

МІКРО- ТА НАНОСЕНСОРИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ВИМІРЮВАНЬ

Вінницький національний технічний університет

Анотація

Розглянуто використання мікро- та наносенсорів, заснованих на електрохімічних, акустичних, п'єзоелектричних і оптичних принципах дії, для медичної діагностики, догляду та спостереження за пацієнтами і наукових досліджень.

Ключові слова: *біомедичні вимірювання; мікросенсори; наносенсори; біоміметичні сенсори.*

Abstract

This paper considers the use of micro- and nanosensors based on electrochemical, acoustic, piezoelectric and optical operating principles for medical diagnostics, care and patients observation, and scientific research.

Key words: *biomedical measurements; microsensors; nanosensors; biometric sensors.*

Вступ

Наука і технологія вимірювань відіграють важливу роль в біомедичних дослідженнях та охороні здоров'я. Протягом останніх десятиліть спостерігається розвиток сенсорів для біомедичних вимірювань, призначених для спостереження за станом пацієнтів в стаціонарах, для виконання фундаментальних досліджень в лабораторіях і навіть для самостійного контролю стану пацієнта вдома [1]. Вимірюванню підлягають різні величини: тиск, сила вдиху, сила серцевих скорочень, потоки рідин, зміщення органів.

Фундаментальне дослідження біологічних систем включає детальний аналіз біологічних механізмів сприйняття, що відповідають за зір, слух, смак, нюх і дотик [2].

Конфігурації сенсорів повинні істотно варіюватися для забезпечення вимірювань безпосередньо в місці дослідження, будь то зразки крові або тканини, живі клітини або органи. З цієї причини важливим параметром сенсора є його фізичний розмір, що забезпечує зменшення обсягу необхідних зразків біоматеріалу, так і для мінімізації впливу на навколишнє біологічне середовище. Це та область, де нові методи і технології виробництва, такі як MEMS (мікроелектромеханічні системи) і NEMS (наноелектромеханічні системи), відіграють вирішальну роль і де останні розробки змістили акценти вивчення механізмів сприйняття з мікрообласті в наносвіт [3]. Незважаючи на це, для створення повнофункціонального сенсора потрібне відповідне комплектування (корпус, спеціальні з'єднувачі), що в багатьох випадках істотно збільшує загальний розмір пристрою [4].

Мікросенсори для моніторингу *in vivo*

Найбільш відчутний вплив мікросенсорів простежується зараз при медичному догляді за пацієнтами в критичному стані, що знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії або кардіології, а також при серйозному хірургічному втручанні [5, 6]. В таких умовах спостереження буде більш ефективно при постійному моніторингу важливих фізіологічних показників. По-перше, це потрібно для оперативного фіксування змін у стані пацієнта і, по-друге, для оцінки результатів лікування, щоб його можна було вчасно оптимізувати. Постійний моніторинг ключових

параметрів в реальному часі може досягатися шляхом поміщення сенсорів в тіло пацієнта (інвазивно) або встановлення сенсорів на поверхні тіла (неінвазивно).

Мікросенсори розроблені для вимірювання великої кількості фізичних і хімічних параметрів. Вимірювання кров'яного тиску надзвичайно важливе у відділеннях реанімації. Для цього використовуються мікросенсори тиску, засновані на напівпровідникових тензометричних датчиках [3]. Такий моніторинг може здійснюватися шляхом введення гнучкого полімерного катетера в артерію на зап'ясті. Катетер заповнюється фізіологічним розчином, а зовнішній датчик тиску прикріплюється до катетера. Або ж мікродатчик тиску можна помістити безпосередньо в артерію. В даному випадку в якості чутливого елемента використовується напівпровідниковий тензометричний датчик, а також інтерферометричні оптоволоконні сенсори на основі резонатора Фабрі-Перо [4]. Останні придатні і для вимірювання внутрішньочерепного тиску.

Наразі активно розвивається нова гілка медичних мікросенсорів – це хімічні (або молекулярні) сенсори [5]. На сьогодні розроблені пристрої для визначення концентрації газів в крові, іонів молекул, що беруть участь в метаболічних процесах (глюкоза, лактат, сеча, креатинін), препаратів, гормонів і мікроорганізмів, пов'язаних з інфекцією. Один з важливих класів хімічних мікросенсорів заснований на електроаналізі, в якому сила струму або різниця потенціалів визначаються концентрацією аналізованої речовини. Ці сенсори можуть бути виготовлені з мікродротів діаметром від 1 до 20 мкм в амперометричних або потенціометричних електрохімічних пристроях, вкладених в гнучкий полімерний катетер [5]. У звичайному амперометричному сенсорі робочий електрод і опорний комбінуються з буферним електролітом і покриваються полімерною мембраною. Властивості мембрани важливі при контролі руху досліджуваних молекул до робочого електроду, де їх можна ідентифікувати, наприклад, при реакції відновлення за допомогою відповідного електронегативного потенціалу. Конструкція мікросенсора цього типу повинна забезпечувати дифузійно-обмежений режим роботи для встановлення передбачуваного зв'язку між концентрацією досліджуваної речовини і струмом сенсора [3]. Це означає, що параметри дифузії мембрани повинні бути постійними, а одним із факторів, що впливають на ці параметри, є адсорбція білків з крові або тканинної рідини навколо сенсора. Тому в останні два десятиліття проводилися дослідження по обробці поверхні мембран для контролю або протидії адсорбції білків; один з найуспішніших способів – це використання фосфоліпідних матеріалів, що імітують клітинні мембрани.

Оптичні сенсори дуже важливі для клінічного моніторингу. Їх конструкція часто використовує скляне або полімерне оптоволокно, яке в поєднанні з хромофорами дозволяє визначати властивості широкого спектру об'єктів, включаючи гази і іони [6]. Хоча цей сенсор можна сконструювати на основі амперометричних принципів, як розглянуто вище, в цьому випадку застосовуються оптичні принципи. Отриманий оптичний сенсор містить флюорофор в спеціальному відсіку з мембраною, проникною для досліджуваної речовини. Таким чином одне або два оптоволокна можуть підводити збудливе випромінювання і приймати емісійне [6]. Флюорофор вибирається так, щоб флюоресценція придушувалася аналізованою речовиною, наприклад киснем.

Значимість сенсорного моніторингу в медицині істотна при внутрішньоутробному спостереженні за плодом до і під час народження, в інтенсивній терапії недоношених немовлят, в дитячій і дорослій реанімації.

Сенсорні мікробірки і матриці

Поряд з вдосконаленням існуючих мікросенсорів у клінічному моніторингу, що працюють в режимі реального часу, активно ведуться роботи зі створення мультисенсорів, що поєднують в собі мікро- і наносенсори для комплексного аналізу біологічних зразків, таких як кров, сеча, тканини і клітини. Одним з найбільш важливих напрямків дослідження є створення так званої «лабораторії на чипі» [1, 3] в різних формах, завдяки якій аналізи (для їх проведення раніше було потрібно громіздке лабораторне обладнання) тепер можуть бути виконані за допомогою простих

переносних інструментів. Взяті у пацієнта або підготовлені в лабораторії зразки аналізуються за допомогою зворотньої камери, це може бути мікрофлюїдна або нанофлюїдна сенсорна збірка. Інтенсивний розвиток MEMS і NEMS технологій сприяє створенню компактних аналітичних платформ з надзвичайно широкими вимірювальними можливостями.

Аналіз зразків крові може бути зроблений пацієнту на місці за допомогою сенсорного чіпа, який має відповідний вхід. Відразу після взяття крові проба у вигляді рідини або газу надходить в мікроканал сенсорного пристрою, де завдяки особливостям його конструкції вступає в контакт з декількома сенсорами послідовно або одночасно. Найпростіші системи можуть використовувати товстоплівкові сенсори, наприклад, для вимірювання газів крові і рН. Напівпровідникові сенсори (ISFET, ChemFET, ЕmmunoFET) зараз активно застосовуються в пристроях такого типу і надають широкий вибір можливих речовин для аналізу, включаючи газу, іони, білки, препарати і гормони [2]. Також можуть бути використані і оптичні сенсори на напівпровідникових чіпах. У таких системах успішно застосовуються потужні методи спектроскопічного аналізу. Поверхнева плазмонна резонансна діагностика є ще однією ефективною оптичною технологією, що використовується в сенсорах, наприклад, в сенсорних рецепторах або сенсорах для виявлення антигенів і антитіл [6].

Область застосування, в якій отримано найбільш значний ефект від використання сенсорних масивів, – це генетичні дослідження, націлені на визначення генної схильності до хвороб [7]. Мікроматриця ДНК або ген-чіп, складається з набору певних сегментів одноланцюгового ДНК, зазвичай прикріплюються до предметного скла, і при його гібридації з відповідним комплементарним сегментом ДНК виникає флюоресценція приєднаного флюорофора. Цей малюнок мікроточок потім аналізується як зображення. Мікроматриці зараз використовуються для вивчення залежності між генетичним складом і поведінкою клітин, наприклад, для знаходження методів ранньої діагностики раку, серцево-судинних захворювань і порушень мозкового кровообігу.

Розглянуті сенсорні матриці часто об'єднують при обробці інформації в нейронні мережі для забезпечення високої вибіркової. Вони починають помітно впливати на новий підхід до відновлення і заміни органів в області генетичної інженерії [7].

Висновок

Мікро- та наносенсори широко розробляються і використовуються для досліджень в біології і для підвищення рівня діагностики та лікування захворювань. Ці два класи сенсорів логічно згадувати разом, так як на практиці мікро- і наносенсори комбінуються для виготовлення ефективних пристроїв. Це особливо важливо для сенсорів, які розміщуються в артерії або вені для моніторингу стану пацієнта у відділеннях інтенсивної терапії. В результаті виникає необхідність в більш компактних сенсорах, наприклад заснованих на квантових точках розміром близько 10 нм. Однак для сенсорів інтенсивного моніторингу актуальною проблемою є не стільки розмір сенсорів, скільки їх небажана взаємодія з кров'ю (адсорбція білків), що може призвести до її згорання і виходу з ладу сенсора.

Мікроматричні сенсори також справили істотний вплив на генетичні та клітинні дослідження. Проте розвиток наноматриць має відкрити можливості для більш швидкого аналізу дуже великого числа сполук, і це буде особливо важливо для виявлення ознак захворювання у зразках біологічного матеріалу та для розробки нових медикаментів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Колесник К. К. Автоматизована технологія розрахунку мікросенсорів п'єзорезистивного типу / К. К. Колесник // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». – 2009. – № 651 : Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. – С. 213–217.
2. Мікроелектронні сенсори фізичних величин : в 3 томах / за редакцією З. Ю. Готри. – Львів : Ліга-Прес, 2003. – Т. 2. – 595 с.

3. Егизарян Э. Л. Проектирование микродатчиков давления / Э. Л. Егизарян // Микроэлектроника. – 1981. – № 6. – С. 320-332.

4. Куліжко В. Р. Нанотехнологічні сенсори в наномедичній галузі / В. Р. Куліжко // Перший крок у науку : матеріали VI студентської конференції фак-ту електроніки та інформаційних технологій, м. Суми, 7 грудня 2014 р. – Суми : СумДУ, 2014. – С. 65.

5. Ульберг З. Нанотехнології в медицині: роль колоїднохімічних процесів / З. Ульберг, Т. Грузіна, О. Карпов // Вісник Національної академії наук України. – 2008. – № 8. – С. 28-41.

6. Фукуяма Ф. Социальные последствия биотехнологических новаций / Ф. Фукуяма // Человек. – 2008. – № 2. – С. 80–88

7. Дослідження з генетичної інженерії в установах НАН України / Д. Гродзинський, О. Дембовецький, О. Левчук, Р. Рудий // Вісн. НАН України. — 2006. — N 7. — С. 3-12.

Наконежна Альона Володимирівна – студентка групи БМА-17мн, факультет інфокомунікацій, радіоелектроніки та наносистем, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, e-mail: ram13b.nakonechna@gmail.com.

Науковий керівник: **Штофель Дмитро Хуанович** – канд. техн. наук, доцент, доцент кафедри біомедичної інженерії, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця.

Alyona V. Nakonechnaya – student of the group BMA-17mn, Department of Infocommunications, Radioelectronics and Nanosystems, Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, e-mail: ram13b.nakonechna@gmail.com.

Supervisor: **Dmytro Kh. Shtofel** – Cand. Sc. (Eng.), Associate Professor in Biomedical engineering, Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia.