

РОЗРОБКА КІБЕРФІЗИЧНИХ БІОСЕНСОРНИХ СИСТЕМ ДЛЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі розглянуто перспективні напрямки розвитку кіберфізичних систем, що застосовують у медичних цілях створення високо стабільних сенсорних пристроїв на основі штучних аналогів біологічних рецепторів, що поєднують високу селективність при розпізнаванні різноманітних аналітів з високою стабільністю, властивою синтетичним матеріалам за жорстких умов зберігання та використання. Представлено досліджувані системи, які можуть бути інтегровані у різноманітні аналітичні системи та в організм людини для безперервного моніторингу ряду речовин та метаболітів. Описано важливий метод неінвазивної діагностики як напрямку розвитку сучасних кіберфізичних систем, що не передбачає пошкодження шкіри та слизових оболонок при відборі проб для аналізу. Розглянуто кіберфізичні системи для медико-біологічних досліджень, зокрема портативні системи для забезпечення моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних, неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів в біологічних рідинах, таких як піт, слюзи, слюна та інтерстиціальні рідини. Наведено кіберфізичні системи для медико-біологічних досліджень для комплексного моніторингу біохімічних показників. Представлено схематичну ілюстрацію біосенсорів глюкози, лактату, натрію, калію та температури для мультиплексованого аналізу зонного потоку, включаючи іон-селективні електроди, полівінілбутирал, глюкозооксидазу та лактатоксидазу. Розглянуто графенові біосенсори, які імплантовані в зуб для дистанційного моніторингу дихання і виявлення бактерій в слині. Представлена функціональна схема кіберфізичної системи для медико-біологічних досліджень та результат чисельного моделювання електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресцюючих пікселів.

Ключові слова: кіберфізична система, біосенсор, імуносенсор, наносенсор.

A.S. SVERSTIUK, O.A. BAGRIY-ZAYATS, A.B. HORKUNENKO, Z.V. MAYHRUK

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

O.V. MOISEIENKO

Ivano-Frankivsk National Medical University

DEVELOPMENT OF CYBER-PHYSICAL BIOSENSOR SYSTEMS FOR MEDICAL-BIOLOGICAL RESEARCH

In the work considered promising direction of cyber-physical systems used in medical applications to create highly stable sensor devices based on synthetic analogues of biological receptors, combining high selectivity in recognizing different analytes with high stability inherent in synthetic materials for the hard conditions of storage and use. The systems that can be integrated into various analytical systems and into the human body for continuous monitoring of a number of substances and metabolites are presented. An important method of non-invasive diagnostics and as a direction is described development of modern cyber-physical systems, which does not involve damage to the skin and mucous membranes when sampling for analysis. In the work considered cyber-physical systems and for biomedical research, including portable system for monitoring physiological data mode and real time with dynamic, non-invasive measurement of biochemical markers in biological fluids such as sweat, tears, saliva and interstitial fluid. A cyber physical systems and for biomedical research for complex monitoring of biochemical parameters. A schematic illustration of biosensors of glucose, lactate, sodium, potassium and temperature for multiplex analysis of band flux, including ion-selective electrodes, polyvinyl butyral, glucose oxidase and lactate oxidase. Graphene biosensors that are implanted in the tooth for remote monitoring of respiration and detection of bacteria in saliva are considered. Functional diagram of cyber-physical systems and for biomedical research is presented, as well as the result of numerical simulation of an electrical signal from a converter that characterizes the number of fluorescent pixels

Keywords: cyber-physical system, biosensor, immunosensor, nanosensor.

Вступ

Сьогодні активно розвивається концепція створення кіберфізичних систем (КФС) для різноманітних сфер людської діяльності. КФС розглядаються як інтелектуальні системи, в яких інтегровано фізичні об'єкти, зовнішні пристрої, процесори, мережеве обладнання. Основна мета створення КФС – контроль за поведінкою фізичних об'єктів як компонентів таких систем у реальному часі. Це системи, в яких відбувається взаємодія кібернетичних засобів (вимірювальних, обчислювальних, комунікаційних, керуючих, виконавчих) з фізичними процесами у довільних об'єктах [1, 2]. Перспективним є поширення концепції КФС на біомедичну галузь. У таких КФС фізичні об'єкти – це біооб'єкти (БО): від найпростіших до людини включно. Моніторинг поведінки БО кібернетичними методами, автоматичне отримання їх параметрів і характеристик у реальному часі забезпечують надійну взаємодію з БО, а специфіка використання та фізичні особливості БО визначають особливості проектування та розроблення відповідних КФС.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Сьогодні біосенсори активно застосовуються у багатьох сферах людської діяльності. Перш за все, це медична діагностика, зокрема лабораторний аналіз, контроль інтенсивної терапії, а також проведення аналізів у домашніх умовах. Іншою великою галуззю застосування біосенсорів є моніторинг довкілля, а саме контроль води, повітря щодо наявності токсичних хімічних сполук [3]. Широко застосовуються такі пристрої у біотехнології, зокрема у контролі процесів

ферментації [4]. У харчовій промисловості біосенсори застосовуються як у контролі самого виробництва, так і у контролі якості та свіжості продукції [5]. Крім того, біосенсори використовуються у системах безпеки (для виявлення наркотиків та вибухових речовин), а також у криміналістиці [6].

Сенсори медичного призначення становлять найбільшу частину ринку біосенсорів. Окрім глюкози медичні біосенсори використовуються для визначення інших метаболітів для діагностики різноманітних порушень обміну речовин, до яких окрім цукрового діабету належать подагра, підвищений вміст холестерину у крові та ін. Такі сенсори створено для визначення сечовини [7], сечової кислоти [8], лактату [9], креатиніну [10], гормонів [11] та інших речовин. Створено також сенсори для діагностики інфекційних захворювань. Біосенсори застосовуються для розв'язання як прикладних задач, так теоретичних проблем хімії білків та нуклеїнових кислот [12].

Кіберфізичні біосенсорні системи для медико-біологічних досліджень. Портативні кіберфізичні біосенсорні системи (КФБСС), отримують значний науковий інтерес завдяки їхньому потенціалу для забезпечення безперервного моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних, неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів в біологічних рідинах, таких як піт, слюзи, слина і інтерстиціальна рідина. Останні розробки зосереджувалися на електрохімічних та оптичних біосенсорах, а також на досягненні неінвазивного моніторингу біомаркерів, включаючи метаболіти, бактерії та гормони. Поєднання мультиплексної біочутливості, мікрофлюїдного відбору проб і транспортних систем були інтегровані в мініатюрні пристрої та поєднані з гнучкими матеріалами для поліпшення зносостійкості та простоти експлуатації. Точний та надійний моніторинг фізіологічної інформації в реальному часі за допомогою біосенсорних технологій має надзвичайно важливе значення у нашому повсякденному житті (рис. 1).

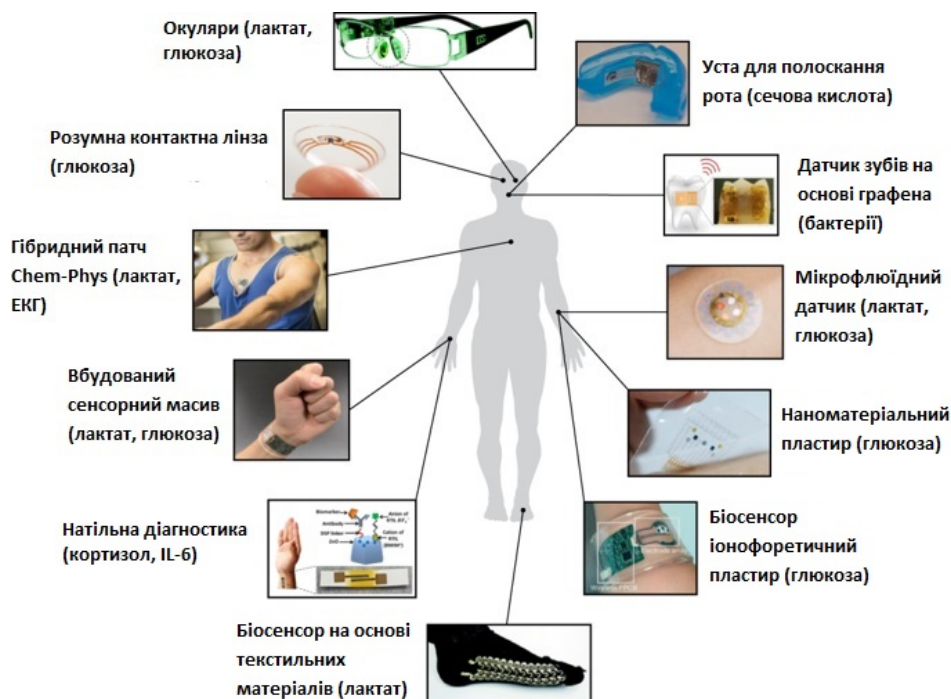


Рис. 1. Біосенсори для моніторингу в галузі охорони здоров'я

Стимулом до бурхливого розвитку біосенсоріки були потреби медицини. Першим біосенсором був глюкозний біосенсор, створений для швидкого визначення рівня глюкози у крові в домашніх умовах у хворих на цукровий діабет, який є небезпечним через його ускладнення, що виникають при несвоєчасному корегуванні рівня глюкози у крові. До найбільш небезпечних ускладнень діабету належать порушення кровообігу, погіршення зору та гіперглікемічна кома. Зважаючи на це такі пацієнти потребують щоденного контролю та корегування рівня цукру у крові.

КФБСС для комплексного моніторингу біохімічних показників. На рис. 2 зображено схематичну ілюстрацію біосенсорів глюкози, лактату, натрію, калію та температури для мультиплексованого аналізу зонного потоку, включаючи іон-селективні електроди (ISE), полівінілбутирал (PVB), глюкозооксидазу (GOx) і лактатоксидазу (LOx). Суб'єкт, що закріплює "розумну пов'язку" та "розумний браслет" під час стаціонарного велосипедного руху має можливість спостерігати в реальному часі рівні аналізу поту та температури шкіри під час тренування.

Інтегрування наносенсорів з біоматеріалами призводить до більш точного моніторингу якості здоров'я і адаптивному виявленню загроз людині. В роботі [13] показано, що графен може бути надрукований на водорозчинному шовку, який в свою чергу дозволяє нанести графенові наносенсори на біоматеріали, включаючи зубну емаль (рис. 3). Результатом роботи є повністю біосумісна система зондування, яка може бути налаштована на виявлення цільових речовин. Наприклад, американськими

вченими продемонстровано біоселективне виявлення бактерій на рівні одноклітинних за допомогою розміщення антимікробних пептидів на графені. Зокрема, вчені демонструють інтеграцію графенових біосенсорів в зуб для дистанційного моніторингу дихання і виявлення бактерій в слині. В цілому, така стратегія взаємодії графенових наносенсорів з біоматеріалами представляє собою універсальний підхід при дослідженні біохімічних об'єктів.

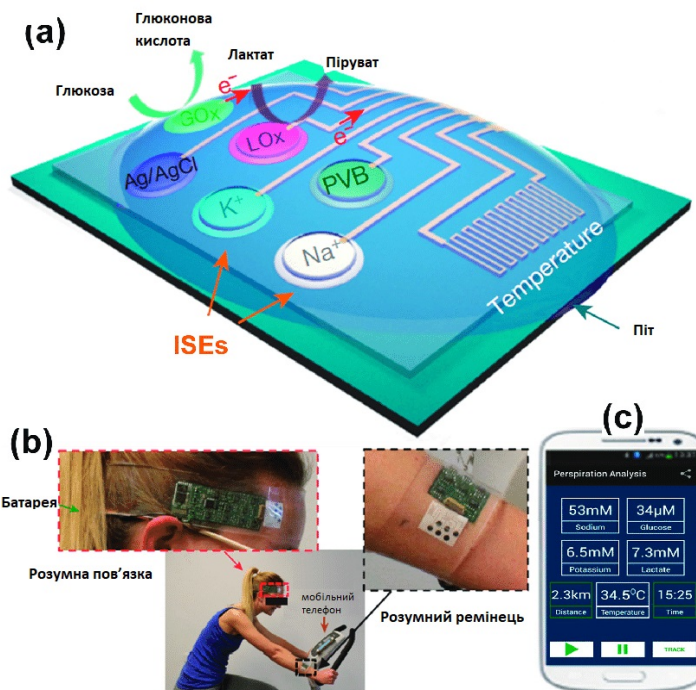


Рис. 2. "Розумна пов'язка" та "розумний браслет"

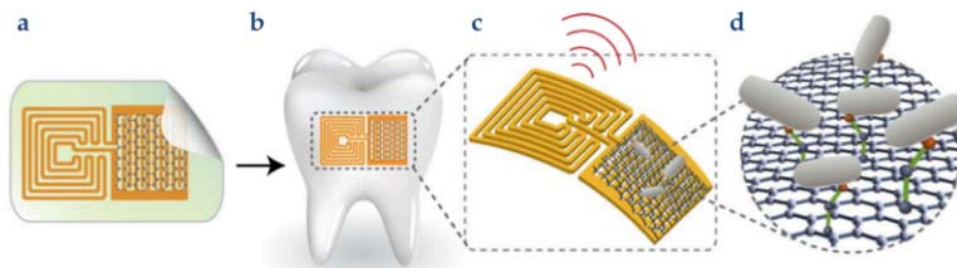


Рис. 3. Наносенсор для моніторингу бактерій в ротовій порожнині (а), біосенсор розташований на зубі (b), безпроводова передача сигналу під час аналізу взаємодії з чутливим до графенового шару сенсором (c) і (d)

Ліки стають цифровими



Рис. 4. Цифрові таблетки

Фірма Proteus Digital Health працює над розробкою процесів тонкого налаштування малих за розмірами біосенсорів, які людина може проковтнути. Їх активація настає при контакті зі слиною або шлунковими соками. Вони посилають сигнали моніторам з допоміжними засобами, які закріплені на грудях. Звідти дані надсилаються через смартфон або комп'ютер медичним працівникам, які контролюють процеси отримання та аналізу даних.

Отримані дані можуть бути у вигляді інформації чи насправді пацієнт приймає лікарські засоби та в якій кількості, а також контролювали біохімічний аналіз крові та інші життєво важливі показники (рис. 4).

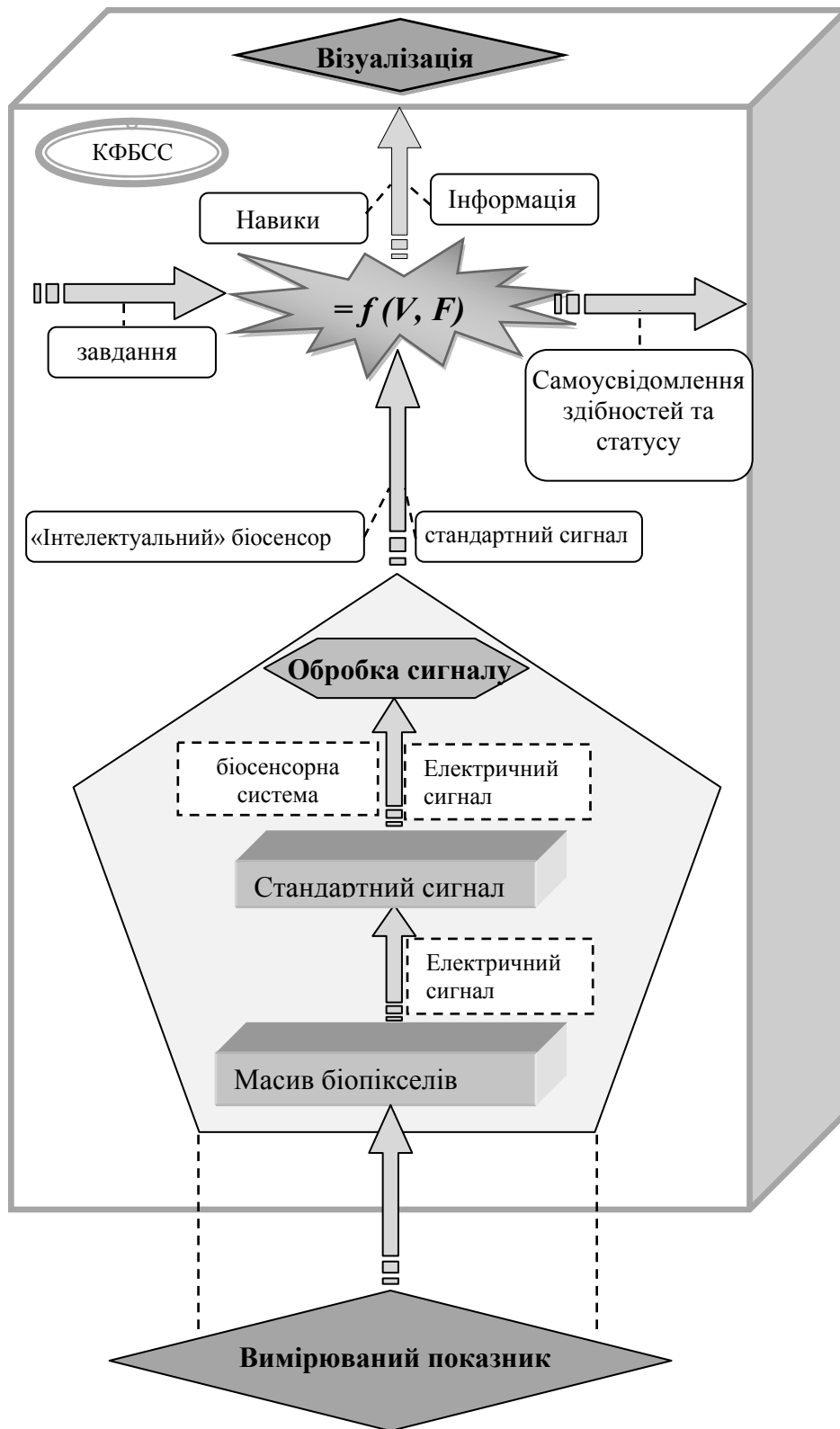


Рис. 5. Функціональна схема КФБСС

Функціональна схема кіберфізичної біосенсорної системи (КФБСС) для медико-біологічних досліджень. У роботі [14] запропоновано загальну структуру КФСС. При застосуванні цього підходу у

випадку КФБСС можна виокремити три види завдань: отримати загальну інформацію про біосенсор; виміряти біологічні показники з перетворенням одиниць та калібруванням; забезпечити взаємодію з іншими біосенсорами.

У роботах [15–18] проведено розробку та дослідження КФБСС.

В основі функціональної схеми КФБСС для медико-біологічних досліджень (зовнішній прямокутник на рис. 5) покладено концепцію КФСС з врахуванням особливостей інтелектуальних біосенсорів.

З додатковими навиками (пунктирна лінія) біосенсор розширюється до КФБСС.

Для контролю та керування процесом вимірювання у КФБСС надзвичайно велике значення має результат комп'ютерного моделювання електричного сигналу (рис. 6), який характеризує число флуоресцюючих пікселів, що дає змогу оцінити їх кількість та вимірюваний медико-біологічний показник.

Аналізуючи вигляд електричного сигналу на рис. 6, видно, що при зміні кількості флуоресцюючих пікселів змінюється рівень електричного сигналу з перетворювача.

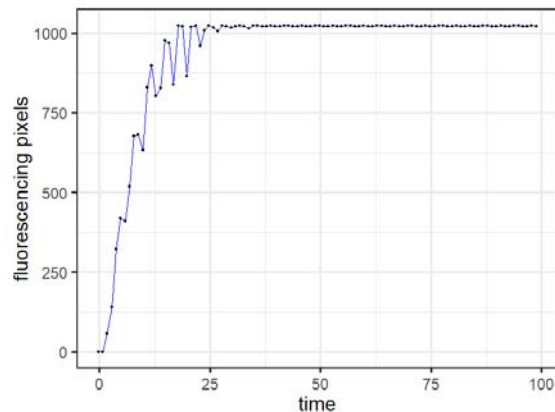


Рис. 6. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує кількість флуоресцюючих пікселів в КФБСС

Висновки

КФБСС є важливим напрямком сучасної аналітичної біотехнології, нагальна потреба у якій зумовлена необхідністю створення простих у застосуванні пристроїв для контролю стану здоров'я людини, а також контролю якості води, продуктів харчування, безпечності доквілля у режимі реального часу у домашніх чи польових умовах. Перспективним напрямком розвитку КФБСС є створення високо стабільних сенсорних пристроїв на основі штучних аналогів біологічних рецепторів, що поєднують високу селективність при розпізнаванні різноманітних аналітів з високою стабільністю, властивою синтетичним матеріалам за жорстких умов зберігання та використання. КФБСС пристрої можуть бути як інтегровані у різноманітні аналітичні системи, так і в організм для безперервного моніторингу ряду речовин та метаболітів. Одним з найважливіших напрямків розвитку сучасних КФБСС є неінвазивна діагностика, яка не передбачає пошкодження шкіри чи слизових оболонок при відборі проб для аналізу.

У роботі розглянуто КФБСС для медико-біологічних досліджень, зокрема портативні системи для забезпечення безперервного моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних, неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів в біологічних рідинах, таких як піт, слюзи, слина і інтерстиціальні рідини. Точний та надійний моніторинг фізіологічної інформації в реальному часі за допомогою біосенсорних технологій має надзвичайно важливе значення у нашому повсякденному житті. Наведено КФБСС для комплексного моніторингу біохімічних показників. Представлено схематичну ілюстрацію біосенсорів глюкози, лактату, натрію, калію та температури для мультиплексованого аналізу зонного потоку, включаючи іон-селективні електроди (ISE), полівінілбутирал (PVB), глюкозооксидазу (GOx) і лактатоксидазу (LOx). Розглянуто графенові біосенсори, які імплантовані в зуб для дистанційного моніторингу дихання і виявлення бактерій в слині. Представлена функціональна схема КФБСС для медико-біологічних досліджень та результат чисельного моделювання електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресцюючих пікселів.

Література

1. Мельник А.О. Кіберфізичні системи: проблеми створення та напрями розвитку / А.О. Мельник // Вісник Нац. ун-ту "Львівська політехніка". – 2014. – № 806: Комп'ютерні системи та мережі. – С. 154–161.
2. Melnik A. Cyber-physical systems multilayer platform and research framework / Anatoliy Melnik // Advances in cyber-physical systems. – 2016. – Volume1. Number 1. – P. 1–6.
3. Zhang W. Nanomaterial-Based Biosensors for Environmental and Biological Monitoring of Organophosphorus Pesticides and Nerve Agents / W. Zhang, A. M. Asiri, D. Liu, et al. // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2014. – Vol. 54. – P. 1–10.
4. Zeravik J. Various Instrumental Approaches for Determination of Organic Acids in Wines / J. Zeravik, Z. Fohlerova, M. Milovanovic, et al. // Food Chemistry. – 2016. – Vol. 194. – P. 432–440.
5. Arugula M. A. Biosensors for Detection of Genetically Modified Organisms in Food and Feed / M. A. Arugula, A. L. Simonian // Genetically Modified Organisms in Food. – 2016. – P. 97–110.
6. Yáñez-Sedeño P. Biosensors in Forensic Analysis. A Review / P. Yáñez-Sedeño, L. Agüí, R. Villalonga, et al. // Analytica Chimica Acta. – 2014. – Vol. 823. – P. 1–19.
7. Zhybak M. Creatinine and Urea Biosensors Based on a Novel Ammonium Ion-Selective CopperPolyaniline Nano-Composite / M. Zhybak, V. Beni, M.Y. Vagin, et al. // Biosensors and Bioelectronics. –

2016. – Vol. 77. – P. 505–511.

8. Ghosh T. A Novel Third Generation Uric Acid Biosensor Using Uricase Electro-Activated with Ferrocene on a Nafion Coated Glassy Carbon Electrode / T. Ghosh, P. Sarkar, A. P. Turner // *Bioelectrochemistry*. – 2015. – Vol. 102. – P. 1–9.

9. Rathee K. Biosensors Based on Electrochemical Lactate Detection: A Comprehensive Review / K. Rathee, V. Dhull, R. Dhull, et al. // *Наука та наукознавство. Biochemistry and Biophysics Reports*. – 2016. – № 3. – 2016. – Vol. 5. – P. 35–54. – ISSN 0374-3896

10. Zinchenko O. A. Application of Creatinine-Sensitive Biosensor for Hemodialysis Control / O. A. Zinchenko, S. V. Marchenko, T. A. Sergeyeva, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2012. – Vol. 35. – P. 466–469.

11. Bahadır E. B. Electrochemical Biosensors for Hormone Analyses / E. B. Bahadır, M. K. Sezgentürk // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2015. – Vol. 68. – P. 62–71.

12. Comparison of Biosensor Platforms in the Evaluation of High Affinity AntibodyAntigen Binding Kinetics / D. Yang, A. Singh, H. Wu, et al. // *Analytical Biochemistry*. – 2016. –Vol. 508. – P. 78–96.

13. Manu S. Mannoer. Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel / Manu S. Mannoer // *Nature Communications*. – 2012. – Volume 3. – Article number: 763.

14. Berger C. Characterization of Cyber-Physical Sensor Systems / C. Berger, A. Hees, S. Braunreuther, G. Reinhart // *Procedia CIRP*. – 2016. – Vol. 41. – P. 638–643.

15. Martsenyuk V. Cyber-physical model of the immunosensor system at the hexagonal lattice with the use of differential equations of the population dynamics / A. Sverstiuk // *Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries*. – 2019. – № 1. – P. 75–83.

16. Сверстюк А.С. Моделювання кібер-фізичної імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням / А.С. Сверстюк // *Сенсорна електроніка та мікросистемні технології*. – 2019. – № 2. – С. 53–65.

17. Сверстюк А.С. Про кібер-фізичну модель імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням різницевого рівняння популяційної динаміки / А.С. Сверстюк // *Вісник ТНТУ*. – 2018. – № 4. – С. 147–161.

18. Марценюк В.П. Про модель кібер-фізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевого рівнянь / А.С. Сверстюк // *Захист інформації*. – 2019. – Том 21, № 1. – С. 5–12.

References

1. Melnyk A.O. Kiberfizychni systemy: problemy stvorennia ta napriamy rozvytku / A.O. Melnyk // *Visnyk Nats. un-tu "Lvivska politehnika"*. – 2014. – № 806: *Kompiuterni systemy ta merezhi*. – S. 154–161.

2. Melnik A. Cyber-physical systems multilayer platform and research framework / Anatoliy Melnik // *Advances in cyber-physical systems*. – 2016. – Volume 1. Number 1. – R. 1–6.

3. Zhang W. Nanomaterial-Based Biosensors for Environmental and Biological Monitoring of Organophosphorus Pesticides and Nerve Agents / W. Zhang, A. M. Asiri, D. Liu, et al. // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2014. – Vol. 54. – P. 1–10.

4. Zeravik J. Various Instrumental Approaches for Determination of Organic Acids in Wines / J. Zeravik, Z. Fohlerova, M. Milovanovic, et al. // *Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 194. – P. 432–440.

5. Arugula M. A. Biosensors for Detection of Genetically Modified Organisms in Food and Feed / M. A. Arugula, A. L. Simonian // *Genetically Modified Organisms in Food*. – 2016. – P. 97–110.

6. Yáñez-Sedeño P. Biosensors in Forensic Analysis. A Review / P. Yáñez-Sedeño, L. Agüí, R. Villalonga, et al. // *Analytica Chimica Acta*. – 2014. – Vol. 823. – P. 1–19.

7. Zhybak M. Creatinine and Urea Biosensors Based on a Novel Ammonium Ion-Selective CopperPolyaniline Nano-Composite / M. Zhybak, V. Beni, M.Y. Vagin, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2016. – Vol. 77. – P. 505–511.

8. Ghosh T. A Novel Third Generation Uric Acid Biosensor Using Uricase Electro-Activated with Ferrocene on a Nafion Coated Glassy Carbon Electrode / T. Ghosh, P. Sarkar, A. P. Turner // *Bioelectrochemistry*. – 2015. – Vol. 102. – P. 1–9.

9. Rathee K. Biosensors Based on Electrochemical Lactate Detection: A Comprehensive Review / K. Rathee, V. Dhull, R. Dhull, et al. // *Наука та наукознавство. Biochemistry and Biophysics Reports*. – 2016. – № 3. – 2016. – Vol. 5. – P. 35–54. – ISSN 0374-3896

10. Zinchenko O. A. Application of Creatinine-Sensitive Biosensor for Hemodialysis Control / O. A. Zinchenko, S. V. Marchenko, T. A. Sergeyeva, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2012. – Vol. 35. – P. 466–469.

11. Bahadır E. B. Electrochemical Biosensors for Hormone Analyses / E. B. Bahadır, M. K. Sezgentürk // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2015. – Vol. 68. – P. 62–71.

12. Comparison of Biosensor Platforms in the Evaluation of High Affinity AntibodyAntigen Binding Kinetics / D. Yang, A. Singh, H. Wu, et al. // *Analytical Biochemistry*. – 2016. –Vol. 508. – P. 78–96.

13. Manu S. Mannoer. Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel / Manu S. Mannoer // *Nature Communications*. – 2012. – Volume 3. – Article number: 763.

14. Berger C. Characterization of Cyber-Physical Sensor Systems / C. Berger, A. Hees, S. Braunreuther, G. Reinhart // *Procedia CIRP*. – 2016. – Vol. 41. – P. 638–643.

15. Martsenyuk V. Cyber-physical model of the immunosensor system at the hexagonal lattice with the use of differential equations of the population dynamics / A. Sverstiuk // *Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries*. – 2019. – № 1. – P. 75–83.

16. Sverstiuk A.S. Modeliuvannia kiber-fizychnoi imunosensornoii systemy na priamokutnii reshittsi z vykorystanniam reshitchastykh dyferentsialnykh rivnian iz zapiznenniam / A.S. Sverstiuk // *Sensorna elektronika ta mikrosystemni tekhnolohii*. – 2019. – № 2. – S. 53–65.

17. Sverstiuk A.S. Pro kiber-fizychnu model imunosensornoii systemy na priamokutnii reshittsi z vykorystanniam riznytsevykh rivnian populiatsiinoi dynamiky / A.S. Sverstiuk // *Visnyk TNTU*. – 2018. – № 4. – S. 147–161.

18. Martseniuk V.P. Pro model kiber-fizychnoi systemy z atakamy stanu ta vymiriuvan na osnovi stokhastychnykh riznytsevykh rivnian / A.S. Sverstiuk // *Zakhyst informatsii*. – 2019. – Том 21, № 1. – С. 5–12.

Рецензія/Peer review : 17.06.2019 р.

Надрукована/Printed : 23.07.2019 р.

Рецензент: д.т.н., проф. С.А. Лупенко