
АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ НАУКИ

УДК 577.15+543.6+543.9+543.55+621.314

Т. А. Сергеева, Г. В. Єльська

Біосенсори. З'єднання живого з неживим

Статтю присвячено принципам створення аналітичних пристроїв нового покоління – біосенсорів. Розглянуто основні передумови виникнення біосенсорики та галузі застосування таких пристроїв, будову (основні компоненти) та принципи роботи біосенсорів, класифікації за типом перетворювача та біологічного матеріалу, застосовуваного як чутливий елемент пристрою, переваги і недоліки застосування біосенсорів у аналітичній біотехнології, альтернативні підходи до створення високостабільних біосенсорних пристроїв, у яких біомакромолекули замінено на їхні штучні аналоги (полімери-біоміметики). Як приклади біосенсорних пристроїв наведено розробки провідних закордонних вчених і власні досягнення авторів у біосенсористиці. Обговорено перспективи розвитку цієї галузі науки.

Ключові слова: біосенсор, біосенсорика, полімери-біоміметики, молекулярно-імпринтовані полімери.

Постановка проблеми. Біосенсорика є досить молодою галуззю науки, яка стрімко розвивається протягом останніх 20 років. Основною причиною її розвитку є забруднення довкілля токсичними для організму людини і тварин речовинами внаслідок інтенсивної діяльності у промисловості і сільському господарстві. Як результат, у світі зростає кількість випадків хронічних захворювань, таких як серцево-судинні патології, онкологічні та нейродегенеративні захворювання, цукровий діабет тощо [1–3]. Всесвітня організація охорони здоров'я відзначає катастрофічне збільшення захворюваності на діабет 2 типу і навіть включає діабет до списку світових епідемій [4]. Стрімке зростання кількості хронічних захворювань у світі спостерігається з 20-х – 30-х років ХХ сторіччя, і, очевидно, пов'язано з початком індустріалізації [5].

Згідно з даними про динаміку рівня смертності у розвинених країнах, основною причиною смертності на початку ХХ

сторіччя були інфекційні захворювання, тоді як з розвитком промисловості та початком промислового виробництва продуктів харчування основною причиною смерті стають онкологічні захворювання, кількість яких продовжує зростати і сьогодні [2]. Щорічне зростання витрат на охорону здоров'я цю проблему не вирішує. Зусилля наукової спільноти мають бути насамперед спрямовані на попередження розвитку таких захворювань, зокрема шляхом контролю наявності у воді або харчових продуктах токсичних речовин та розроблення методів ефективної ранньої діагностики різноманітних захворювань, що дасть змогу вчасно призначити адекватне лікування. З одного боку, це значно покращить якість життя пацієнтів, оскільки попередить розвиток ускладнень, а з іншого боку – значно скоротить витрати на медичне обслуговування хронічних хворих, які наразі є дуже високими [6].

Розвиток біосенсорики стимулював необхідність появи так званої пер-

© Т. А. Сергеева, Г. В. Єльська, 2016

соналізованої медицини [7]. З'явилась нагальна потреба у простих у застосуванні пристроях, які би дозволили пацієнтам (зокрема з хронічними хворобами) контролювати стан свого здоров'я у домашніх умовах, не звертаючись до спеціалізованих лабораторій чи медичних центрів. Такі пристрої мали забезпечити надійний аналіз, який би тривав протягом хвилин (у реальному часі), і були би придатними до застосування у домашніх або польових умовах і при цьому недорогими. Такі вимоги є досить суперечливими, проте саме завдяки ним з'явилися нові біоаналітичні пристрої – біосенсори.

Метою статті є висвітлення основних принципів створення нових біоаналітичних пристроїв – біосенсорів, передумов виникнення біосенсорики, а також перспективних напрямків розвитку цієї науки.

Згідно з визначенням Міжнародного союзу теоретичної та прикладної хімії (IUPAC), біосенсор – це аналітичний прилад нового покоління, який забезпечує кількісний чи напівкількісний аналіз і складається з біологічного чутливого елемента, що знаходиться у безпосередньому контакті з фізичним перетворювачем [8]. Біологічний чутливий елемент завдяки унікальним властивостям біологічних макромолекул та клітин здатен до розпізнавання відповідних речовин-аналітів, які мають діагностичне значення. Фізичний перетворювач у складі біосенсора відповідає за перетворення біохімічного сигналу у електричний, який можна легко зареєструвати.

Біосенсорика з'явилась на межі кількох наук (біології, фізики, хімії, радіотехніки, електроніки, матеріалознавства, інформатики та математики) і поєднує їх знання. Дослідження з біосенсорики проводяться в різних країнах світу, провідні місця посідають такі наукові центри як Кембріджський та Кренфілдський університети (Велика Британія), Університет Клода Бернара (місто Ліон, Франція) Школа біоніки Токійського технологічного університету (Японія), Регенсбургський університет (Німеччина), Універ-

ситет Флоренції (Італія), Університети міст Лунд та Лінчепінг (Швеція), Політехнічний університет та Університет Мак Гілла (місто Монреаль, Канада). В Україні активними розробками в галузі біосенсорики займаються вчені Національної академії наук України, зокрема Інституту молекулярної біології і генетики, Інституту біохімії ім. О. В. Паладіна, Інституту мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного, Інституту біології клітини, Інституту біоколоїдної хімії, Інституту фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова, Інституту кібернетики ім. В. М. Глушкова, Інституту електродинаміки, а також вчені Одеського державного університету ім. І. І. Мечнікова, Харківського державного університету та ін.

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 [9]. Широко застосовуються такі пристрої у біотехнології, зокрема у контролі процесів ферментації [10]. У харчовій промисловості біосенсори застосовуються як у контролі самого виробництва, так і у контролі якості та свіжості продукції [11]. Крім того, біосенсори використовуються у системах безпеки (для виявлення наркотиків та вибухових речовин), а також у криміналістиці [12].

Згідно з даними, оприлюдненими компанією “The Market Publishers”, 225 компаній світу займаються дослідженнями, виробництвом обладнання та поставками біосенсорів. Найбільшу частину всіх розроблених на сьогодні сенсорних пристроїв (32% всіх розробок) складають сенсори для визначення глюкози (рис. 1). На другому місці (23% всіх розробок) сенсори для діагностики неінфекційних захворювань, призначені для визначення різноманітних

молекул-маркерів патологічних станів (глюкоза не входить до цього переліку), 20% розробок складають сенсори на різноманітні метаболіти та вибухівку,

11% – сенсори для діагностики інфекційних захворювань. Сенсори на токсини і наркотичні речовини становлять 9% та 5% всіх розробок.

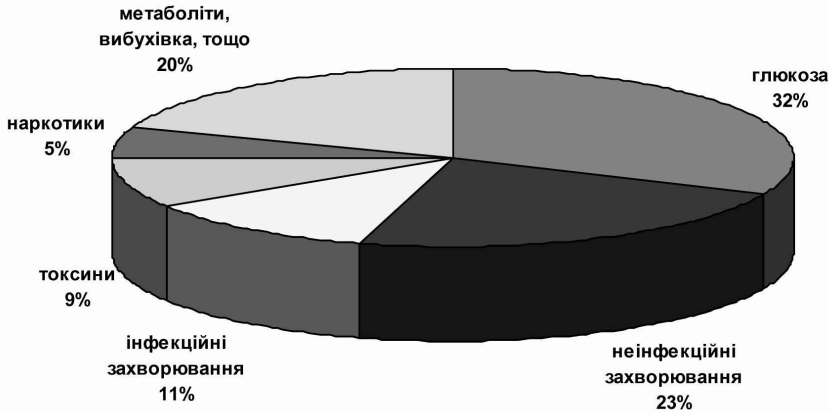


Рис. 1. Біосенсорні пристрої, розроблені для потреб медицини, біотехнології та моніторингу довкілля

Хоча перші біосенсорні пристрої були запропоновані у 50–60-х роках минулого сторіччя, щорічна кількість публікацій з біосенсоріки зростає експо-

ненційно. За оцінками експертів, ринок біосенсорів щорічно зростає на 10% та у 2018 році складатиме близько 17 млрд доларів США (рис. 2).

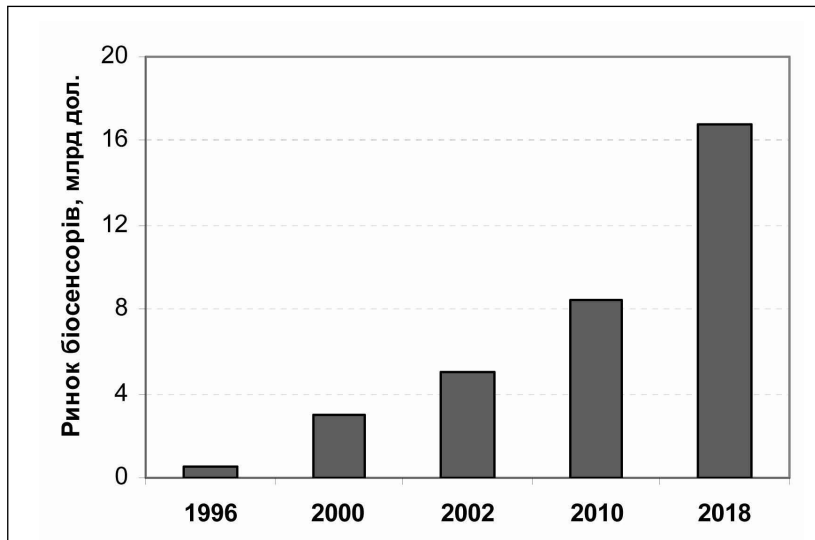


Рис. 2. Грошові інвестиції в ринок біосенсорів

Біосенсорний пристрій складається з двох основних компонентів – біологічного чутливого елемента та фізичного перетворювача біологічного сигналу, що виникає в процесі розпізнавання відповідних аналітів. Як біологічний матеріал зазвичай використовують біологічні макромолекули (ферменти, антитіла, рецептори, нуклеїнові кислоти), а також органели, мікробні клітини, рослини або тваринні тканини тощо. До цього переліку останнім часом увійшли і біоміметики – матеріали синтетичного походження, які імітують природні біомолекули [13]. Завдяки унікальній здатності живих біологічних молекул до молекулярного розпізнавання забезпечується селективність самої процедури аналізу. Біологічний чутливий елемент високоселективно розпізнає відповідний аналіт і утримує його біля поверхні перетворювача. Другою складовою біосенсора є фізичний перетворювач сигналу, який перетворює біохімічний сигнал, що виникає у процесі розпізнавання аналіту, у електричний, який може бути легко зареєстрований. Біохімічним сигналом може бути зміна концентрації певних іонів або газів, що відбувається внаслідок біохімічних реакцій, збільшення маси іммобілізованого на поверхні фізичного перетворювача біологічного рецептора після його взаємодії з лігандом тощо. Такі зміни реєструються фізичним перетворювачем, в результаті чого спостерігається сенсорний сигнал (відгук), який є пропорційним концентрації аналіту. Крім цього, фізичний перетворювач виконує функцію механічної підтримки для біологічного чутливого елемента. Як фізичні перетворювачі використовують різні типи електродів, іон-селективні та рН-чутливі польові транзистори, оптичні волокна, п'єзокристали тощо [14].

Батьком біосенсористики і автором першого у світі біосенсорного пристрою є професор біохімії Л. Кларк, який у 1956 році запропонував електрод для визначення кисню у біологічних зразках. Електрод мав просту конструкцію і складався з платинового та срібного дротів, зану-

рених у трубку з рідким електролітом, які відділялися від аналізованого зразка газопроникною мембраною. У 1962 році Кларк вдосконалив запропонований ним раніше кисневий електрод, іммобілізувавши на його поверхні живу біологічну макромолекулу – фермент глюкозооксидазу. Відомо, що глюкозооксидаза каталізує реакцію окислення глюкози до глюконової кислоти, в результаті якої із середовища поглинається кисень і утворюється перекис водню. Цю реакцію можна контролювати за допомогою кисневого електроду. Сьогодні ці роботи вважаються початком всієї біосенсорної технології.

Перевагами ферментного електроду порівняно з класичними біохімічними методами вимірювання різноманітних метаболітів (зокрема кисню, глюкози та лактату) були швидкість аналізу, а також можливість проведення вимірювань у біологічних зразках без будь-яких попередніх маніпуляцій та оброблення аналізованого зразку. Л. Кларк відзначав не тільки простоту самої ідеї, а й простоту процесу конструювання створеного ним біосенсора. Для експериментів був потрібен лише розчин солі, срібний та платиновий дроти, впаєні у скляну трубку, джерело живлення, два резистори, целофанова плівка, гальванометр та фермент глюкозооксидаза [15].

Стимулом до бурхливого розвитку біосенсористики 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 несвоечасному 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.

Оскільки медицина є платоспроможним споживачем, уже через 14 років після створення Кларком лабораторного прототипу глюкозного біосенсору ком-

панія Yellow Springs Instruments створила перший в світі комерційний глюкометр (рис. 3). Сьогодні глюкометри різних

модифікацій випускаються великою кількістю фірм, є досить доступними і користуються великим попитом населення.



Рис. 3. Перший комерційний глюкометр, розроблений компанією Yellow Springs Instruments

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 [16], сечової кислоти [17], лактату [18], креатиніну [19], гормонів [20] 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 [21].

За типом біологічного матеріалу, застосовуваного як чутливий елемент, біосенсори поділяються на ензимосенсори, імуносенсори, ДНК-сенсори, сенсори на основі клітин, надмолекулярних клітинних структур, цілих організмів та сенсори на основі біоміметиків. За типом

фізичного перетворювача, застосовуваного при створенні пристрою, біосенсори поділяються на електрохімічні, оптоелектронні, пьезоелектричні, а також сенсори на основі термісторів [14].

Сенсори на основі ферментів (ензимосенсори) застосовуються для визначення субстратів або інгібіторів ферментативних реакцій. Як правило за їх допомогою визначають концентрації основних метаболітів, таких як глюкоза, креатинін, сечовина або ацетилхолін, які мають діагностичне значення. Крім того, їх застосовують для виявлення токсичних речовин, зокрема іонів важких металів, гербіцидів та інсектицидів.

Класичним прикладом ферментного сенсора є пристрій для визначення стероїдних глікоалкалоїдів, розроблений в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України. Сенсорний пристрій являє собою з'єднання біологічної макромолекули – ферменту бутирилхолінестерази з мініатюрним фізичним перетворювачем на основі рН-чутли-

вих польових транзисторів [22]. Відомо, що стероїдні глікоалкалоїди (*a*-чаконін, *a*-соланін та соланідин) накопичуються у рослинах родини пасльонових і можуть викликати харчові отруєння. Зокрема, при неправильному зберіганні клубнів картоплі вміст стероїдних глікоалкалоїдів в них може сягати 2000 мг/кг, тоді як летальна для людини доза цих токсинів становить 3–6 мг/кг ваги. Важливим є те, що стероїдні глікоалкалоїди є термостабільними і не знешкоджуються при термічному обробленні. Розроблений біосенсор забезпечував можливість високочутливого визначення глікоалкалоїдів у овочах. При цьому дані, отримані біосенсорним методом, відповідали даним, отриманим за допомогою класичних аналітичних методів, зокрема високоефективної рідинної хроматографії. При цьому час аналізу розробленим біосенсорним методом не перевищує 15 хвилин, тоді як визначення вмісту глікоалкалоїдів за допомогою класичного аналітичного методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) потребує 10–24 годин (включаючи час, необхідний для попереднього оброблення зразків). Біосенсорний метод дає змогу визначити глікоалкалоїди у овочевих соках без будь-якого оброблення аналізованого зразка. При цьому вартість одного біосенсорного аналізу була у 5–25 разів менше, ніж вартість аналізу за допомогою класичних методів (зокрема газової хроматографії, рідинної хроматографії, колориметрії, а також імунохімічних методів) [22].

Типовими прикладами з'єднання живих біомакромолекул з фізичними перетворювачами є амперометричні сенсори на основі ультрамікроелектродів для визначення глюкози, етанолу, лактату та нейромедіаторів, де як селективні біологічні елементи були застосовані ферменти глюкозооксидаза [23], алкогольоксидаза [24], лактатоксидаза [23] та ацетилхолінестераза [25], відповідно. Завдяки мініатюрному розміру і високій чутливості такі сенсори можуть використовуватись не тільки *in vitro* (зокрема для контролю процесу виготовлення та якості вина), а й *in vivo*, тобто для визна-

чення концентрації глюкози та нейромедіаторів безпосередньо у мозку піддослідних тварин [25].

Сенсори на основі природних рецепторів або антитіл (імуносенсори) використовуються для діагностики різноманітних інфекційних захворювань, наприклад СНІДу, гепатиту С [26; 27]. За допомогою імуносенсорів також визначають наявність різноманітних токсинів (мікотоксинів, пестицидів, гербіцидів, бактеріального забруднення) у харчових продуктах та довкіллі. Такі пристрої застосовують і для діагностики неінфекційних захворювань. Так, групою вчених з Пакистану запропоновано п'єзоелектричний імуносенсор для ранньої неінвазивної діагностики раку молочної залози. Діагностика ґрунтується на визначенні у слині аутоантитіл, які організм виробляє на білок АТР6АР1 [28].

Великою групою сенсорних пристроїв є сенсори на основі нуклеїнових кислот (ДНК-сенсори), які використовуються для діагностики як інфекційних захворювань та спадкових хвороб, так і для визначення антибіотикорезистентності [29]. Зокрема, групою українських вчених було розроблено сенсорний пристрій для виявлення збудників туберкульозу, резистентних до антибіотиків [30]. Прилад було створено на основі компактного спектрометра поверхневого плазмонного резонансу, розробленого вченими Інституту фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова НАН України, який є значно дешевшим за відомі закордонні аналоги, компактним, простим у застосуванні при подібних робочих характеристиках. Завдяки здатності ряду протипухлинних препаратів зв'язуватись із ДНК розроблено також ряд афінних сенсорів для визначення як концентрації протипухлинних препаратів, так і ефективності хіміотерапії у хворих на онкологічні захворювання [31].

Робота сенсорних пристроїв на основі клітин мікроорганізмів або дріжджів (мікробних сенсорів) ґрунтується на визначенні змін дихальної активності мікроорганізмів під впливом зовнішніх факторів. Такі сенсори є досить ефектив-

ними для визначення загальної токсичності зразків (зокрема стічних вод) [32].

Біосенсори створюють також на основі внутрішньоклітинних структур (фрагменти клітинних мембран із вбудованими у них рецепторами, хлоропласти, мітохондрії тощо). Зокрема, хлоропласти застосовують для створення сенсорів для визначення гербіцидів, що інгібують фотосинтез [33], а мітохондріальні сенсори – для детектування молекул, що беруть участь у генеруванні енергії [34].

Опубліковано роботи, присвячені використанню цілих організмів як чутливого елемента біосенсору. Так, М. Шенінг та співавтори для цього застосували цілого колорадського жука як чутливий елемент біосенсора [35]. Ідея полягала у використанні надзвичайної чутливості вусиків комах до різноманітних запахів. Показано можливість визначення токсичних молекул (гваяколу) у наднизьких (наномольних) концентраціях [35].

На сьогодні біосенсорні методи вважаються найуспішнішими методами сучасної аналітичної біотехнології: унікальна здатність живих біологічних молекул до молекулярного розпізнавання забезпечує високу селективність біосенсорного аналізу. Фізичний перетворювач забезпечує високу чутливість та компактність пристрою в цілому. Завдяки цьому біосенсорні пристрої можна застосовувати поза лабораторією – як в домашніх, так і у польових умовах.

Перспективи розвитку біосенсорик. Одним з небагатьох недоліків біосенсорних пристроїв є невисока стабільність біологічних макромолекул, органел, клітин у зовнішньому середовищі, що обмежує стабільність біосенсорів при зберіганні та стримує розвиток всієї біосенсорної технології. Альтернативним підходом до створення високостабільних біосенсорних пристроїв є заміна природних біомакромолекул, що застосовуються як чутливі елементи біосенсорів, їх штучними аналогами, які б забезпечували подібну до біомакромолекул селективність при набагато вищій стабільності за умов різких змін температури, рН, присутності токсичних сполук – органічних розчинників,

важких металів тощо. Найпростішим та найефективнішим підходом до створення штучних рецепторів (біоміметиків) є метод молекулярного імпринтингу [36]. Він дозволяє отримувати органічні полімери, в структурі яких сформовані «молекулярні відбитки» аналізованої сполуки, в результаті чого ці матеріали здатні розпізнавати лише ті речовини, завдяки яким такі відбитки утворилися. Молекулярно-імпринтовані полімери (полімери-біоміметики) синтезуються за присутності так званої молекули-матриці. Екстракція матричної молекули із синтезованого полімеру веде до утворення у ньому порожнин (відбитків, штучних рецепторних сайтів), які відповідають цій молекулі за розміром, формою та просторовим розташуванням функціональних груп. Однею з переваг таких матеріалів є те, що на відміну від природних молекул їх можна отримати до речовин, до яких отримання природних рецепторів чи антитіл є проблематичним. Зокрема, описано отримання штучних рецепторів до поширених грибних токсинів – афлатоксинів, отримання природних рецепторів до яких є високоартісним та проблематичним через їх високу токсичність [37]. На основі молекулярно-імпринтованих полімерних (МІП) мембран створено оптичні сенсорні системи, що працювали за принципом лакмусового папірця і генерували сенсорний сигнал, який міг бути легко зареєстрований та візуалізований [38]. Принцип роботи таких систем полягає у наступному. Полімерна мембрана селективно розпізнає відповідний аналіт і утримує його на своїй поверхні. Надалі таку речовину виявляють після опромінення МІП мембран ультрафіолетом, що ініціює інтенсивну власну флуоресценцію аналіту (наприклад, афлатоксину В1) [38]. У випадку, якщо молекула-аналіт не є флуоресцентною, її присутність можна виявити після проведення якісної реакції, яка протікає з утворенням забарвлених продуктів. Так, адсорбований на поверхні МІП мембран зі зразків стічних вод фенол виявляли завдяки утворенню забарвлених у яскраво-малиновий колір комплексних сполук з 4-аміноантипірином за присут-

ності ферриціаніду калію у лужному середовищі [39]. Аналогічний принцип було застосовано при створенні сенсорних систем для визначення поширеного азотистого метаболіту креатиніну [40].

На відміну від біосенсорів на основі природних молекул сенсори на основі біоміметиків можуть зберігатись протягом 12–18 місяців за кімнатної температури [37–40].

Поряд зі створенням сенсорів на основі біоміметиків, перспективним напрямком розвитку біосенсорики є створення сенсорів для неінвазивної діагностики. Такі сенсори не передбачають пошкодження шкіри чи слизових оболонок для відбору проби, на відміну від поширених сьогодні глюкометрів. «Безкровний» аналіз є важливим для новонароджених, для пацієнтів старшого віку і особливо важливим для пацієнтів з гемофілією. Є також групи пацієнтів, зокрема діабетики чи спортсмени, для яких бажаний неперервний аналіз рівня певних метаболітів.

Зважаючи на це останнім часом виконуються роботи з розроблення так званих «носібельних» сенсорів, які дають змогу визначати аналіти у сльозах, слині, поті, а також інтерстиційній рідині. Сьогодні розроблено носібельні сенсори, призначені для визначення патогенних бактерій, які кріпляться до поверхні зубів [41]. Подібні сенсори створено для моніторингу показника рН слини, а також для визначення вмісту фториду та лактату в ній [42]. Незважаючи на мініатюрний розмір такі сенсори окрім чутливих електродів містять також мініатюрний передатчик сигналу та джерело живлення. Розроблено «носібельні» сенсори, вбудовані у м'які контактні лінзи, для аналізу вмісту глюкози у сльозах, що корелює з її вмістом у крові. Окрім власне біосенсора такі пристрої мають елементи живлення та бездротову електроніку [43]. Як джерело енергії для таких сенсорів зазвичай використовують так звані біопаливні елементи, що можуть працювати на глюкозі або аскорбіновій кислоті.

Розроблено цілий ряд епідермальних сенсорів у вигляді тимчасових татувань, які застосовують для визначення

рівню метаболітів у поті, зокрема лактату, рівень якого є індикатором фізичного стресу у спортсменів, а також амонію та кальцію [44]. Сенсорний пристрій зазвичай друкують на клейких підкладках з бавовни, шерсті чи нейлону та кріплять на шкірі як пластир.

Запропоновано також сенсори для постійного моніторингу глюкози у інтерстиційній рідині, які мають вигляд годинника [45]. Аналіз ґрунтується на проходженні глюкози через неушкоджену шкіру при прикладанні електричного струму невеликої інтенсивності. На жаль, такі пристрої не знайшли широкого застосування, оскільки іонтофорез викликає подразнення шкіри при тривалому носінні таких годинників.

Сенсорні пристрої такого типу можуть бути складовими більш складних систем, зокрема так званої штучної підшлункової залози (фірма Pancreum, США), яка має сенсор глюкози, дані з якого передаються на інсулінову помпу, тоді як система автоматично контролює дозу інсуліну, що вводиться пацієнту.

Прогрес у біосенсорикі став можливим завдяки розвитку технологій. Так, з розвитком технологій 3-D друкування, з'явилась можливість отримувати сучасні функціональні глюкометри, надруковані на папері або пластику. У недалекому майбутньому буде можливим поєднання біосенсорів для детектування різноманітних речовин зі смартфонами [46].

Висновки. Біосенсорика є важливою галуззю 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 докільця у режимі реального часу у домашніх чи польових умовах. Перспективним напрямком розвитку біосенсорики є створення високостабільних 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. Біосенсорні 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 сучасної біосенсорики є неінвазивна діагностика, яка не передбачає пошкодження шкіри чи слизових оболонок при відборі проб для аналізу.

1. *Thompson P. M.* Pathologic Lesions in Neurodegenerative Diseases / P. M. Thompson, H. V. Vinters // *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1–40.
2. *An Instrument to Collect Data on Frequency and Intensity of Symptoms in Older Palliative Cancer Patients: A Development and Validation Study* / A. Van Lancker, D. Beeckman, S. Verhaeghe, et al. // *European Journal of Oncology Nursing.* – 2016. – Vol. 21. – P. 38–47.
3. *Bradley C.* Life Events and the Control of Diabetes Mellitus / C. Bradley // *Journal of Psychosomatic Research.* – 1979. – Vol. 23, No 2. – P. 159–162.
4. *Halimi S.* Le diabète Une épidémie silencieuse / S. Halimi // *Médecine des Maladies Métaboliques.* – 2013. – Vol. 7, No 5. – P. 495.
5. *Gabor-Harosa F. M.* Proposed Model for a Romanian Register of Chronic Diseases in Children / F. M. Gabor-Harosa, O. P. Stan, L. Daina, F. Mocean // *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* – 2016. – Vol. 130. – P. 198–204.
6. *Lauková D.* Medico-Social Aspects of Patients with Bronchial Asthma / D. Lauková // *Kontakt.* – 2015. – Vol. 17, No 2. – P. e103–e115.
7. *Sun N.* The Acceptance of Personal Health Devices among Patients with Chronic Conditions / N. Sun, P.-L. P. Rau // *International Journal of Medical Informatics.* – 2015. – Vol. 84, No 4. – P. 288–297.
8. *IUPAC.* Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the «Gold Book»). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
9. *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.
10. *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.
11. *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.
12. *Biosensors in Forensic Analysis. A Review* / P. Yáñez-Sedeño, L. Agüí, R. Villalonga, et al. // *Analytica Chimica Acta.* – 2014. – Vol. 823. – P. 1–19.
13. *Biomimetic Membranes Based on Molecularly Imprinted Conducting Polymers as a Sensing Element for Determination of Taurine* / J. Kupis-Rozmyslowicz, M. Wagner, J. Bobacka, et al. // *Electrochimica Acta.* – 2016. – Vol. 188. – P. 537–544.
14. *Mehrotra P.* Biosensors and Their Applications – A Review / P. Mehrotra // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* – 2016. – Vol. 6, Issue 2. – P. 153–159.
15. *Clark Jr L.C.* Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery / L. C. Clark Jr, C. Lyons // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1962. – Vol. 102. – P. 29–45.
16. *Creatinine and Urea Biosensors Based on a Novel Ammonium Ion-Selective Copper-Polyaniline Nano-Composite* / M. Zhybak, V. Beni, M.Y. Vagin, et al. // *Biosensors and Bioelectronics.* – 2016. – Vol. 77. – P. 505–511.
17. *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.
18. *Biosensors Based on Electrochemical Lactate Detection: A Comprehensive Review* / K. Rathee, V. Dhull, R. Dhull, et al. //

- Biochemistry and Biophysics Reports. – 2016. – Vol. 5. – P. 35–54.
19. *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.
 20. *Bahadır E. B. Electrochemical Biosensors for Hormone Analyses* / E. B. Bahadır, M. K. Sezgentürk // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2015. – Vol. 68. – P. 62–71.
 21. *Comparison of Biosensor Platforms in the Evaluation of High Affinity Antibody-Antigen Binding Kinetics* / D. Yang, A. Singh, H. Wu, et al. // *Analytical Biochemistry*. – 2016. – Vol. 508. – P. 78–96.
 22. *Application of Enzyme Field Effect Transistors for Fast Detection of Total Glycoalkaloids Content in Potatoes* / V. N. Arkhy-pova, S. V. Dzyadevych, A. P. Soldatkin, et al. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2004. – Vol. 103, Issues 1–2. – P. 416–422.
 23. *Thin-Film Amperometric Multibiosensor for Simultaneous Determination of Lactate and Glucose in Wine* / L. V. Shkotova, N. Y. Piechniakova, O. L. Kukla, et al. // *Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 197. – P. 972–978.
 24. *Amperometric Biosensor for Ethanol Detection Based on Alcohol Oxidase Immobilised within Electrochemically Deposited Resydrol Film* / L. V. Shkotova, A. P. Soldatkin, M. V. Gonchar, et al. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2006. – Vol. 26, No 2–3. – P. 411–414.
 25. *Carbon Fibre-Based Microbiosensors for in Vivo Measurements of Acetylcholine and Choline* / O. N. Schuvailo, S. V. Dzyadevych, A. V. El'skaya, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2005. – Vol. 21, No 1. – P. 87–94.
 26. *Highly Sensitive Localized Surface Plasmon Resonance Immunosensor for Label-Free Detection of HIV-1* / J. H. Lee, B.-C. Kim, B. K. Oh, et al. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 9, No 7. – P. 1018–1026.
 27. *MultisHRP-DNA-Coated CMWNTs as Signal Labels for an Ultrasensitive Hepatitis C Virus Core Antigen Electrochemical Immunosensor* / C. Ma, M. Liang, L. Wang, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2013. – Vol. 47. – P. 467–474.
 28. *Blueprint of Quartz Crystal Microbalance Biosensor for Early Detection of Breast Cancer through Salivary Autoantibodies against ATP6AP1* / S. Arif, S. Qudsia, S. Urooj, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2015. – Vol. 65. – P. 62–70.
 29. *Evtugyn G. Electrochemical DNA Sensors and Aptasensors Based on Electropolymerized Materials and Polyelectrolyte Complexes* / G. Evtugyn, T. Hianik // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2016. – Vol. 79. – P. 168–178.
 30. *Discrimination of Single Base Mismatched Oligonucleotides Related to the rpoB Gene of Mycobacterium Tuberculosis Using Surface Plasmon Resonance Biosensor* / A. Rachkov, S. Patskovsky, A. Soldatkin, M. Meunier // *Biotechnology and Applied Biochemistry*. – 2013. – Vol. 60, No 4. – P. 453–458.
 31. *Hasanzadeh M. Pharmacogenomic Study Using bio- and Nanobioelectrochemistry: Drug–DNA Interaction* / M. Hasanzadeh, N. Shadjou // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – Vol. 61. – P. 1002–1017.
 32. *Development and Characterization of a Novel Immobilized Microbial Membrane for Rapid Determination of Biochemical Oxygen Demand Load in Industrial Wastewaters* / S. Rastogi, A. Kumar, N. Mehra, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2003. – Vol. 18, No 1. – P. 23–29.
 33. *Euzet P. A Crosslinked Matrix of Thylakoids Coupled to the Fluorescence Transducer in Order to Detect Herbicides* / P. Euzet, M. T. Giardi, R. Rouillon // *Analytica Chimica Acta*. – 2005. – Vol. 539, No 1–2. – P. 263–269.
 34. *Electrochemical Sensors Using Gold Submicron Particles Modified Electrodes Based on Calcium Complexes Formed with Alizarin Red S for Determination of Ca²⁺ in Isolated Rat Heart Mitochondria* / J. X. Yang, Y. B. He, L. N. Lai, et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2015. – Vol. 66. – P. 417–422.
 35. *Extending the Capabilities of an Antenna / Chip Biosensor by Employing Various Insect Species* / P. Schroth, M. J. Schöning, H. Lüth, et al. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2001. – Vol. 78, No 1–3. – P. 1–5.

36. *Wulff G. Molecular Imprinting in Cross-Linked Materials with the Aid of Molecular Templates – A Way towards Artificial Antibodies / G. Wulff // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1995. – Vol. 34. – P. 1812–1832.*
37. *Афлатоксинселективні молекулярно імпринтовані полімерні мембрани на основі акрилатполіуретанових напіввзаємопроникних полімерних сіток / Т. А. Сергеева, О. В. Пілецька, О. О. Бровко та ін. // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 109–115.*
38. *Сенсорна система на основі молекулярно імпринтованих полімерних мембран для селективного визначення афлатоксину В1 / Т. А. Сергеева, О. В. Пілецька, Л. А. Гончарова, та ін. // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 3. – С. 84–93.*
39. *Towards Development of Colorimetric Test-Systems for Phenols Detection Based on Computationally-Designed Molecularly Imprinted Polymer Membranes / T. A. Sergeyeva, L. A. Gorbach, O. A. Slinchenko, et al. // Mater. Sci. Eng. C. – 2010. – Vol. 30. – P. 431–436.*
40. *Colorimetric Test-Systems for Creatinine Detection Based on Composite Molecularly Imprinted Polymer Membranes / T. A. Sergeyeva, L. A. Gorbach, E. V. Piletska, et al. // Analyt. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 770. – P. 61–168.*
41. *Graphene-Based Wireless Bacteria Detection on Tooth Enamel / M. S. Mannoer, H. Tao, J. D. Clayton, et al. // Nat. Commun. – 2012. – Vol. 3. – P. 763–770.*
42. *Kim J. Non-invasive Mouthguard Biosensor for Continuous Salivary Monitoring of Metabolites / J. Kim, G. Valdés-Ramírez, A. J. Bandothkar // Analyst. – 2014. – Vol. 139. – P. 632–1636.*
43. *A Contact Lens with Integrated Telecommunication Circuit and Sensors for Wireless and Continuous Tear Glucose Monitoring / H. Yao, A. Shum, M. Cowan, et al. // J. Microchem. Microeng. – 2012. – P. 075007–0750016.*
44. *Electrochemical Tattoo Biosensors for Real-Time Non-invasive Lactate Monitoring in Human Perspiration / W. Jia, A. J. Bandothkar, G. Valdes-Ramirez, et al. // Anal. Chem. – 2013. – Vol. 85. – P. 6553–6560.*
45. *Clinical Evaluation of the GlucoWatch 1 Biographer: A Continual, Non-invasive Glucose Monitor for Patients with Diabetes / M. J. Tierney, J. A. Tamada, R. O. Potts, et al. // Biosens. Bioelectron. – 2001. – No 16. – P. 621–629.*
46. *Smartphone-based Biosensors: A Critical Review and Perspectives / A. Roda, E. Michelini, M. Zangheri, et al. // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2016. – Vol. 79. – P. 317–325.*

Одержано 05.06.2016

Т. А. Сергеева, А. В. Ельская

Биосенсоры. Соединение живого с неживым

Статья посвящена принципам создания аналитических приборов нового поколения – биосенсоров. Рассмотрены основные предпосылки возникновения биосенсорики и области применения таких приборов, устройство (основные компоненты) и принципы работы биосенсоров, классификации по типу преобразователя и биологического материала, используемого как чувствительный элемент биосенсора, преимущества и недостатки использования биосенсоров в аналитической биотехнологии, альтернативные подходы к созданию высокостабильных биосенсорных устройств, в которых биомакромолекулы заменены на их синтетические аналоги (полимеры-биомиметики). В качестве примеров биосенсорных устройств приведены разработки ведущих зарубежных ученых и собственные достижения авторов в биосенсорике. Обсуждаются перспективы развития этой области науки.

Ключевые слова: *биосенсор, биосенсорика, полимеры-биомиметики, молекулярно-импринтованные полимеры.*