However, classical research methods can be lengthy and do not always meet the needs of the doctor, which requires the use of more sensitive and specific analyzers. This article examines the role of biosensors, portable devices consisting of a biological element (antibody, antigen, enzyme of a DNA fragment or RNA), a physical signal converter and a working solution and their role in modern laboratory diagnostics. In modern clinical practice, biosensors are widely used for the early detection of various diseases, monitoring the general health of patients, providing a personal approach to the treatment and prevention of diseases. The main advantages of using them are: the speed of obtaining results, the possibility of repeated use, as well as high sensitivity and specificity, which allows the attending physician to obtain more detailed information about the patient's condition and choose the right treatment tactics. The review analyzed biosensor devices used in modern medical practice for the analysis of genetic material, cellular and chemical analysis of blood, visualization of internal organs and serological studies.

Keywords: biosensors, medical diagnostics, health monitoring, diagnosis of diseases

For citation: Khizriev UI, Besedin AD, Klishin IV. Biosensors and their application in medical diagnostics. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):57–65. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/FJHZRK>.

Введение

Биосенсоры — это устройства, объединяющие биологические элементы и физико-химические датчики, которые улавливают и измеряют биомаркеры в организме пациента. За последние 10 лет их применение в медицинской диагностике возросло ввиду их сильных сторон: быстрой диагностики, минимального инвазивного включения, точности получаемых данных. Применение таких технологий в условиях медицинских учреждений (МУ) — больниц, частных клиник, клинико-диагностических лабораторий — позволило усовершенствовать качество диагностики, ускоряя принятие клинических решений, что повысило эффективность проводимого лечения [1].

Цель исследования — провести анализ отечественных и зарубежных источников для определения перспективы использования биосенсоров в клинической лабораторной диагностике на современном этапе.

Материалы и методы

Для основного поиска источников использованы поисковая система Google Scholar, базы Scopus, Web of Science и PubMed. Глубина поиска составила 20 лет.

Результаты и обсуждение

Наиболее важным примером применения биосенсоров в МУ является платформа GeneXpert (Cepheid, США, август 2023 г.). Устройство представляет собой ДНК-экстрактор*, используемый для быстрой и специфической диагностики различных инфекционных заболеваний [2]. В основе его работы лежит метод ПЦР-диагностики** — это позволяет выявлять генетический материал патогенных микроорганизмов, например *Mycobacterium tuberculosis* или SARS-CoV-2, за несколько часов. Такая методика намного быстрее, чем обычный бактериологический анализ биоматериала пациента, что критически важно, например, при вспышке заболеваемости, развитии эпидемии или пандемии [3].

Также особое внимание стоит уделить ускоренной лабораторной диагностике в условиях неотложных критических ситуаций. На момент 2024 г. для получения диагностической информации используются биосенсорные системы для анализа крови [4]. Так, разработана система i-STAT System (Abbott, США) — портативный анализатор крови, позволяющий проводить анализ в полевых условиях или условиях отделений интенсивной терапии. Эта технология содержит интегрированные биосенсоры, улавливающие различные параметры крови [5]. За счет электрохимических сенсоров производится измерение параметров pH*** крови, концентрации ионов кальция, натрия и калия. Оптические сенсоры измеряют концентрацию гемоглобина благодаря анализу длины световой волны, прошедшей через образец, рассчитывая при этом спектральную характеристику [6]. Также они считывают процентное отношение объема эритроцитов к общему объему крови пациента. В свою очередь, химические сенсоры определяют парциальное количество газов в крови: кислорода и углекислого газа [7].

В отличие от традиционных методов лабораторной диагностики методика, основанная на применении биосенсоров, предоставляет результат всего за пару минут. Стоит отметить, что при такой скорости анализа она остается сверхточной из-за применяемых биосенсоров [8].

В передовых медицинских учреждениях биосенсоры применяются для визуализации и диагностики заболеваний в реальном времени [9]. Наиболее

* ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

** ПЦР — полимеразная цепная реакция.

*** pH — водородный показатель (*лат. pondus Hydrogenii*).

инновационным устройством в этой области является ультразвуковой сканер Butterfly iQ+ (Butterfly Network, США). Это оборудование использует пьезоэлектрические биосенсоры, которые работают по принципу преобразования электрических импульсов в ультразвуковую волну, позволяя при этом получать точное изображение в реальном времени, выводя его на специализированный экран [10]. Когда ультразвуковая волна проникает через различные ткани организма, она отражается от границ разделения разных по плотности органов. Волна регистрируется сенсором, который, в свою очередь, преобразует ее в электрический сигнал. Устройство анализирует сигналы, сравнивая плотность и структуру тканей, позволяя создавать точное и детализированное изображение органов [11]. В отличие от обычных аппаратов ультразвукового исследования технология, основанная на применении биосенсоров, позволяет получать более точное изображение внутренних органов.

В настоящее время применяются ферментные биосенсоры, которые используют ферменты, катализирующие химические реакции с веществами, находящимися в крови пациента, создавая при этом измеряемый электрический сигнал, — технология применяется в условиях ускоренного биохимического анализа крови, а также в различных скрининговых тест-системах ввиду высоких скорости реакции и точности получаемых результатов [12]. Принцип действия основан на строгой специфичности ферментов, за счет чего в реакцию вступает только необходимый субстрат. Это взаимодействие активирует каскад биохимических реакций, в результате чего происходит изменение концентрации продуктов реакций [13]. Все изменения фиксируются биосенсором, который преобразует полученные данные в электрический сигнал, пропорционально равный концентрации целевого вещества. Примером применения таких технологий являются биосенсоры для мониторинга уровня глюкозы в крови [14]. Они используют фермент, глюкозооксидазу, которая катализирует окисление глюкозы, образуя при этом пероксид водорода [15].

В современной медицинской практике широко применяются биосенсоры, основывающие свою работу на иммунологических реакциях, таких как «антиген — антитело» [16]. Они используют высокую специфичность антител к определенным антигенам, позволяя точно определять концентрацию веществ в образцах крови. Такие биосенсоры применяются в кардиологических отделениях МУ [17]. Иммунологические сенсоры связываются с тропином за счет кардиомаркеров, вызывая при этом изменения поступающего сигнала, что указывает на наличие у пациента инфаркта миокарда [18]. Это исследование позволяет установить степень поражения сердечной мышцы и скорректировать на основании этих данных дальнейшее лечение. Применяют иммунологические биосенсоры в клинико-диагностических лабораториях для диагностики различных инфекционных заболеваний [19]. Например, вирус SARS-CoV-2 выявляют за счет того, что антитела специфически

связываются с белком шипа (*англ.* Spike; S-белком) или нуклеокапсидным белком вируса, что позволяет проводить экспресс-диагностику на COVID-19*, определяя присутствие вируса в образце клинического материала пациента в течение 15 минут [20]. Иммунологические биосенсоры применяют также для диагностики бактериальных инфекций. Например, инфекции, вызванные бактериями рода *Salmonella*, выявляют с помощью антител, специфичных к липополисахаридным антигенам клеточных стенок указанных микроорганизмов [21]. При взаимодействии сенсора с зараженным клиническим материалом происходят связывание антител с бактериальными антигенами и образование строго специфичных комплексов, которые впоследствии проверяют путем постановки иммуноферментного анализа [22].

Биосенсорные системы вызывают значительный интерес благодаря их способности непрерывно предоставлять информацию в режиме реального времени [23]. Полученные данные способны не только улучшить качество жизни пациентов и медицинского ухода, но также способствовать своевременному оказанию медицинской помощи и сокращению издержек на здравоохранение [24]. Биосенсоры являются уникальными устройствами, характеризующимися высокой точностью, надежностью, доступностью и простотой в использовании. Все существующие биосенсоры можно разделить на оптические, электрохимические, пьезоэлектрические и тепловые [25]. Последние разработки в сфере рассматриваемых технологий касаются большей частью электрохимических и оптических биосенсоров, неинвазивного мониторинга биомаркеров. Рынок биосенсорных систем постоянно растет, предполагается, что к 2025 г. он достигнет 35 729,14 млн долл. при среднегодовом темпе роста 9,7 % [26]. В числе актуальных областей применения биосенсоров такие заболевания, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит, лихорадка Эбола, Зика, норовирусная инфекция, грипп, лихорадка денге и рак [27].

Тестирование на специфические биомаркеры проводится в лабораториях с использованием больших автоматических анализаторов [28]. 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 [29].

Значительные успехи уже достигнуты в разработке биосенсорных систем для быстрой диагностики некоторых видов рака, диабета, ВИЧ и других заболеваний [30]. В числе интересных изобретений — таблетки, оснащенные биосенсорами, и биосенсорные системы для обнаружения онкологической патологии без пункционной биопсии.

* COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019).

Выводы

Биосенсоры являются одним из основных инструментов современной медицинской диагностики. Они дают оперативные и точные данные, по сравнению с стандартными методиками диагностики, ускоряя и улучшая качество оказываемой пациентам медицинской помощи. Так, ферментные и иммунологические сенсоры позволяют выявлять заболевания на ранних стадиях, что критически важно в условиях медицинской диагностики. Устройства для визуализации, в основе которых лежит использование биосенсоров, обеспечивают детализированный анализ внутренних органов пациента. Интеграция и применение этих технологий в современной медицинской диагностике позволяет диагностировать заболевания на самых ранних стадиях, позволяя применять эффективные меры их лечения и профилактики.

Список источников

1. Упрощенные форматы современных биосенсоров: 60 лет использования иммунохроматографических тест-систем в лабораторной диагностике / Б. Г. Андрюков, И. Н. Ляпун, М. П. Бынина, Е. В. Матосова // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 10. С. 611–618. EDN: <https://www.elibrary.ru/ibvnza>.
2. Аннагулыев Г., Байгелдиев Х. Исследование возможностей использования неорганических материалов в медицине и биотехнологии // Всемирный ученый. 2024. № 20. URL: <https://clck.ru/3DbW6D> (дата обращения: 10.09.2024).
3. Морфологическое обоснование возможности использования электрохимических биосенсоров в диагностике колоректального рака / С. Верник, А. Н. Белкин, Г. Г. Фрейнд [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2012. Т. 29, № 5. С. 5–12. EDN: <https://elibrary.ru/pjhaej>.
4. Биосенсоры: современное состояние и перспективы применения в лабораторной диагностике особо опасных инфекционных болезней / Д. В. Уткин, Н. А. Осина, В. Е. Куклев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2009. № 4. С. 11–14. EDN: <https://www.elibrary.ru/kxxidr>.
5. Иммуносенсорная нанотехнология / А. А. Кузнецова, В. Г. Сергеев, С. М. Перевозчиков, Л. Д. Загребин // Химическая физика и мезоскопия. 2006. Т. 8, № 4. С. 455–460. EDN: <https://www.elibrary.ru/pjvbmb>.
6. Исламов Р. А., Ибрагимова Н. А. Перспективы нанотехнологии для медицинской науки // Вестник КазНМУ. 2010. № 4. URL: <https://clck.ru/3DbXBw> (дата обращения: 10.09.2024).
7. Наноразмерный биосенсор со встроенным терморегулятором для ДНК-диагностики / И. И. Циняйкин, Г. В. Преснова, И. В. Божьев [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия.

2023. № 2, № статьи 2320701. DOI: <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9392.78.2320701>.
8. Электронные биохимические наносенсоры для клинических исследований / В. П. Попов, А. В. Тронин, А. В. Глухов, Ю. Д. Иванов // Инновации. 2014. № 3. С. 94–100. EDN: <https://www.elibrary.ru/tegnbv>.
 9. Кузнецова Е. А. Сравнение микробных биосенсоров с различным способом регистрации сигнала // Вестник науки и образования. 2017. № 11. С. 6–8. EDN: <https://www.elibrary.ru/zsmefz>.
 10. Kim H., Chung D.-R., Kang M. A New Point-of-Care Test for the Diagnosis of Infectious Diseases Based on Multiplex Lateral Flow Immunoassays // *Analyst*. 2019. Vol. 144, Iss. 8. P. 2460–2466. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8an02295j>.
 11. Early Sepsis Diagnosis via Protein and miRNA Biomarkers Using a Novel Point-of-Care Photonic Biosensor / N. Fabri-Faja, O. Calvo-Lozano, P. Dey [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. 2019. Vol. 1077. P. 232–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.038>.
 12. Integrated Biosensor for Rapid and Point-of-Care Sepsis Diagnosis / J. Min, M. Nothing, B. Coble [et al.] // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12, Iss. 4. P. 3378–3384. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b08965>.
 13. Alarm Lateral Flow Immunoassay for Detection of the Total Infection Caused by the Five Viruses / I. V. Safenkova, V. G. Panferov, N. A. Panferova [et al.] // *Talanta*. 2019. Vol. 195. P. 739–744. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.004>.
 14. Quantum Dots-Based Lateral Flow Immunoassay Combined with Image Analysis for Semiquantitative Detection of IgE Antibody to Mite / Y. Zhao, Q. Zhang, Q. Meng [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. 2017. Vol. 12. P. 4805–4812. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S134539>.
 15. Development of Prototype Filovirus Recombinant Antigen Immunoassays / M. L. Boisen, D. Oottamasathien, A. B. Jones [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. 2015. Vol. 212, Suppl. 2. P. S359–S367. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv353>.
 16. Development of a Lateral Flow Assay for Rapid Detection of Bovine Antibody to *Anaplasma Marginale* / K. Nielsen, W. L. Yu, L. Kelly [et al.] // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2008. Vol. 29, Iss. 1. P. 10–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/15321810701734693>.
 17. Evaluation of a New Lateral Flow Test for Detection of *Streptococcus Pneumoniae* and *Legionella Pneumophila* Urinary Antigen / C. S. Jørgensen, S. A. Uldum, J. F. Sørensen [et al.] // *Journal of Microbiological Methods*. 2015. Vol. 116. P. 33–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2015.06.014>.
 18. A Lateral Flow Assay for Quantitative Detection of Amplified HIV-1 RNA / B. A. Rohrman, V. Leautaud, E. Molyneux [et al.] // *PLoS One*. 2012.

- Vol. 7, Iss. 9, Art. No. e45611. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045611>.
19. Rapid Molecular Detection of Multidrug-Resistant Tuberculosis by PCR-Nucleic Acid Lateral Flow Immunoassay / H. Kamphee, A. Chaiprasert, T. Prammananan [et al.] // PLoS One. 2015. Vol. 10, Iss. 9, Art. No. e0137791. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137791>.
 20. Pilavaki E., Demosthenous A. Optimized Lateral Flow Immunoassay Reader for the Detection of Infectious Diseases in Developing Countries // Sensors. 2017. Vol. 17, Iss. 11, Art. No. 2673. DOI: <https://doi.org/10.3390/s17112673>.
 21. Posthuma-Trumpie G. A., Korf J., van Amerongen A. Lateral Flow (Immuno)Assay: Its Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats. A Literature Survey // Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2008. Vol. 393, Iss. 2. P. 569–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2287-2>.
 22. Introduction to Biosensors / N. Bhalla, P. Jolly, N. Formisano, P. Estrella // Essays in Biochemistry. 2016. Vol. 60, Iss. 1. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1042/ebc20150001>.
 23. Advances in Biosensors and Optical Assays for Diagnosis and Detection of Malaria / K. V. Ragavan, S. Kumar, S. Swaraj, S. Neethirajan // Biosensors and Bioelectronics. 2018. Vol. 105. P. 188–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.037>.
 24. Biosensors in Health Care: The Milestones Achieved in Their Development Towards Lab-on-Chip-Analysis / S. Patel, R. Nanda, S. Sahoo, E. Mohapatra // Biochemistry Research International. 2016. Vol. 2016, Art. No. 3130469. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3130469>.
 25. Biomaterials Nanoarchitectonics / Ed. by M. Ebara. William Andrew, 2016. 362 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/c2014-0-02556-7>.
 26. Biopolymer Composites in Electronics / Ed. by K. K. Sadasivuni, D. Ponnammma, J. Kim [et al.]. Elsevier, 2017. 544 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/c2014-0-04575-3>.
 27. Sensitive Optical Biosensors for Unlabeled Targets: A Review / X. Fan, I. M. White, S. I. Shopova [et al.] // Analytica Chimica Acta. 2008. Vol. 620, Iss. 1–2. P. 8–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.022>.
 28. Recent Advances in Biosensors for Diagnosis and Detection of Sepsis: A Comprehensive Review / S. Kumar, S. Tripathy, A. Jyoti, S. G. Singh // Biosensors and Bioelectronics. 2019. Vol. 124–125. P. 205–215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.10.034>.
 29. Component Costs of Foodborne Illness: A Scoping Review / T. McLinden, J. M. Sargeant, M. K. Thomas [et al.] // BMC Public Health. 2014. Vol. 14, Art. No. 509. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-509>.

30. A Labelfree Impedimetric Aptasensor for the Detection of Bacillus Anthracis Spore Simulant / V. Mazzaracchio, D. Neagu, A. Porchetta [et al.] // Biosensors and Bioelectronics. 2019. Vol. 126. P. 640–646. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.11.017>.

Информация об авторах

Умар Ибрагимович Хизриев  — младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rn-mil@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5372-7088>.

Артём Дмитриевич Беседин — оператор научной роты Главного военно-медицинского управления, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5216-5732>.

Илья Вячеславович Клишин — младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9753-3212>.

Information about the authors

Umar I. Khizriev  — Junior Researcher of the Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rn-mil@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5372-7088>.

Artyom D. Besedin — Operator of the Scientific Company of the Main Military Medical Directorate, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5216-5732>.

Ilya V. Klishin — Junior Researcher of the Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9753-3212>.