

УДК 577.2.08

© А. Н. Зубик, Г. Е. Рудницкая, А. А. Евстапов, Т. А. Лукашенко, 2022

## УСТРОЙСТВА POINT-OF-CARE (POC): КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

В обзоре представлена классификация устройств point-of-care (POC), обсуждены основные характеристики устройств и требования, предъявляемые к ним. Рассмотрены различия между методом POC-тестирования и лабораторным методом анализа. Приведены примеры устройств, подходящих под определение POC для диагностики инфекционных заболеваний.

*Кл. сл.:* point-of-care (POC), lab-on-chip (LOC), lab-on-a-disc (LOAD), микрофлюидика, микрофлюидный чип, тест-полоска, тест-полоска латерального потока (LFA), микрофлюидное бумажное аналитическое устройство ( $\mu$ PAD)

### ВВЕДЕНИЕ

Разработка надежных, автономных портативных устройств для диагностики на месте события и полевых тестов (point-of-care, POC) является актуальным направлением в биомедицинском приборостроении. Прогнозируется, что к 2026 г. мировой рынок диагностики POC достигнет 28 379.6 млн долларов США [1]. Инструменты POC являются основой для персонализированной медицины вне больниц, позволяют снизить затраты на здравоохранение и сделать деятельность медицинских учреждений более гибкой и безопасной. Конструирование и создание таких инструментов стало возможным при объединении достижений в области нанотехнологий, фотоники, биотехнологий и материаловедения. Доступность этих технологий подпитывает растущий спрос на медицинскую диагностику POC [2]. Поскольку многие лабораторные функции можно миниатюризировать и включить в один интегрированный чип, микрофлюидные технологии рассматриваются как идеальное решение при изготовлении устройств POC. Микрофлюидика обеспечивает точный контроль объемов и скоростей потоков образцов и реагентов, что позволяет разделять и обнаруживать целевые аналиты с высокой специфичностью и чувствительностью в пробах малого (микролитры) объема.

К преимуществам инструментов POC на основе микрофлюидных технологий можно отнести простоту использования, низкий расход реагентов, малое время отклика, отсутствие необходимости в специализированном оборудовании и, в некоторых случаях, возможность непрерывного мониторинга интересующих аналитов. В микроузловых системах массо- и теплоперенос проще контролировать, что позволяет проводить высокоскоростной и относительно недорогой анализ [3].

### ОСОБЕННОСТИ POC-ТЕСТОВ

Устройства POC дают возможность:

- 1) использовать портативные и экономичные приборы;
- 2) исключить транспортировку образцов в исследовательскую лабораторию для анализа;
- 3) сократить время обработки образцов;
- 4) использовать образцы, такие как слюна или мазки из носа, которые не требуют обученного персонала для сбора;
- 5) проводить тестирование различных объектов (вирус, антиген, антитела) у бессимптомных пациентов, что может способствовать точному определению лиц, которым необходима клиническая помощь или потребуются карантин.

**Табл. 1.** Различия между POC-тестированием (POCT) и лабораторным методом ([4])

Процедуры и показатели	POCT	Общая лабораторная техника
Отбор образцов	Тесты требуют относительно легкого сбора образцов, таких как биологические жидкости (например, слюна или моча) или кровь из пальца	В большинстве случаев требуется квалифицированный персонал

Табл. 1. Продолжение

Время выполнения анализа	5–30 мин	От нескольких часов до нескольких дней
Тип инструмента	Портативный, небольшой настольный/переносной прибор	Переносная или стационарная установка
Объем образца	Кровь, микромасштабы, эволюционирующие в наномасштабы в будущем; моча, 1 мл	Кровь, обычно 3 мл; моча, несколько мл
Анализ	Качественный анализ Количественный анализ	Количественный анализ
Возможности	Исследование образцов пациентов на наличие маркеров заболеваний и возбудителей на месте; быстрая диагностика, мониторинг и принятие терапевтических решений; изоляторы рядом с больными для исследования образцов высокоинфекционных заболеваний; связанность результатов, основанных на фактических данных, для управления здравоохранением	Дистанционное обследование физиологических и патологических показателей здоровья и болезни; экономия за счет масштаба, связанная с автоматизацией; высокая эксплуатационная уязвимость во время эпидемий, кризисов или стихийных бедствий

В работе [4] приведены различия между тестированием point-of-care (РОСТ) и лабораторным методом (табл. 1).

В настоящее время существует множество коммерческих систем и устройств, относящихся

к РОС. Некоторые сведения о таких устройствах для диагностики инфекционных заболеваний приведены в табл. 2.

Табл. 2. Коммерческие РОС-устройства для диагностики инфекционных заболеваний ([5])

Устройство	Тип	Компания	Время анализа, мин	Веб-сайт
GeneXpert	Микроустройство	Cepheid	120	<a href="http://www.cepheid.com">www.cepheid.com</a>
LIAT analyzer	Микроустройство	IQuum	60	<a href="http://www.iquum.com">www.iquum.com</a>
FilmArray®	Микроустройство	BioFire® Diagnostics	60	<a href="http://www.biofiredx.com">www.biofiredx.com</a>
mL FluAB-RSV assay	Микроустройство	Enigma	95	<a href="http://www.enigmadiagnostics.com">www.enigmadiagnostics.com</a>
Revogene®	Диск	Meridian Bioscience	70	<a href="http://www.meridianbioscience.com">www.meridianbioscience.com</a>
Simplexa™	Диск	Focus Diagnostics	150	<a href="http://www.focusdx.com">www.focusdx.com</a>
GenePoC	Микроустройство	GenePoC	70	<a href="http://www.meridianbioscience.com">www.meridianbioscience.com</a>
Truelab Uno®	Микроустройство	Bigtec Labs	60	<a href="http://www.bigteclabs.com">www.bigteclabs.com</a>

Табл. 2. Продолжение

Устройство	Тип	Компания	Время анализа, мин	Веб-сайт
Elecsys® Anti-SARS-CoV-2	Тест-полоска латерального потока	Roche	12	<a href="https://diagnostics.roche.com">https://diagnostics.roche.com</a>
Abbott Panbio™ COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	Тест-полоска латерального потока	Abbott Diagnostics	10–20	<a href="https://www.globalpointofcare.abbott">https://www.globalpointofcare.abbott</a>
Alere™ Malaria Ag P.f RDT	Тест-полоска латерального потока	Abbott Diagnostics	15	<a href="https://www.globalpointofcare.abbott">https://www.globalpointofcare.abbott</a>

## ПРИМЕРЫ УСТРОЙСТВ POC

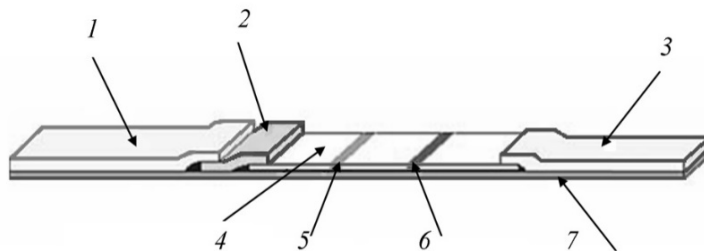
### Тест-полоски латерального потока (LFA)

Остановимся на некоторых примерах устройств POC.

Анализ латерального потока (английская аббревиатура "LFA", lateral flow assay) представляют собой диагностические инструменты POC на бумажном носителе, которые в настоящее время широко применяются благодаря их низкой стоимости и простоте использования, без специального оборудования, навыков или опыта. Применение LFA в медицине весьма разнообразно, поскольку их можно использовать для диагностики, скрининга, прогнозирования, мониторинга и наблюдения. В отличие от традиционных методов, они могут применяться вне лабораторий и даже самими пациентами в домашних условиях [6, 7].

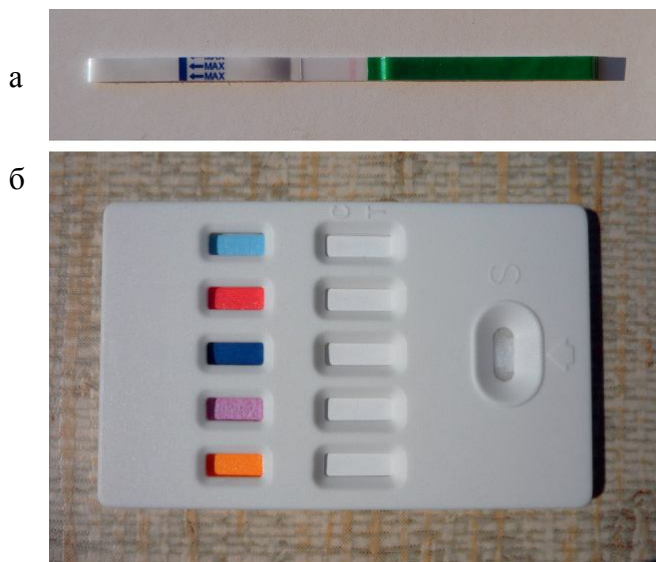
Тест-полоски LFA для подтверждения беременности по определению хорионического гонадотропина человека в моче были первыми коммерческими тестами, работающими по принципу латерального потока и использующими специфические антитела против гормона [8]. Тесты были разработаны компанией Unipath (отделение Unilever в Колворте, Великобритания) в 1984 г.

Типичная полоска для LFA состоит из полимерной основы, на которой расположено несколько слоев мембран (рис. 1) [9]. Жидкий образец проходит по поверхности от мембраны для нанесения образца 1 через мембрану для конъюгата с меткой 2 до тестовой и контрольной линий 5, 6 на аналитической мембране 4, а излишек жидкости впитывается адсорбирующей мембраной 3.



**Рис. 1.** Строение тест-полоски для анализа в латеральном потоке (LFA) [9].

1 — мембрана для нанесения образца, 2 — мембрана для конъюгата с меткой, 3 — адсорбирующая мембрана, 4 — аналитическая мембрана, 5 — тестовая линия, 6 — контрольная линия, 7 — пластиковая основа



**Рис. 2.** Внешний вид коммерческих устройств LFA (Advnt Biotechnologies, Феникс, Аризона, США [8]).

а — LFA для хорионического гонадотропина человека; б — представлена фотография LFA для определения пяти боевых биологических агентов *Bacillus anthracis*, рицина, *Clostridium botulinum* токсина, *Yersinia pestis* и стафилококкового энтеротоксина В с помощью Pro Strips

В тест-системах на основе латеральных потоков жидкость приводится в движение под действием капиллярных сил. Движение жидкости определяется свойствами смачивания и характеристиками пористых или микроструктурированных подложек (размер пор, пористость и др.). Все необходимые реагенты предварительно хранятся внутри мембраны. Пользователь должен только добавить биологический образец (например, кровь, моча) и буферный раствор. Результаты анализа выявляются в виде окрашенных полос в тестовой и контрольной зонах аналитической мембраны.

Современные мембраны изготавливаются из нитроцеллюлозы, нейлона, полиэфирсульфона, полиэтилена или плавящего кварца. Так как мембраны обычно тонкие и хрупкие, их прикрепляют к пластиковой или нейлоновой основе, что позволяет их резать и обрабатывать. Также для повышения прочности полоски размещаются в пластиковом держателе, где открыты только окно для нанесения образца и окно для считывания. Считывание результата теста обычно выполняется визуально и довольно часто реализуется как изменение цвета в области обнаружения.

Тест-полоски стали популярны во всем мире, так что к настоящему времени зарегистрированы и коммерциализированы сотни LFA. Внешний вид вариантов коммерчески доступных LFA показан на рис. 2.

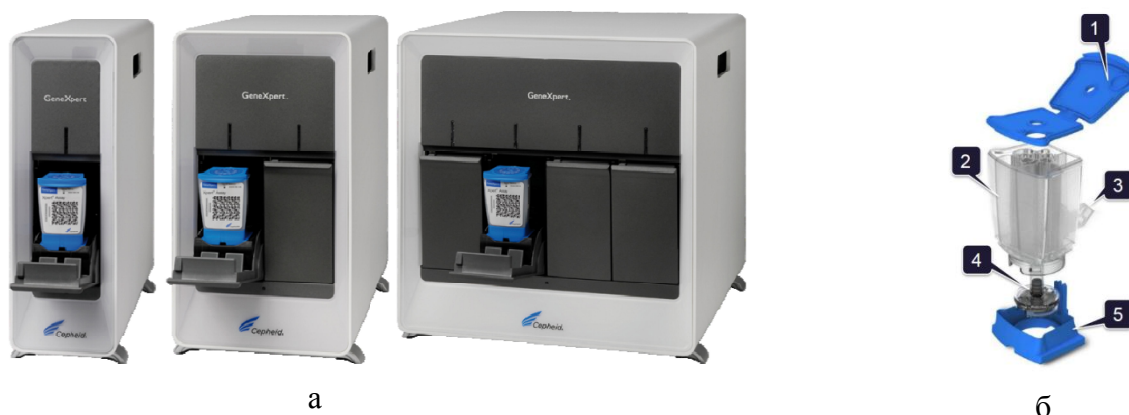
Востребованность в LFA остро проявилась во время пандемии COVID-19, когда тесты на антигена и антигены COVID были срочно разработаны и выпущены на рынок в короткие сроки [10].

Ожидается, что глобальный рынок тест-систем на основе анализа латерального потока вырастет с 8 232.8 млн долларов США в 2020 г. до 12 489.0 млн долларов США к 2027 г. при среднегодовом темпе роста 4.8% с 2021 по 2027 г. На рынке работают несколько глобальных игроков, таких как Abbott Laboratories, F. Hoffman-La Roche Ltd, Danaher Corporation, Siemens AG, Becton, Dickinson and Company, bioMérieux SA, Bio-Rad Laboratories, Thermo Fisher Scientific Inc., PerkinElmer Inc., QIAGEN N.V., Quidel Corporation, Merck KGaA и др. Хотя тесты латерального потока широко используются в диагностике инфекционных заболеваний, в последние несколько лет так же стали диагностировать сердечно-сосудистые заболевания. Это дает возможность для дополнительного роста рынка в прогнозируемый период [11].

### Диагностическая платформа GeneXpert

Диагностическая платформа GeneXpert (рис. 3, а) представляет собой автоматизированное устройство для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР), для которого не требуется оборудованная современная лаборатория.

Технологии GeneXpert были разработаны в лабораториях государственного сектора, а платформа GeneXpert коммерциализирована частной компанией Cepheid (США, Калифорния). После передачи технологии частной компании государственный сектор продолжал вкладывать значительные средства в дальнейшее развитие технологии, при этом общий объем инвестиций государственного сектора составил не менее 252 млн долларов США [14].



**Рис. 3.** Диагностическая платформа GeneXpert [12, 13].

а — система с одним и с несколькими модулями для анализа; б — одноразовый картридж GeneXpert: 1 — крышка, 2 — реакгентная камера, 3 — реакционная камера (кювета), 4 — плунжерный клапан, 5 — основание

В приборах системы GeneXpert объединены и автоматически выполняются подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот, выявление целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert (рис. 3, б), которые содержат все необходимые реактивы для ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и в которых происходят выделения и процессы ОТ-ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые герметичные системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму [15].

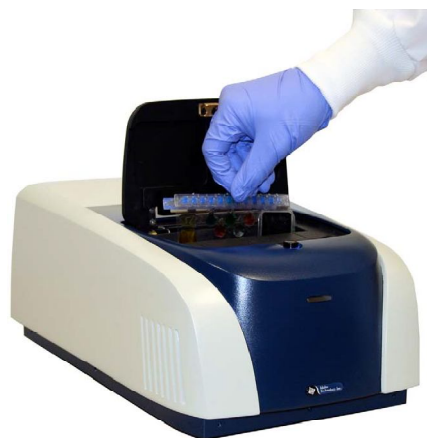
"Лаборатория в картридже" — это термин, который часто используется для описания формата платформы. В GeneXpert используется миниатюрное ультразвуковое устройство для механического разрушения клеток. После лизиса нуклеиновые кислоты извлекают с помощью твердофазной экстракции, которая включает захват нуклеиновых кислот на твердую подложку с последующими этапами промывки и элюирования для проведения амплификации. Все этапы, необходимые для идентификации бактериальных и вирусных опасных агентов в различных биологических образцах, включая подготовку образцов, амплификацию и обнаружение, выполняются за 40–60 мин.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г. одобрила Cepheid GeneXpert для диагностики туберкулеза с множественной лекарствен-

ной устойчивостью в условиях высокой нагрузки и ограниченных ресурсов [16]. GeneXpert, первоначально разработанный для обнаружения биологически опасных агентов, в настоящее время успешно перешел на клиническую диагностику.

### Система FilmArray®

Система FilmArray® (BioFire® Diagnostics, Юта, США, ранее Idaho Technology Inc., в настоящее время принадлежит компании bioMérieux, Франция) представляет собой небольшой настольный прибор для мультиплексной гнездовой ПЦР (рис. 4). Габариты прибора: глубина 39.3, ширина 25.4 и высота 16.5 см, вес 9 кг [17].



**Рис. 4.** Система FilmArray® с загружаемой кассетой [18]



FilmArray® имеет сертификаты использования в качестве медицинского устройства регулируемых органов США: Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), маркировку CE для диагностики *in vitro* (CE Marking for In Vitro Diagnostic, CE-IVD) и Управления по терапевтическим товарам (Therapeutic Goods Administration, TGA). Анализатор FilmArray® 2.0 зарегистрирован в России в 2019 г. (РЗН 2019/9230 от 14.11.2019) [17].

FilmArray® — полностью интегрированная закрытая система, которая сводит к минимуму проблемы загрязнения, обеспечивая при этом полную автоматизацию перехода от образца к результату (specimen-to-result). Система обнаруживает и идентифицирует несколько патогенов непосредственно из одного образца в кассете — закрытом одноразовом мешочке с необходимыми реагентами. Подготовительные этапы занимают не более двух минут, исключают необходимость дозирования и нетребовательны к строгому соблюдению объемов жидких компонентов. Общее время выполнения анализа составляет от 45 мин до часа (зависит от анализа) [17].

Процесс анализа образца включает [19]: 1) 60-секундное механическое разрушение клеток путем

энергичного перемешивания с керамическими шариками в денатурирующем буфере; 2) полное выделение нуклеиновых кислот с использованием силикагелевых магнитных шариков; 3) 3 промывки и элюирование нуклеиновых кислот; 4) обратную транскрипцию и первую стадию ПЦР (мультиплексную); 5) разведение образца и разделение на 120 лунок для второй стадии ПЦР и 6) анализ кривых плавления полученных ампликонов. Прибор управляется портативным компьютером, а интегрированное программное обеспечение анализирует данные из нескольких реакционных лунок (все реакции проводятся в трех повторах) для определения наличия патогена.

Кассета содержит все необходимые реагенты в лиофилизированном виде для проведения экстракции, амплификации и детекции продуктов ПЦР и представляет собой мешочек, разделенный на отдельные сегменты (блистеры), в которых выполняются определенные стадии (рис. 5).

Перед запуском кассета вставляется в загрузочную станцию. В порты для реагентов вводятся с помощью отдельных шприцев раствор для гидратации (1 мл) и образец в специальном буферном растворе для образцов (300 мкл образца + 500 мкл буфера для образцов).

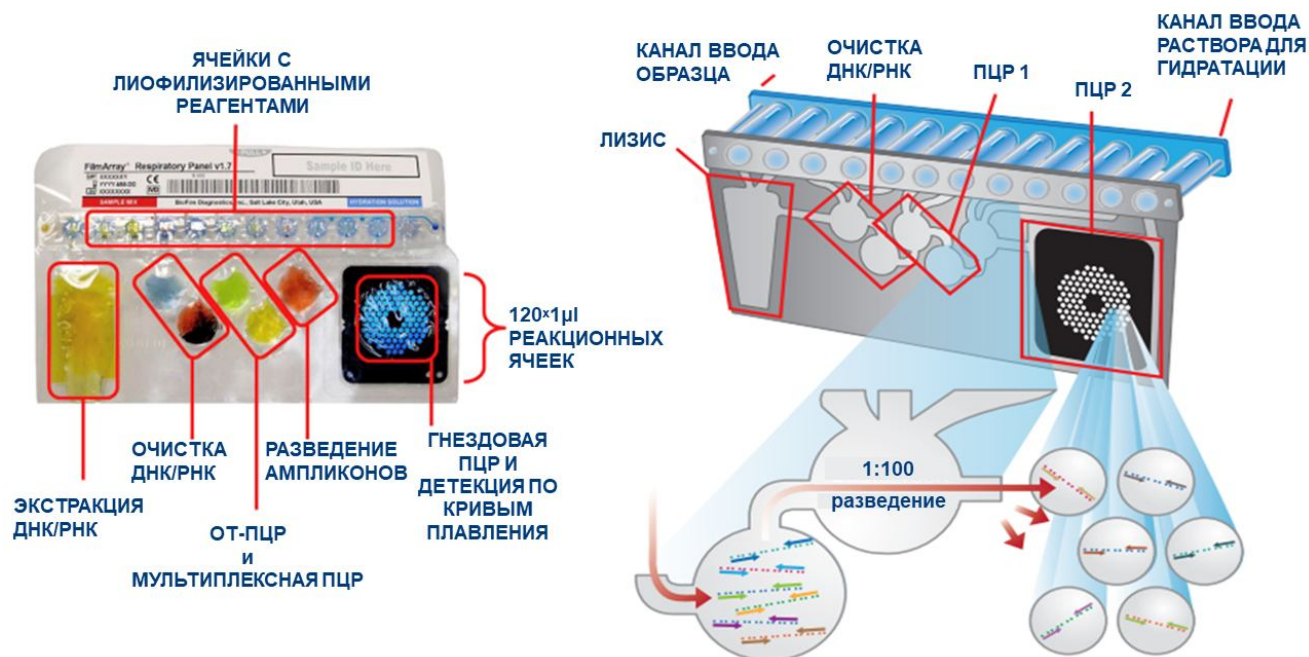


Рис. 5. Кассета FilmArray® [17]

В ходе первого раунда гнездовой ПЦР при использовании набора "внешних" праймеров нарабатывается большое количество целевых фрагментов ДНК, после чего производится амплификация и детектирование специфичных фрагментов ДНК, расположенных внутри продуктов ПЦР первого раунда. Данный подход позволяет существенным образом повысить показатели аналитической чувствительности и специфичности ПЦР [17].

Кассеты с реагентами обеспечивают простоту и удобство использования:

- лиофилизированные реагенты в составе кассет позволяют хранить наборы при комнатной температуре;
- все реагенты полностью готовы к использованию, что исключает ошибки оператора и сводит к минимуму риск контаминации;
- каждая кассета индивидуально упакована под вакуумом;
- встроенные контроли качества обеспечивают надежность получаемых результатов [17].

Панели реагентов BioFire® FilmArray® для диагностики инфекционных заболеваний ориентированы на мультиплексированные синдромные панели [17]. В частности, набор панелей, одобренных FDA, включает: респираторную панель BioFire® FilmArray® (20–22 вирусных и бактериальных патогена); панель идентификации биокультуры BioFire® FilmArray® (24 бактерии, грибки и 3 маркера устойчивости к противомикробным препаратам); панель BioFire® FilmArray® Gastrointestinal Panel (22 вируса, бактерии и паразиты); панель BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis (14 бактериальных, грибковых и вирусных патогенов) и панель BioFire® FilmArray® Pneumonia (33–34 бактериальных

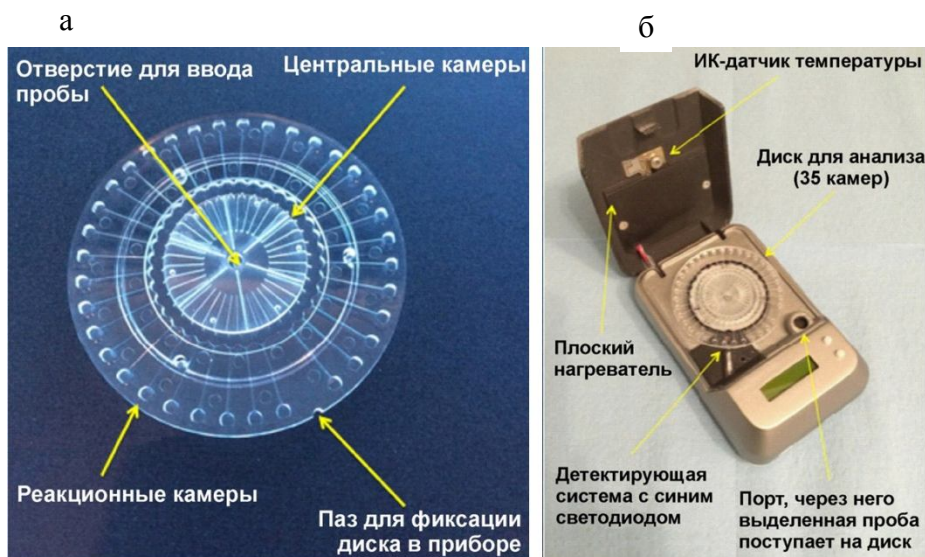
и вирусных патогена, в том числе 7 резистентных к противомикробным препаратам). BioFire® Defense (компания полностью принадлежит bioMérieux) разрабатывает тесты для военных рынков и рынков биологических угроз, при этом некоторые тесты коммерчески доступны для невоенных пользователей. Коммерчески доступные тесты включают одобренный FDA анализ FilmArray® для экстренного использования на вирус Эбола (образцы: цельная кровь и моча) и исследовательское использование мультиплексной панели FilmArray® Global Fever Panel (19 бактерий, вирусных и простейших патогенов; образец: цельная кровь) [20].

Преимущества системы: 1) минимальные ручные манипуляции с образцом; 2) интегрированная подготовка образцов; 3) мультиплексное обнаружение и 4) простая интерпретация результатов.

Одним из ограничений FilmArray® по-прежнему является его стоимость по сравнению с традиционными методами и другими коммерчески доступными POC-инструментами молекулярной диагностики.

### Система Tangen

Система Tangen состоит из прибора GeneSpark™ и диска TangenDX™, в котором движение жидкости обеспечивается за счет центробежных сил. Прибор вращает диск для заполнения реакционных камер, а затем обеспечивает нагрев и оптическое детектирование в каждой реакционной камере. Время получения результата составляет 30 мин. Один диск (рис. 6) за один запуск позволяет проводить до 32 реакций петлевой изотермической амплификации (loop-mediated isothermal amplification, LAMP).



**Рис. 6.** Диагностический диск Tangen Biosciences TB (а) и прибор TangenDX™ (б). Прибор работает от батарейки и использует сенсорный интерфейс, может сохранять до 10 000 результатов анализа [21]

Все основные реагенты размещены на диске и в устройстве для отбора проб. Ключевыми моментами, обеспечивающими высокую чувствительность анализа, являются защищенные патентами оптимизированная двухступенчатая амплификация и технология автоматизированной пробоподготовки.

По информации из открытых источников [22, 23], первый прототип прибора был собран в 2013 г. основателями компании Tangen Biosciences (Брэнфорд, США) — молекулярным биологом Д. Дэвидсоном и инженером-механиком Д. Нобайлом, которые ранее вместе работали над созданием технологии секвенирования Ion Torrent. Компания получала инвестирование от государственных фондов, поддержку от федерального правительства США, грант от Национального института здоровья, а также финансирование от частного бизнес-ангела. По данным [24] на 2020 г., всего было собрано ~24 млн долларов США. За это время Tangen Biosciences зарегистрировала 17 патентов.

В 2017 г. компания выиграла федеральный контракт на разработку системы обнаружения сибирской язвы. Независимое тестирование, проведенное в 2019 г. Баттельским мемориальным институтом (Battelle, США), показало, что прибор TangenDX может обнаруживать генетические маркеры вирулентности сибирской язвы с чувствительностью не ниже 10 КОЕ/мл ("колониеобразующих единиц") в образцах цельной крови объемом 3 мл менее чем за час. В 2020 г. Tangen Biosciences приступила к проведению клинических испытаний для диагностики сибирской язвы в образцах крови пациентов. Планировалось, что рассчитанный на 3,5 года контракт завершится подачей заявки в FDA для получения разрешения

и документов на анализ выявления сибирской язвы. В 2020 г. компания переключилась на разработку быстрых тестов на инфекционные заболевания, которые смогут обнаружить COVID-19, грипп А, грипп В и респираторно-синцитиальный вирус (RSV) одновременно в одном образце от пациента за один запуск. На сайте компании указано, что разрабатываются тесты для выявления патогена *Candida auris* и бактериальных инфекций кровотока, вызывающих сепсис, а также для определения их устойчивости к антибиотикам. Заявлено, что система Tangen может обрабатывать образцы цельной крови, мокроты, мазков с кожи, мазков из носоглотки и т.д.

Прибор GeneSpark™ имеет небольшие размеры и вес (6 × 9 × 19 см, вес 1 кг), а также возможность работы от батарейки. В 2020 г. Tangen GeneSpark™ была представлена как часть системы LabWare (штаб-квартира в Уилмингтоне, США) — портативной лаборатории для контроля заболеваний (PDSL), предназначенной для молекулярного тестирования на COVID-19 в месте оказания медицинской помощи и предоставления данных в режиме реального времени (рис. 7). Все компоненты системы помещаются в чемодан: устройство Tangen GeneSpark™, мобильная точка доступа и планшетный компьютер, подключенный к облачному программному portalу Системы управления лабораторной информацией (LIMS); беспроводной портативный принтер и аккумуляторный блок для обеспечения полной автономности. Результаты анализа отображаются на экране, могут быть получены через USB-соединение или из облачного хранилища данных. Портативная лаборатория LabWare используется для тестирования и отслеживания COVID-19 в США.



**Рис. 7.** Система Tangen:

а — портативная лаборатория LabWare для контроля заболеваний (PDSL) [25]; б — устройство для концентрирования образца и диск с лиофилизированными реагентами для тестирования на COVID-19 [22]



В 2015 г. компания оценивала стоимость одного картриджа с диском в 10 долларов США, а само устройство — в 1400 долларов США. По данным на 2020 г., при проведении всех 32 реакций на диске стоимость одного анализа составляла около 35 центов за последовательность. При этом стоимость подготовки образца варьировалась от 6 до 12 долларов США, и планировалась разработка устройства, позволяющего снизить ее до 2 долларов США.

### Устройство Gene Z

Устройство Gene Z предназначено для проведения количественного анализа мРНК и других генетических маркеров для выявления рака, туберкулеза и мониторинга устойчивости к антибиотикам [26]. Размеры устройства  $22.5 \times 17.3 \times 3.5$  см. В состав входят: одноразовый микрофлюидный чип с обезвоженными праймерами, компактный флуоресцентный детектор и беспроводное устройство (рис. 8). Gene Z имеет встроенную батарею, которая может питаться от солнечной энергии, что значительно повышает мобильность системы. Интерпретация данных осуществляется при взаимодействии с потребительскими мобильными электронными устройствами, но система требует регулярного обслуживания и калибровки.

С помощью пипетки производится загрузка не обработанного образца в одноразовый микрофлюидный чип, который затем вставляется в прибор. На микрофлюидном чипе (размером  $6.5 \times 8.5$  см) проводится петлевая изотермическая амплификация (LAMP) ДНК-мишени образца с интеркали-

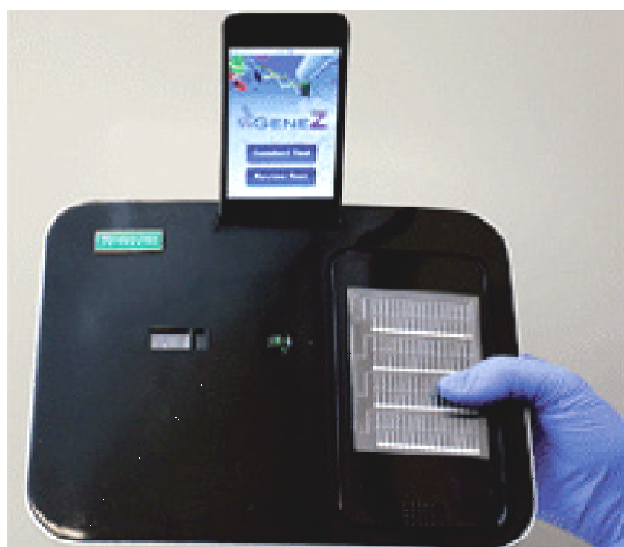


Рис. 8. Изображение устройства Gene Z [26]

рующим красителем SYTO-81. При этом одновременно может осуществляться анализ до четырех образцов, позволяя проводить скрининг сразу на несколько патогенов. Результаты амплификации регистрируются с помощью флуоресцентного детектора, который передает информацию беспроводным способом на смартфон для отображения результатов и/или на внешний компьютер для хранения и анализа. Для обнаружения 10–100 копий возбудителя в образце требуется время 30 мин. Gene Z находится на фазе исследований. Предполагаемая коммерческая стоимость оборудования составит менее 1000 долларов США, при этом стоимость одноразовых чипов будет варьироваться от 2 до 10 долларов США [27]

Все вышеописанные системы авторы относят к устройствам POC. Рассмотрим, какие критерии существуют для таких устройств и какие требования к ним предъявляются.

### ЧТО ТАКОЕ POC-ТЕСТИРОВАНИЕ, ИЛИ РОСТ? КРИТЕРИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Хотя существует множество определений РОСТ, но нет общепринятого универсального определения. Так, авторы [28] приводят следующее определение "когда образцы, взятые у пациента, анализируются рядом с ним и результаты анализа будут доступны немедленно или в очень короткие сроки, что поможет с постановкой правильного диагноза и/или с решением о необходимости клинического вмешательства". По их мнению, наиболее важными критериями РОСТ являются быстрое исполнение и получения результатов анализов для принятия клинических решений, а также последующей тактики за одно посещение медицинского учреждения.

Всемирная организация здравоохранения подчеркнула важность разработок POC-тестов и предложила набор критериев для их оценки [29]. Эти критерии, необходимые для идеальной платформы POC, обобщаются аббревиатурой ASSURED (расшифровка приведена в табл. 3). В онлайн-опросе [30], который касается порядка важности функций ASSURED, если разрешено выбирать, большинство пользователей предпочли бы "чувствительность" (90–99)%, за которой следуют более "низкая стоимость" и более "короткое время обнаружения", чем для обычной лабораторной практики. Однако с развитием технологий некоторые другие функции, такие как связь с информационной системой больницы, размер устройства и другие, также стали актуальными.

Табл. 3. Критерии ASSURED для оценки устройств РОСТ

Символы	Критерий	
<b>A</b>	<b>Affordable</b>	Доступность
<b>S</b>	<b>Sensitive</b>	Чувствительность
<b>S</b>	<b>Specific</b>	Специфичность
<b>U</b>	<b>User-friendly</b>	Удобство в пользовании
<b>R</b>	<b>Rapid and robust</b>	Быстрота и надежность
<b>E</b>	<b>Equipment-free</b>	Не требуют оборудования
<b>D</b>	<b>Deliverable to end use</b>	Доставляются пользователям

Хотя первоначальные критерии ASSURED остаются важными, но существуют возможности для улучшения диагностики в будущем за счет включения новых технологических элементов для обеспечения контроля качества тестирования и лечения в режиме реального времени, а также облегчения сбора и/или обработки образцов. К.Д. Лэнд и др. [31] предложили два дополнительных критерия: R (Real-time connectivity, возможность подключения в режиме реального времени) и E (Ease of specimen collection, простота сбора образцов и безопасность для окружающей среды) для создания новой аббревиатуры — REASSURED.

В соответствии с определением FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), к желательным особенностям устройств РОСТ, или "полевого" анализа, относят [32]:

- быстрый и надежный ответ: тест должен длиться менее 1 ч;

- точность: чувствительность / специфичность и пределы обнаружения должны превосходить или, по крайней мере, равняться характеристикам традиционных тестов. В этом отношении подходы, основанные на нанотехнологиях с использованием новых наноматериалов, могут предоставить новые методы со значительным улучшением чувствительности. К ним относятся использование металлических наночастиц (НЧ) или наноструктурированных металлических слоев (для анализа методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) или поверхностно-усиленного рамановского рассеяния света (SERS) или в качестве электродката-

литических меток), а также использование нанопроволок, нанотрубок и графена [33];

- простота использования: тест должен легко выполняться неквалифицированными пользователями после минимального обучения (например, чтения инструкции), а результаты должны быть четкими и понятными;

- автономность (self-containment): от пользователей требуется только собирать и загружать образцы в устройство. Работа с реагентами, анализ, интерпретация данных и хранение отходов должны максимально ограничивать вмешательство пользователей;

- портативность: при необходимости тесты могут быть проведены в полевых условиях, т.е. они должны быть портативными, устойчивыми к транспортировке и иметь длительный срок хранения. В идеале они не должны требовать ни электричества для работы, ни условий хранения при низких температурах;

- стоимость: платформы должны быть доступными для государственных систем здравоохранения, а также для индивидуальных пользователей;

- мультиплексность: мультиплексное тестирование в местах оказания медицинской помощи (хРОСТ), способное определять более одного параметра одновременно, позволяет получить полную характеристику биологического образца и улучшить клиническую диагностику [34].

Наиболее востребованными тестами в настоящее время являются системы на основе амплификации нуклеиновых кислот. В работе [35] выделе-

ны некоторые характеристики и целевые показатели для POC-устройств, выполняющих тесты амплификации нуклеиновых кислот (табл. 4).

**Табл. 4.** Целевые показатели и характеристики для устройств POC, основанных на амплификации нуклеиновых кислот [35]

Показатели	Характеристики	Примечание
Стоимость теста	5–10 долларов США за тест (расходные материалы)	Одноразовый пластиковый картридж, предварительно загруженный реагентами. Совместимость с литьем под давлением
Стоимость инструмента	< 500 долларов США	Портативный, ручной или настольный, обеспечивающий регулирование температуры, с оптическим устройством для мобильного телефона или другим детектором
Производительность; Чувствительность; Предел обнаружения (LOD, limit of detection); Специфичность	Сопоставимо с лабораторными тестами	Например, при тестировании на вирусную нагрузку на ВИЧ LOD: 1–100 вирионов/мл плазмы; Скрининговые тесты LOD: 1000 копий генома на образец. Чувствительность/специфичность (ложноотрицательные/ложноположительные результаты): от 98 до 99%
Время тестирования	От 30 до 60 мин	Время от ввода пробы до вывода отчета должно составлять около 30 мин, в первую очередь из-за времени, необходимого для амплификации мишени с низкой концентрацией
Уровень квалификации оператора	Минимальный, непрофессиональный, неквалифицированный	Обучение менее чем за 1 ч. Отсутствие дозирования, отбора проб и загрузки необработанной пробы в картридж, отсутствие переноса пробы после загрузки (например, отсутствие предварительной обработки пробы с помощью центрифуги), отсутствие добавления реагентов во время использования
Питание	От аккумулятора или химического элемента / мобильного телефона	В идеале должен работать независимо от электросети (во многих районах мира с ограниченными ресурсами нет надежного источника электроэнергии)
Срок годности	Для картриджа: 1 год при 40 °C	Ни один герметичный картридж не может храниться в тропическом климате в течение года без охлаждения

### КЛАССИФИКАЦИИ РОС И ОБЛАСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Как отмечается в работе [36], персонализированное и профилактическое здравоохранение является основной целью будущих РОС-систем, которые должны обнаруживать или контролировать несколько важных параметров, от артериального давления до биомаркеров, как в клинических, так и в бытовых условиях. Фактически это — основная идея диагностики РОС, приложения которой, разработанные в течение последних десятилетий, можно классифицировать как 1) тестирование "у пациента" для быстрой диагностики и принятия решений или длительного мониторинга заболеваний и 2) проведение полевых исследований, чтобы предотвратить распространение эпидемий или проверить безопасность окружающей среды и продуктов питания.

Авторы работы [37] считают, что устройства РОС можно разделить на два основных типа: "ручные" устройства — от измерительных полосок до небольших устройств с картриджами (например, тест-полоски для количественного/качественного анализа и глюкометры) — и настольные анализаторы. Настольные устройства РОС представляют собой лабораторные мини-анализаторы со сложной встроенной жидкостной системой.

Устройство РОС должно, помимо химии и микрофлюидики, обладать интегрированным аппаратно-программным обеспечением, чтобы соотнести результат теста РОС с общепринятыми (стандартными) отчетами общественного здравоохранения и технологиями анализа данных. Разработчики могут использовать внешние интеллектуальные устройства пользователя (например, смартфоны) в качестве элемента тест-системы РОС. Мобильные телефоны идеально подходят для диагностики в местах оказания медицинской помощи [38], поскольку они оснащены усовершенствованными процессорами, камерами с высоким разрешением, встроенной вспышкой, возможностью хранения и передачи данных. Авторы [28] упоминают классификацию устройств РОС по поколениям: первое поколение — дешевые и не требующие оборудования (например, тест-полоски); второе поколение — более сложные методы, требующие некоторого оборудования (такие как РОС-устройства для амплификации нуклеиновых кислот на картриджах); третье поколение — портативные устройства на основе мобильных телефонов пользователя. Подключение смартфонов в режиме реального времени позволяет увеличить долю участия пациентов в анализе, давая им возможность

работать с устройством в формате диалога. Широкое распространение мобильных телефонов позволяет быстро и в режиме реального времени создавать глобальные базы данных о заболеваниях. Однако интеграция смартфонов создает проблемы для развития РОС-технологий, поскольку технология должна адаптироваться к различным брендам, моделям и поколениям телефонов (настройки камеры должны быть оптимизированы для отдельных брендов и моделей отдельно), что затрудняет стандартизацию и соответствие нормативным требованиям [39].

В работе [40] обсуждаются два распространенных метода, на которых основана диагностика микрофлюидных устройств РОС: 1) анализ латерального потока (LFA) и 2) амплификация нуклеиновых кислот.

Иммунные методы привлекательны для приложений РОС, поскольку они могут использовать необработанные, или сырые, образцы, такие как цельная кровь или моча, и иногда позволяют получать результаты анализа за нескольких минут. Молекулярные методы, основанные на амплификации нуклеиновых кислот-мишеней, как правило, в тысячу раз более чувствительны, чем иммуноанализы. Однако молекулярные методы обычно требуют обработки образцов и относительно сложного/дорогостоящего лабораторного оборудования. Необработанные пробы цельной крови могут забивать каналы или пористые мембраны, а содержащиеся в крови вещества, такие как гем, ингибируют ферментативную амплификацию [41]. Полная интеграция пробоподготовки на микрочипе для молекулярных методов возможна, но выбор используемых технологий зависит от: типа патогена (вирус, грамположительные или грамотрицательные бактерии, паразит), типа образца (кровь, моча, слюна), объема образца (от 5 до 1000 мкл) [35].

Авторы работы [42] вводят понятие микрофлюидной платформы как системы, изготовленной в рамках определенных технологий, в которой реализуются заданные (технологические, аналитические и др.) операции с жидкостью. Предлагается классифицировать микрофлюидные платформы на пять групп в соответствии с доминирующими принципами движения: под действием капиллярных сил, давления, центробежных сил, электрокинетических и акустических эффектов (рис. 9). Эта классификация, по нашему мнению, представляет наибольший интерес и отчасти может быть применена для систем РОС.

Классификация микрофлюидных платформ по принципу доминирующего движения жидкости стала основой для предлагаемой нами классификации устройств РОС.



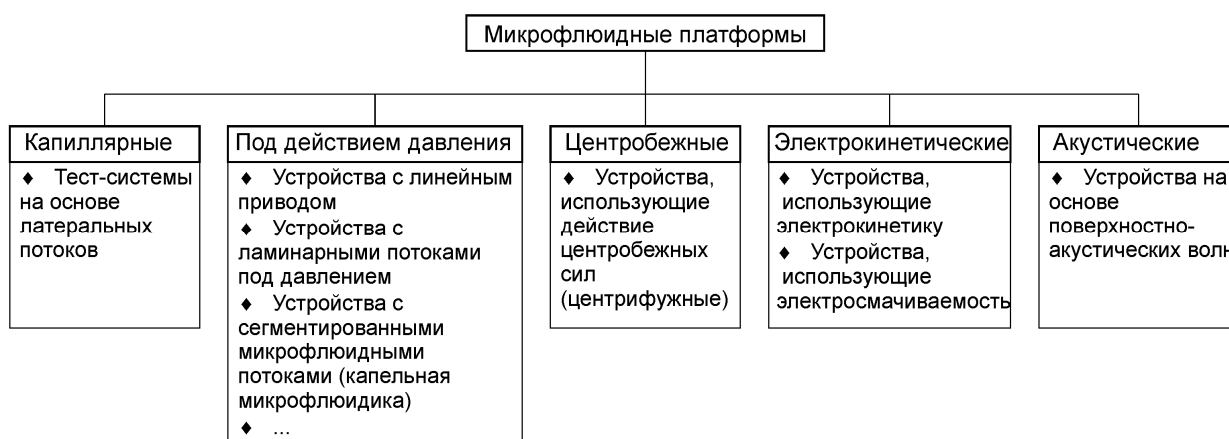


Рис. 9. Классификация микрофлюидных платформ по принципу доминирующего движения жидкости [42]

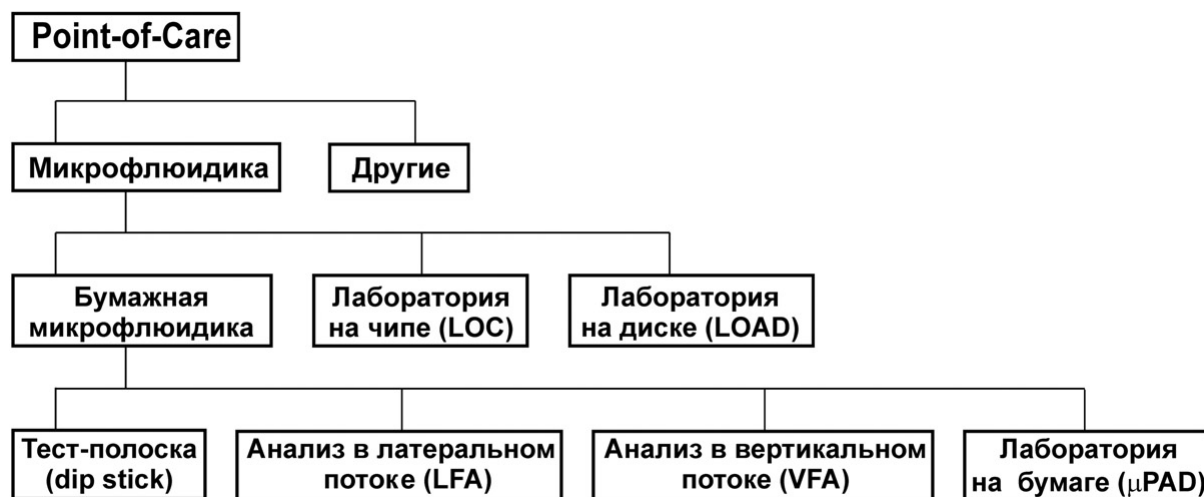


Рис. 10. Классификация устройств POC

При этом мы не рассматриваем устройства с нательными датчиками, а также устройства, которые не используют жидкие реагенты, однако подходят под определение POC, например: портативные УЗИ, ЭКГ, оптические датчики (пульсоксиметры) и др. Предлагаемая классификация устройств POC представлена на рис. 10.

Рассмотрим подробно такую классификацию.

В настоящее время материалы на бумажной основе используются при изготовлении устройств POC, включая тест-полоски (dip stick), полоски с латеральным потоком (LFA), полоски с вертикальным потоком (VFA) и микрофлюидные аналитические устройства на основе бумаги ( $\mu$ PAD). С тех пор, как группа Джорджа Уайтсайда впервые представила технологию формирования гидрофильных каналов путем нанесения рисунка гид-

рофобного материала на целлюлозную бумагу в 2007 г. [43], был достигнут значительный прогресс в методах изготовления, контроле жидкости и технологиях обнаружения для изготовления  $\mu$ PAD.

В вышеописанной системе Tangen все стадии анализа с выделенной пробой реализуются под действием центробежных сил. Такие микрофлюидные устройства называются "лаборатория на диске" (lab-on-a-disk, lab-on-a-CD, LOAD). Одной из первых компаний, выпустивших LOAD на рынок, считается Abaxis (США), которая в 1995 г. предложила диск для биохимического анализа крови со встроенными реагентами на 9 и 12 образцов [44]. В LOAD последовательные операции с жидкостью осуществляются в радиальном направлении от центра вращения к периферии. Радиальная

симметрия позволяет одновременно проводить разные анализы из одной пробы в разных секторах диска. Помимо центробежной силы также учитываются сила Кориолиса (применяется для смешивания, переключения потока или направления образца в определенные каналы), сила Эйлера (для смешивания при ускорении и замедлении вращения диска), капиллярные силы и клапаны, обусловленные конструкцией или свойствами поверхности каналов [45]. Капиллярные клапаны основаны на балансе между капиллярным давлением и давлением, возникающим под действием центробежных сил. На рис. 11 представлены конструкции наиболее распространенных клапанов: а) гидрофильный (без вращения диска жидкость останавливается перед сильно расширяющимся резервуаром, клапан "открывается" под действием центробежной силы); б) гидрофобный (жидкость проходит по гидрофобному каналу при увеличении скорости вращения); в) сифонный (центробежная сила препятствует уходу жидкости через капиллярный канал, при уменьшении скорости вращения клапан "открывается"). Резервуары с клапанами могут выступать в качестве дозирующих, когда после заполнения резервуара избыток жидкости направляется в слив, дальнейшая работа производится с "отмеренной" жидкостью в следующем резервуаре.

В устройствах "Лаборатория на чипе" (Lab-on-chip, LOC) может быть реализован набор разнообразных встроенных клапанов и смесителей, а движение потоков осуществляется под действием разности давлений за счет внешних устройств. Как правило, при этом в микроканалах создаются ламинарные потоки со стабильным гидродинамическим профилем скоростей. Существует широкий

спектр технических реализаций такой возможности: использование внешних или внутренних источников давления, шприцевых насосов, пневматического перемещения мембран и т.д. Микрофлюидные устройства с большой степенью интеграции могут содержать управляемые микроклапаны (например, на основе гибких мембран), микронасосы, смесители, мультиплексоры и т.п. в одной конструкции. Из ранее рассмотренных систем к LOC следует отнести Gene Z, FilmArray® (устройства с ламинарным потоком, вызываемым давлением или разряжением) и GeneXpert (микрофлюидное устройство с большой степенью интеграции).

Вместе с другим портативным медицинским оборудованием, таким как термометры или приборы для измерения артериального давления, кислородного насыщения, часто совмещенные с "умными" часами, устройства РОС могут облегчить быструю и удобную медицинскую оценку.

Однако тестирование РОС имеет недостатки. Ошибки могут быть более частыми при тестировании РОС, чем при лабораторном тестировании. Это может произойти из-за того, что лабораторные протоколы более детально отработаны. Среда тестирования РОС обычно менее контролируема, чем лабораторные условия, и результаты могут подвергаться более высокому риску внешнего вмешательства, чем лабораторные процессы, что может привести к неточностям [46]. По сравнению с лабораторными методами, РОС-тестирование обычно дороже в расчете на один тест, хотя при сравнении реальной стоимости необходимо учитывать дополнительные расходы центральной лаборатории, в том числе связанные с содержанием лаборатории, оплатой специалистов и т.п. [16].

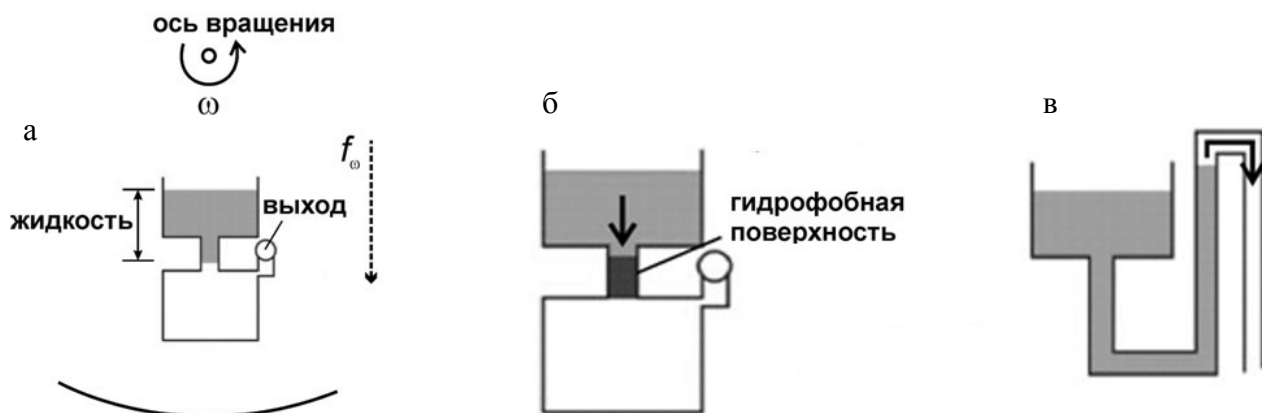


Рис. 11. Капиллярные клапаны LOAD: а) гидрофильный, б) гидрофобный, в) сифонный [42]

Также есть некоторые риски, связанные с санитарной обработкой приборов и утилизацией отработанных компонентов POC. В работе [47] упоминается случай заражения вирусными гепатитами медицинского персонала при проведении анализов крови пациентов при POC-тестировании.

Одна из основных проблем, с которой сталкиваются компании при разработке и производстве комплектов, инструментов или устройств, заключается в обновлении нормативных требований и их внедрении. В настоящее время в разных странах действуют разные нормативные требования для утверждения медицинских устройств. Так, например, в Соединенных Штатах диагностические тесты регулируются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). FDA классифицирует диагностические тесты как медицинские устройства. Кроме того, нормативно-правовая база, используемая для медицинских устройств, очень похожа на ту, которая используется для регулирования отпускаемых по рецепту лекарств [11]. На фоне экономических, нормативных и других (политических, культурных и др.) барьеров к успешному использованию POC-тестирования, существуют и классификации, которые не привязаны к технологии устройств, а нацелены на внедрение POC-тестов в глобальное здравоохранение. Например, разделение устройств по целевым профилям (target product profiles, TPP): дом (TPP1), сообщества (школа, аэропорт) (TPP2), клиники (TPP3), периферийные лаборатории (TPP4) и больницы (TPP5) [28]; либо разделение по принципу "цена – ресурсы" [48].

## ВЫВОДЫ

За последние два десятилетия тестирование point-of-care стало сенсационной инновацией [40]. В данном обзоре по доступным литературным источникам мы попытались охарактеризовать устройства POC, подчеркнуть их особенности, определить критерии и представить некоторые варианты классификации.

Современные системы POC представляют собой интегрированные платформы, которые позволяют выполнять многоэтапные аналитические процедуры (такие как подготовка проб, усиление сигнала и обнаружение мишеней) в одном автоматизированном устройстве. Классификация по принципу доминирующего движения жидкости может быть полезна техническим специалистам при разработке и создании современных устройств POC.

Достижения в области нано- и микротехнологий привели к росту исследований в области разработки недорогих и надежных инструментов

POC. Такие системы POC демонстрируют множество преимуществ, в том числе снижение потребления дорогостоящих реагентов, сокращение времени анализа, снижение энергопотребления и мультиплексный анализ на экономичной и полностью портативной сенсорной платформе. Среди компаний-лидеров в области производства и выпуска устройств POC в настоящее время следует отметить Cepheid (устройство GeneXpert), BioFire<sup>®</sup> Diagnostics (система FilmArray<sup>®</sup>), Enigma Diagnostics (платформа mL FluAB-RSV assay), Abbott Laboratories и F. Hoffman-La Roche (тест-системы на основе анализа латерального потока).

В работе [49] отмечается, что в мире растет спрос на разработку устройств POC, отвечающих критериям ASSURED, т.е. доступных по цене, чувствительных (с низким уровнем ложноотрицательных результатов), специфичных (с низким уровнем ложноположительных результатов), удобных для пользователя, быстрых и надежных в ситуациях за пределами лаборатории, которые могут быть легко доставлены конечному пользователю в любой регион и эксплуатироваться в условиях ограниченных ресурсов.

Кроме существенных затрат, приходящихся на стадию разработки новых систем POC, значительные суммы требуются для работ, связанных с одобрением устройств регулируемыми органами. Так, в 2010 г. исследование показало, что общая стоимость перевода диагностических инструментов из исследовательской идеи на рынок в США составила более 30 млн долларов, и большая часть затрат была связана с одобрением устройства регулируемыми органами (FDA) — 24 млн долларов США [50].

Ожидается, что в ближайшем будущем сочетание микро- и нанотехнологий, микрофлюидики, смарт-материалов, использования смартфонов произведет революцию в концепции POC-платформ [51].

*Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-00761-22-00, тема "Микрофлюидные устройства с интегрированными функциональными микро- и наноразмерными структурами для биологических и медицинских исследований", шифр FFZM-2022-0012.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar S., Nehra M., Khurana S., et al. Aspects of point-of-care diagnostics for personalized health wellness // Int. J. Nanomedicine. 2021. Vol. 16. P. 383–402. DOI: 10.2147/IJN.S267212
2. Liu D., Wang Y., Li X., et al. Integrated microfluidic devices for in vitro diagnostics at point of care // Aggregate. 2022. e184. DOI: 10.1002/agt2.184

3. Pandey C.M., Augustine S., Kumar S., et al. Microfluidics based point-of-care diagnostics // *Biotechnol. J.* 2018. Vol. 13, is. 1. Id. 1700047. DOI: 10.1002/biot.201700047
4. Xiguang L., Xiangzhi Z., Gerald K.J., et al. The creation of point-of-careology // *Point of Care: The Journal of Near-Patient Testing & Technology.* 2019. Vol. 18, № 3. P. 77–84. DOI: 10.1097/POC.000000000000191
5. Wang C., Liu M., Wang Z., et al. Point-of-care diagnostics for infectious diseases: From methods to devices // *Nano Today.* 2021. Vol. 37. Id. 101092. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101092
6. Liu Y., Zhan L., Qin Z., et al. Ultrasensitive and highly specific lateral flow assays for point-of-care diagnosis // *ACS Nano.* 2021. Vol. 15, № 3. P. 3593–3611. DOI: 10.1021/acsnano.0c10035
7. Majdinasab M., Badea M., Marty J.L. Aptamer-based lateral flow assays: Current trends in clinical diagnostic rapid tests // *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15, № 1. DOI: 10.3390/ph15010090
8. Pohanka M. Point-of-care diagnoses and assays based on lateral flow test // *Int. J. Anal. Chem.* 2021. Vol. 2021. ID 6685619. DOI: 10.1155/2021/6685619
9. Сафронова В.А., Самсонова Ж.В., Григоренко В.Г., Осипов А.П. Определение прогестерона методом латерального проточного иммуноанализа // *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия.* 2012. Т. 53, № 5. С. 326–334. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18751263>
10. Nguyen N.N.T., McCarthy C., Lantigua D., Samci-Unal G. Development of diagnostic tests for detection of SARS-CoV-2 // *Diagnostics.* 2020. Vol. 10, № 11. Id. 905. DOI: 10.3390/diagnostics10110905
11. Carbon Valley Farmer and Miner: Lateral flow assay market size volume, share, demand growth, business opportunity by 2030. [Электронный ресурс]. 2022. URL: <http://www.cvfarmersandminer.com/content/lateral-flow-assay-market-size-volume-share-demand-growth-business-opportunity-by-2030> (дата обращения: 01.07.2022).
12. [www.biovendor.cz/userfiles/microsites/genexpert/tri%20v%20grade.png](http://www.biovendor.cz/userfiles/microsites/genexpert/tri%20v%20grade.png) (дата обращения 01.07.2022).
13. Cambridge Consultants. Final Report: Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges. [Электронный ресурс]. 2019. 37 p. URL: [https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MT%20B\\_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf](https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MT%20B_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf) (дата обращения: 01.07.2022).
14. Gotham D., McKenna L., Deborggraave S., Madoori S., Branigan D. Public investments in the development of GeneXpert molecular diagnostic technology // *PLoS ONE.* 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0256883
15. Xpert® Xpress SARS-CoV-2: Инструкция по применению. [Электронный ресурс]. Cepheid, 2021. 28 p. URL: <https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpress-SARS-CoV-2/Xpert%20Xpress%20SARS-CoV-2%20Assay%20RUSSIAN%20Package%20Insert%20302-3787-RU-RU%20Rev.%20B.pdf> (дата обращения: 01.07.2022).
16. Niemz A., Ferguson T.M., Boyle D.S. Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases // *Trends. Biotechnol.* 2011. Vol. 29, is. 5. P. 240–250. DOI: 10.1016/j.tibtech.2011.01.007
17. Biomerieux. URL: [www.biomerieux-russia.com](http://www.biomerieux-russia.com) (дата обращения: 01.07.2022).
18. Poritz M.A., Blaschke A.J., Byington C.L., et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multipathogen detection: development and application to respiratory tract infection. // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, no. 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0026047
19. Seiner D.R., Colburn H.A., Baird C., et al. Evaluation of the FilmArray® system for detection of *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis* // *J. Appl. Microbiol.* 2013. Vol. 114, is. 4. P. 992–1000. DOI: 10.1111/jam.12107
20. Dailey P.J., Osborn J. Landscape of molecular platforms for near-patient testing: the MAPDx Program [Электронный ресурс]. Geneva: FIND, 2019. 36 p. URL: [https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/08/Public\\_Molecular-Landscape-Report\\_FINAL-Aug2019docx.pdf](https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/08/Public_Molecular-Landscape-Report_FINAL-Aug2019docx.pdf) (дата обращения: 01.07.2022).
21. Tuberculosis diagnostics technology and market landscape. Technical report. 4th edition. Switzerland: World Health Organization, 2015. 88 с.
22. The next generation in molecular diagnostics. URL: <https://tangenbiosciences.com/> (дата обращения: 01.07.2022).
23. Морозова К. Лаборатория на диске: Tangen разрабатывает новый метод диагностики. [Электронный ресурс] PCR.news [сайт], 2019. URL: <https://pcr.news/novosti/laboratoriya-na-diske-tangen-razrabatyvaet-novyy-metod-diagnosticski/?ysclid=14y86hmnp924385457> (дата обращения: 01.07.2022).
24. Tangen Biosciences [Электронный ресурс]. URL: [www.cbinsights.com/company/tangen-biosciences](http://www.cbinsights.com/company/tangen-biosciences) (дата обращения: 01.07.2022).
25. LabWare Portable Disease Surveillance Lab (PDSL): Fighting COVID-19 and Reducing Turnaround Time for Test Results [Электронный ресурс]. URL: [www.labware.com/lims/portable-disease-surveillance-lab](http://www.labware.com/lims/portable-disease-surveillance-lab) (дата обращения: 01.07.2022).
26. Stedtfeld R.D., Turlouise D.M., Seyrig G., et al. Gene-Z: a device for point of care genetic testing using a smartphone // *Lab. Chip.* 2012. Vol. 12, no. 8. P. 1454–1462. DOI: 10.1039/c2lc21226a
27. Zhang W., Guo S., Carvalho W.S.P., et al. Portable point-of-care diagnostic devices // *Anal. Methods.* 2016. Vol. 8. P. 7847–7867. DOI: 10.1039/c6ay02158a
28. Pai N.P., Vadnais C., Denkinger C., et al. Point-of-care testing for infectious diseases: diversity, complexity, and barriers in low- and middle-income countries // *PLoS Med.* 2012. Vol. 9, no. 9. e1001306. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001306
29. Kettler H., White K., Hawkes S. Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections. [Электронный ресурс]. TDR World Health Organ, 2004. 44 p. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68990/DR\\_STI\\_IDE\\_04.1.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68990/DR_STI_IDE_04.1.pdf) (дата обращения: 01.07.2022).



30. Hsieh Y.-H., Gaydos C.A., Hogan M.T., et al. What qualities are most important to making a point of care test desirable for clinicians and others offering sexually transmitted infection testing? // PLoS One. 2011. Vol. 6, is. 4. e19263. DOI: 10.1371/journal.pone.0019263
31. Land K.J., Boeras D.I., Chen X.-S., et al. REASSURED diagnostics to inform disease control strategies, strengthen health systems and improve patient outcomes // Nat. Microbiol. 2019. Vol. 4. P. 46–54. DOI: 10.1038/s41564-018-0295-3
32. Wu G., Zaman M.H. Low-cost tools for diagnosing and monitoring HIV infection in low-resource settings // Bull. World Health Organ. 2012. Vol. 90, № 12. P. 914–920. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3524957/>
33. Lofgren S.M., Morrissey A.B., Chevallier C.C., et al. Evaluation of a dried blood spot HIV-1 RNA program for early infant diagnosis and viral load monitoring at rural and remote healthcare facilities // AIDS. 2009. Vol. 23, is. 18. P. 2459–2466. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328331f702
34. Mabey D., Peeling R., Ustianowski A., et al. Diagnostics for the developing world // Nat. Rev. Microbiol. 2004. Vol. 2. P. 231–240. DOI: 10.1038/nrmicro841
35. Mauk M.G., Song J., Liu C., Bau H.H. Simple approaches to minimally-instrumented, microfluidic-based point-of-care nucleic acid amplification tests // Biosensors. 2018. Vol. 8, is. 1. DOI: 10.3390/bios8010017
36. Primiceri E., Chiriaco M.S., Notarangelo F.M., et al. Key enabling technologies for point-of-care diagnostics // Sensors. 2018. Vol. 18, is. 11. DOI: 10.3390/s18113607
37. Manocha A., Bhargava S. Emerging challenges in point-of-care testing // Curr. Med. Res. Pract. 2019. Vol. 9, is. 6. P. 227–230. DOI: 10.1016/j.cmrp.2019.11.006
38. Malekjahani A., Sindhwani S., Syed A.M., Chan W.C.W. Engineering steps for mobile point-of-care diagnostic devices // Acc. Chem. Res. 2019. Vol. 52, is. 9. P. 2406–2414. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00200
39. Wang P., Kricka L.J. Current and emerging trends in point-of-care technology and strategies for clinical validation and implementation // Clin. Chem. 2018. Vol. 64, is. 10. P. 1439–1452. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287052
40. Sachdeva S., Davis R.W., Saha A.K. Microfluidic point-of-care testing: commercial landscape and future directions // Front. Bioeng. Biotechnol. 2021. DOI: 10.3389/fbioe.2020.602659
41. Mielczarek W.S., Obaje E.A., Bachmann T.T., Kersaudy-Kerhoas M. Microfluidic blood plasma separation for medical diagnostics: is it worth it? // Lab. Chip. 2016. Is. 18. P. 3441–3448. DOI: 10.1039/c6lc00833j
42. Mark D., Haeblerle S., Roth G., et al. Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications // Chem. Soc. Rev. 2010. Vol. 39, is. 3. P. 1153–1182. DOI: 10.1039/b820557b
43. Martinez A.W., Phillips S.T., Butte M.J., Whitesides G.M. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2007. Vol. 46, is. 8. P. 1318–1320. DOI: 10.1002/anie.200603817
44. Miyazaki C.M., Carthy E., Kinahan D.J. Biosensing on the centrifugal microfluidic Lab-on-a-Disc platform // Processes. 2020. Vol. 8, is. 11. DOI: 10.3390/pr8111360
45. Smith S., Mager D., Perebikovskiy A., et al. CD-based microfluidics for primary care in extreme point-of-care settings // Micromachines. 2016. Vol. 7, is. 2. DOI: 10.3390/mi7020022
46. Knowledge center. URL: [www.sightdx.com/knowledge-center/point-of-care-testing](http://www.sightdx.com/knowledge-center/point-of-care-testing) (дата обращения: 01.07.2022).
47. Дементьева Н.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А., Гончарова А.В. Технологии Point of care в клинике неотложных состояний // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 7. С. 5–10. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20253920>
48. Harpaldas H., Arumugam S., Campillo Rodriguez C., et al. Point-of-care diagnostics: recent developments in a pandemic age // Lab. Chip. 2021. Vol. 21, is. 23. P. 4517–4548. DOI: 10.1039/d1lc00627d
49. Syedmoradi L., Norton M.L., Omidfar K. Point-of-care cancer diagnostic devices: From academic research to clinical translation // Talanta. 2021. Vol. 225. DOI: 10.1016/j.talanta.2020.122002
50. Makower J., Meer A., Denend L. FDA impact on U.S. medical technology innovation: a survey of over 200 medical technology companies [Электронный ресурс]. PricewaterhouseCoopers LLP, 2010. 44 p. URL: [https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2015/07/01112010\\_FDA-impact-on-US-medical-technology-innovation\\_Backgrounder.pdf](https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2015/07/01112010_FDA-impact-on-US-medical-technology-innovation_Backgrounder.pdf) (дата обращения: 01.07.2022).
51. Zarei M. Advances in point-of-care technologies for molecular diagnostics // Biosens. Bioelectron. 2017. Vol. 98. P. 494–506. DOI: 10.1016/j.bios.2017.07.024

**Институт аналитического приборостроения РАН,  
Санкт-Петербург**

Контакты: Зубик Александра Николаевна,  
tunix@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 04.07.2022

## POINT-OF-CARE (POC) DEVICES: CLASSIFICATION AND BASIC REQUIREMENTS

A. N. Zubik, G. E. Rudnitskaya, A. A. Evstrapov, T. A. Lukashenko

*Institute for Analytical Instrumentation of RAS, Saint Petersburg, Russia*

The review presents the classification of point-of-care (POC) devices, and discusses the main characteristics of the devices and the requirements for them. The differences between the POC testing method and the laboratory method of analysis are considered. Examples of devices that fit the definition of POC for diagnosing infectious diseases are given.

*Keywords:* point-of-care (POC), lab-on-chip (LOC), lab-on-a-disc (LOAD), microfluidics, microfluidic chip, dip stick, lateral flow assay (LFA) test strip, microfluidic paper analytical device ( $\mu$ PAD)

### INTRODUCTION

The development of reliable, self-contained portable devices for on-site diagnostics and field tests (point-of-care, POC) is a hot trend in biomedical instrumentation. It is predicted that by 2026, the global market for POC diagnostics will reach \$28,379.6 million [1]. POC tools are the basis for personalized medicine outside of hospitals, reducing healthcare costs and making healthcare facilities more flexible and safer. The design and creation of such instruments became possible by combining advances in nanotechnology, photonics, biotechnology, and materials science. The availability of these technologies is fueling the growing demand for POC medical diagnosis [2]. Because many laboratory functions can be miniaturized and included on a single integrated chip, microfluidic technologies are seen as an ideal solution for POC device fabrication. Microfluidics provides precise control of the volumes and flow rates of samples and reagents, allowing the separation and detection of target analytes with high specificity and sensitivity in small (microliter) volume samples. The advantages of POC instruments based on microfluidic technologies include ease of use, low reagent consumption, fast response time, no need for specialized equipment, and, in some cases, the ability to continuously monitor analytes of interest. In microscale systems, mass and heat transfer processes are easier to control, which allows high-speed and relatively inexpensive analysis [3].

### FEATURES OF POC TESTS

POC devices enable to:

- 1) use portable and inexpensive devices;
- 2) exclude the transportation of samples to the research laboratory for analysis;
- 3) shorten the time it takes to process samples;

4) use samples such as saliva or nasal swabs that do not require trained personnel to collect;

5) conduct testing of various objects (viruses, antigens, antibodies) in asymptomatic patients, which can help to accurately identify individuals who need clinical care or quarantine.

Work [4] presents the differences between point-of-care testing (POCT) and the laboratory method (Tab. 1).

<b>Tab. 1.</b> Differences between POC testing and laboratory method ([4])
--

Currently, there are many commercial systems and devices related to POC. Some information about such devices for diagnosing infectious diseases is given in Tab. 2.

<b>Tab. 2.</b> Commercial POC devices for diagnosing infectious diseases ([5])
--

### EXAMPLES OF POC DEVICES

#### Lateral Flow Assay Strips (LFA)

Let us dwell on some examples of POC devices. Lateral flow assays (abbr. LFA) are paper-based POC diagnostic tools that are now widely used due to their low cost and ease of use, without special equipment, skills or experience. LFAs have a wide range of applications in medicine, including diagnosis, screening, prognosis, monitoring, and observation. In contrast to traditional methods, they can be used outside of laboratories and even at home by patients [6, 7].

LFA strips for confirming pregnancy by detecting human chorionic gonadotropin in urine were the first

commercial tests based on the principle of lateral flow and using specific antibodies against the hormone [8]. The tests were developed by Unipath (a division of Unilever in Colworth, UK) in 1984.

A typical strip for LFA consists of a polymer base on which several layers of membranes are located (Fig. 1) [9]. Liquid sample passes over the surface from sample application membrane 1 through the labeled conjugate membrane 2 to the test and control lines 5, 6 on the analytical membrane 4, and the excess liquid is adsorbed by the membrane 3.

**Fig. 1.** The structure of the test strip for lateral flow assay (LFA) [9].

1 — sample application membrane, 2 — labeled conjugate membrane, 3 — adsorbing membrane, 4 — analytical membrane, 5 — test line, 6 — control line, 7 — plastic base

In test systems based on lateral flows, the liquid is driven by capillary forces. Fluid motion is determined by the wetting properties and characteristics of porous or microstructured substrates (pore size, porosity, etc.). All necessary reagents are preliminarily stored inside the membrane. The user only has to add the biological sample (e.g. blood, urine) and the buffer solution. The results of the analysis are revealed in the form of colored bands in the test and control zones of the analytical membrane.

Modern membranes are made from nitrocellulose, nylon, polyethersulfone, polyethylene, or fused silica. Since the membranes are usually thin and brittle, they are attached to a plastic or nylon backing, allowing them to be cut and processed. Also, to increase strength, the strips are placed in a plastic holder, where only the sample application window and the reading window are open. The reading of the test result is usually performed visually and is quite often implemented as a color change in the detection area.

Test strips have become popular all over the world, so that hundreds of LFAs have been registered and commercialized to date. The appearance of some commercially available LFAs is shown in Fig. 2.

**Fig. 2.** Appearance of commercial LFA devices (Advnt Biotechnologies, Phoenix, Arizona, USA [8]).

a — LFA for human chorionic gonadotropin; б — LFA for the determination of five biological warfare agents *Bacillus anthracis*, ricin, *Clostridium botulinum*/botulinum toxin, *Yersinia pestis* and staphylococcal enterotoxin B by Pro Strips

The demand for LFAs became acute during the COVID-19 pandemic, when tests for antibodies and antigens of COVID were urgently developed and released to the market in a short time [10].

The global market for lateral flow test kits is expected to grow from \$8,232.8 million in 2020 to \$12,489.0 million by 2027 with an average annual growth rate of 4.8% from 2021 to 2027. Several global players operate in the market, such as Abbott Laboratories, F. Hoffman-La Roche Ltd, Danaher Corporation, Siemens AG, Becton, Dickinson and Company, bioMérieux SA, Bio-Rad Laboratories, Thermo Fisher Scientific Inc., PerkinElmer Inc., QIAGEN N.V., Quidel Corporation, Merck KGaA, etc. Although lateral flow tests are widely used in the diagnostics of infectious diseases, in the last few years they have also begun to diagnose cardiovascular diseases. This provides an opportunity for additional market growth in the forecast period [11].

### GeneXpert diagnostic platform

The GeneXpert diagnostic platform (Fig. 3, a) is an automated polymerase chain reaction (PCR) device that does not require an equipped modern laboratory.

**Fig. 3.** Diagnostic platform GeneXpert [12, 13].

a — analysis system that includes one or more modules; б — GeneXpert disposable cartridge that includes the following components: 1 — lid, 2 — reagent chamber, 3 — reaction chamber (cuvette), 4 — plunger valve, and 5 — base

GeneXpert technologies were developed in public sector laboratories, and the GeneXpert platform was commercialized by the private company Cepheid (USA, California). After the transfer of technology to a private company, the public sector continued to invest heavily in further development of the technology, with a total public sector investment of at least \$252 million [14].

The GeneXpert system instruments combine and automatically perform sample preparation, extraction and amplification of nucleic acids, identification of target sequences in simple and complex samples using real-time PCR. The system consists of an instrument, a computer and pre-installed software for performing tests and viewing the results. To use the system, disposable GeneXpert cartridges (Fig. 3, б) are required, they contain reverse transcription PCR (RT-PCR) reagents and are where RT-PCR processes take place. Since the cartridges are closed sealed systems, the likelihood of cross-contamination between samples is minimized [15].

"Lab in cartridge" is a term often used to describe the platform format. GeneXpert uses a miniature ultrasonic device to mechanically disrupt cells. After lysis, the nucleic acids are recovered by solid phase extraction, which involves capturing the nucleic acids on a solid support, followed by washing and elution steps for amplification. All steps required to identify

bacterial and viral hazards in various biological samples, including sample preparation, amplification and detection are completed in 40–60 min.

In 2010, the World Health Organization (WHO) approved Cepheid GeneXpert for the diagnosis of multidrug-resistant TB in high workload and limited resource settings [16]. GeneXpert, originally developed for biohazard detection, has now successfully transitioned to clinical diagnostics.

#### FilmArray® System

The FilmArray® system (BioFire® Diagnostics, Utah, USA, formerly Idaho Technology Inc., now owned by bioMérieux, France) is a small tabletop multiplex device (Fig. 4). Instrument dimensions: depth of 39.3, width of 25.4 and height of 16.5 cm, weight 9 kg [17].

**Fig. 4.** FilmArray® Loadable Cassette System [18]

The US Food and Drug Administration (FDA) approved FilmArray® for use as a medical device, and it has CE Marking for In Vitro Diagnostic (CE-IVD) and Therapeutic Goods Administration (TGA) approval. The FilmArray® 2.0 analyzer was registered in Russia in 2019 (RZN 2019/9230 dated November 14, 2019) [17].

FilmArray® is a fully integrated, closed system that minimizes contamination issues while providing full automation of the specimen-to-answer transition. The system detects and identifies multiple pathogens directly from a single sample in a cassette — a closed disposable pouch with the necessary reagents. Preparatory steps take no more than two minutes, eliminate the need for dosing and are undemanding of strict observance of the volumes of liquid components. The total time to complete the analysis is from 45 min to an hour (depending on the analysis) [17].

The sample analysis process includes [19]: 1) 60-s mechanical disruption of cells by vigorous mixing with ceramic beads in denaturing buffer; 2) complete isolation of nucleic acids using silica magnetic beads; 3) 3 washes and elution of nucleic acids; 4) reverse transcription and the first stage of PCR (multiplexed); 5) sample dilution and splitting into 120 wells for the PCR second stage; and 6) analysis of the melting curves of the resulting amplicons. The instrument is controlled by a laptop computer and integrated software analyzes data from multiple reaction wells (all reactions are run in triplicate) to determine the presence of a pathogen.

A cassette contains all the necessary reagents in lyophilized form for extraction, amplification and detection of PCR products and is a pouch divided into

separate segments (blisters), in which certain stages are performed (Fig. 5).

**Fig. 5.** FilmArray® Cassette [17]

Before starting, the cassette is inserted into the loading station. Hydration solution (1 ml) and sample in a special buffer solution (300 µl sample + 500 µl sample buffer) are injected into the reagent ports using separate syringes.

During the first round of nested PCR, using a set of "external" primers, a large number of target DNA fragments are generated, followed by amplification and detection of specific DNA fragments located inside the first round of PCR products. This approach allows a significant increase in the analytical sensitivity and specificity of PCR [17].

Reagent cassettes provide simplicity and ease of use:

- lyophilized reagents in cassettes allow kits to be stored at room temperature;
- all reagents are completely ready for use, which eliminates operator errors and minimizes the risk of contamination;
- each cassette is vacuum-packed individually;
- built-in quality controls ensure the reliability of the results [17].

The BioFire® FilmArray® reagent panels for diagnosing infectious diseases is a multiplexed syndrome panels [17]. Specifically, the FDA-approved panel set includes: BioFire® FilmArray® Respiratory panel (20-22 viral and bacterial pathogens); BioFire® FilmArray® BCID bioculture identification panel (24 bacteria, fungi and 3 antimicrobial resistance markers); BioFire® FilmArray® Gastrointestinal panel (22 viruses, bacteria and parasites); BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel (14 bacterial, fungal and viral pathogens) and BioFire® FilmArray® Pneumonia panel (33–34 bacterial and viral pathogens, including 7 antimicrobial resistant ones). BioFire® Defense (wholly owned by bioMérieux) develops tests for the military and biological threat markets, with some tests commercially available to civil users. Commercially available tests include the FDA-approved FilmArray® Ebola Virus Emergency Use Assay (samples: whole blood and urine) and the exploratory use of the FilmArray® Global Fever Panel (19 bacteria, viral, and protozoan pathogens; sample: whole blood).

The advantages of the system are: 1) minimal manual manipulations with the sample; 2) integrated sample preparation; 3) multiplexed detection; and 4) simple interpretation of the results.

One of FilmArray®' limitations is its higher cost when compared to traditional methods and other



commercially available POC tools for molecular diagnostics.

### Tangen system

The Tangen system consists of a GeneSpark™ instrument and a TangenDX™ disk that uses centrifugal forces to move fluid. The instrument rotates a disk to fill the reaction chambers and then provides heating and optical detection in each reaction chamber. The time for obtaining the result is 30 minutes. One disk (Fig. 6) allows up to 32 loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reactions to be performed in one run.

**Fig. 6.** Tangen Biosciences TB diagnostic disc (a) and TangenDX™ device (б). The device is battery operated and uses a touch interface. It can store up to 10 000 analysis results [21]

All basic reagents are placed on the disk and in the sampling device. Patent-protected, optimized two-step amplification and automated sample preparation technology are keys to the high sensitivity of the assay.

According to information from open sources [22, 23], the first prototype of the device was assembled in 2013 by the founders of Tangen Biosciences (Branford, USA), molecular biologist J. Davidson and mechanical engineer J. Nobile, who had previously worked together to develop the technology for Ion Torrent sequencing. The company has received investment from public funds, support from the US federal government, a grant from the National Institute of Health, as well as funding from a private business angel. According to [24] as for 2020, a total of ~\$24 million was collected. During this time, Tangen Biosciences has registered 17 patents.

In 2017, the company won a federal contract to develop an anthrax detection system. Independent testing conducted in 2019 by the Battelle Memorial Institute (Battelle, USA) showed that the TangenDX instrument can detect genetic markers of anthrax virulence with a sensitivity of at least 10 CFU/ml (colony forming units) in samples of whole blood volume of 3 ml in less than an hour. In 2020, Tangen Biosciences began conducting clinical trials to diagnose anthrax in patients' blood samples. The 3.5 year contract was expected to end with an application to the FDA for approval and documents for analysis of the detection of anthrax. In 2020, the company shifted to developing rapid infectious disease tests that can detect COVID-19, influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus (RSV) simultaneously in a single patient sample in a single run. The company's website states that tests are being developed to identify the pathogen *Candida auris* and bacterial blood-

stream infections that cause sepsis, as well as to determine their resistance to antibiotics. The Tangen system is claimed to be able to process whole blood samples, sputum samples, skin swabs, swabs from the nasopharynx, etc.

The GeneSpark™ is small and light ( $6 \times 9 \times 19$  cm, 1 kg) and battery operated. In 2020, the Tangen GeneSpark™ was introduced as part of the LabWare (Wilmington, USA) system, a portable disease surveillance lab (PDSL) designed for point-of-care molecular testing for COVID-19 and providing data in real time (Fig. 7). All system components fit in a suitcase: Tangen GeneSpark™ device; mobile hotspot and tablet computer linked to the cloud software portal of laboratory information management system (LIMS); wireless portable printer and battery pack for complete autonomy. Analysis results are displayed on the screen, and can be obtained via USB connection or from cloud storage. The LabWare Portable Lab is used to test and track COVID-19 in the US.

**Fig. 7.** Tangen system: a — LabWare Portable Disease Surveillance Laboratory (PDSL) [25]; б — sample concentration device and disk containing lyophilized reagents for testing for COVID-19 [22]

In 2015, the company estimated the cost of one disc cartridge at \$10, and the device at \$1,400. As of 2020, with all 32 reactions performed on disk, the cost per analysis was about 35 cents per sequence. At the same time, the cost of sample preparation varied from \$6 to \$12, and it was planned to develop a device that would reduce it to \$2.

### Gene Z Device

The Gene Z device is intended for quantitative analysis of mRNA and other genetic markers for the detection of cancer, tuberculosis and monitoring of antibiotic resistance [26]. The dimensions of the device are  $22.5 \times 17.3 \times 3.5$  cm. It consists of a disposable microfluidic chip with dehydrated primers, a compact fluorescent detector, and a wireless device (Fig. 8). The Gene Z has a built-in battery that can be powered by solar energy, which greatly increases the portability of the system. Data interpretation is done when interacting with consumer mobile gadgets, but the system requires regular maintenance and calibration.

**Fig. 8.** Appearance of Gene Z device [26]

The pipette is used to load the raw sample into a disposable microfluidic chip, which is then inserted into the instrument. Loop isothermal amplification (LAMP) of the target DNA sample with the SYTO-81 intercalating dye is performed on a microfluidic chip (6.5 × 8.5 cm in size). Up to four samples can be analyzed simultaneously, allowing screening to be carried out for multiple pathogens simultaneously. The amplification results are recorded using a fluorescent detector, which transmits information wirelessly to a smartphone for displaying the results and/or to an external computer for storage and analysis. It takes 30 min to detect 10–100 copies of the pathogen in a sample. Gene Z is in the research phase. The estimated commercial cost of the equipment will be less than \$1 000, while the cost of disposable chips will vary from \$2 to \$10 [27]

The authors attribute all the systems described above to POC devices. Let's consider what criteria exist for such devices and what requirements are imposed on them.

#### WHAT IS POC TESTING, OR POCT? CRITERIA AND DEFINITIONS

Although there are many definitions of POCT, there is no universally accepted universal one. Thus, the authors of [28] provide the following definition: "patient specimens assayed at or near the patient with the assumption that test results will be available instantly or in a very short timeframe to assist caregivers with immediate diagnosis and/or clinical intervention". In their opinion, the most important criteria for POCT are the time of execution and receipt of test results for clinical decision-making, as well as subsequent tactics in one visit to a medical institution.

The World Health Organization emphasized the importance of developing POC tests and proposed a set of criteria for their evaluation [29]. These criteria, required for an ideal POC platform, are summarized under the acronym ASSURED (see Tab. 3 for a transcript). In an online survey [30] regarding the order of importance of ASSURED features, if allowed to choose, most users would prefer "sensitivity" (90–99)% followed by "lower cost" and "shorter detection time" compared with routine laboratory practice. However, with the development of technology, some other functions, such as communication with the hospital information system, device size, and others, have also become relevant.

**Tab. 3.** ASSURED criteria for evaluating POCT devices

While the original ASSURED criteria remain important, there are opportunities to improve diagnostics in the future by incorporating new technological elements to ensure quality control testing and real-time treatment, as well as facilitate collection of the specimen and/or processing. K.J. Land et al. [31] proposed two additional criteria: R (Real-time connectivity) and E (Ease of specimen collection and environmental friendliness) to create a new abbreviation REASSURED.

As defined by the US FDA, desirable features for POC or "field" analysis devices include [32]:

- rapid and consistent response: the test should take less than an hour;

- accuracy: sensitivity/specificity and limits of detection should be superior or at least equal to those of traditional tests. In this regard, nanotechnological approaches using new nanomaterials can provide new methods with significant improvements in sensitivity. These include the use of metal nanoparticles (NPs) or nanostructured metal layers (for surface plasmon resonance (SPR) or surface enhanced Raman scattering (SERS) analysis or as electrocatalytic labels), as well as the use of nanowires, nanotubes and graphene [33];

- ease of use: the test should be easy to perform by non-skilled users with minimal training (e.g. reading instructions) and the results should be clear and understandable;

- self-containment: users are only required to collect and load samples into the device. Reagent handling, analysis, data interpretation and waste storage should limit user intervention as much as possible;

- portability: if necessary, tests can be carried out in the field, i.e. they must be portable, transport resistant, and have a long shelf life. Ideally, they should require neither electricity to operate nor storage conditions at low temperatures;

- cost: platforms should be affordable for both public health systems and individual users in terms of cost;

- multiplex: multiplexed point-of-care testing (xPOCT), capable of detecting more than one parameter at the same time, allows full characterization of a biological sample and improvement of clinical diagnosis [34].

Nucleic acid amplification systems are currently the most requested tests. In [35], some characteristics and targets for POC devices that perform nucleic acid amplification tests are highlighted (Tab. 4).

**Tab. 4.** Targets and characteristics for POC devices based on nucleic acid amplification [35]

### POC CLASSIFICATIONS AND AREAS OF THEIR APPLICATIONS

As noted in [36], personalized and preventive healthcare is the main goal of future POC systems, which should detect or monitor several important parameters, from blood pressure to biomarkers, both in clinical and household settings. In fact, this is the basic idea of POC diagnostics, the applications of which, developed over the past decades, can be classified as 1) testing "at the patient" for rapid diagnosis and decision making or long-term monitoring of diseases, and 2) conducting field studies to prevent the spread of epidemics or check environmental safety and food.

The authors of [37] believe that POC devices can be divided into two main types: "handheld" devices — from measuring strips to small devices with cartridges (for example, test strips for quantitative/qualitative analysis and glucometers) and desktop analyzers. Desktop POCs are mini laboratory analyzers with a sophisticated built-in fluid system.

The POC device must, in addition to chemistry and microfluidics, have integrated hardware and software to correlate the POC test results with generally accepted (standard) public health reports and data analysis technologies. Developers can use external smart user devices (such as smartphones) as part of the POC test system. Mobile phones are ideal for point-of-care diagnostics [38] because they are equipped with advanced processors, high-resolution cameras, built-in flash, and data storage and transfer capabilities. The authors of [28] mention the classification of POC devices by generation: the first generation is cheap and does not require equipment (for example, test strips); the second generation is more complex methods that require some equipment (such as POC devices with cartridges for amplifying nucleic acids); and the third generation is portable devices based on user's mobile phones. Connecting smartphones in real time allows one to increase the participation of patients in the analysis, giving them the opportunity to work with the device in a dialogue format. The widespread use of mobile phones allows rapid and real-time development of global disease databases. However, the integration of smartphones poses challenges for the development of POS technologies, since the technology must be adapted to different brands, models and generations of phones (camera settings must be optimized for individual brands and models separately), which makes standardization and regulatory compliance difficult [39].

The paper [40] discusses two common methods on which diagnostics of POC microfluidic devices is based: 1) lateral flow assay (LFA) and 2) nucleic acid amplification.

Immunoassays are attractive for POC applications because they can use raw samples such as whole

blood or urine and can sometimes provide test results in minutes. Molecular methods based on the amplification of target nucleic acids are typically a thousand times more sensitive than immunoassays. However, molecular methods usually require sample processing and relatively complex/expensive laboratory equipment. Untreated whole blood samples can clog channels or porous membranes, and blood-based substances such as heme inhibit enzymatic amplification [41]. Full integration of sample preparation with the use of microchip for molecular methods is possible, but the choice of technologies used depends on the following: pathogen type (virus, Gram+ or Gram- bacteria, parasite), sample type (blood, urine, oral fluid), sample volume (from 5 to 1000  $\mu$ l) [35].

The authors of [42] introduce the concept of a microfluidic platform as a system manufactured within the framework of certain technologies, in which specified (technological, analytical, etc.) operations with a liquid are implemented. It is proposed to classify microfluidic platforms into five groups in accordance with the dominant principles of movement: under the action of capillary forces, pressure, centrifugal forces, electrokinetic and acoustic effects (Fig. 9). This classification, in our opinion, is of the greatest interest and can partly be applied to POC systems.

**Fig. 9.** Classification of microfluidic platforms according to the principle of dominant fluid motion [42]

The classification of microfluidic platforms based on the principle of dominant fluid motion became the basis for our proposed classification of POC devices.

However, we do not consider devices with wearable sensors, as well as devices that do not use liquid reagents, but fit the definition of POC, for example, portable ultrasound, ECG, optical sensors (pulse oximeters), etc. The proposed classification of POC devices is shown in Fig. 10.

**Fig. 10.** Classification of POC devices

Let's consider this classification in detail.

Currently, paper-based materials are used in the manufacture of POC devices, including test strips (dip sticks), lateral flow strips (LFAs), vertical flow strips (VFAs) and paper-based microfluidic analytical devices ( $\mu$ PADs).

Since the G. Whitesides group first introduced the technology of forming hydrophilic channels by patterning a hydrophobic material on cellulose paper in 2007 [43], significant progress has been made in fabrication methods, fluid control, and detection technologies for  $\mu$ PAD fabrication.

In the Tangen system described above, all stages of analysis with a selected sample are realized under the action of centrifugal forces. Such microfluidic devices are called "laboratory on disk" (lab-on-a-disk, lab-on-a-CD, LOAD). One of the first companies that launched LOAD on the market was Abaxis (USA), which in 1995 offered a disk for biochemical blood analysis with built-in reagents for 9 and 12 samples [44]. In LOAD, successive fluid operations are performed in the radial direction from the center of rotation to the periphery. Radial symmetry allows different analyses to be carried out simultaneously using the same sample in different sectors of the disk. In addition to the centrifugal force, the Coriolis force (used to mix, switch the flow, or direct the sample into certain channels), the Euler force (to mix during acceleration and deceleration of the disk), capillary forces and valves due to the design or surface properties of the channels [45] are also taken into account. Capillary valves are based on a balance between capillary pressure and pressure generated by centrifugal forces. Fig. 11 shows the designs of the most common valves: а) hydrophilic (without disk rotation, the liquid stops in front of a strongly expanding reservoir, the valve "opens" under the action of centrifugal force); б) hydrophobic (liquid passes through a hydrophobic channel with an increase in rotation speed); в) siphon (centrifugal force prevents liquid from leaving through the capillary channel, when the rotation speed decreases, the valve "opens"). Reservoirs with valves can act as dosing, when after filling the tank, the excess liquid is sent to the drain, further work is done with the "measured" liquid in the next tank.

**Fig. 11.** LOAD capillary valves: а) hydrophilic, б) hydrophobic, в) siphon [42]

In Lab-on-chip (LOC) devices, a set of various built-in valves and mixers can be implemented, and the movement of flows is carried out under the action of a pressure difference due to external devices. As a rule, laminar flows are created in microchannels with stable hydrodynamic velocity profiles. There is a wide range of technical implementations of this possibility: the use of external or internal pressure sources, syringe pumps, pneumatic movement of membranes, etc. Microfluidic devices with a high degree of integration may contain controlled microvalves (for example, based on flexible membranes), micropumps, mixers, multiplexers, etc. in one design. Of the previously considered systems, LOCs include Gene Z, FilmArray® (devices with laminar flow caused by pressure or vacuum) and GeneXpert (microfluidic device with a high degree of integration).

POC devices can facilitate quick and convenient medical assessment together with other portable medical equipment such as thermometers or devices for measuring blood pressure, oxygen saturation, often combined with smart watches.

However, POC testing has disadvantages. Errors may be more frequent in POC testing than in lab testing. This may be due to the fact that laboratory protocols are more detailed. The POC testing environment is usually less controlled than laboratory settings, and results may be at a higher risk of external interference than laboratory processes, which can lead to inaccuracies [46]. Compared to laboratory methods, POC testing is usually more expensive per test, although when comparing the actual cost, additional costs of the central laboratory, including those associated with the maintenance of the laboratory, staff wages, etc., must be taken into account [16].

There are also some risks associated with the sanitary treatment of devices and the disposal of spent POC components. The work [47] mentions a case of infection of medical personnel with viral hepatitis during POC testing of the blood of patients.

One of the main challenges companies face when designing and manufacturing kits, tools, or devices is updating regulatory requirements and their implementation. Currently, different countries have different regulatory requirements for the approval of medical devices. For example, in the United States, diagnostic tests are regulated by the US Food and Drug Administration (FDA). The FDA classifies diagnostic tests as medical devices. In addition, the regulatory framework used for medical devices is very similar to that used to regulate prescription drugs [11]. Against the background of economic, regulatory, and other (political, cultural, etc.) barriers to the successful use of POC testing, there are classifications that are not tied to device technology, but aimed at introducing POC tests to global healthcare. For example, the division of devices into target product profiles (TPP): home (TPP1), communities (school, airport) (TPP2), clinics (TPP3), peripheral laboratories (TPP4), and hospitals (TPP5) [28]; or division according to the ratio "price – resources" [48].

## CONCLUSIONS

Over the past two decades, point-of-care testing has become a sensational innovation [40]. In this review, based on available literature sources, we tried to characterize POC devices, highlight their features, define criteria, and present some classification options.

Modern POC systems are integrated platforms that allow you to perform multi-step analytical procedures (such as sample preparation, signal amplification, and target detection) on a single automated device. Classi-

fication according to the principle of dominant fluid motion can be useful to technicians in the design and construction of modern POC devices.

Advances in nano- and microtechnologies have led to an increase in research into the development of inexpensive and reliable POC tools. Such POC systems exhibit a number of advantages, including multiplex analysis on a cost-effective and completely portable sensor platform, decreased use of pricey reagents, decreased analysis time, and reduced energy usage. Leading POC device companies currently include Cepheid (GeneXpert device), BioFire® Diagnostics (FilmArray® system), Enigma Diagnostics (mL FluAB-RSV assay platform), Abbott Laboratories, and F.Hoffman-La Roche (test systems based on lateral flow assay).

It is noted in [49] that there is a growing demand in the world for the development of POC devices that meet the ASSURED criteria, i.e. affordable, sensitive (low false negative rate), specific (low false positive rate), user-friendly, fast, and reliable for use outside the laboratory, and which can be easily delivered to the end user in any region and operated in a resource-limited environment.

In addition to the significant amounts associated with the development phase of new POC systems, significant amounts are required for work related to regulatory approvals. Thus, in 2010, a study showed that the average total cost of bringing diagnostic tools from a research idea to the market in the US was more than \$30 million, and most of the costs were associated with regulatory approval of the device — \$24 million [50].

It is expected that in the near future, the combination of micro- and nanotechnologies, microfluidics, smart materials, and the use of smartphones will revolutionize the concept of POC platforms [51].

## REFERENCES

1. Kumar S., Nehra M., Khurana S., et al. Aspects of point-of-care diagnostics for personalized health wellness. *Int. J. Nanomedicine*, 2021, vol. 16, pp. 383–402. DOI: 10.2147/IJN.S267212
2. Liu D., Wang Y., Li X., et al. Integrated microfluidic devices for in vitro diagnostics at point of care. *Aggregate*, 2022, Id. e184. DOI: 10.1002/agt2.184
3. Pandey C.M., Augustine S., Kumar S., et al. Microfluidics based point-of-care diagnostics. *Biotechnol. J.*, 2018, vol. 13, is. 1, Id. 1700047. DOI: 10.1002/biot.201700047
4. Xiguang L., Xiangzhi Z., Gerald K.J., et al. The creation of point-of-careology. *Point of Care: The Journal of Near-Patient Testing & Technology*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 77–84. DOI: 10.1097/POC.000000000000191
5. Wang C., Liu M., Wang Z., et al. Point-of-care diagnostics for infectious diseases: From methods to devices. *Nano Today*, 2021, vol. 37, Id. 101092. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101092
6. Liu Y., Zhan L., Qin Z., et al. Ultrasensitive and highly specific lateral flow assays for point-of-care diagnosis. *ACS Nano*, 2021, vol. 15, no. 3, pp. 3593–3611. DOI: 10.1021/acsnano.0c10035
7. Majdinasab M., Badea M., Marty J.L. Aptamer-based lateral flow assays: Current trends in clinical diagnostic rapid tests. *Pharmaceuticals*, 2022, vol. 15, no. 1, Id. 90. DOI: 10.3390/ph15010090
8. Pohanka M. Point-of-care diagnoses and assays based on lateral flow test. *Int. J. Anal. Chem.*, 2021, vol. 2021, Id. 6685619. DOI: 10.1155/2021/6685619
9. Safronova V.A., Samsonova J.V., Grigorenko V.G., Osipov A.P. [Lateral flow immunoassay for progesterone detection]. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 2. Khimiya* [Moscow University Chemistry Bulletin], 2012, vol. 53, no. 5, pp. 326–334. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18751263> (In Russ.).
10. Nguyen N.N.T., McCarthy C., Lantigua D., Camci-Unal G. Development of diagnostic tests for detection of SARS-CoV-2. *Diagnostics*, 2020, Vol. 10, no. 11, Id. 905. DOI: 10.3390/diagnostics10110905
11. Carbon Valley Farmer and Miner. *Lateral flow assay market size volume, share, demand growth, business opportunity by 2030*, 2022. URL: <http://www.cvfarmersandminer.com/content/lateral-flow-assay-market-size-volume-share-demand-growth-business-opportunity-by-2030> (accessed 01.07.2022).
12. *GeneXpert*. URL: [www.biovendor.cz/userfiles/microsites/genexpert/tri%20v%20rade.png](http://www.biovendor.cz/userfiles/microsites/genexpert/tri%20v%20rade.png) (accessed 01.07.2022).
13. Cambridge Consultants. *Final Report: Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges*, 2019. 37 p. URL: [https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MT\\_B\\_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf](https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MT_B_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf) (accessed 01.07.2022).
14. Gotham D., McKenna L., Deborggraeve S., Madoori S., Branigan D. Public investments in the development of GeneXpert molecular diagnostic technology. *PLoS ONE*, 2021, vol. 16, is. 8, Id. e0256883. DOI: 10.1371/journal.pone.0256883
15. Xpert® Xpress SARS-CoV-2. *Instruktsiya po primeneniyu* [Application instructions]. Cepheid, 2021. 28 p. URL: <https://www.cephheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpress-SARS-CoV-2/Xpert%20Xpress%20SARS-CoV-2%20Assay%20RUSSIAN%20Package%20Insert%20302-3787-RU-RU%20Rev.%20B.pdf> (accessed 01.07.2022). (In Russ.).
16. Niemz A., Ferguson T.M., Boyle D.S. Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases. *Trends. Biotechnol.*, 2011, vol. 29, is. 5, pp. 240–250. DOI: 10.1016/j.tibtech.2011.01.007
17. Biomerieux. URL: [www.biomerieux-russia.com](http://www.biomerieux-russia.com) (accessed 01.07.2022). (In Russ.).
18. Poritz M.A., Blaschke A.J., Byington C.L., et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multipathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One*, 2011, vol. 6, is. 11, Id. e0026047. DOI: 10.1371/journal.pone.0026047



19. Seiner D.R., Colburn H.A., Baird C., et al. Evaluation of the FilmArray<sup>®</sup> system for detection of *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis*. *J. Appl. Microbiol.*, 2013, vol. 114, is. 4, pp. 992–1000. DOI: 10.1111/jam.12107
20. Dailey P.J., Osborn J. *Landscape of molecular platforms for near-patient testing: the MAPDx Program*. Geneva: FIND, 2019. 36 p. URL: [https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/08/Public\\_Molecular-Landscape-Report\\_FINAL-Aug2019docx.pdf](https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/08/Public_Molecular-Landscape-Report_FINAL-Aug2019docx.pdf) (accessed 01.07.2022).
21. *Tuberculosis diagnostics technology and market landscape. Technical report. 4th edition*. Switzerland: World Health Organization, 2015. 88 p.
22. TANGEN. *The next generation in molecular diagnostics*. URL: <https://tangenbiosciences.com/> (accessed 01.07.2022).
23. Morozova K. Laboratoriya na diske: Tangen razrabatyvaet novyi metod diagnostiki [Lab on disk: Tangen develops new diagnostic method]. *PCR.news*, 2019. URL: <https://pcr.news/novosti/laboratoriya-na-diske-tangen-razrabatyvaet-novyy-metod-diagnostiki/?ysclid=l4y86hmnip924385457> (accessed 01.07.2022). (In Russ.).
24. *Tangen Biosciences*. URL: [www.cbinsights.com/company/tangen-biosciences](http://www.cbinsights.com/company/tangen-biosciences) (accessed 01.07.2022).
25. *LabWare Portable Disease Surveillance Lab (PDSL): Fighting COVID-19 and Reducing Turnaround Time for Test Results*. URL: [www.labware.com/lms/portable-disease-surveillance-lab](http://www.labware.com/lms/portable-disease-surveillance-lab) (accessed 01.07.2022).
26. Stedtfeld R.D., Tourlousse D.M., Seyrig G., et al. Gene-Z: a device for point of care genetic testing using a smartphone. *Lab. Chip*, 2012, vol. 12, no. 8, pp. 1454–1462. DOI: 10.1039/c2lc21226a
27. Zhang W., Guo S., Carvalho W.S.P., et al. Portable point-of-care diagnostic devices. *Anal. Methods*, 2016, vol. 8, pp. 7847–7867. DOI: 10.1039/c6ay02158a
28. Pai N.P., Vadnais C., Denking C., et al. Point-of-care testing for infectious diseases: diversity, complexity, and barriers in low- and middle-income countries. *PLoS Med.*, 2012, vol. 9, no. 9, Id. e1001306. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001306
29. Kettler H., White K., Hawkes S. *Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections*. TDR World Health Organ, 2004. 44 p. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68990/TDR\\_STI\\_IDE\\_04.1.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68990/TDR_STI_IDE_04.1.pdf) (accessed 01.07.2022).
30. Hsieh Y.-H., Gaydos C.A., Hogan M.T., et al. What qualities are most important to making a point of care test desirable for clinicians and others offering sexually transmitted infection testing? *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 4, Id. e19263. DOI: 10.1371/journal.pone.0019263
31. Land K.J., Boeras D.I., Chen X.-S., et al. REASSURED diagnostics to inform disease control strategies, strengthen health systems and improve patient outcomes. *Nat. Microbiol.*, 2019, vol. 4, pp. 46–54. DOI: 10.1038/s41564-018-0295-3
32. Wu G., Zaman M.H. Low-cost tools for diagnosing and monitoring HIV infection in low-resource settings. *Bull. World Health Organ.*, 2012, vol. 90, no. 12, pp. 914–920. DOI: 10.2471/BLT.12.102780
33. Lofgren S.M., Morrissey A.B., Chevallier C.C., et al. Evaluation of a dried blood spot HIV-1 RNA program for early infant diagnosis and viral load monitoring at rural and remote healthcare facilities. *AIDS*, 2009, vol. 23, is. 18, pp. 2459–2466. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328331f702
34. Mabey D., Peeling R., Ustianowski A., et al. Diagnostics for the developing world. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, vol. 2, pp. 231–240. DOI: 10.1038/nrmicro841
35. Mauk M.G., Song J., Liu C., Bau H.H. Simple approaches to minimally-instrumented, microfluidic-based point-of-care nucleic acid amplification tests. *Biosensors*, 2018, vol. 8, is. 1, Id. 17. DOI: 10.3390/bios8010017
36. Primiceri E., Chiriaco M.S., Notarangelo F.M., et al. Key enabling technologies for point-of-care diagnostics. *Sensors*, 2018, vol. 18, no. 11, Id. 3607. DOI: 10.3390/s18113607
37. Manocha A., Bhargava S. Emerging challenges in point-of-care testing. *Curr. Med. Res. Pract.*, 2019, vol. 9, no. 6, pp. 227–230. DOI: 10.1016/j.cmrp.2019.11.006
38. Malekjahani A., Sindhwani S., Syed A.M., Chan W.C.W. Engineering steps for mobile point-of-care diagnostic devices. *Acc. Chem. Res.*, 2019, vol. 52, no. 9, pp. 2406–2414. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00200
39. Wang P., Kricka L.J. Current and emerging trends in point-of-care technology and strategies for clinical validation and implementation. *Clin. Chem.*, 2018, vol. 64, no. 10, pp. 1439–1452. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287052
40. Sachdeva S., Davis R.W., Saha A.K. Microfluidic point-of-care testing: commercial landscape and future directions. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2021, vol. 8, Id. 602659. DOI: 10.3389/fbioe.2020.602659
41. Mielczarek W.S., Obaje E.A., Bachmann T.T., Kersaudy-Kerhoas M. Microfluidic blood plasma separation for medical diagnostics: is it worth it? *Lab. Chip.*, 2016, vol. 18, pp. 3441–3448. DOI: 10.1039/c6lc00833j
42. Mark D., Haeberle S., Roth G., et al. Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, vol. 39, no. 3, pp. 1153–1182. DOI: 10.1039/b820557b
43. Martinez A.W., Phillips S.T., Butte M.J., Whitesides G.M. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2007, vol. 46, is. 8, pp. 1318–1320. DOI: 10.1002/anie.200603817
44. Miyazaki C.M., Carthy E., Kinahan D.J. Biosensing on the centrifugal microfluidic Lab-on-a-Disc platform. *Processes*, 2020, vol. 8, is. 11, Id. 1360. DOI: 10.3390/pr8111360
45. Smith S., Mager D., Perebikovskiy A., et al. CD-based microfluidics for primary care in extreme point-of-care settings. *Micromachines*, 2016, vol. 7, is. 2, Id. 22. DOI: 10.3390/mi7020022
46. *Knowledge center*. URL: [www.sightdx.com/knowledge-center/point-of-care-testing](http://www.sightdx.com/knowledge-center/point-of-care-testing) (accessed 01.07.2022).
47. Dementiyeva I.I., Morozov Yu.A., Tcharnaya M.A., Gontcharova A.V. [The point-of-care technologies in clin-

- ic of emergency states]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2013, no. 7, pp. 5–10. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20253920> (In Russ.)
48. Harpaldas H., Arumugam S., Campillo Rodriguez C., et al. Point-of-care diagnostics: recent developments in a pandemic age. *Lab. Chip*, 2021, vol. 21, is. 23, pp. 4517–4548. DOI: 10.1039/d1lc00627d
49. Syedmoradi L., Norton M.L., Omidfar K. Point-of-care cancer diagnostic devices: From academic research to clinical translation. *Talanta*, 2021, vol. 225, Id. 122002. DOI: 10.1016/j.talanta.2020.122002
50. Makower J., Meer A., Denend L. *FDA impact on U.S. medical technology innovation: a survey of over 200 medical technology companies*. PricewaterhouseCoopers LLP, 2010. 44 p. URL: [https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2015/07/01112010\\_FDA-impact-on-US-medical-technology-innovation\\_Backgrounder.pdf](https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2015/07/01112010_FDA-impact-on-US-medical-technology-innovation_Backgrounder.pdf) (accessed 01.07.2022).
51. Zarei M. Advances in point-of-care technologies for molecular diagnostics. *Biosens. Bioelectron.*, 2017, vol. 98, pp. 494–506. DOI: 10.1016/j.bios.2017.07.024

Contacts: *Zubik Aleksandra Nikolaevna*,  
tunix@yandex.ru

Article received by the editorial office on 04.07.2022