НАУЧНОЕ ПРИБОРОСТРОЕНИЕ, 2026, том 36, № 4, с. 03–28 *ISSN 0868-5886*

УДК 53.082.9
EDN: ZOFFJN

© А. А. Рябко, К. Г. Гареев, Д. И. Хасанова, А. В. Корляков, Н. О. Ситков, 2026

БИОСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ: ПРИНЦИПЫ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ И ПРИБОРНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ (ОБЗОР)

Рассмотрены электрохимические, оптические и акустические биосенсоры в качестве трех базовых классов измерительных платформ для экспресс-анализа и персонализированной медицины. В отличие от традиционного перечисления отдельных сенсорных конструкций, информация изложена в ключе сквозной цепи преобразования: биораспознавание, формирование физического сигнала, его регистрация, обработка и интерпретация. Для электрохимических систем проанализированы амперометрические, вольтамперометрические, импедиметрические и потенциометрические подходы; для оптических — колориметрические, флуоресцентные, плазмонные и SERS-платформы; для акустических — кварцевые микровесы, пленочные объемно-акустические резонаторы и устройства на поверхностных и пластинчатых акустических волнах. Сопоставлены необходимость применения специализированных меток, сложность реализации измерительного тракта, чувствительность к свойствам биологической матрицы, возможности миниатюризации, мультиплицирования и интеграции с микрофлюидикой. Показаны функциональные преимущества рассмотренных классов измерительных платформ: электрохимические системы наиболее удобны для создания маломощных портативных приборов, оптические обеспечивают высокую информационную насыщенность и мультиплицирование, а акустические позволяют осуществлять безметочный масс-чувствительный анализ и исследовать свойства межфазного слоя. Сформулированы критерии выбора платформы для применений в персонализированной медицине и направления развития гибридных интеллектуальных биосенсорных устройств.

Ключевые слова: биосенсор, электрохимический преобразователь, оптический биосенсор, пьезоэлектрический сенсор, акустические волны, персонализированная медицина, микрофлюидика, наноматериалы

ВВЕДЕНИЕ

Биосенсор представляет собой аналитическое устройство, в котором селективное взаимодействие аналита с биораспознающим элементом преобразуется в измеряемый физический сигнал. К биораспознающим элементам относятся ферменты, антитела, нуклеиновые кислоты, аптамеры, пептиды, молекулярно-импринтированные полимеры и другие структуры, способные избирательно связывать или химически преобразовывать определяемое соединение. Практическая ценность биосенсорных систем определяется не только аффинностью рецептора, но и эффективностью преобразователя, стабильностью интерфейса, способом пробоподготовки, параметрами регистрирующего устройства и алгоритмами анализа и интерпретации данных.

Особое значение биосенсорные технологии приобретают в системах диагностики по месту оказания помощи (point-of-care, POC), для которых критичны малый объем пробы, малая длительность анализа, простота эксплуатации, низкое энергопотребление и возможность получения результата вне централизованной лаборатории. Однако высокая чувствительность, продемонстрированная в модельном буферном растворе, сама по себе не гарантирует практическую применимость. В реальных образцах сигнал зависит от неспецифической адсорбции, вязкости, ионной силы, показателя преломления, температуры, состояния

поверхности и воспроизводимости изготовления сенсорного элемента.

Большинство существующих обзорных работ, как правило, посвящено одному типу преобразователя, отдельному классу наноматериалов либо конкретной группе аналитов. Такой подход затрудняет выбор между альтернативными архитектурами. Для построения современного гетерогенно-интегрированного интеллектуального биосенсорного устройства необходимо сопоставлять не только предел обнаружения или чувствительность, но и полный измерительный тракт: способ возбуждения, тип регистрируемого сигнала, необходимость применения специализированных меток и референсного канала, сложность электроники или оптики, совместимость с микрофлюидикой, возможность мультиплицирования и технологичность массового производства.

Цель настоящего обзора состоит в систематизации принципов действия электрохимических, оптических и акустических биосенсоров и в их сравнении в рамках единой системы аналитических и приборно-технических критериев. Рассматриваются механизмы формирования сигнала, базовые измерительные схемы, ключевые ограничения при работе в жидких биологических средах и перспективы интеграции с наноматериалами, микрофлюидикой и алгоритмами обработки данных. Отличительной особенностью обзора является переход от классификации отдельных сенсоров к анализу полных измерительных архитектур и формированию критериев выбора преобразователя для применения в персонализированной медицине.

1. АРХИТЕКТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ БИОСЕНСОРНЫХ СИСТЕМ

Функционально биосенсорную систему целесообразно рассматривать как последовательность взаимосвязанных уровней.

На биомолекулярном уровне реализуется доставка аналита к поверхности, его специфическое связывание или каталитическое превращение и формирование локального изменения массы, заряда, состава среды либо оптических свойств пробы.

На уровне трансдьюсера это изменение преобразуется в электрический, оптический или акустический отклик.

Аппаратно-программный уровень включает источник возбуждения, чувствительный элемент, аналоговый измерительный тракт, аналого-цифровое преобразование, алгоритмы компенсации помех и представление результата пользователю.

В данном обзоре биосенсоры классифицированы по регистрируемой физической величине:

– электрохимические платформы измеряют ток, потенциал, проводимость или комплексный импеданс;

– оптические — интенсивность, спектр, фазу, угол или длину волны;

– акустические — резонансную частоту, фазовую скорость, амплитуду и диссипацию акустической волны.

Границы между обозначенными группами не являются абсолютными: фотоэлектрохимические и электрохемилюминесцентные устройства объединяют электрическое управление и оптический отклик, а гибридные плазмонно-акустические преобразователи регистрируют одно событие биомолекулярного связывания несколькими независимыми каналами.

Для объективного сопоставления различных биосенсорных платформ необходимо учитывать: необходимость метки; чувствительность к свойствам объемной среды; характер фонового сигнала; время установления отклика; объем образца; число одновременно определяемых аналитов; требования к температурной стабилизации; размеры и энергопотребление аппаратуры; повторяемость изготовления; пригодность для использования одноразовых картриджей и серийного производства.

2. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ БИОСЕНСОРЫ

2.1. *Общая характеристика*

Электрохимические биосенсоры являются одними из наиболее распространенных платформ для POC-диагностики, что наглядно подтверждается глобальным применением электрохимических глюкометров. Они обладают относительно простой конструкцией, пригодной для массового производства, и при этом демонстрируют высокую чувствительность, селективность и быстродействие. Данное направление продолжает активно развиваться как в области практического внедрения (в первую очередь в POC-диагностике), так и в области фундаментальных исследований, нацеленных на создание сенсоров для множества биомаркеров на основе различных распознающих элементов. Выделяют несколько основных типов электрохимических биосенсоров, которые будут рассмотрены в данном обзоре.

2.2. *Амперометрические и вольтамперометрические биосенсоры*

В амперометрических и вольтамперометрических биосенсорах регистрируемым сигналом является ток, обусловленный электрохимической реакцией. Их основное различие заключается в способе подачи потенциала: в амперометрических

биосенсорах используется постоянный потенциал, а в вольтамперометрических он изменяется по заданному закону. Среди вольтамперометрических методик наиболее распространены:

– циклическая вольтамперометрия (CV),

– дифференциальная импульсная вольтамперометрия (DPV),

– квадратно-волновая вольтамперометрия (SWV).

Циклическая вольтамперометрия преимущественно применяется для предварительного исследования электрохимической системы. Импульсные методики (DPV и SWV) характеризуются более высокой чувствительностью и скоростью, что делает их более привлекательными для детектирования в биосенсорах [1, 2].

Принцип работы амперометрических и вольтамперометрических биосенсоров основан на использовании трехэлектродной схемы. В ее состав входят рабочий электрод, на котором иммобилизованы распознающие элементы и протекает электрохимическая реакция; вспомогательный электрод, замыкающий электрическую цепь; и электрод сравнения, обеспечивающий стабильное значение потенциала, относительно которого задается потенциал на рабочем электроде [3].

Наиболее распространенные на сегодняшний день глюкометры относятся к амперометрическим биосенсорам. Этот тип сенсоров также часто применяется для обнаружения и других метаболитов, таких как лактат или мочевая кислота. Принцип их действия основан на использовании ферментов (например, глюкозооксидазы), специфически катализирующих окисление мишени (глюкозы). Восстановленная форма фермента затем повторно окисляется с помощью редокс-медиатора (например, феррицианида), который, в свою очередь, окисляется в ходе электрохимической реакции при постоянном потенциале. Регистрируемый при этом ток пропорционален концентрации исходного аналита (глюкозы) [4]. Схематично принцип работы амперометрического биосенсора (рабочего электрода) показан на рис. 1.

В настоящее время множество исследований связано с использованием наноматериалов, обладающих биокаталитической активностью (нанозимов) [5, 6]. Эти материалы отличаются стабильными физико-химическими характеристиками и большой удельной поверхностью, эффективно воспроизводя функции множества нативных ферментов, таких как пероксидаза, каталаза, глюкозоксидаза, глутатионоксидаза и др. [6, 7].

Электрохимические биосенсоры также подразделяют на ферментные (каталитические) и аффинные. Аффинные биосенсоры основаны на специфическом распознавании аналитов (белковых биомаркеров, нуклеиновых кислот и т.д.), которые сами по себе не участвуют в окислительно-восстановительных реакциях и переносе электронов на рабочий электрод [8]. В таких сенсорах мишень связывается с электроактивной меткой, такой как фермент, электроактивные молекулы или наноматериалы, что позволяет провести детектирование методами вольтамперометрии [9–13].

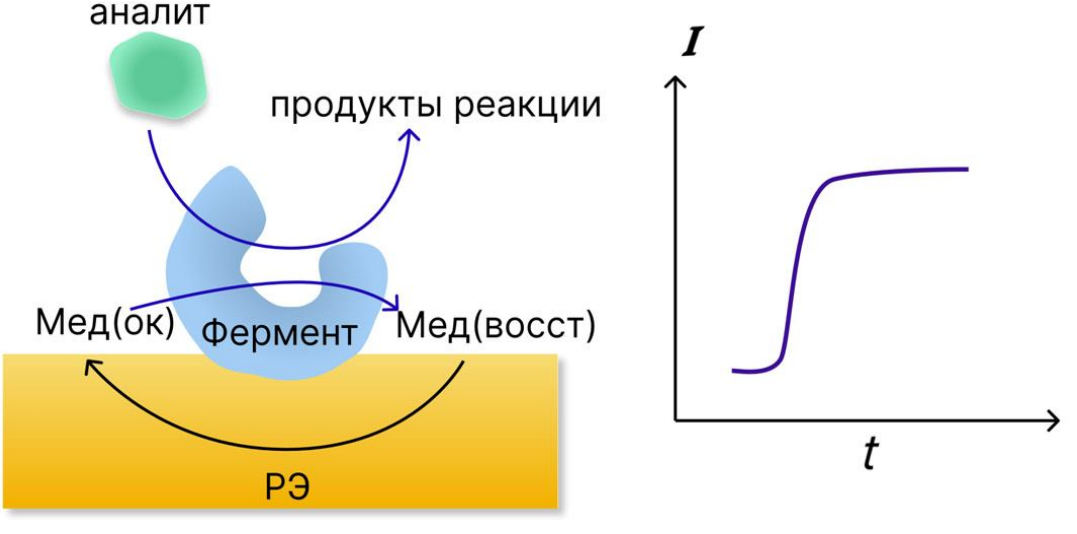

Рис. 1. Принцип работы амперометрического биосенсора.
РЭ — рабочий электрод; Мед(ок) и Мед(восст) — окисленная и восстановленная формы редокс-медиатора

Использование электроактивных меток для связывания с мишенью требует дополнительной стадии инкубации, которую можно оптимизировать с помощью микрофлюидных систем. Альтернативный подход предполагает применение электроактивных меток на основе индуцированного связыванием фолдинга или связывание на основе сближения зондов, где ДНК-зонды с редокс-меткой иммобилизованы на рабочем электроде, что исключает необходимость дополнительной инкубации [13].

Аффинные вольтамперометрические биосенсоры также могут использовать внешний редокс-зонд для преобразования биологического распознавания целевого аналита в электрохимический сигнал. Такие безметочные биосенсоры основаны на уменьшении доступа редокс-зонда к поверхности рабочего электрода в результате аффинного связывания с аналитом. Это приводит к снижению тока, т.е. увеличению сопротивления переносу заряда [14]. Изменение сопротивления переносу заряда (R_{ct}) также регистрируется с помощью электрохимической импедансной спектроскопии.

2.3. *Импедиметрические биосенсоры*

Хотя импедансные биосенсоры пока не нашли широкого практического применения в персонализированной медицине, их рассматривают как одно из наиболее перспективных направлений в электрохимической биосенсорике, основанных на аффинном связывании [15]. Это обусловлено тем, что они относятся к безметочному типу биосенсоров. Таким образом, процесс создания сенсора и подготовка аналита не требуют трудоемкого и зачастую дорогостоящего этапа связывания с электроактивными метками. При этом электрохимическая импедансная спектроскопия демонстрирует высокую чувствительность и позволяет контролировать процессы в режиме реального времени [16, 17].

Большинство импедансных сенсоров используют трехэлектродную схему. Как было упомянуто выше, их работа основана на изменении доступа внешнего редокс-зонда (например, ферроцианида) к поверхности рабочего электрода при аффинном связывании аналита. Это связывание приводит к увеличению сопротивления переносу заряда (R_{ct}). Схематично принцип работы фарадеевского импедансного сенсора представлен на рис. 2.

Для измерения импеданса (комплексного сопротивления) на электрод подается малый синусоидальный сигнал (обычно 5–10 мВ) на различных частотах, наложенный на постоянный потенциал, и измеряется отклик системы — синусоидальный ток, отличающийся по фазе и амплитуде. Определяемые активное (Z') и реактивное (Z'') сопротивления, как правило, представляют в виде графика Найквиста ($-Z''$ от Z'), который обычно имеет вид неполной полуокружности, диаметр которой соответствует R_{ct}. На диаграмме Найквиста также может наблюдаться линейный участок, связанный с диффузионно-лимитированным процессом [18, 19].

У поверхности рабочего электрода формируется двойной электрический слой, обладающий определенной емкостью (C_{dl}), которая также изменяется при иммобилизации аналита. Именно комбинация сопротивления R_{ct} и емкости C_{dl} формирует характерную полукруглую форму на графике Найквиста. Суммарное изменение R_{ct} и C_{dl} можно также анализировать с помощью графиков Боде, которые показывают частотную зависимость логарифма модуля импеданса и фазы [17, 19]. Однако на графики Боде влияют и другие параметры (сопротивление раствора, диффузионная составляющая, инструментальные погрешности), поэтому для построения точной концентрационной зависимости обычно используют именно значение R_{ct}, для определения которого необходим редокс-зонд (фарадеевский режим).

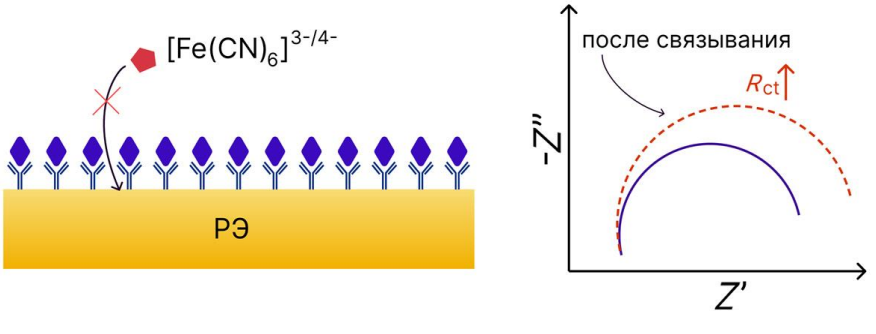

Рис. 2. Принцип работы фарадеевского импедиметрического биосенсора. РЭ — рабочий электрод; R_{ct} — сопротивление переносу заряда; Z' и Z'' — действительная и мнимая составляющие импеданса

Если редокс-пару в раствор не добавлять, то аналитический отклик будет выражаться преимущественно в изменении C_{dl}, а для анализа удобно использовать графики Боде. Также в этом случае появляется возможность проводить измерения на фиксированной частоте, что значительно ускоряет процесс [15, 20]. Такой тип сенсоров называется нефарадеевским, и в нем протекают лишь фоновые фарадеевские токи. Однако нефарадеевские сенсоры, как правило, обладают меньшей чувствительностью.

Интенсивные научные исследования в области импедансных биосенсоров включают широкое применение наноматериалов для повышения чувствительности и расширения диапазона определяемых концентраций, а также обработку данных методами машинного обучения для улучшения селективности и воспроизводимости [16, 17]. Это указывает на достаточно высокие перспективы внедрения импедансных биосенсоров в POC-диагностику в ближайшем будущем.

2.4. *Потенциометрические биосенсоры*

Потенциометрические биосенсоры регистрируют изменение потенциала рабочего электрода относительно электрода сравнения, которое возникает из-за изменения поверхностного заряда при распознавании аналита. Ключевая особенность метода заключается в том, что измерение проводится в условиях, близких к отсутствию тока. Необходимость измерять только потенциал делает такие биосенсоры простыми в эксплуатации и способствует их портативности. В качестве сенсорного электрода обычно используются ионоселективные мембраны. Ионообменные реакции на таких мембранах приводят к изменению потенциала. Таким образом, потенциометрические биосенсоры на основе мембран с селективными ионофорами позволяют определять концентрации биологически значимых ионов, таких как Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, в физиологических жидкостях [21]. Благодаря простой конструкции и способу регистрации сигнала ион-селективные потенциометрические биосенсоры особенно перспективны для создания носимых устройств: умных повязок, текстильных материалов и эпидермальных пластырей [22, 23].

В случае иммобилизованных ферментов аналитический отклик обусловлен ионами, образующимися в результате ферментативной реакции. Это позволяет потенциометрически детектировать мочевину, мочевую кислоту, глюкозу, глутамат, креатинин и другие аналиты. Однако значительное количество работ посвящено безметочному подходу, при котором связывание аналита непосредственно приводит к изменению поверхностного заряда — например, за счет собственного заряда молекулы-мишени или перераспределения двойного электрического слоя [21, 24].

Благодаря относительно простому принципу действия потенциометрический подход хорошо поддается миниатюризации и используется в биосенсорах на основе полевых транзисторов (BioFET или ISFET). В таких устройствах сенсорный электрод выполняет роль затвора транзистора, а изменение поверхностного заряда (потенциала) на затворе открывает или запирает канал между истоком и стоком. Транзисторные структуры не только усиливают исходный сигнал, повышая чувствительность, но и позволяют создавать мультимодальные сенсорные системы [25, 26].

3. ОПТИЧЕСКИЕ БИОСЕНСОРЫ

3.1. *Общая характеристика*

Оптические биосенсоры преобразуют биохимическое взаимодействие в изменение поглощения, отражения, рассеяния, люминесценции, показателя преломления или спектральных характеристик света. В зависимости от метода такие системы могут обеспечивать визуальную качественную оценку, высокочувствительное количественное измерение или получение структурно-специфичной спектральной информации.

3.2. *Колориметрические биосенсоры*

Колориметрические биосенсоры регистрируют или количественно определяют аналит по изменению окраски, которое возникает при специфическом взаимодействии аналита с биораспознающим элементом. Регистрация сигнала в таких биосенсорах может проводиться визуально при естественном освещении без использования специализированных источников света и детекторов, что обусловливает их потенциал для применения в персонализированной медицине [27, 28].

Изменение окраски в колориметрических биосенсорах может быть основано на окислительно-восстановительных реакциях, в ходе которых субстрат изменяет цвет, например, при окислении ферментом пероксидазой хрена (в том числе в составе конъюгата с детектирующим антителом) [29, 30]. Сигнал также может формироваться с использованием индикаторных красителей, реагирующих на изменение pH, или за счет образования окрашенных координационных комплексов [31].

Одним из наиболее распространенных материалов для колориметрических биосенсоров являются наночастицы золота (Au-НЧ). В последние годы они нашли широкое применение, в частности, в иммунохромотографических тест-полосках

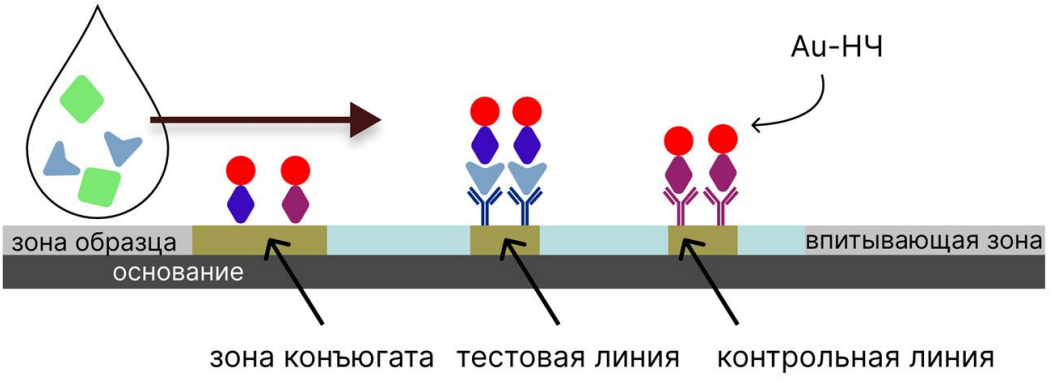

Рис. 3. Схема колориметрического биосенсора в формате тест-полоски с наночастицами золота в качестве меток

для детекции антител к SARS-CoV-2 [31–33]. Схематическое изображение тест-полоски на основе Au-НЧ представлено на рис. 3. В ходе анализа целевые биомаркеры специфически связываются с конъюгатом биораспознающих элементов с наночастицами золота. Образовавшиеся комплексы захватываются вторичными иммобилизованными антителами в зоне тест-линий, что визуализируется в виде окрашенных полос.

Колориметрический отклик может быть обусловлен накоплением меченного золотыми наночастицами аналита. Наночастицы золота обладают интенсивной окраской благодаря поверхностному плазмонному резонансу, который приводит к селективному поглощению света в определенной области спектра, а также к рассеянию и пропусканию остальной его части [32]. Кроме того, сигнал может быть основан на изменении цвета Au-НЧ (например, с красного на синий) вследствие взаимодействия поверхностных плазмонов при уменьшении расстояния между частицами в результате агрегации, индуцированной аналитом [34, 35].

3.3. *Флуоресцентные и хемилюминесцентные биосенсоры*

Флуоресцентные биосенсоры используют в качестве меток флуоресцентные белки, органические красители или квантовые точки для детекции аналита [36–39]. Для возбуждения флуоресценции, представляющей собой переизлучение света в более длинноволновой области спектра, флуорофоры необходимо облучать источником с более короткой длиной волны (например, в ближнем ультрафиолетовом диапазоне). Взаимодействие биораспознающего элемента с аналитом может приводить к изменению интенсивности или спектрального положения флуоресценции.

Флуоресцентные белковые сенсоры представляют интерес не только для количественного определения аналитов, но и для мониторинга биологических процессов в клетках *in vitro* и *in vivo*. Механизмы генерации флуоресцентного сигнала могут быть основаны на чувствительности к изменению pH, локальных конформационных изменениях белка, бимолекулярной комплементации флуоресцентных фрагментов, а также на механизме FRET (Förster Resonance Energy Transfer) и других [36].

Перспективными флуоресцентными метками для регистрации биомаркеров являются квантовые точки, которые обладают высоким квантовым выходом, яркостью и повышенной фотостабильностью по сравнению с традиционными красителями [40]. В последнее время под квантовыми точками понимают не только полупроводниковые нанокристаллы, но и углеродные наночастицы (углеродные квантовые точки), которые демонстрируют меньший квантовый выход, но обладают повышенной биосовместимостью [40, 41].

Помимо флуоресценции, в биосенсорах используется хемилюминесценция, при которой испускание фотонов происходит за счет энергии химической реакции (например, при окислении люминола) [42, 43]. Разновидностью данного метода является электрохемилюминесценция (electrogeneratedchemiluminescence), при которой хемилюминесцентная реакция инициируется электрохимически. Этот подход активно применяется в биосенсорике, поскольку им легко управлять путем включения и выключения приложенного электрического поля [44, 45].

3.4. *Биосенсоры на основе SPR и LSPR*

Биосенсоры на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR) стали мощным инструментом

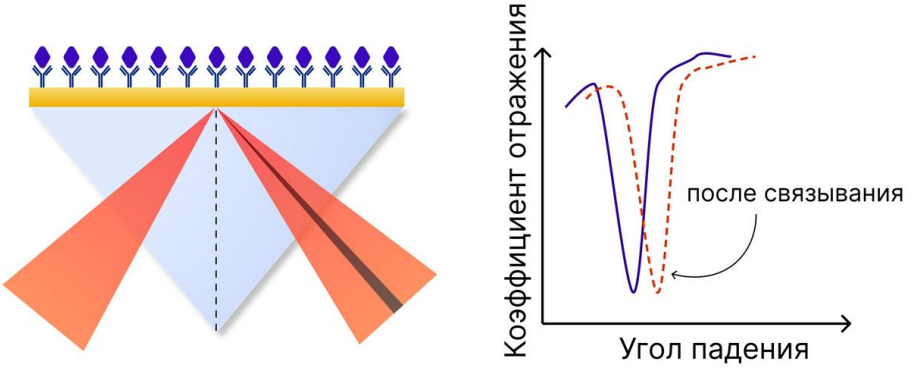

Рис. 4. Принцип работы биосенсора на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR).
Связывание аналита изменяет локальный показатель преломления и положение резонансного минимума

для изучения кинетики биомолекулярных взаимодействий, скрининга лекарственных средств, контроля качества пищевых продуктов и ранней диагностики заболеваний [46]. В классической конфигурации SPR-биосенсора по схеме Кречмана: на стеклянную призму нанесен тонкий слой металла (например, золота толщиной ~50 нм), на поверхности которого происходит связывание аналита (рис. 4). Световой луч направляется через призму под углом, превышающим критический, что обеспечивает условие полного внутреннего отражения с формированием затухающего (эванесцентного) поля на границах раздела призма / Au-пленка / раствор.

Поверхностный плазмонный резонанс возникает при совпадении волнового вектора падающего света, параллельного границе раздела, с волновым вектором поверхностного плазмона, который зависит от показателя преломления в приповерхностной области золотой пленки. При связывании аналита на поверхности пленки локальный показатель преломления изменяется, что приводит к сдвигу резонансного угла, при котором наблюдается резонансное поглощение *p*-поляризованного света [46–48].

Альтернативой конфигурации Кречмана с призмой являются схемы на основе волноводов или дифракционных решеток, которые более перспективны для миниатюризации и применения в POC-диагностике. В волноводных SPR-биосенсорах, как правило, регистрируют не сдвиг резонансного угла, а сдвиг резонансной длины волны [48–50].

Локализованный поверхностный плазмонный резонанс (LSPR) возникает при взаимодействии света с металлическими наноструктурами (обычно Au-НЧ), что вызывает коллективные колебания электронов, приводящие к интенсивному поглощению или рассеянию света. Принцип LSPR-биосенсинга также основан на изменении показателя преломления при связывании аналита с поверхностью наночастиц, что вызывает сдвиг пика экстинкции. Биосенсоры на основе LSPR активно развиваются, демонстрируют потенциал для миниатюризации и мультиплексирования, а также обладают высокой чувствительностью [50].

Одним из подходов к созданию LSPR-биосенсоров, как и в случае SPR, является использование оптических волокон [51]. Сенсорные области могут быть нанесены не только на торцевую поверхность волокна, но и на его боковую границу [51–54]. Оптоволоконные сенсоры привлекают значительное внимание благодаря высокой чувствительности, возможности мультиплицирования, устойчивости к электромагнитным помехам и способности к дистанционному мониторингу [51, 55]. Благодаря конструктивным особенностям, биосенсоры на основе оптических волокон могут быть выделены в отдельную категорию; помимо SPR и LSPR, они могут быть основаны на интерференции и использовании фотонных кристаллов [56].

3.5. *SERS-биосенсоры*

SERS-биосенсоры (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy) позволяют не только детектировать иммобилизацию аналита, но и получать его структурную информацию, а также различать несколько аналитов одновременно по их характеристическим спектрам комбинационного рассеяния [57, 58]. Хотя собственное комбинационное (рамановское) рассеяние обладает крайне низкой интенсивностью, недостаточной для регистрации следовых

количеств биомаркеров, использование плазмонных наноструктур из золота или серебра позволяет усилить сигнал на несколько порядков (коэффициент усиления 10^4–10^7). Это усиление в первую очередь обусловлено электромагнитным механизмом: локализованный поверхностный плазмонный резонанс эффективно концентрирует электромагнитное поле в ближней зоне наноструктур (на расстоянии менее 10 нм), что приводит к значительному увеличению интенсивности рассеяния от молекул аналита.

Электромагнитное поле распределяется не равномерно, а пространственно локализовано в узких областях, таких как зазоры между наночастицами, или вблизи острых углов. Такие зоны с исключительно высокой напряженностью поля получили название "горячих точек" (hotspots) [59].

В SERS-биосенсорах применяются два основных подхода: безметочный (label-free) и косвенный с использованием SERS-репортеров. В безметочном методе аналит непосредственно иммобилизуется на поверхности металлических наноструктур (SERS-субстрата), и регистрируются изменения в его собственном спектре. При косвенном подходе используется молекула-репортер, которая связывается с аналитом; в этом случае детектируется SERS-сигнал именно репортера [60–63].

SERS-биосенсорные системы дополняют функциональность SPR- и LSPR-устройств в исследовательских и лабораторных приложениях, а также обладают значительным потенциалом для использования в персонализированной медицине [63].

4. АКУСТИЧЕСКИЕ И ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ БИОСЕНСОРЫ

4.1. *Общая характеристика*

Для генерации акустических волн наиболее широко используется обратный пьезоэлектрический эффект, когда приложение электрического поля к пьезоэлектрику приводит к механической деформации. Генерируемые таким образом акустические волны сильно чувствительны к среде, в которой они распространяются, и по этой причине могут обеспечивать безметочное детектирование иммобилизованных биообъектов [64]. Большинство пьезоэлектрических биосенсоров основано на объемных акустических волнах (BAW) или поверхностных акустических волнах (SAW) [65].

4.2 *Биосенсоры на объемных акустических волнах: QCM и QCM-D*

Кварцевый кристаллический микробаланс (quartz crystal microbalance, QCM) является наиболее часто применяемым типом пьезоэлектрических биосенсоров, что, безусловно, связано с его коммерческой доступностью. QCM представляет собой, как правило, кварцевый диск AT-среза, на стороны которого нанесены электроды (рис. 5).

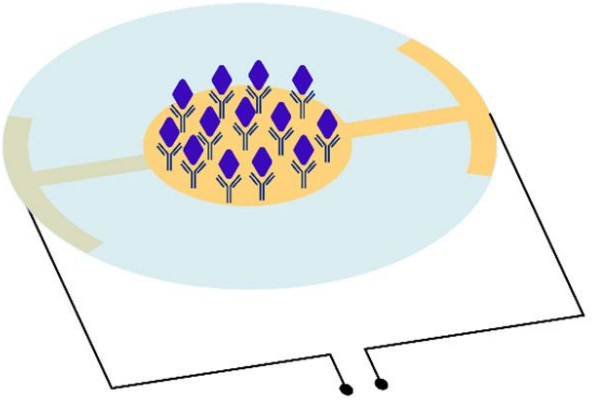

Рис. 5. Схема биосенсора на основе кварцевого кристаллического микробаланса (QCM)

Приложение переменного электрического поля к электродам вызывает сдвиговую деформацию кристалла, генерируя таким образом акустические волны, распространяющиеся в направлении, перпендикулярном поверхности. При совпадении частоты возбуждения с собственной частотой резонатора многократные отражения волн от границ приводят к их конструктивной интерференции, в результате чего устанавливается стоячая волна. Собственная (резонансная) частота кристалла определяется его толщиной и скоростью сдвиговой акустической волны, которая, в свою очередь, зависит от модуля Юнга и плотности материала. Количественная связь между сдвигом резонансной частоты и малым приращением массы на поверхности устанавливается уравнением Зауэрбрея. Данная зависимость справедлива для тонких и жестких пленок, что и обусловило широкое успешное применение QCM в качестве масс-чувствительных сенсоров и сенсоров толщины [66].

В жидкой среде генерируемая поперечная сдвиговая волна экспоненциально затухает (в области длины волны 250 нм, для 5 МГц QCM). Это обеспечивает локализацию чувствительности QCM в приповерхностной области, что является ключевым для детекции иммобилизованных биообъектов. На изменение резонансной частоты влияет ряд свойств жидкости, включая ее плотность, вязкость, ионную силу, а также присутствие заряженных частиц. Для учета этих влияний широко применяется подход с использованием референсного

QCM-сенсора. Также используется комплексный анализ акустического импеданса с определением фактора диссипации, что предоставляет дополнительную информацию о кинетике связывания и возможных структурных изменениях в иммобилизованных биообъектах [65–67].

Чувствительность пьезоэлектрического биосенсора напрямую зависит от его резонансной частоты, которая, в свою очередь, ограничена толщиной кварцевого резонатора. В связи с этим QCM-биосенсоры представляют особый интерес для детекции сравнительно крупных биообъектов, таких как белковые комплексы, клетки, бактерии и др. [68–70]. Кроме того, для усиления сигнала широко используются подходы, основанные на модификации поверхности резонатора с целью увеличения удельной поверхности и иммобилизации более тяжелых нанометок (например, золотых наночастиц) [71–73].

4.3. *Пленочные объемно-акустические резонаторы*

Чувствительность пьезоэлектрического сенсора на основе объемных акустических волн может быть повышена за счет значительного увеличения собственной частоты резонатора. Этого можно добиться резким уменьшением толщины пьезоэлектрика. Такая задача решается с помощью пленочного объемно-акустического резонатора (FBAR) [74]. В нем в качестве пьезоэлектрического материала, как правило, используются тонкие пленки (доли или единицы мкм) AlN или ZnO [75, 76]. FBAR, как правило, создают с помощью процессов микроэлектроники, что, с одной стороны, делает разработку FBAR-биосенсоров более дорогостоящей, но, с другой стороны, обеспечивает недорогое массовое производство. FBAR-биосенсоры также очень перспективны для мультиплексных сенсорных систем и могут быть интегрированы с КМОП-электроникой для измерений. Небольшие размеры FBAR-биосенсоров вместе с их высокой чувствительностью позволяют использовать для биоанализа малые пробы, а также делают их пригодными для микрофлюидных систем [74, 77].

Принцип работы FBAR-биосенсоров, основанный на масс-чувствительности, аналогичен принципу QCM-биосенсоров. Однако, чтобы акустические волны от пьезоэлектрической пленки не распространялись в подложку и не затухали, под ней формируется воздушная полость или Брэгговский рефлектор [77]. Резонансные частоты FBAR находятся в диапазоне ГГц (вместо МГц у QCM). Высокая частота обеспечивает на несколько порядков лучшую чувствительность, что позволяет детектировать, например, небольшие белковые маркеры. В качестве основного отклика для биодетекции используется изменение резонансной частоты, т.к. его измерение может быть реализовано наиболее просто [77–79]. Измерение же фактора диссипации, хотя и является информативным, на таких высоких частотах представляет значительные технические сложности.

Несмотря на высокую резонансную частоту, чувствительность FBAR может быть сильно ограничена в жидкой среде из-за излучения продольных акустических волн в жидкость, что приводит к снижению добротности. Поэтому для работы в жидкостях для FBAR-биосенсоров изготавливают пьезоэлектрические пленки с отклонением от кристаллографической *c*-оси (например, AlN или ZnO), чтобы возбуждать сдвиговые волны, либо регистрируют связывание биомаркера после высушивания жидкости [80, 81].

4.4. *Биосенсоры на поверхностных акустических волнах*

Поверхностные акустические волны (Surface Acoustic Waves, SAW) генерируются и регистрируются на поверхности пьезоэлектрика. Их ключевая особенность заключается в том, что энергия волны распространяется в приповерхностном слое, что делает ее крайне чувствительной к любым изменениям на границе раздела, например, с жидкостью. Вследствие этого биохимические взаимодействия в слое распознавания вызывают значительные изменения в параметрах волны: скорости распространения, амплитуде и резонансной частоте. Чувствительность SAW-сенсоров (измеряемая как сдвиг резонансной частоты) превосходит чувствительность кварцевых микровесов (QCM) на той же частоте, а возможность работы на более высоких частотах дополнительно усиливает этот эффект. Конструктивно SAW-биосенсор представляет собой пьезоэлектрическую подложку ($LiNbO_3$, $LiTaO_3$, кварц AT-среза, AlN, ZnO) с нанесенными на нее встречно-штыревыми преобразователями (Interdigital Transducers, IDT), которые генерируют и принимают волну. Область между IDT функционализируется для задач биораспознавания. Классические SAW (волны Рэлея, Rayleigh waves) в жидкости сильно затухают, т.к. их вертикальная компонента вызывает излучение энергии в виде продольных волн. Для работы в жидких средах в первую очередь используются сдвиговые горизонтальные поверхностные акустические волны (ShearHorizontalSAW, SH-SAW), у которых смещение частиц происходит в плоскости поверхности, что минимизирует потери энергии [82, 83].

Пьезоэлектрические биосенсоры на основе сдвиговых горизонтальных поверхностных акустических волн (ShearHorizontalSAW, SH-SAW) стали первым успешным примером применения SAW-устройств в контакте с жидкостью [84, 85].

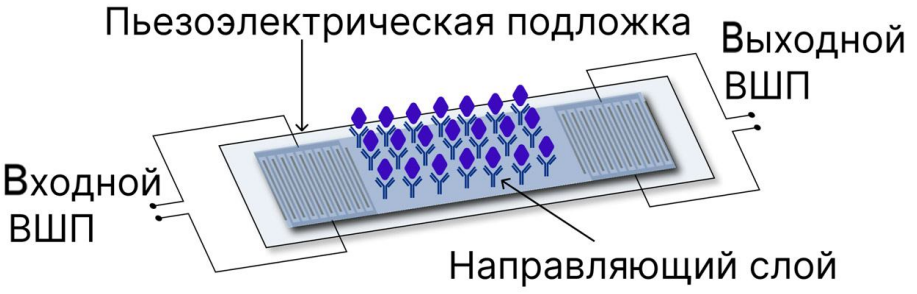

Рис. 6. Схема биосенсора на основе волн Лява (LW-SAW). Волноводный слой концентрирует акустическую энергию вблизи функционализированной поверхности

Применение сдвиговых горизонтальных волн обеспечило такую возможность, хотя такие факторы, как высокая диэлектрическая проницаемость воды, осложняли задачу, приводя к снижению акустоэлектрической связи. Выбор подложек с большей диэлектрической проницаемостью и использование защитных слоев позволили преодолеть эти ограничения и обеспечить успешное применение SH-SAW в качестве биосенсоров [83]. Такие сенсоры нашли применение для детекции таких аналитов, как бактерии [86, 82] или биомаркеры в крови человека [82, 87, 88].

Волны Лява (Love waves, LW) формируются при нанесении на SH-SAW-структуру тонкого волноводного слоя (рис. 6), скорость сдвига в котором ниже, чем в пьезоэлектрической подложке [89]. Такой слой выполняет роль волновода, концентрируя энергию акустической волны вблизи поверхности и минимизируя ее излучение в жидкую среду. Локализация энергии приводит к увеличению ее плотности в чувствительной области, что существенно повышает чувствительность сенсора.

Дополнительным преимуществом волноводного покрытия является защита встречно-штыревых преобразователей (например, алюминиевых) от электрохимической коррозии и окисления в жидкостях. В качестве материалов для волноводных слоев используются полимеры (например, ПММА, фоторезист SU-8) и оксиды (SiO_2, ZnO, TiO_2) [89].

Аналогично SH-SAW-биосенсорам, связывание аналита в области между IDT (линии задержки) изменяет скорость распространения ПАВ и, как следствие, резонансную частоту, что пропорционально массе связавшегося вещества. Таким образом, нанесение волноводного слоя на SH-SAW-структуру позволяет создать датчик на волнах Лява (LW-SAW), который характеризуется повышенными добротностью и чувствительностью по сравнению с исходной конфигурацией. Благодаря этому LW-SAW-биосенсоры успешно применяются для детекции биомаркеров и микроорганизмов [90–93].

Поверхностно-скользящие объемные волны (SSBW), возбуждаемые IDT, распространяются в приповерхностном слое пьезоэлектрической подложки (например, кварца ST-среза). Для преобразования SSBW в поверхностную поперечную волну (STW) на пути ее распространения размещают металлическую решетку отражателей. Эта решетка эффективно замедляет волну и удерживает ее энергию вблизи поверхности. По своей физической природе STW характеризуются горизонтальным сдвиговым смещением частиц, параллельным поверхности, что, как и в случае с SH-SAW, делает их пригодными для работы в жидких средах без значительного затухания [83, 94]. Ключевое преимущество STW-структур заключается в более сильной концентрации энергии акустических колебаний у поверхности по сравнению со стандартными SH-SAW, что теоретически обеспечивает более высокую чувствительность сенсора.

STW-сенсоры достаточно широко исследовались в качестве хемосенсоров [95–97]. Однако, в отличие от хемосенсоров, широких исследований STW-биосенсоров в литературе не описано. Вероятной причиной этого является более сложная технология изготовления STW-структур по сравнению с более простыми и отработанными конструкциями SH-SAW и LW-SAW сенсоров.

4.5. *Биосенсоры на акустических модах пластин*

В качестве сенсорной платформы также могут использоваться структуры на основе акустических мод пластин с горизонтальным сдвигом (Shear-Horizontal Acoustic Plate Mode, SH-APM). IDT в таких устройствах расположены на одной стороне пьезоэлектрической пластины, аналогично SH-SAW сенсорам. Ключевое отличие заключается в том, что акустическая волна распространяется

по всей толщине пластины, а не только в ее приповерхностном слое. Благодаря этому данные структуры чувствительны к изменению массы на обеих сторонах пластины. Это делает противоположную от IDT сторону особенно удобной для использования в качестве сенсорной поверхности. Аналогично сенсорам на Love waves, нанесение на пластину направляющего слоя позволяет формировать моды, управляемые слоем (Layer-Guided Acoustic Plate Mode, LG-APM). Это позволяет повысить массовую чувствительность и функционально разделить зону детектирования (сторона с IDT) и зону связывания аналита (противоположная сторона пластины) [83, 98]. Несмотря на то, что подобные структуры исследовались в качестве перспективных биосенсоров [98–100], широкого распространения они на данный момент не получили. В настоящее время значительный научный интерес вызывают биосенсоры на основе изгибных пластинчатых волн (Flexural Plate Wave, FPW).

В отличие от SH-APM и LG-APM, пьезоэлектрические структуры на основе изгибных пластинчатых волн (FPW) реализованы на очень тонкой пластине, представляющей собой мембрану. Толщина мембраны значительно меньше длины акустической волны, что обусловливает низкую фазовую скорость волны в пластине, которая оказывается меньшей, чем скорость звука в жидкости. Это предотвращает излучение акустической энергии в исследуемую жидкость [101, 102]. Низкая фазовая скорость также приводит к снижению резонансной частоты, что упрощает конструкцию измерительной электроники для регистрации отклика FPW-биосенсоров и способствует созданию недорогих портативных устройств [101, 102]. Высокая чувствительность FPW-биосенсоров обеспечивается изменением фазовой скорости акустической волны при связывании с аналитом [101]. Изготовление FPW-биосенсоров осуществляется с использованием MEMS-технологий для формирования тонких мембран на кремниевой подложке с последующим нанесением пьезоэлектрических пленок [103, 104]. Сходство с FBAR-сенсорами делает FPW-биосенсоры также привлекательными для создания мультипараметрических сенсорных систем. При этом FPW-биосенсоры успешно работают в жидких средах. Направление FPW-биосенсоров продолжает развиваться: использование веерных и круговых IDT, а также отражательных решеток позволяет сфокусировать акустическую энергию и повысить добротность (Q-фактор) резонансных систем [105, 106].

В общем случае в тонких мембранах распространяются волны Лэмба [107]. Однако, когда толщина мембраны становится сравнима с длиной волны, фазовая скорость моды A_0 волн Лэмба, используемой в FPW-биосенсорах, оказывается недостаточно низкой, и акустическая энергия начинает излучаться в жидкость. Тем не менее при толщинах мембран, близких к длине акустической волны, для работы устройства могут эффективно использоваться другие моды, например, S_1 [108, 109]. Биосенсоры на основе волн Лэмба особенно перспективны для детектирования изменений вязкости [65].

5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОСЕНСОРНЫХ ПЛАТФОРМ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

5.1. *Критерии выбора преобразователя для создания диагностической платформы*

Прямое сравнение опубликованных пределов обнаружения часто некорректно, поскольку значения получены для различных аналитов, биорецепторов, матриц, времен инкубации и способов расчета. Поэтому выбор платформы должен основываться на совокупности требований к диагностической задаче. Важны клинически значимый диапазон концентраций, допустимое время анализа, необходимость непрерывного мониторинга, объем образца, вероятность матричных помех, условия эксплуатации и стоимость одноразовой части.

Электрохимические преобразователи обеспечивают непосредственное получение электрического сигнала, хорошо совместимы с печатными электродами и маломощной электроникой. Их ограничения связаны с загрязнением поверхности, дрейфом электрода сравнения, влиянием ионного состава и необходимостью стабильного электрохимического интерфейса. Оптические платформы предоставляют наиболее разнообразные режимы регистрации и удобны для мультиплексирования, однако могут требовать источников света, фильтров, фотодетекторов, точной юстировки и подавления фоновой флуоресценции. Акустические платформы особенно ценны для безметочного мониторинга массы и свойств межфазного слоя, но нуждаются в температурной компенсации и учете плотности и вязкости жидкости.

Качественное сопоставление базовых принципов детектирования в биосенсорных системах приведено в табл. Оно показывает, что выбор преобразователя представляет собой компромисс между аппаратной простотой, устойчивостью к матрице аналита и технологичностью.

5.2. *Современные направления развития биосенсорных платформ*

Широкое применение наноматериалов и их композиций является одним из ключевых направлений

Табл. Сравнение электрохимических, оптических и акустических биосенсорных платформ

Метод обнаружения	Регистрируемая величина	Основные достоинства	Ключевые ограничения	Перспективные сценарии применения
Электрохимический	Ток, потенциал, импеданс	Компактная и недорогая электроника; низкое энергопотребление; совместимость с печатными электродами	Зависимость от состояния поверхности и состава электролита; биообрастание; необходимость стабильного референса	Одноразовые картриджи, носимые устройства, домашний и амбулаторный контроль
Оптический	Интенсивность, спектр, угол, длина волны, показатель преломления	Высокая информационная насыщенность; визуальное считывание или мультиплексирование; дистанционная регистрация	Оптический фон; юстировка; стоимость источников, фильтров и детекторов; фотостабильность меток	Мультиплексные панели, тест-полоски, лабораторные и микрофлюидные анализаторы
Акустический	Резонансная частота, фаза, амплитуда, диссипация	Безметочная масс-чувствительность; мониторинг кинетики и вязкоупругих свойств слоя	Влияние температуры, плотности и вязкости; затухание в жидкости; требования к высокочастотной электронике	Контроль биомолекулярных взаимодействий, клеток и крупных комплексов, специализированные POC-системы

в разработке электрохимических биосенсоров, направленным на улучшение их аналитических характеристик и приближающим их к широкому практическому использованию [17, 110].

Сочетание миниатюрности, низкого энергопотребления и удобства обработки электрических сигналов (в том числе с помощью алгоритмов машинного обучения) делает электрохимическое детектирование чрезвычайно перспективной платформой для создания портативных и имплантируемых устройств. Такие системы позволяют осуществлять мониторинг показателей здоровья человека с использованием смартфона, что соответствует концепции POC-диагностики [8, 12, 13].

Оптическая детекция остается одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в биосенсорике, что обусловлено достижениями в области оптики, нанотехнологий и искусственного интеллекта [111].

Помимо активного использования полупроводниковых и углеродных квантовых точек во флуоресцентных биосенсорах, в колориметрических сенсорах широко применяются нанозимы. Эти наноматериалы, обладающие ферментоподобной активностью, катализируют реакции, приводящие к изменению окраски. К нанозимам относятся углеродные наноматериалы, металлические наноструктуры, наночастицы оксидов металлов, металл-органические каркасы (MOF) и ковалентные органические каркасы (COF) [112, 113].

Другим важным направлением является использование магнитных наночастиц, применяемых в биосенсорах и лабораториях-на-чипе для выделения, перемещения и концентрирования аналитов. Эти частицы могут быть функционализированы оптически активными наноматериалами или молекулами, что расширяет их применение в оптической биосенсорике [114].

Значительный потенциал демонстрируют двумерные наноматериалы, в том числе в SPR-биосенсорах на основе оптических волокон [115]. Для создания высокоэффективных SERS-субстратов также активно привлекаются передовые наноматериалы и методы нанотехнологий [116]. На переднем крае исследований находятся современные подходы к оптической детекции аналитов, включающие использование метаповерхностей, фотонных кристаллов и квантовых сенсоров [117–119].

Микрофлюидика дополняет преобразователь контролируемой доставкой образца, уменьшением диффузионных расстояний, интеграцией фильтрации и концентрирования, а также возможностью параллельного анализа. При этом миниатюризация не устраняет матричные эффекты автоматически: отношение площади поверхности к объему возрастает, что усиливает роль неспецифической адсорбции и требует продуманной пассивации каналов и сенсорных областей.

Алгоритмы машинного обучения могут использоваться для подавления дрейфа, выбора информативных частот или спектральных признаков, классификации сложных откликов и объединения данных нескольких каналов. Однако алгоритмическая обработка не должна подменять физически обоснованную калибровку. Для практической диагностики необходимы независимые обучающие и тестовые выборки, оценка межсерийной вариабельности сенсоров и проверка модели на образцах, не использовавшихся при оптимизации.

5.3. *Гибридная интеграция различных биосенсорных архитектур*

Электрохимические биосенсоры могут быть сопряжены с оптическими методами детектирования. Фотоэлектрохимические и электрохемилюминесцентные биосенсоры представляют собой отдельные смежные направления в биосенсорике, которые демонстрируют интенсивное развитие и обладают превосходными аналитическими характеристиками.

Использование оптического возбуждения и электронной регистрации сигнала наделяет фотоэлектрохимические биосенсоры уникальными преимуществами, такими как высокое отношение сигнал/шум и быстрый отклик [120]. В отличие от классических электрохимических биосенсоров, ток в фотоэлектрохимической системе возникает не при подаче потенциала, а в результате облучения. На рабочий электрод обычно наносят фотоактивные наноматериалы. Их облучение приводит к генерации носителей заряда (электронов и дырок), которые разделяются на границе раздела фаз, инициируя окислительно-восстановительные реакции и регистрируемый ток [121, 122]. Часто в качестве таких материалов выступают наногетероструктуры, повышающие эффективность генерации и разделения носителей заряда [120–123]. На поверхности фотоактивных материалов иммобилизуют биораспознающие элементы, процесс связывания которых с аналитом модулирует величину фототока [121, 123].

В противоположность этому, в электрохемилюминесцентных биосенсорах протекание электрохимической реакции приводит к генерации оптического излучения, изменение интенсивности или спектра которого служит аналитическим сигналом. Этот подход обеспечивает высокую чувствительность, быстроту и возможность мультиплексного анализа за счет использования люминофоров, активируемых при разных потенциалах [124]. Принцип работы основан на использовании люминофоров в качестве меток, которые связываются с целевыми аналитами или вторичными биораспознающими элементами (например, в сэндвич-иммуноанализе). После связывания меченых биообъектов и протекания электрохимических реакций (часто с участием ко-реагентов) интенсивность люминесценции становится пропорциональной концентрации аналита [125]. В безметочном подходе люминофоры могут быть иммобилизованы на электроде, а связывание аналита, например, подавляет электрохимическую реакцию и приводит к снижению свечения [126, 127].

Гибридизация позволяет разделить возбуждение и регистрацию, либо получить два ортогональных сигнала от одного события связывания. Фотоэлектрохимические системы снижают электрический фон за счет оптического управления генерацией носителей заряда, электрохемилюминесцентные платформы обеспечивают пространственно и потенциально управляемое свечение, а плазмонно-акустические устройства одновременно чувствительны к оптическим и механическим свойствам межфазного слоя. Цена такого повышения достоверности — усложнение конструкции, калибровки и производства.

5.4. *Ограничения практического внедрения*

Переход от лабораторного прототипа к серийному прибору ограничивается воспроизводимостью сенсорной поверхности, стабильностью биораспознающего элемента, сроком хранения, вариабельностью биологических образцов и отсутствием унифицированных протоколов расчета аналитических характеристик. Значения предела обнаружения, полученные путем экстраполяции к нулевой концентрации в буфере, не позволяют судить о диагностической ценности без проверки точности, специфичности и предиктивной способности на клинической выборке.

Для электрохимических платформ необходим контроль электродного материала, шероховатости, площади и потенциала электрода сравнения; для оптических — стабильности источника, спектрального отклика детектора и оптического пути; для акустических — температуры, механического крепления, свойств жидкости и добротности резонатора. Во всех случаях целесообразны встроенный референсный канал, положительный и отрицательный контроли, регистрация фонового сигнала до внесения образца и автоматизированная проверка качества измерения.

Технологическая зрелость биосенсорных систем должна оцениваться не только по чувствительности, но и по числу ручных операций, времени подготовки пробы, стоимости картриджа и считывателя, устойчивости к условиям транспортирования и хранения. Именно эти параметры определяют, станет ли сенсор частью воспроизводимой диагностической процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электрохимические, оптические и акустические биосенсоры реализуют различные способы преобразования одного и того же первичного события — специфического взаимодействия аналита с биораспознающим слоем. Электрохимические системы наиболее органично интегрируются с компактной электронной аппаратурой и одноразовыми электродами; оптические — обеспечивают широкий набор режимов регистрации, высокую информационную емкость и возможности мультиплицирования аналитических каналов; акустические — позволяют осуществлять безметочный массочувствительный мониторинг и получать сведения о кинетике и механических свойствах межфазного слоя.

Для низкозатратного количественного POC-анализа приоритет обычно имеют электрохимические преобразователи. Для визуального тестирования, параллельного определения нескольких мишеней и спектральной идентификации рациональны оптические методы. Для исследования связывания крупных комплексов, клеток и изменений вязкоупругих свойств слоя преимущество имеют QCM-D ("кварцевые микровесы с диссипацией") и специализированные акустические резонаторы. Гибридные биосенсорные структуры целесообразны в задачах, где повышение достоверности за счет независимых физических каналов оправдывает усложнение аппаратуры.

Дальнейшее развитие биосенсорного приборостроения связано с совместным проектированием биораспознающего элемента, функционального материала, преобразователя, микрофлюидного картриджа и алгоритма обработки. Перспективными направлениями являются мультимодальные системы, стандартизованная оценка матричных эффектов, автоматическая компенсация дрейфа, использование интеллектуальной обработки данных при обязательной независимой валидации и переход от отдельных чувствительных элементов к законченным измерительным платформам. Такой системный подход позволяет выбирать архитектуру, исходя из клинической задачи и ограничений эксплуатации, а не только из минимального значения предела обнаружения.

Благодарности

Н.О. Ситков благодарит за поддержку Российский научный фонд (проект № 26-19-00620)

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Liu J., Xu Y., Liu S., Yu S., Yu Z., Low S.S.* Application and Progress of Chemometrics in Voltammetric Biosensing // Biosensors. 2022. Vol. 12, no. 7. Art. 494. DOI: 10.3390/bios12070494
2. *Ye J.-J., Lin C., Huang X.-J.* Analyzing the Anodic Stripping Square Wave Voltammetry of Heavy Metal Ions via Machine Learning: Information beyond a Single Voltammetric Peak // Journal of Electroanalytical Chemistry. 2020. Vol. 872. Art. 113934. DOI: 10.1016/j.jelechem.2020.113934
3. *Harun-Ur-Rashid M., Imran A.B., Foyez T.* Voltammetric Sensors Modified with Nanomaterials: Applications in Rapid Detection of Bioactive Compounds for Health and Safety Monitoring // Discover Electrochemistry. 2025. Vol. 2, no. 1. Art. 14. DOI: 10.1007/s44373-025-00027-9
4. *Labib M., Sargent E.H., Kelley S.O.* Electrochemical Methods for the Analysis of Clinically Relevant Biomolecules // Chemical Reviews. 2016. Vol. 116, no. 16. P. 9001–9090. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00220
5. *Wang L., Zhang X., You Z., Yang Z., Guo M., Guo J., Liu H., Zhang X., Wang Z., Wang A., Lv Y., Yu X., Liu J., Chen C.* A Molybdenum Disulfide Nanozyme with Charge-Enhanced Activity for Ultrasound-Mediated Cascade-Catalytic Tumor Ferroptosis // Angewandte Chemie International Edition. 2023. Vol. 62, no. 11. Art. e202217448. DOI: 10.1002/anie.202217448
6. *Yang Z., Guo J., Wang L., Zhang J., Ding L., Liu H., Yu X.* Nanozyme-Enhanced Electrochemical Biosensors: Mechanisms and Applications // Small. 2024. Vol. 20, no. 14. Art. 2307815. DOI: 10.1002/smll.202307815
7. *Gao N., Xu J., Li X., Ling G., Zhang P*. Colorimetric Sensing of Biomarkers Based on the Enzyme-Mimetic Activity of Metal Nanoclusters // Chemical Engineering Journal. 2023. Vol. 465. Art. 142817. DOI: 10.1016/j.cej.2023.142817
8. *Singh A., Sharma A., Ahmed A., Sundramoorthy A.K., Furukawa H., Arya S., Khosla A.* Recent Advances in Electrochemical Biosensors: Applications, Challenges, and Future Scope // Biosensors. 2021. Vol. 11, no. 9. Art. 336. DOI: 10.3390/bios11090336
9. *Rossi F., Trakoolwilaiwan T., Gigli V., Tortolini C., Lenzi A., Isidori A.M., Thanh N.T.K., Antiochia R.* Progress in Nanoparticle-Based Electrochemical Biosensors for Hormone Detection // Nanoscale. 2024. Vol. 16, no. 39. P. 18134–18164. DOI: 10.1039/d4nr02075h
10. *Xu L., Liang W.-T., Wen Y., Wang L., Yang X., Ren S., Jia N., Zuo X., Liu G.* An Ultrasensitive Electrochemical Biosensor for the Detection of mecA Gene in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus // Biosensors and Bioelectronics. 2017. Vol. 99. P. 424–430. DOI: 10.1016/j.bios.2017.08.014
11. *Sitkov N., Ryabko A., Ivanov S., Cheburkin Y., Kolobov A., Khasanova D., Nikolaev V., Kaplun D., Gareev K.*

Biosensor-Based Detection of Calprotectin and Lactoferrin as Neutrophil-Derived Markers of Inflammatory Bowel Diseases: From Molecular Pathophysiology to Point-of-Care Platforms // International Journal of Molecular Sciences. 2026. Vol. 27, no. 6. Art. 2692. DOI: 10.3390/ijms27062692

12. *Kim J., Jeong J., Ko S.H.* Electrochemical Biosensors for Point-of-Care Testing // Bio-Design and Manufacturing. 2024. Vol. 7, no. 4. P. 548–565. DOI: 10.1007/s42242-024-00301-6
13. *Wu J., Liu H., Chen W., Ma B., Ju H.* Device Integration of Electrochemical Biosensors // Nature Reviews Bioengineering. 2023. Vol. 1, no. 5. P. 346–360. DOI: 10.1038/s44222-023-00032-w
14. *López-Marzo A.M., Mas-Torrent M.* Bioreceptors' Immobilization by Hydrogen Bonding Interactions and Differential Pulse Voltammetry for Completely Label-Free Electrochemical Biosensors // Microchimica Acta. 2024. Vol. 191, no. 11. Art. 669. DOI: 10.1007/s00604-024-06738-x
15. *Shoute L.C.T., Charlton C., Kanji J.N., Babiuk S., Babiuk L., Chen J.* Faradaic Impedimetric Immunosensor for Label-Free Point-of-Care Detection of COVID-19 Antibodies Using Gold-Interdigitated Electrode Array // Biosensors. 2024. Vol. 14, no. 1. Art. 6. DOI: 10.3390/bios14010006
16. *Štukovnik Z., Fuchs−Godec R., Bren U.* Nanomaterials and Their Recent Applications in Impedimetric Biosensing // Biosensors. 2023. Vol. 13, no. 10. Art. 899. DOI: 10.3390/bios13100899
17. *Zhang H., Sun Z., Sun K., Liu Q., Chu W., Fu L., Dai D., Liang Z., Lin C.-T.* Electrochemical Impedance Spectroscopy-Based Biosensors for Label-Free Detection of Pathogens // Biosensors. 2025. Vol. 15, no. 7. Art. 443. DOI: 10.3390/bios15070443
18. *Leva-Bueno J., Meuskens I., Linke D., Millner P.A., Peyman S.A.* A Novel, Proof-of-Concept Electrochemical Impedimetric Biosensor Based on Extracellular Matrix Protein-Adhesin Interaction // Sensors & Diagnostics. 2022. Vol. 1, no. 5. P. 1003–1013. DOI: 10.1039/d2sd00075j
19. *Sitkov N., Ryabko A., Moshnikov V., Aleshin A., Kaplun D., Zimina T.* Hybrid Impedimetric Biosensors for Express Protein Markers Detection // Micromachines. 2024. Vol. 15, no. 2. Art. 181. DOI: 10.3390/mi15020181
20. *Shoute L.C.T., Abdelrasoul G.N., Ma Y., Duarte P.A., Edwards C.T., Zhuo R., Zeng J., Feng Y., Charlton C., Kanji J.N., Babiuk S., Chen J.* Label-Free Impedimetric Immunosensor for Point-of-Care Detection of COVID-19 Antibodies // Microsystems & Nanoengineering. 2023. Vol. 9. Art. 3. DOI: 10.1038/s41378-022-00460-5
21. *Alrebaish A.S., Alnami L.O., Alshraim J.M., Alnghemshi R.A., Aljammaz A.A., Altinawi A., Alhuthali K.K., Alfadul H., Assaifan A.K.* Evaluation of Non-Faradaic Impedimetric Parameters for IL-8 Detection Using Gold Interdigitated Electrode-Based Biosensors: Towards Early Detection of Newborn Disability // Micromachines. 2025. Vol. 16, no. 4. Art. 395. DOI: 10.3390/mi16040395
22. *Parrilla M., Ortiz-Gómez I., Cánovas R., Salinas-Castillo A., Cuartero M., Crespo G.A.* Wearable Potentiometric Ion Patch for On-Body Electrolyte Monitoring in Sweat: Toward a Validation Strategy to Ensure Physiological Relevance // Analytical Chemistry. 2019. Vol. 91, no. 13. P. 8644–8651. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b02126
23. *Parrilla M., Cuartero M., Crespo G.A.* Wearable Potentiometric Ion Sensors // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2019. Vol. 110. P. 303–320. DOI: 10.1016/j.trac.2018.11.024
24. *Karimi-Maleh H., Orooji Y., Karimi F., Alizadeh M., Baghayeri M., Rouhi J., Tajik S., Beitollahi H., Agarwal S., Gupta V.K., Sanati A.L., Asrami P.N.* A Critical Review on the Use of Potentiometric Based Biosensors for Biomarkers Detection // Biosensors and Bioelectronics. 2021. Vol. 184. Art. 113252. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113252
25. *Sakata T.* Signal Transduction Interfaces for Field-Effect Transistor-Based Biosensors // Communications Chemistry. 2024. Vol. 7. Art. 35. DOI: 10.1038/s42004-024-01121-6
26. *Cao S., Sun P., Xiao G., Tang Q., Sun X., Zhao H., Zhao S., Lu H., Zhao Y.* ISFET-Based Sensors for (Bio)chemical Applications: A Review // Electrochemical Science Advances. 2023. Vol. 3, no. 4. Art. e2100207. DOI: 10.1002/elsa.202100207
27. *Ko A., Liao C.* Paper-Based Colorimetric Sensors for Point-of-Care Testing // Analytical Methods. 2023. Vol. 15, no. 35. P. 4377–4404. DOI: 10.1039/d3ay00943b
28. *Wang P., Yu G., Wei J., Liao X., Zhang Y., Ren Y., Zhang C., Wang Y., Zhang D., Wang J., Wang Y.* A Single Thiolated-Phage Displayed Nanobody-Based Biosensor for Label-Free Detection of Foodborne Pathogen // Journal of Hazardous Materials. 2022. Vol. 443. Art. 130157. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130157
29. *Lee Y., Haizan I., Sim S.B., Choi J.-H.* Colorimetric Biosensors: Advancements in Nanomaterials and Cutting-Edge Detection Strategies // Biosensors. 2025. Vol. 15, no. 6. Art. 362. DOI: 10.3390/bios15060362
30. *Liu J., Xu J., Rao Z., Zhang W.* An Enzymatic Colorimetric Whole-Cell Biosensor for High-Throughput Identification of Lysine Overproducers // Biosensors and Bioelectronics. 2022. Vol. 216. Art. 114681. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114681
31. *Pan Y., Li X., Yang G., Fan J., Tang Y., Zhao J., Long X., Guo S., Zhao Z., Liu Y., Han X., Li Y.* Serological Immunochromatographic Approach in Diagnosis with SARS-CoV-2 Infected COVID-19 Patients // Journal of Infection. 2020. Vol. 81, no. 1. P. e28–e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051
32. *Liu J., Yan W., Liu Z., Han Y., Xia Y., Yu J.* A Colloidal Gold-Based Immunochromatographic Strip for Rapid Detection of SARS-CoV-2 Antibodies after Vaccination // Medicine in Novel Technology and Devices. 2021. Vol. 11. Art. 100084. DOI: 10.1016/j.medntd.2021.100084
33. *Liu Z., Yang Y., Qi R., Gu H., Chen M., Feng K., Jiang Q., Jia H., Kang H., Liu J.* A Colloidal Gold Immunochromatographic Test Strip Based on mAbs Anti-N Protein to Detect Feline Coronavirus // Microbiology Spectrum. 2025. Vol. 13, no. 7. Art. e01830-24. DOI: 10.1128/spectrum.01830-24

34. *Munyayi T.A., Crous A.* Colorimetric Biosensor for Early Detection of MUC1-Positive Cells Using Aptamer-Conjugated Plasmonic Gold Nanostars // ACS Applied Nano Materials. 2024. Vol. 7, no. 21. P. 24886–24896. DOI: 10.1021/acsanm.4c04793
35. *Yang H., Xiao M., Lai W., Wan Y., Li L., Pei H.* Stochastic DNA Dual-Walkers for Ultrafast Colorimetric Bacteria Detection // Analytical Chemistry. 2020. Vol. 92, no. 7. P. 4990–4995. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b05149
36. *Tamura T., Hamachi I.* Recent Progress in Design of Protein-Based Fluorescent Biosensors and Their Cellular Applications // ACS Chemical Biology. 2014. Vol. 9, no. 12. P. 2708–2717. DOI: 10.1021/cb500661v
37. *Reja S.I., Minoshima M., Hori Y., Kikuchi K.* Recent Advancements of Fluorescent Biosensors Using Semisynthetic Probes // Biosensors and Bioelectronics. 2023. Vol. 247. Art. 115862. DOI: 10.1016/j.bios.2023.115862
38. *Hellweg L., Edenhofer A., Barck L., Huppertz M.-C., Frei M.S., Tarnawski M., Bergner A., Koch B., Johnsson K., Hiblot J.A.* General Method for the Development of Multicolor Biosensors with Large Dynamic Ranges // Nature Chemical Biology. 2023. Vol. 19, no. 9. P. 1147–1157. DOI: 10.1038/s41589-023-01350-1
39. *Sitkov N., Zimina T., Kolobov A., Karasev V., Romanov A., Luchinin V., Kaplun D.* Toward Development of a Label-Free Detection Technique for Microfluidic Fluorometric Peptide-Based Biosensor Systems // Micromachines. 2021. Vol. 12, no. 6. Art. 691. DOI: 10.3390/mi12060691
40. *Quesada-González D., Merkoçi A.* Quantum Dots for Biosensing: Classification and Applications // Biosensors and Bioelectronics. 2025. Vol. 273. Art. 117180. DOI: 10.1016/j.bios.2025.117180
41. *Liu M., Sun Z., Guo R.* Selective and Sensitive Detection of Pseudomonas Aeruginosa Based on Aminoguanidine-Functionalized Carbon Dots Synthesized by One-Step Hydrothermal Method // Food Analytical Methods. 2022. Vol. 16, no. 2. P. 377–385. DOI: 10.1007/s12161-022-02424-x
42. *Gu Z., Fu A., Ye L., Kuerban K., Wang Y., Cao Z.* Ultrasensitive Chemiluminescence Biosensor for Nuclease and Bacterial Determination Based on Hemin-Encapsulated Mesoporous Silica Nanoparticles // ACS Sensors. 2019. Vol. 4, no. 11. P. 2922–2929. DOI: 10.1021/acssensors.9b01303
43. *Zhang Y., Liao X., Yu G., Wei J., Wang P., Wang Y., Jing Y., Wang J., Chen P., Wang J., Wang H., Wang Y.* Phage-Displayed Nanobody as a Sensitive Nanoprobe to Enhance Chemiluminescent Immunoassay for CronobacterSakazakii Detection in Dairy Products // Analytical Chemistry. 2023. Vol. 95, no. 36. P. 13698–13707. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c02990
44. *Qi H., Zhang C.* Electrogenerated Chemiluminescence Biosensing // Analytical Chemistry. 2019. Vol. 92, no. 1. P. 524–534. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b03425
45. *Shen J., Zhou T., Huang R.* Recent Advances in Electrochemiluminescence Sensors for Pathogenic Bacteria Detection // Micromachines. 2019. Vol. 10. Art. 532. DOI: 10.3390/mi10080532
46. *Liu C., Hu F., Yang W., Xu J., Chen Y.* A Critical Review of Advances in Surface Plasmon Resonance Imaging Sensitivity // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2017. Vol. 97. P. 354–362. DOI: 10.1016/j.trac.2017.10.001
47. *Wong C.L., Olivo M.* Surface Plasmon Resonance Imaging Sensors: A Review // Plasmonics. 2014. Vol. 9, no. 4. P. 809–824. DOI: 10.1007/s11468-013-9662-3
48. *Liu Y., Zhang X.* Microfluidics-Based Plasmonic Biosensing System Based on Patterned Plasmonic Nanostructure Arrays // Micromachines. 2021. Vol. 12. Art. 826. DOI: 10.3390/mi12070826
49. *Butt M.A.* Surface Plasmon Resonance-Based Biodetection Systems: Principles, Progress and Applications — A Comprehensive Review // Biosensors. 2025. Vol. 15, no. 1. Art. 35. DOI: 10.3390/bios15010035
50. *Islam M.R., Jamil Md.A., Zaman Md.S.-U., Ahsan S.A.H., Pulak M.K., Mehjabin F., Khan M.M.I., Chowdhury J.A., Islam M.* Design and Analysis of Birefringent SPR Based PCF Biosensor with Ultra-High Sensitivity and Low Loss // Optik. 2020. Vol. 221. Art. 165311. DOI: 10.1016/j.ijleo.2020.165311
51. *Lv J., Wang J., Yang L., Liu W., Fu H., Chu P.K., Liu C.* Recent Advances of Optical Fiber Biosensors Based on Surface Plasmon Resonance: Sensing Principles, Structures, and Prospects // Sensors & Diagnostics. 2024. Vol. 3, no. 9. P. 1369–1391. DOI: 10.1039/d4sd00045e
52. *Li K., Zhou W., Zeng S.* Optical Micro/Nanofiber-Based Localized Surface Plasmon Resonance Biosensors: Fiber Diameter Dependence // Sensors. 2018. Vol. 18. Art. 3295. DOI: 10.3390/s18103295
53. *Ricciardi A., Crescitelli A., Vaiano P., Quero G., Consales M., Pisco M., Esposito E., Cusano A.* Lab-on-Fiber Technology: A New Vision for Chemical and Biological Sensing // The Analyst. 2015. Vol. 140, no. 24. P. 8068–8079. DOI: 10.1039/c5an01241d
54. *Lei H., Zhu S., Liu C., Zhang W., Chen C., Yan H.* Constructing the Au Nanoparticle Multimer on Optical Fiber End Face to Enhance the Signal of Localized Surface Plasmon Resonance Biosensors: A Case Study for Deoxynivalenol Detection // Sensors and Actuators B Chemical. 2023. Vol. 380. Art. 133380. DOI: 10.1016/j.snb.2023.133380
55. *Jiao L., Zhong N., Zhao X., Ma S., Fu X., Dong D.* Recent Advances in Fiber-Optic Evanescent Wave Sensors for Monitoring Organic and Inorganic Pollutants in Water // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2020. Vol. 127. Art. 115892. DOI: 10.1016/j.trac.2020.115892
56. *Li X., Chen N., Zhou X., Gong P., Wang S., Zhang Y., Zhao Y.* A Review of Specialty Fiber Biosensors Based on Interferometer Configuration // Journal of Biophotonics. 2021. Vol. 14, no. 6. Art. e202100068. DOI: 10.1002/jbio.202100068
57. *Sim S.B., Haizan I., Choi M.Y., Lee Y., Choi J.-H.* Recent Strategies for MicroRNA Detection: A Comprehensive Review of SERS-Based Nanobiosensors // Chemosensors. 2024. Vol. 12. Art. 154. DOI: 10.3390/chemosensors12080154
58. *Song C., Yang Y., Yang B., Sun Y., Zhao Y., Wang L.H.* An Ultrasensitive SERS Sensor for Simultaneous Detection of Multiple Cancer-Related miRNAs // Nanoscale. 2016.

Vol. 8, no. 39. P. 17365–17373. DOI: 10.1039/c6nr05504d

59. *Li P., Long F., Chen W., Chen J., Chu P.K., Wang H.* Fundamentals and Applications of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy-Based Biosensors // Current Opinion in Biomedical Engineering. 2019. Vol. 13. P. 51–59. DOI: 10.1016/j.cobme.2019.08.008
60. *Das S., Saxena K., Tinguely J.-C., Pal A., Wickramasinghe N.L., Khezri A., Dubey V., Ahmad A., Vivekanandan P., Ahmad R., Ahluwalia B.S., Mehta D.S.* SERS Nanowire Chip and Machine Learning-Enabled Classification of Wild-Type and Antibiotic-Resistant Bacteria at Species and Strain Levels // ACS Applied Materials & Interfaces. 2023. Vol. 15, no. 20. P. 24047–24058. DOI: 10.1021/acsami.3c00612
61. *Peng L., Zhou J., Liang Z., Zhang Y., Petti L., Jiang T., Gu C., Yang D., Mormile P.* SERS-Based Sandwich Bioassay Protocol of miRNA-21 Using Au@Ag Core-Shell Nanoparticles and a Ag/TiO_2 Nanowires Substrate // Analytical Methods. 2019. Vol. 11, no. 23. P. 2960–2968. DOI: 10.1039/c9ay00573k
62. *Lee S., Dang H., Moon J.-I., Kim K., Joung Y., Park S., Yu Q., Chen J., Lu M., Chen L., Joo S.-W., Choo J.* SERS-Based Microdevices for Use as in Vitro Diagnostic Biosensors // Chemical Society Reviews. 2024. Vol. 53, no. 11. P. 5394–5427. DOI: 10.1039/d3cs01055d
63. *Zhang D., Huang L., Liu B., Ni H., Sun L., Su E., Chen H.-Y., Gu Z., Zhao X.* Quantitative and Ultrasensitive Detection of Multiplex Cardiac Biomarkers in Lateral Flow Assay with Core-Shell SERS Nanotags // Biosensors and Bioelectronics. 2018. Vol. 106. P. 204–211. DOI: 10.1016/j.bios.2018.01.062
64. *Pohanka M.* Quartz Crystal Microbalance (QCM) Sensing Materials in Biosensors Development // International Journal of Electrochemical Science. 2021. Vol. 16, no. 12. Art. 211220. DOI: 10.20964/2021.12.15
65. *Zhang J., Zhang X., Wei X., Xue Y., Wan H., Wang P.* Recent Advances in Acoustic Wave Biosensors for the Detection of Disease-Related Biomarkers: A Review // Analytica Chimica Acta. 2021. Vol. 1164. Art. 338321. DOI: 10.1016/j.aca.2021.338321
66. *Ferreira G.N.M., da-Silva A.-C., Tomé B.* Acoustic Wave Biosensors: Physical Models and Biological Applications of Quartz Crystal Microbalance // Trends in Biotechnology. 2009. Vol. 27, no. 12. P. 689–697. DOI: 10.1016/j.tibtech.2009.09.003
67. *Sobiepanek A., Milner-Krawczyk M., Lekka M., Kobiela T.* AFM and QCM-D as Tools for the Distinction of Melanoma Cells with a Different Metastatic Potential // Biosensors and Bioelectronics. 2016. Vol. 93. P. 274–281. DOI: 10.1016/j.bios.2016.08.088
68. *Chunta S., Suedee R., Boonsriwong W., Lieberzeit P.A.* Biomimetic Sensors Targeting Oxidized-Low-Density Lipoprotein with Molecularly Imprinted Polymers // Analytica Chimica Acta. 2020. Vol. 1116. P. 27–35. DOI: 10.1016/j.aca.2020.04.017
69. *Atay S., Pişkin A.K., Yılmaz F., Çakır C., Yavuz H., Denizli A.* Quartz Crystal Microbalance Based Biosensors for Detecting Highly Metastatic Breast Cancer Cells via Their Transferrin Receptors // Analytical Methods. 2015. Vol. 8, no. 1. P. 153–161. DOI: 10.1039/c5ay02898a
70. *Shen Z., Huang M., Xiao C., Zhang Y., Zeng X., Wang P.G.* Nonlabeled Quartz Crystal Microbalance Biosensor for Bacterial Detection Using Carbohydrate and Lectin Recognitions // Analytical Chemistry. 2007. Vol. 79, no. 6. P. 2312–2319. DOI: 10.1021/ac061986j
71. *Pirich C.L., de Freitas R.A., Torresi R.M., Picheth G.F., Sierakowski M.R.* Piezoelectric Immunochip Coated with Thin Films of Bacterial Cellulose Nanocrystals for Dengue Detection // Biosensors and Bioelectronics. 2017. Vol. 92. P. 47–53. DOI: 10.1016/j.bios.2017.01.068
72. *Shan W., Pan Y., Fang H., Guo M., Nie Z., Huang Y., Yao S.* An Aptamer-Based Quartz Crystal Microbalance Biosensor for Sensitive and Selective Detection of Leukemia Cells Using Silver-Enhanced Gold Nanoparticle Label // Talanta. 2014. Vol. 126. P. 130–135. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.03.056
73. *Behan J.A., Xie Z., Wang Y., Yang X., Aastrup T., Yan Y., Adumeau L., Dawson K.A.* Quartz Crystal Microbalance Method to Measure Nanoparticle-Receptor Interactions and Evaluate Nanoparticle Design Efficiency // JACS Au. 2023. Vol. 3, no. 6. P. 1623–1633. DOI: 10.1021/jacsau.3c00084
74. *Gabl R., Green E., Schreiter M., Feucht H.-D., Zeininger H., Primig R., Pitzer D., Eckstein G., Wersing W.* Novel Integrated FBAR Sensors: A Universal Technology Platform for Bio- and Gas-Detection // Proceedings of IEEE Sensors 2003. 2003. Vol. 2. P. 1184–1188. DOI: 10.1109/ICSENS.2003.1279132
75. *Kim E.-K., Choi Y.-K., Song J.-T., Lee J.* Detection of Various Self-Assembled Monolayers by AlN-Based Film Bulk Acoustic Resonator // Materials Research Bulletin. 2013. Vol. 48, no. 12. P. 5076–5079. DOI: 10.1016/j.materresbull.2013.05.096
76. *Flewitt A.J., Luo J., Fu Y., Garcia-Gancedo L., Du X., Lu J.R., Zhao X., Iborra E., Ramos M., Milne W.I.* ZnO Based SAW and FBAR Devices for Bio-Sensing Applications // Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics. 2014. Vol. 222. P. 209–216. DOI: 10.1016/j.jnnfm.2014.12.002
77. *Zhang Y., Luo J., Flewitt A.J., Cai Z., Zhao X.* Film Bulk Acoustic Resonators (FBARs) as Biosensors: A Review // Biosensors and Bioelectronics. 2018. Vol. 116. P. 1–15. DOI: 10.1016/j.bios.2018.05.028
78. *Zhao X., Pan F., Ashley G.M., Garcia-Gancedo L., Luo J., Flewitt A.J., Milne W.I., Lu J.R.* Label-Free Detection of Human Prostate-Specific Antigen (hPSA) Using Film Bulk Acoustic Resonators (FBARs) // Sensors and Actuators B Chemical. 2013. Vol. 190. P. 946–953. DOI: 10.1016/j.snb.2013.09.064
79. *Peng J., Song G., Niu H., Wang P., Zhang X., Zhang S., Chen D.* Detection of Cardiac Biomarkers in Serum Using a Micro-Electromechanical Film Electroacoustic Resonator // Journal of Micromechanics and Microengineering. 2020. Vol. 30, no. 7. Art. 075011. DOI: 10.1088/1361-6439/ab8dd3
80. *Chen Y.-C., Shih W.-C., Chang W.-T., Yang C.-H., Kao K.-S., Cheng C.-C.* Biosensor for Human IgE Detection Using Shear-Mode FBAR Devices // Nanoscale

Research Letters. 2015. Vol. 10. Art. 69. DOI: 10.1186/s11671-015-0736-3
81. *HuergaRepresa M., Rodríguez Alhambra A., del Barrio M., Benito-Peña E., Mirea T., Angulo Barrios C.* Micrometer-Sized Integrated Plasmonic–Electroacoustic Hybrid Transducer for Biosensing Applications // Journal of Applied Physics. 2025. Vol. 137, no. 21. Art. 214505. DOI: 10.1063/5.0268859
82. *Zeng Y.-J., Yuan R., Fu H., Xu Z., Song W.* Foodborne Pathogen Detection Using Surface Acoustic Wave Biosensors: A Review // RSC Advances. 2024. Vol. 14, no. 50. P. 37087–37103. DOI: 10.1039/d4ra06697a
83. *Rocha-Gaso M.I., March-Iborra C., Montoya-Baides Á., Arnau A.* Surface Generated Acoustic Wave Biosensors for the Detection of Pathogens: A Review // Sensors. 2009. Vol. 9, no. 7. P. 5740–5769. DOI: 10.3390/s90705740
84. *Flory C.A., Baer R.L.* Surface Transverse Wave Mode Analysis and Coupling to Interdigital Transducers // Proceedings of the IEEE 1987 Ultrasonics Symposium. 1987. P. 313–318. DOI: 10.1109/ULTSYM.1987.198975
85. *Moriizumi T., Unno Y., Shiokawa S.* New Sensor in Liquid Using Leaky SAW // Proceedings of the IEEE 1987 Ultrasonics Symposium. 1987. P. 579–582. DOI: 10.1109/ULTSYM.1987.199023
86. *Ji J., Cheng Y., Zhang F., Shang Z., Xu Y., Chen Y., Chen M., Mu X.* A High Sensitive SH-SAW Biosensor Based 36° Y-X Black $LiTaO_3$ for Label-Free Detection of Pseudomonas Aeruginosa // Sensors and Actuators B Chemical. 2018. Vol. 281. P. 757–764. DOI: 10.1016/j.snb.2018.10.128
87. *Cheng C.-H., Yatsuda H., Goto M., Kondoh J., Liu S.-H., Wang R.Y.L.* Application of Shear Horizontal Surface Acoustic Wave (SH-SAW) Immunosensor in Point-of-Care Diagnosis // Biosensors. 2023. Vol. 13. Art. 605. DOI: 10.3390/bios13060605
88. *Cheng C.-H., Yatsuda H., Kondoh J.* Utilizing Layer-Parameter of Shear Horizontal Surface Acoustic Wave Biosensor for Lipoprotein Particle Sizing // Lab on a Chip. 2025. Vol. 25, no. 24. P. 6606–6617. DOI: 10.1039/D5LC00444F
89. *Peng Y.-C., Cheng C.-H., Yatsuda H., Liu S.-H., Liu S.-J., Kogai T., Kuo C.-Y., Wang R.* A Novel Rapid Test to Detect Anti-SARS-CoV-2 N Protein IgG Based on Shear Horizontal Surface Acoustic Wave (SH-SAW) // Diagnostics. 2021. Vol. 11, no. 10. Art. 1838. DOI: 10.3390/diagnostics11101838
90. *Du J., Harding G.L., Ogilvy J.A., Dencher P.R., Lake M.* A Study of Love-Wave Acoustic Sensors // Sensors and Actuators A: Physical. 1996. Vol. 56, no. 3. P. 211–219. DOI: 10.1016/S0924-4247(96)01311-8
91. *Liu X., Chen X., Yang Z., He X., Zhang C., Wei X.* Surface Acoustic Wave Based Microfluidic Devices for Biological Applications // Sensors & Diagnostics. 2023. Vol. 2, no. 3. P. 507–528. DOI: 10.1039/d2sd00203e
92. *Zou Y., Zhang X., An C., Ran C., Ying K., Wang P.* A Point-of-Care Testing System with Love-Wave Sensor and Immunogold Staining Enhancement for Early Detection of Lung Cancer // Biomedical Microdevices. 2014. Vol. 16, no. 6. P. 927–935. DOI: 10.1007/s10544-014-9897-6.
93. *Ji J., Pang Y., Li D., Wang X., Xu Y., Mu X.* Single-Layered Graphene/Au-Nanoparticles-Based Love Wave Biosensor for Highly Sensitive and Specific Detection of Staphylococcus Aureus Gene Sequences // ACS Applied Materials & Interfaces. 2020. Vol. 12, no. 11. P. 12417–12425. DOI: 10.1021/acsami.9b20639
94. *Xu Z., Yuan Y.J.* Quantification of Staphylococcus Aureus Using Surface Acoustic Wave Sensors // RSC Advances. 2019. Vol. 9, no. 15. P. 8411–8414. DOI: 10.1039/c8ra09790a
95. *Fu Y., Luo J., Nguyen N.-T., Walton A.J., Flewitt A.J., Zu X.T., Li Y., McHale G., Matthews A., Iborra E.* Advances in Piezoelectric Thin Films for Acoustic Biosensors, Acoustofluidics and Lab-on-Chip Applications // Progress in Materials Science. 2017. Vol. 89. P. 31–91. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2017.04.006
96. *Baer R.L., Flory C.A., Tom-Moy M., Solomon D.* STW Chemical Sensors // Proceedings of the IEEE 1992 Ultrasonics Symposium. 1992. Vol. 1. P. 293–298. DOI: 10.1109/ULTSYM.1992.275993
97. *Avramov I., Alexieva G., Evans S.D., Velichkov V.N., Strashilov V.L.* STW Resonator with Organo-Functionalized Metallic Nanoparticle Film for Vapor Sensing // IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control. 2009. Vol. 56, no. 5. P. 1018–1023. DOI: 10.1109/tuffc.2009.1133
98. *Blondeau-Patissier V., Lengaigne G., Daniau W., Martin G., Blind P., Hauden D., Nadal M.-H., Ballandras S.* Accurate Measurement of Anhydride Fluorhydric Acid Concentration in Controlled Gaseous Flow with STW Sensors // IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control. 2007. Vol. 54, no. 8. P. 1687–1691. DOI: 10.1109/tuffc.2007.440
99. *Stanley S., Dodi I.A., Evans C.R., Paston S., Rees R.C., Percival C.J., McHale G., Newton M.I.* Layer Guided-Acoustic Plate Mode Biosensors for Monitoring MHC-Peptide Interactions // The Analyst. 2006. Vol. 131, no. 8. P. 892–894. DOI: 10.1039/b604812a
100. *Andle J.C., Vetelino J.F., Lade M.W., McAllister D.J.* An Acoustic Plate Mode Device for Biosensor Applications // Proceedings of the Solid-State Sensor and Actuator Workshop. 1990. P. 483–485. DOI: 10.1109/SOLSEN.1990.109826
101. *Wang L., Wu X., Wang S.-X., Ye X., Chen Y.* A Two-Acoustic-Waveguide-Channel SH-APM Urease Biosensor // Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 1996. Vol. 1. P. 85–86. DOI: 10.1109/IEMBS.1996.656858
102. *Huang I.-Y., Lee M.-C., Hsu C.-H., Wang C.-C.* Development of a Flexural Plate-Wave (FPW) Immunoglobulin-E (IgE) Allergy Bio-Sensing Microsystem // Sensors and Actuators B Chemical. 2012. Vol. 162, no. 1. P. 184–193. DOI: 10.1016/j.snb.2011.12.065
103. *Pyun J.-C., Beutel H., Meyer J.-U., Ruf H.H.* Development of a Biosensor for E. Coli Based on a Flexural Plate Wave (FPW) Transducer // Biosensors and Bioelectronics.

1998. Vol. 13, no. 7-8. P. 839–845. DOI: 10.1016/s0956-5663(98)00050-5

104. *Huang I.-Y., Lee M.-C.* Development of a FPW Allergy Biosensor for Human IgE Detection by MEMS and Cystamine-Based SAM Technologies // Sensors and Actuators B Chemical. 2008. Vol. 132, no. 1. P. 340–348. DOI: 10.1016/j.snb.2008.01.048
105. *Huang I.-Y., Lee M.-C., Chang Y.-W., Huang R.-S.* Development and Characterization of FPW Based Allergy Biosensor // Proceedings of the IEEE International Symposium on Industrial Electronics. 2007. P. 2736–2740. DOI: 10.1109/ISIE.2007.4375041
106. *Lan J.-W., Huang I.-Y., Lin Y.-C., Lin C.-Y., Chen J., Hsieh C.-H.* Development of an FPW Biosensor with Low Insertion Loss and High Fabrication Yield for Detection of Carcinoembryonic Antigen // Sensors. 2016. Vol. 16, no. 11. Art. 1729. DOI: 10.3390/s16111729
107. *Lan J.-W., Huang I.-Y., Lin Y.-C., Huang W.H., Yeh C.H., Hsieh C.-H.* FPW Biosensor with Low Insertion Loss for Detection of Tetrahydrocannabinol Antigen // Proceedings of the 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS). 2017. P. 1600–1603. DOI: 10.1109/TRANSDUCERS.2017.7994368
108. *Wu J., Zhu Z.* Sensitivity of Lamb Wave Sensors in Liquid Sensing // IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control. 1996. Vol. 43, no. 1. P. 71–72. DOI: 10.1109/58.484465
109. *Bharati M., Rana L., Gupta R., Sharma A., Jha P.K., Tomar M.* Realization of a DNA Biosensor Using Inverted Lamb Wave MEMS Resonator Based on $ZnO/SiO_2/Si/ZnO$ Membrane // Analytica Chimica Acta. 2023. Vol. 1249. Art. 340929. DOI: 10.1016/j.aca.2023.340929
110. *Manikandan R., Jang H.-G., Kim C.-S., Yoon J.-H., Lee J., Paik H.-J., Chang S.-C.* Nano-Engineered Paper-Based Electrochemical Biosensors: Versatile Diagnostic Tools for Biomarker Detection // Coordination Chemistry Reviews. 2024. Vol. 523. Art. 216261. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.216261
111. *Taha B.A., Kadhim A.C., Addie A.J., Haider A.J., Azzahrani A.S., Raizada P., Rustagi S., Chaudhary V., Arsad N.* Advancing Cancer Diagnostics through Multifaceted Optical Biosensors Supported by Nanomaterials and Artificial Intelligence: A Panoramic Outlook // Microchemical Journal. 2024. Vol. 205. Art. 111307. DOI: 10.1016/j.microc.2024.111307
112. *Feng L., Zhang M., Fan Z.* Current Trends in Colorimetric Biosensors Using Nanozymes for Detecting Biotoxins (Bacterial Food Toxins, Mycotoxins, and Marine Toxins) // Analytical Methods. 2024. Vol. 16, no. 40. P. 6771–6792. DOI: 10.1039/D4AY01184H
113. *Qin J., Guo N., Yang J., Wei J.* Recent Advances in Metal Oxide Nanozyme-Based Optical Biosensors for Food Safety Assays // Food Chemistry. 2024. Vol. 447. Art. 139019. DOI: 10.1016/j.foodchem.2024.139019
114. *Wang M., Jin L., Leung P.H.M., Chow F.W.-N., Zhao X., Chen H., Pan W., Liu H., Li S.* Advancements in Magnetic Nanoparticle-Based Biosensors for Point-of-Care Testing // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2024. Vol. 12. Art. 1393789. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1393789
115. *Verma A., Yadav B.C.* Comprehensive Review on Two Dimensional Nanomaterials for Optical Biosensors: Present Progress and Outlook // Sustainable Materials and Technologies. 2024. Vol. 40. Art. e00900. DOI: 10.1016/j.susmat.2024.e00900
116. *Yaraki M.T., Tukova A., Wang Y.* Emerging SERS Biosensors for the Analysis of Cells and Extracellular Vesicles // Nanoscale. 2022. Vol. 14, no. 41. P. 15242–15268. DOI: 10.1039/d2nr03005e
117. *Tseng M.L., Jahani Y., Leitis A., Altug H.* Dielectric Metasurfaces Enabling Advanced Optical Biosensors // ACS Photonics. 2020. Vol. 8, no. 1. P. 47–60. DOI: 10.1021/acsphotonics.0c01030
118. *Qin J., Jiang S., Wang Z., Cheng X., Li B., Shi Y., Tsai D.P., Liu A.Q., Huang W., Zhu W.* Metasurface Micro/Nano-Optical Sensors: Principles and Applications // ACS Nano. 2022. Vol. 16, no. 8. P. 11598–11618. DOI: 10.1021/acsnano.2c03310
119. *Chugh V., Basu A., Kaushik A., Basu A.K.* Progression in Quantum Sensing/Bio-Sensing Technologies for Healthcare // ECS Sensors Plus. 2023. Vol. 2, no. 1. Art. 015001. DOI: 10.1149/2754-2726/acc190
120. *Gao M., Yan B., Zhang N., Zhang C., Cao Y., Wang X., Wang Y., Wu Q.* Construction of a Photoelectrochemical Biosensor Based on Ti_3C_2/Cu_2O Nanocomposite Photocathode and Ti_3C_2/Bi_2S_3 Nanocomposite Photoanode // ACS Applied Nano Materials. 2025. Vol. 8, no. 16. P. 7989–7997. DOI: 10.1021/acsanm.5c00277
121. *Li Y., Zeng R., Wang W., Xu J., Gong H., Li L., Li M.-J., Tang D.* Size-Controlled Engineering Photoelectrochemical Biosensor for Human Papillomavirus-16 Based on CRISPR-Cas12a-Induced Disassembly of Z-Scheme Heterojunctions // ACS Sensors. 2022. Vol. 7, no. 5. P. 1593–1601. DOI: 10.1021/acssensors.2c00691
122. *Ge L., Liu Q., Hao N., Wang K.* Recent Developments of Photoelectrochemical Biosensors for Food Analysis // Journal of Materials Chemistry B. 2019. Vol. 7, no. 46. P. 7283–7300. DOI: 10.1039/c9tb01644a
123. *Zhang Y., Miao P., Wang J., Sun Y., Zhang J., Wang B., Yan M.* A Photoelectrochemical Biosensor Mediated by CRISPR/Cas13a for Direct and Specific Detection of MiRNA-21 // Sensors. 2024. Vol. 24, no. 18. Art. 6138. DOI: 10.3390/s24186138
124. *Barhoum A., Altıntaş Z., Devi K.S.S., Forster R.J.* Electrochemiluminescence Biosensors for Detection of Cancer Biomarkers in Biofluids: Principles, Opportunities, and Challenges // Nano Today. 2023. Vol. 50. Art. 101874. DOI: 10.1016/j.nantod.2023.101874
125. *Martínez-Periñán E., Gutiérrez-Sánchez C., García-Mendiola T., Lorenzo E.* Electrochemiluminescence Biosensors Using Screen-Printed Electrodes // Biosensors. 2020. Vol. 10, no. 9. Art. 118. DOI: 10.3390/bios10090118

126. *Chen X., Li Y., Chen L., Tu J., Pan J., Zeng X., Fu Y., Sun D.* Label-Free Electrochemiluminescence Aptasensor for Rapid and Accurate Detection of Cardiac Troponin I // Talanta. 2025. Vol. 294. Art. 128160. DOI: 10.1016/j.talanta.2025.128160
127. *Li X., Peng L., Wu B., Wang Y., Wang H., Du B., Pang X., Wei Q.* Electrochemiluminescence Quenching of Luminol by CuS in Situ Grown on Reduced Graphene Oxide for Detection of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide // Biosensors and Bioelectronics. 2018. Vol. 112. P. 40–47. DOI: 10.1016/j.bios.2018.04.030

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург (*Рябко А.А., Гареев К.Г., Хасанова Д.И., Корляков А.В., Ситков Н.О.*)

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург (*Рябко А.А., Гареев К.Г.*)

Контакты: *Ситков Никита Олегович*, sitkov93@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 27.08.2026

BIOSENSOR SYSTEMS FOR PERSONALIZED MEDICINE: PRINCIPLES OF TRANSDUCTION AND INSTRUMENTATION (REVIEW)

A. A. Ryabko[1, 2], K. G. Gareev[1, 2], D. I. Khasanova[1], A. V. Korlyakov[1], N. O. Sitkov[1]

[1]*Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia*
[2]*Ioffe Physical Technical Institute of the RAS, Saint Petersburg, Russia*

This article examines electrochemical, optical, and acoustic biosensors as three basic classes of measuring platforms for rapid analysis and personalized medicine. Unlike the traditional listing of individual sensor designs, the information is considered in terms of the end-to-end transformation chain: biorecognition, physical signal generation, its recording, processing, and interpretation. For electrochemical systems, amperometric, voltammetric, impedimetric, and potentiometric approaches are analyzed; for optical systems — colorimetric, fluorescent, plasmonic, and SERS platforms; for acoustic systems — quartz microbalances, film volumetric acoustic resonators, and devices using surface and plate acoustic waves. The need for specialized labels, the complexity of configuring the measuring path, sensitivity to the properties of the biological matrix, the possibilities of miniaturization, multiplication, and integration with microfluidics are compared. The functional advantages of the considered classes of measuring platforms are demonstrated: electrochemical systems are most convenient for creating low-power portable devices, optical systems provide high information density and multiplication, and acoustic systems enable label-free mass-sensitive analysis and interfacial layer properties. Criteria for platform selection for applications in personalized medicine and directions for the development of hybrid intelligent biosensor devices are formulated.

Keywords: biosensor, electrochemical transducer, optical biosensor, piezoelectric sensor, acoustic waves, point-of-care, microfluidics, nanomaterials

REFERENCES

1. Liu J., Xu Y., Liu S., Yu S., Yu Z., Low S.S. Application and Progress of Chemometrics in Voltammetric Biosensing. *Biosensors*, 2022, vol. 12, no. 7, art. 494. DOI: 10.3390/bios12070494
2. Ye J.-J., Lin C., Huang X.-J. Analyzing the Anodic Stripping Square Wave Voltammetry of Heavy Metal Ions via Machine Learning: Information beyond a Single Voltammetric Peak. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2020, vol. 872, art. 113934. DOI: 10.1016/j.jelechem.2020.113934
3. Harun-Ur-Rashid M., Imran A.B., Foyez T. Voltammetric Sensors Modified with Nanomaterials: Applications in Rapid Detection of Bioactive Compounds for Health and

Safety Monitoring. *Discover Electrochemistry*, 2025, vol. 2, no. 1, art. 14. DOI: 10.1007/s44373-025-00027-9
4. Labib M., Sargent E.H., Kelley S.O. Electrochemical Methods for the Analysis of Clinically Relevant Biomolecules. *Chemical Reviews*, 2016, vol. 116, no. 16, pp. 9001–9090. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00220
5. Wang L., Zhang X., You Z., Yang Z., Guo M., Guo J., Liu H., Zhang X., Wang Z., Wang A., Lv Y., Yu X., Liu J., Chen C. A Molybdenum Disulfide Nanozyme with Charge-Enhanced Activity for Ultrasound-Mediated Cascade-Catalytic Tumor Ferroptosis. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, vol. 62, no. 11, art. e202217448. DOI: 10.1002/anie.202217448
6. Yang Z., Guo J., Wang L., Zhang J., Ding L., Liu H., Yu X. Nanozyme-Enhanced Electrochemical Biosensors: Mechanisms and Applications. *Small*, 2024, vol. 20, no. 14, art. 2307815. DOI: 10.1002/smll.202307815
7. Gao N., Xu J., Li X., Ling G., Zhang P. Colorimetric Sensing of Biomarkers Based on the Enzyme-Mimetic Activity of Metal Nanoclusters. *Chemical Engineering Journal*, 2023, vol. 465, art. 142817. DOI: 10.1016/j.cej.2023.142817
8. Singh A., Sharma A., Ahmed A., Sundramoorthy A.K., Furukawa H., Arya S., Khosla A. Recent Advances in Electrochemical Biosensors: Applications, Challenges, and Future Scope. *Biosensors*, 2021, vol. 11, no. 9, art. 336. DOI: 10.3390/bios11090336
9. Rossi F., Trakoolwilaiwan T., Gigli V., Tortolini C., Lenzi A., Isidori A.M., Thanh N.T.K., Antiochia R. Progress in Nanoparticle-Based Electrochemical Biosensors for Hormone Detection. *Nanoscale*, 2024, vol. 16, no. 39, pp. 18134–18164. DOI: 10.1039/d4nr02075h
10. Xu L., Liang W.-T., Wen Y., Wang L., Yang X., Ren S., Jia N., Zuo X., Liu G. An Ultrasensitive Electrochemical Biosensor for the Detection of mecA Gene in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, vol. 99, pp. 424–430. DOI: 10.1016/j.bios.2017.08.014
11. Sitkov N., Ryabko A., Ivanov S., Cheburkin Y., Kolobov A., Khasanova D., Nikolaev V., Kaplun D., Gareev K. Biosensor-Based Detection of Calprotectin and Lactoferrin as Neutrophil-Derived Markers of Inflammatory Bowel Diseases: From Molecular Pathophysiology to Point-of-Care Platforms. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026, vol. 27, no. 6, art. 2692. DOI: 10.3390/ijms27062692
12. Kim J., Jeong J., Ko S.H. Electrochemical Biosensors for Point-of-Care Testing. *Bio-Design and Manufacturing*, 2024, vol. 7, no. 4, pp. 548–565. DOI: 10.1007/s42242-024-00301-6
13. Wu J., Liu H., Chen W., Ma B., Ju H. Device Integration of Electrochemical Biosensors. *Nature Reviews Bioengineering*, 2023, vol. 1, no. 5, pp. 346–360. DOI: 10.1038/s44222-023-00032-w
14. López-Marzo A.M., Mas-Torrent M. Bioreceptors' Immobilization by Hydrogen Bonding Interactions and Differential Pulse Voltammetry for Completely Label-Free Electrochemical Biosensors. *Microchimica Acta*, 2024, vol. 191, no. 11, art. 669. DOI: 10.1007/s00604-024-06738-x
15. Shoute L.C.T., Charlton C., Kanji J.N., Babiuk S., Babiuk L., Chen J. Faradaic Impedimetric Immunosensor for Label-Free Point-of-Care Detection of COVID-19 Antibodies Using Gold-Interdigitated Electrode Array. *Biosensors*, 2024, vol. 14, no. 1, art. 6. DOI: 10.3390/bios14010006
16. Štukovnik Z., Fuchs−Godec R., Bren U. Nanomaterials and Their Recent Applications in Impedimetric Biosensing. *Biosensors*, 2023, vol. 13, no. 10, art. 899. DOI: 10.3390/bios13100899
17. Zhang H., Sun Z., Sun K., Liu Q., Chu W., Fu L., Dai D., Liang Z., Lin C.-T. Electrochemical Impedance Spectroscopy-Based Biosensors for Label-Free Detection of Pathogens. *Biosensors*, 2025, vol. 15, no. 7, art. 443. DOI: 10.3390/bios15070443
18. Leva-Bueno J., Meuskens I., Linke D., Millner P.A., Peyman S.A. A Novel, Proof-of-Concept Electrochemical Impedimetric Biosensor Based on Extracellular Matrix Protein-Adhesin Interaction. *Sensors & Diagnostics*, 2022, vol. 1, no. 5, pp. 1003–1013. DOI: 10.1039/d2sd00075j
19. Sitkov N., Ryabko A., Moshnikov V., Aleshin A., Kaplun D., Zimina T. Hybrid Impedimetric Biosensors for Express Protein Markers Detection. *Micromachines*, 2024, vol. 15, no. 2, art. 181. DOI: 10.3390/mi15020181
20. Shoute L.C.T., Abdelrasoul G.N., Ma Y., Duarte P.A., Edwards C.T., Zhuo R., Zeng J., Feng Y., Charlton C., Kanji J.N., Babiuk S., Chen J. Label-Free Impedimetric Immunosensor for Point-of-Care Detection of COVID-19 Antibodies. *Microsystems & Nanoengineering*, 2023, vol. 9, art. 3. DOI: 10.1038/s41378-022-00460-5
21. Alrebaish A.S., Alnami L.O., Alshraim J.M., Alnghemshi R.A., Aljammaz A.A., Altinawi A., Alhuthali K.K., Alfadul H., Assaifan A.K. Evaluation of Non-Faradaic Impedimetric Parameters for IL-8 Detection Using Gold Interdigitated Electrode-Based Biosensors: Towards Early Detection of Newborn Disability. *Micromachines*, 2025, vol. 16, no. 4, art. 395. DOI: 10.3390/mi16040395
22. Parrilla M., Ortiz-Gómez I., Cánovas R., Salinas-Castillo A., Cuartero M., Crespo G.A. Wearable Potentiometric Ion Patch for On-Body Electrolyte Monitoring in Sweat: Toward a Validation Strategy to Ensure Physiological Relevance. *Analytical Chemistry*, 2019, vol. 91, no. 13, pp. 8644–8651. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b02126
23. Parrilla M., Cuartero M., Crespo G.A. Wearable Potentiometric Ion Sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, vol. 110, pp. 303–320. DOI: 10.1016/j.trac.2018.11.024
24. Karimi-Maleh H., Orooji Y., Karimi F., Alizadeh M., Baghayeri M., Rouhi J., Tajik S., Beitollahi H., Agarwal S., Gupta V.K., Sanati A.L., Asrami P.N. A Critical Review on the Use of Potentiometric Based Biosensors for Biomarkers Detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 2021, vol. 184, art. 113252. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113252
25. Sakata T. Signal Transduction Interfaces for Field-Effect Transistor-Based Biosensors. *Communications Chemistry*, 2024, vol. 7, art. 35. DOI: 10.1038/s42004-024-01121-6

26. Cao S., Sun P., Xiao G., Tang Q., Sun X., Zhao H., Zhao S., Lu H., Zhao Y. ISFET-Based Sensors for (Bio)chemical Applications: A Review. *Electrochemical Science Advances*, 2023, vol. 3, no. 4, art. e2100207. DOI: 10.1002/elsa.202100207
27. Ko A., Liao C. Paper-Based Colorimetric Sensors for Point-of-Care Testing. *Analytical Methods*, 2023, vol. 15, no. 35, pp. 4377–4404. DOI: 10.1039/d3ay00943b
28. Wang P., Yu G., Wei J., Liao X., Zhang Y., Ren Y., Zhang C., Wang Y., Zhang D., Wang J., Wang Y. A Single Thiolated-Phage Displayed Nanobody-Based Biosensor for Label-Free Detection of Foodborne Pathogen. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, vol. 443, art. 130157. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130157
29. Lee Y., Haizan I., Sim S.B., Choi J.-H. Colorimetric Biosensors: Advancements in Nanomaterials and Cutting-Edge Detection Strategies. *Biosensors*, 2025, vol. 15, no. 6, art. 362. DOI: 10.3390/bios15060362
30. Liu J., Xu J., Rao Z., Zhang W. An Enzymatic Colorimetric Whole-Cell Biosensor for High-Throughput Identification of Lysine Overproducers. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, vol. 216, art. 114681. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114681
31. Pan Y., Li X., Yang G., Fan J., Tang Y., Zhao J., Long X., Guo S., Zhao Z., Liu Y., Han X., Li Y. Serological Immunochromatographic Approach in Diagnosis with SARS-CoV-2 Infected COVID-19 Patients. *Journal of Infection*, 2020, vol. 81, no. 1, pp. e28–e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051
32. Liu J., Yan W., Liu Z., Han Y., Xia Y., Yu J. A Colloidal Gold-Based Immunochromatographic Strip for Rapid Detection of SARS-CoV-2 Antibodies after Vaccination. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 2021, vol. 11, art. 100084. DOI: 10.1016/j.medntd.2021.100084
33. Liu Z., Yang Y., Qi R., Gu H., Chen M., Feng K., Jiang Q., Jia H., Kang H., Liu J. A Colloidal Gold Immunochromatographic Test Strip Based on mAbs Anti-N Protein to Detect Feline Coronavirus. *Microbiology Spectrum*, 2025, vol. 13, no. 7, art. e01830-24. DOI: 10.1128/spectrum.01830-24
34. Munyayi T.A., Crous A. Colorimetric Biosensor for Early Detection of MUC1-Positive Cells Using Aptamer-Conjugated Plasmonic Gold Nanostars. *ACS Applied Nano Materials*, 2024, vol. 7, no. 21, pp. 24886–24896. DOI: 10.1021/acsanm.4c04793
35. Yang H., Xiao M., Lai W., Wan Y., Li L., Pei H. Stochastic DNA Dual-Walkers for Ultrafast Colorimetric Bacteria Detection. *Analytical Chemistry*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 4990–4995. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b05149
36. Tamura T., Hamachi I. Recent Progress in Design of Protein-Based Fluorescent Biosensors and Their Cellular Applications. ACS Chemical Biology, 2014, vol. 9, no. 12, pp. 2708–2717. DOI: 10.1021/cb500661v
37. Reja S.I., Minoshima M., Hori Y., Kikuchi K. Recent Advancements of Fluorescent Biosensors Using Semisynthetic Probes. *Biosensors and Bioelectronics*, 2023, vol. 247, art. 115862. DOI: 10.1016/j.bios.2023.115862
38. Hellweg L., Edenhofer A., Barck L., Huppertz M.-C., Frei M.S., Tarnawski M., Bergner A., Koch B., Johnsson K., Hiblot J.A. General Method for the Development of Multicolor Biosensors with Large Dynamic Ranges. *Nature. Chemical Biology*, 2023, vol. 19, no. 9, pp. 1147–1157. DOI: 10.1038/s41589-023-01350-1
39. Sitkov N., Zimina T., Kolobov A., Karasev V., Romanov A., Luchinin V., Kaplun D. Toward Development of a Label-Free Detection Technique for Microfluidic Fluorometric Peptide-Based Biosensor Systems. *Micromachines*, 2021, vol. 12, no. 6, art. 691. DOI: 10.3390/mi12060691
40. Quesada-González D., Merkoçi A. Quantum Dots for Biosensing: Classification and Applications. *Biosensors and Bioelectronics*, 2025, vol. 273, art. 117180. DOI: 10.1016/j.bios.2025.117180
41. Liu M., Sun Z., Guo R. Selective and Sensitive Detection of Pseudomonas Aeruginosa Based on Aminoguanidine-Functionalized Carbon Dots Synthesized by One-Step Hydrothermal Method. *Food Analytical Methods*, 2022, vol. 16, no. 2, pp. 377–385. DOI: 10.1007/s12161-022-02424-x
42. Gu Z., Fu A., Ye L., Kuerban K., Wang Y., Cao Z. Ultrasensitive Chemiluminescence Biosensor for Nuclease and Bacterial Determination Based on Hemin-Encapsulated Mesoporous Silica Nanoparticles. *ACS Sensors*, 2019, vol. 4, no. 11, pp. 2922–2929. DOI: 10.1021/acssensors.9b01303
43. Zhang Y., Liao X., Yu G., Wei J., Wang P., Wang Y., Jing Y., Wang J., Chen P., Wang J., Wang H., Wang Y. Phage-Displayed Nanobody as a Sensitive Nanoprobe to Enhance Chemiluminescent Immunoassay for CronobacterSakazakii Detection in Dairy Products. *Analytical Chemistry*, 2023, vol. 95, no. 36, pp. 13698–13707. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c02990
44. Qi H., Zhang C. Electrogenerated Chemiluminescence Biosensing. *Analytical Chemistry*, 2019, vol. 92, no. 1, pp. 524–534. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b03425
45. Shen J., Zhou T., Huang R. Recent Advances in Electrochemiluminescence Sensors for Pathogenic Bacteria Detection. *Micromachines*, 2019, vol. 10, art. 532. DOI: 10.3390/mi10080532
46. Liu C., Hu F., Yang W., Xu J., Chen Y. A Critical Review of Advances in Surface Plasmon Resonance Imaging Sensitivity. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2017, vol. 97, pp. 354–362. DOI: 10.1016/j.trac.2017.10.001
47. Wong C.L., Olivo M. Surface Plasmon Resonance Imaging Sensors: A Review. *Plasmonics*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. 809–824. DOI: 10.1007/s11468-013-9662-3
48. Liu Y., Zhang X. Microfluidics-Based Plasmonic Biosensing System Based on Patterned Plasmonic Nanostructure Arrays. *Micromachines*, 2021, vol. 12, art. 826. DOI: 10.3390/mi12070826
49. Butt M.A. Surface Plasmon Resonance-Based Biodetection Systems: Principles, Progress and Applications — A Comprehensive Review. *Biosensors*, 2025, vol. 15, no. 1, art. 35. DOI: 10.3390/bios15010035
50. Islam M.R., Jamil Md.A., Zaman Md.S.-U., Ahsan S.A.H., Pulak M.K., Mehjabin F., Khan M.M.I., Chowdhury J.A., Islam M. Design and Analysis of Birefringent SPR Based PCF Biosensor with Ultra-High

Sensitivity and Low Loss. *Optik*, 2020, vol. 221, art. 165311. DOI: 10.1016/j.ijleo.2020.165311
51. Lv J., Wang J., Yang L., Liu W., Fu H., Chu P.K., Liu C. Recent Advances of Optical Fiber Biosensors Based on Surface Plasmon Resonance: Sensing Principles, Structures, and Prospects. *Sensors & Diagnostics*, 2024, vol. 3, no. 9, pp. 1369–1391. DOI: 10.1039/d4sd00045e
52. Li K., Zhou W., Zeng S. Optical Micro/Nanofiber-Based Localized Surface Plasmon Resonance Biosensors: Fiber Diameter Dependence. *Sensors*, 2018, vol. 18, art. 3295. DOI: 10.3390/s18103295
53. Ricciardi A., Crescitelli A., Vaiano P., Quero G., Consales M., Pisco M., Esposito E., Cusano A. Lab-on-Fiber Technology: A New Vision for Chemical and Biological Sensing. *The Analyst*, 2015, vol. 140, no. 24, pp. 8068–8079. DOI: 10.1039/c5an01241d
54. Lei H., Zhu S., Liu C., Zhang W., Chen C., Yan H. Constructing the Au Nanoparticle Multimer on Optical Fiber End Face to Enhance the Signal of Localized Surface Plasmon Resonance Biosensors: A Case Study for Deoxynivalenol Detection. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2023, vol. 380, art. 133380. DOI: 10.1016/j.snb.2023.133380
55. Jiao L., Zhong N., Zhao X., Ma S., Fu X., Dong D. Recent Advances in Fiber-Optic Evanescent Wave Sensors for Monitoring Organic and Inorganic Pollutants in Water, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, vol. 127, art. 115892. DOI: 10.1016/j.trac.2020.115892
56. Li X., Chen N., Zhou X., Gong P., Wang S., Zhang Y., Zhao Y. A Review of Specialty Fiber Biosensors Based on Interferometer Configuration. *Journal of Biophotonics*, 2021, vol. 14, no. 6, art. e202100068. DOI: 10.1002/jbio.202100068
57. Sim S.B., Haizan I., Choi M.Y., Lee Y., Choi J.-*H.* Recent Strategies for MicroRNA Detection: A Comprehensive Review of SERS-Based Nanobiosensors. *Chemosensors*, 2024, vol. 12, art. 154. DOI: 10.3390/chemosensors12080154
58. Song C., Yang Y., Yang B., Sun Y., Zhao Y., Wang L.H. An Ultrasensitive SERS Sensor for Simultaneous Detection of Multiple Cancer-Related miRNAs. *Nanoscale*, 2016, vol. 8, no. 39, pp. 17365–17373. DOI: 10.1039/c6nr05504d
59. Li P., Long F., Chen W., Chen J., Chu P.K., Wang H. Fundamentals and Applications of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy-Based Biosensors. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2019, vol. 13, pp. 51–59. DOI: 10.1016/j.cobme.2019.08.008
60. Das S., Saxena K., Tinguely J.-C., Pal A., Wickramasinghe N.L., Khezri A., Dubey V., Ahmad A., Vivekanandan P., Ahmad R., Ahluwalia B.S., Mehta D.S. SERS Nanowire Chip and Machine Learning-Enabled Classification of Wild-Type and Antibiotic-Resistant Bacteria at Species and Strain Levels. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, vol. 15, no. 20, pp. 24047–24058. DOI: 10.1021/acsami.3c00612
61. Peng L., Zhou J., Liang Z., Zhang Y., Petti L., Jiang T., Gu C., Yang D., Mormile P. SERS-Based Sandwich Bioassay Protocol of miRNA-21 Using Au@Ag Core-Shell Nanoparticles and a Ag/TiO_2 Nanowires Substrate. *Analytical Methods*, 2019, vol. 11, no. 23, pp. 2960–2968. DOI: 10.1039/c9ay00573k
62. Lee S., Dang H., Moon J.-I., Kim K., Joung Y., Park S., Yu Q., Chen J., Lu M., Chen L., Joo S.-W., Choo J. SERS-Based Microdevices for Use as in Vitro Diagnostic Biosensors. *Chemical Society Reviews*, 2024, vol. 53, no. 11, pp. 5394–5427. DOI: 10.1039/d3cs01055d
63. Zhang D., Huang L., Liu B., Ni H., Sun L., Su E., Chen H.-Y., Gu Z., Zhao X. Quantitative and Ultrasensitive Detection of Multiplex Cardiac Biomarkers in Lateral Flow Assay with Core-Shell SERS Nanotags. *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, vol. 106, pp. 204–211. DOI: 10.1016/j.bios.2018.01.062
64. Pohanka M. Quartz Crystal Microbalance (QCM) Sensing Materials in Biosensors Development. *International Journal of Electrochemical Science*, 2021, vol. 16, no. 12, art. 211220. DOI: 10.20964/2021.12.15
65. Zhang J., Zhang X., Wei X., Xue Y., Wan H., Wang P. Recent Advances in Acoustic Wave Biosensors for the Detection of Disease-Related Biomarkers: A Review. *Analytica Chimica Acta*, 2021, vol. 1164, art. 338321. DOI: 10.1016/j.aca.2021.338321
66. Ferreira G.N.M., da-Silva A.-C., Tomé B. Acoustic Wave Biosensors: Physical Models and Biological Applications of Quartz Crystal Microbalance. *Trends in Biotechnology*, 2009, vol. 27, no. 12, pp. 689–697. DOI: 10.1016/j.tibtech.2009.09.003
67. Sobiepanek A., Milner-Krawczyk M., Lekka M., Kobiela T. AFM and QCM-D as Tools for the Distinction of Melanoma Cells with a Different Metastatic Potential. *Biosensors and Bioelectronics*, 2016, vol. 93, pp. 274–281. DOI: 10.1016/j.bios.2016.08.088
68. Chunta S., Suedee R., Boonsriwong W., Lieberzeit P.A. Biomimetic Sensors Targeting Oxidized-Low-Density Lipoprotein with Molecularly Imprinted Polymers. *Analytica Chimica Acta*, 2020, vol. 1116, pp. 27–35. DOI: 10.1016/j.aca.2020.04.017
69. Atay S., Pişkin A.K., Yılmaz F., Çakır C., Yavuz H., Denizli A. Quartz Crystal Microbalance Based Biosensors for Detecting Highly Metastatic Breast Cancer Cells via Their Transferrin Receptors. *Analytical Methods*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 153–161. DOI: 10.1039/c5ay02898a
70. Shen Z., Huang M., Xiao C., Zhang Y., Zeng X., Wang P.G. Nonlabeled Quartz Crystal Microbalance Biosensor for Bacterial Detection Using Carbohydrate and Lectin Recognitions. *Analytical Chemistry*, 2007, vol. 79, no. 6, pp. 2312–2319. DOI: 10.1021/ac061986j
71. Pirich C.L., de Freitas R.A., Torresi R.M., Picheth G.F., Sierakowski M.R. Piezoelectric Immunochip Coated with Thin Films of Bacterial Cellulose Nanocrystals for Dengue Detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, vol. 92, pp. 47–53. DOI: 10.1016/j.bios.2017.01.068
72. Shan W., Pan Y., Fang H., Guo M., Nie Z., Huang Y., Yao S. An Aptamer-Based Quartz Crystal Microbalance Biosensor for Sensitive and Selective Detection of Leukemia Cells Using Silver-Enhanced Gold Nanoparticle Label. *Talanta*, 2014, vol. 126, pp. 130–135. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.03.056
73. Behan J.A., Xie Z., Wang Y., Yang X., Aastrup T., Yan Y., Adumeau L., Dawson K.A. Quartz Crystal Mi-

crobalance Method to Measure Nanoparticle-Receptor Interactions and Evaluate Nanoparticle Design Efficiency. *JACS Au*, 2023, vol. 3, no. 6, pp. 1623–1633. DOI: 10.1021/jacsau.3c00084
74. Gabl R., Green E., Schreiter M., Feucht H.-D., Zeininger H., Primig R., Pitzer D., Eckstein G., Wersing W. Novel Integrated FBAR Sensors: A Universal Technology Platform for Bio- and Gas-Detection. *Proceedings of IEEE Sensors 2003*, 2003, vol. 2, pp. 1184–1188. DOI: 10.1109/ICSENS.2003.1279132
75. Kim E.-K., Choi Y.-K., Song J.-T., Lee J. Detection of Various Self-Assembled Monolayers by AlN-Based Film Bulk Acoustic Resonator. *Materials Research Bulletin*, 2013, vol. 48, no. 12, pp. 5076–5079. DOI: 10.1016/j.materresbull.2013.05.096
76. Flewitt A.J., Luo J., Fu Y., Garcia-Gancedo L., Du X., Lu J.R., Zhao X., Iborra E., Ramos M., Milne W.I. ZnO Based SAW and FBAR Devices for Bio-Sensing Applications. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, 2014, vol. 222, pp. 209–216. DOI: 10.1016/j.jnnfm.2014.12.002
77. Zhang Y., Luo J., Flewitt A.J., Cai Z., Zhao X. Film Bulk Acoustic Resonators (FBARs) as Biosensors: A Review. *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, vol. 116, pp. 1–15. DOI: 10.1016/j.bios.2018.05.028
78. Zhao X., Pan F., Ashley G.M., Garcia-Gancedo L., Luo J., Flewitt A.J., Milne W.I., Lu J.R. Label-Free Detection of Human Prostate-Specific Antigen (hPSA) Using Film Bulk Acoustic Resonators (FBARs). *Sensors and Actuators B Chemical*, 2013, vol. 190, pp. 946–953. DOI: 10.1016/j.snb.2013.09.064
79. Peng J., Song G., Niu H., Wang P., Zhang X., Zhang S., Chen D. Detection of Cardiac Biomarkers in Serum Using a Micro-Electromechanical Film Electroacoustic Resonator. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2020, vol. 30, no. 7, art. 075011. DOI: 10.1088/1361-6439/ab8dd3
80. Chen Y.-C., Shih W.-C., Chang W.-T., Yang C.-H., Kao K.-S., Cheng C.-C. Biosensor for Human IgE Detection Using Shear-Mode FBAR Devices. *Nanoscale Research Letters*, 2015, vol. 10, art. 69. DOI: 10.1186/s11671-015-0736-3
81. HuergaRepresa M., Rodríguez Alhambra A., del Barrio M., Benito-Peña E., Mirea T., Angulo Barrios C. Micrometer-Sized Integrated Plasmonic–Electroacoustic Hybrid Transducer for Biosensing Applications. *Journal of Applied Physics*, 2025, vol. 137, no. 21, art. 214505. DOI: 10.1063/5.0268859
82. Zeng Y.-J., Yuan R., Fu H., Xu Z., Song W. Foodborne Pathogen Detection Using Surface Acoustic Wave Biosensors: A Review. *RSC Advances*, 2024, vol. 14, no. 50, pp. 37087–37103. DOI: 10.1039/d4ra06697a
83. Rocha-Gaso M.I., March-Iborra C., Montoya-Baides Á., Arnau A. Surface Generated Acoustic Wave Biosensors for the Detection of Pathogens: A Review. *Sensors*, 2009, vol. 9, no. 7, pp. 5740–5769. DOI: 10.3390/s90705740
84. Flory C.A., Baer R.L. Surface Transverse Wave Mode Analysis and Coupling to Interdigital Transducers. *Proceedings of the IEEE 1987 Ultrasonics Symposium*, 1987, pp. 313–318. DOI: 10.1109/ULTSYM.1987.198975
85. Moriizumi T., Unno Y., Shiokawa S. New Sensor in Liquid Using Leaky SAW. *Proceedings of the IEEE 1987 Ultrasonics Symposium*, 1987, pp. 579–582. DOI: 10.1109/ULTSYM.1987.199023
86. Ji J., Cheng Y., Zhang F., Shang Z., Xu Y., Chen Y., Chen M., Mu X. A High Sensitive SH-SAW Biosensor Based 36° Y-X Black $LiTaO_3$ for Label-Free Detection of Pseudomonas Aeruginosa. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2018, vol. 281, pp. 757–764. DOI: 10.1016/j.snb.2018.10.128
87. Cheng C.-H., Yatsuda H., Goto M., Kondoh J., Liu S.-H., Wang R.Y.L. Application of Shear Horizontal Surface Acoustic Wave (SH-SAW) Immunosensor in Point-of-Care Diagnosis. *Biosensors*, 2023, vol. 13, art. 605. DOI: 10.3390/bios13060605
88. Cheng C.-H., Yatsuda H., Kondoh J. Utilizing Layer-Parameter of Shear Horizontal Surface Acoustic Wave Biosensor for Lipoprotein Particle Sizing. *Lab on a Chip*, 2025, vol. 25, no. 24, pp. 6606–6617. DOI: 10.1039/D5LC00444F
89. Peng Y.-C., Cheng C.-H., Yatsuda H., Liu S.-H., Liu S.-J., Kogai T., Kuo C.-Y., Wang R. A Novel Rapid Test to Detect Anti-SARS-CoV-2 N Protein IgG Based on Shear Horizontal Surface Acoustic Wave (SH-SAW). *Diagnostics*, 2021, vol. 11, no. 10, art. 1838. DOI: 10.3390/diagnostics11101838
90. Du J., Harding G.L., Ogilvy J.A., Dencher P.R., Lake M. A Study of Love-Wave Acoustic Sensors. *Sensors and Actuators A: Physical*, 1996, vol. 56, no. 3, pp. 211–219. DOI: 10.1016/S0924-4247(96)01311-8
91. Liu X., Chen X., Yang Z., He X., Zhang C., Wei X. Surface Acoustic Wave Based Microfluidic Devices for Biological Applications. *Sensors & Diagnostics*, 2023, vol. 2, no. 3, pp. 507–528. DOI: 10.1039/d2sd00203e
92. Zou Y., Zhang X., An C., Ran C., Ying K., Wang P. A Point-of-Care Testing System with Love-Wave Sensor and Immunogold Staining Enhancement for Early Detection of Lung Cancer. *Biomedical Microdevices*, 2014, vol. 16, no. 6, pp. 927–935. DOI: 10.1007/s10544-014-9897-6.
93. Ji J., Pang Y., Li D., Wang X., Xu Y., Mu X. Single-Layered Graphene/Au-Nanoparticles-Based Love Wave Biosensor for Highly Sensitive and Specific Detection of Staphylococcus Aureus Gene Sequences. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, vol. 12, no. 11, pp. 12417–12425. DOI: 10.1021/acsami.9b20639
94. Xu Z., Yuan Y.J. Quantification of Staphylococcus Aureus Using Surface Acoustic Wave Sensors. *RSC Advances*, 2019, vol. 9, no. 15, pp. 8411–8414. DOI: 10.1039/c8ra09790a
95. Fu Y., Luo J., Nguyen N.-T., Walton A.J., Flewitt A.J., Zu X.T., Li Y., McHale G., Matthews A., Iborra E. Advances in Piezoelectric Thin Films for Acoustic Biosensors, Acoustofluidics and Lab-on-Chip Applications. *Progress in Materials Science*, 2017, vol. 89, pp. 31–91. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2017.04.006
96. Baer R.L., Flory C.A., Tom-Moy M., Solomon D. STW Chemical Sensors. *Proceedings of the IEEE 1992 Ultrasonics Symposium*, 1992, vol. 1, pp. 293–298. DOI: 10.1109/ULTSYM.1992.275993

97. Avramov I., Alexieva G., Evans S.D., Velichkov V.N., Strashilov V.L. STW Resonator with Organo-Functionalized Metallic Nanoparticle Film for Vapor Sensing. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 2009, vol. 56, no. 5, pp. 1018–1023. DOI: 10.1109/tuffc.2009.1133
98. Blondeau-Patissier V., Lengaigne G., Daniau W., Martin G., Blind P., Hauden D., Nadal M.-H., Ballandras S. Accurate Measurement of Anhydride Fluorhydric Acid Concentration in Controlled Gaseous Flow with STW Sensors. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 2007, vol. 54, no. 8, pp. 1687–1691. DOI: 10.1109/tuffc.2007.440
99. Stanley S., Dodi I.A., Evans C.R., Paston S., Rees R.C., Percival C.J., McHale G., Newton M.I. Layer Guided-Acoustic Plate Mode Biosensors for Monitoring MHC-Peptide Interactions. *The Analyst*, 2006, vol. 131, no. 8, pp. 892–894. DOI: 10.1039/b604812a
100. Andle J.C., Vetelino J.F., Lade M.W., McAllister D.J. An Acoustic Plate Mode Device for Biosensor Applications. *Proceedings of the Solid-State Sensor and Actuator Workshop*, 1990, pp. 483–485. DOI: 10.1109/SOLSEN.1990.109826
101. Wang L., Wu X., Wang S.-X., Ye X., Chen Y. A Two-Acoustic-Waveguide-Channel SH-APM Urease Biosensor. *Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1996, vol. 1, pp. 85–86. DOI: 10.1109/IEMBS.1996.656858
102. Huang I.-Y., Lee M.-C., Hsu C.-H., Wang C.-C. Development of a Flexural Plate-Wave (FPW) Immunoglobulin-E (IgE) Allergy Bio-Sensing Microsystem. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2012, vol. 162, no. 1, pp. 184–193. DOI: 10.1016/j.snb.2011.12.065
103. Pyun J.-C., Beutel H., Meyer J.-U., Ruf H.H. Development of a Biosensor for E. Coli Based on a Flexural Plate Wave (FPW) Transducer. *Biosensors and Bioelectronics*, 1998, vol. 13, no. 7-8, pp. 839–845. DOI: 10.1016/s0956-5663(98)00050-5
104. Huang I.-Y., Lee M.-C. Development of a FPW Allergy Biosensor for Human IgE Detection by MEMS and Cystamine-Based SAM Technologies. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2008, vol. 132, no. 1, pp. 340–348. DOI: 10.1016/j.snb.2008.01.048
105. Huang I.-Y., Lee M.-C., Chang Y.-W., Huang R.-S. Development and Characterization of FPW Based Allergy Biosensor. *Proceedings of the IEEE International Symposium on Industrial Electronics*, 2007, pp. 2736–2740. DOI: 10.1109/ISIE.2007.4375041
106. Lan J.-W., Huang I.-Y., Lin Y.-C., Lin C.-Y., Chen J., Hsieh C.-H. Development of an FPW Biosensor with Low Insertion Loss and High Fabrication Yield for Detection of Carcinoembryonic Antigen. *Sensors*, 2016, vol. 16, no. 11, art. 1729. DOI: 10.3390/s16111729
107. Lan J.-W., Huang I.-Y., Lin Y.-C., Huang W.H., Yeh C.H., Hsieh C.-H. FPW Biosensor with Low Insertion Loss for Detection of Tetrahydrocannabinol Antigen. *Proceedings of the 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS)*, 2017, pp. 1600–1603. DOI: 10.1109/TRANSDUCERS.2017.7994368
108. Wu J., Zhu Z. Sensitivity of Lamb Wave Sensors in Liquid Sensing. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 1996, vol. 43, no. 1, pp. 71–72. DOI: 10.1109/58.484465
109. Bharati M., Rana L., Gupta R., Sharma A., Jha P.K., Tomar M. Realization of a DNA Biosensor Using Inverted Lamb Wave MEMS Resonator Based on $ZnO/SiO_2/Si/ZnO$ Membrane. *Analytica Chimica Acta*, 2023, vol. 1249, art. 340929. DOI: 10.1016/j.aca.2023.340929
110. Manikandan R., Jang H.-G., Kim C.-S., Yoon J.-H., Lee J., Paik H.-J., Chang S.-C. Nano-Engineered Paper-Based Electrochemical Biosensors: Versatile Diagnostic Tools for Biomarker Detection. *Coordination Chemistry Reviews*, 2024, vol. 523, art. 216261. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.216261
111. Taha B.A., Kadhim A.C., Addie A.J., Haider A.J., Azzahrani A.S., Raizada P., Rustagi S., Chaudhary V., Arsad N. Advancing Cancer Diagnostics through Multifaceted Optical Biosensors Supported by Nanomaterials and Artificial Intelligence: A Panoramic Outlook. *Microchemical Journal*, 2024, vol. 205, art. 111307. DOI: 10.1016/j.microc.2024.111307
112. Feng L., Zhang M., Fan Z. Current Trends in Colorimetric Biosensors Using Nanozymes for Detecting Biotoxins (Bacterial Food Toxins, Mycotoxins, and Marine Toxins). *Analytical Methods*, 2024, vol. 16, no. 40, pp. 6771–6792. DOI: 10.1039/D4AY01184H
113. Qin J., Guo N., Yang J., Wei J. Recent Advances in Metal Oxide Nanozyme-Based Optical Biosensors for Food Safety Assays. *Food Chemistry*, 2024, vol. 447, art. 139019. DOI: 10.1016/j.foodchem.2024.139019
114. Wang M., Jin L., Leung P.H.M., Chow F.W.-N., Zhao X., Chen H., Pan W., Liu H., Li S. Advancements in Magnetic Nanoparticle-Based Biosensors for Point-of-Care Testing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2024, vol. 12, art. 1393789. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1393789
115. Verma A., Yadav B.C. Comprehensive Review on Two Dimensional Nanomaterials for Optical Biosensors: Present Progress and Outlook. *Sustainable Materials and Technologies*, 2024, vol. 40, art. e00900. DOI: 10.1016/j.susmat.2024.e00900
116. Yaraki M.T., Tukova A., Wang Y. Emerging SERS Biosensors for the Analysis of Cells and Extracellular Vesicles. *Nanoscale*, 2022, vol. 14, no. 41, pp. 15242–15268. DOI: 10.1039/d2nr03005e
117. Tseng M.L., Jahani Y., Leitis A., Altug H. Dielectric Metasurfaces Enabling Advanced Optical Biosensors. *ACS Photonics*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 47–60. DOI: 10.1021/acsphotonics.0c01030
118. Qin J., Jiang S., Wang Z., Cheng X., Li B., Shi Y., Tsai D.P., Liu A.Q., Huang W., Zhu W. Metasurface Micro/Nano-Optical Sensors: Principles and Applications. *ACS Nano*, 2022, vol. 16, no. 8, pp. 11598–11618. DOI: 10.1021/acsnano.2c03310
119. Chugh V., Basu A., Kaushik A., Basu A.K. Progression in Quantum Sensing/Bio-Sensing Technologies for Health-

care. *ECS Sensors Plus*, 2023, vol. 2, no. 1, art. 015001. DOI: 10.1149/2754-2726/acc190
120. Gao M., Yan B., Zhang N., Zhang C., Cao Y., Wang X., Wang Y., Wu Q. Construction of a Photoelectrochemical Biosensor Based on Ti_3C_2/Cu_2O Nanocomposite Photocathode and Ti_3C_2/Bi_2S_3 Nanocomposite Photoanode. *ACS Applied Nano Materials*, 2025, vol. 8, no. 16, pp. 7989–7997. DOI: 10.1021/acsanm.5c00277
121. Li Y., Zeng R., Wang W., Xu J., Gong H., Li L., Li M.-J., Tang D. Size-Controlled Engineering Photoelectrochemical Biosensor for Human Papillomavirus-16 Based on CRISPR-Cas12a-Induced Disassembly of Z-Scheme Heterojunctions. *ACS Sensors*, 2022, vol. 7, no. 5, pp. 1593–1601. DOI: 10.1021/acssensors.2c00691
122. Ge L., Liu Q., Hao N., Wang K. Recent Developments of Photoelectrochemical Biosensors for Food Analysis. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, vol. 7, no. 46, pp. 7283–7300. DOI: 10.1039/c9tb01644a
123. Zhang Y., Miao P., Wang J., Sun Y., Zhang J., Wang B., Yan M. A Photoelectrochemical Biosensor Mediated by CRISPR/Cas13a for Direct and Specific Detection of MiRNA-21. *Sensors*, 2024, vol. 24, no. 18, art. 6138. DOI: 10.3390/s24186138
124. Barhoum A., Altıntaş Z., Devi K.S.S., Forster R.J. Electrochemiluminescence Biosensors for Detection of Cancer Biomarkers in Biofluids: Principles, Opportunities, and Challenges. *Nano Today*, 2023, vol. 50, art. 101874. DOI: 10.1016/j.nantod.2023.101874
125. Martínez-Periñán E., Gutiérrez-Sánchez C., García-Mendiola T., Lorenzo E. Electrochemiluminescence Biosensors Using Screen-Printed Electrodes. *Biosensors*, 2020, vol. 10, no. 9, art. 118. DOI: 10.3390/bios10090118
126. Chen X., Li Y., Chen L., Tu J., Pan J., Zeng X., Fu Y., Sun D. Label-Free Electrochemiluminescence Aptasensor for Rapid and Accurate Detection of Cardiac Troponin I. *Talanta*, 2025, vol. 294, art. 128160. DOI: 10.1016/j.talanta.2025.128160
127. Li X., Peng L., Wu B., Wang Y., Wang H., Du B., Pang X., Wei Q. Electrochemiluminescence Quenching of Luminol by CuS in Situ Grown on Reduced Graphene Oxide for Detection of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, vol. 112, pp. 40–47. DOI: 10.1016/j.bios.2018.04.030

Contacts: *Sitkov Nikita Olegovich,*
sitkov93@yandex.ru

The article was received by the editorial office on 27.08.2026

INTRODUCTION

A biosensor is an analytical device in which the selective interaction of an analyte with a biorecognition element is converted into a measurable physical signal. Biorecognition elements include enzymes, antibodies, nucleic acids, aptamers, peptides, molecularly imprinted polymers, and other structures capable of selectively binding or chemically converting the target compound. The practical value of biosensor systems is determined not only by receptor affinity but also by transducer efficiency, interface stability, sample-preparation strategy, the characteristics of the readout device, and the algorithms used for data analysis and interpretation.

Biosensor technologies are of particular importance for point-of-care (POC) diagnostic systems, where small sample volume, short analysis time, ease of use, low power consumption, and the ability to obtain results outside a centralized laboratory are critical. However, high sensitivity demonstrated in a model buffer solution does not guarantee practical applicability by itself. In real samples, the signal is affected by nonspecific adsorption, viscosity, ionic strength, refractive index, temperature, surface condition, and the reproducibility of sensor-element fabrication.

Most existing review papers focus on a single type of transducer, a particular class of nanomaterials, or a specific group of analytes. Such an approach makes it difficult to choose among alternative architectures. The development of a modern heterogeneously integrated intelligent biosensor requires comparison not only of the limit of detection or sensitivity but of the entire measurement chain: the excitation method, the type of recorded signal, the need for specialized labels and a reference channel, the complexity of the electronics or optics, compatibility with microfluidics, multiplexing capability, and manufacturability for mass production.

The aim of this review is to systematize the operating principles of electrochemical, optical, and acoustic biosensors and to compare them within a unified framework of analytical and instrumentation-related criteria. We consider signal-generation mechanisms, basic measurement configurations, key limitations associated with operation in liquid biological media, and prospects for integration with nanomaterials, microfluidics, and data-processing algorithms. A distinctive feature of the review is the transition from a classification of individual sensor types to an analysis of complete measurement architectures and the formulation of criteria for selecting a transducer for personalized-medicine applications.

1. ARCHITECTURE AND CLASSIFICATION OF BIOSENSOR SYSTEMS

From a functional standpoint, a biosensor system can be considered as a sequence of interconnected levels.

At the biomolecular level, the analyte is delivered to the surface, specifically bound or catalytically converted, producing a local change in mass, charge, medium composition, or the optical properties of the sample.

At the transducer level, this change is converted into an electrical, optical, or acoustic response. The hardware-software level includes the excitation source, sensing element, analog measurement chain, analog-to-digital conversion, interference-compensation algorithms, and presentation of the result to the user.

In this review, biosensors are classified according to the physical quantity being measured:

– electrochemical platforms measure current, potential, conductance, or complex impedance;

– optical platforms measure intensity, spectrum, phase, angle, or wavelength;

– acoustic platforms measure resonance frequency, phase velocity, amplitude, and acoustic-wave dissipation.

The boundaries between these groups are not absolute: photoelectrochemical and electrochemiluminescent devices combine electrical control with an optical response, whereas hybrid plasmonic-acoustic transducers register the same biomolecular binding event through several independent channels.

An objective comparison of different biosensor platforms should take into account the need for labels; sensitivity to the properties of the bulk medium; the nature of the background signal; response settling time; sample volume; the number of analytes that can be determined simultaneously; requirements for temperature stabilization; instrument size and power consumption; fabrication reproducibility; and suitability for disposable cartridges and mass production.

2. ELECTROCHEMICAL BIOSENSORS

2.1. *General characteristics*

Electrochemical biosensors are among the most widely used platforms for POC diagnostics, as clearly demonstrated by the global use of electrochemical glucose meters. They have a relatively simple design suitable for mass production while providing high sensitivity, selectivity, and rapid response. This field continues to develop actively both in practical implementation, especially in POC diagnostics, and in fundamental research aimed at creating sensors for a wide

range of biomarkers using different recognition elements. Several major types of electrochemical biosensors are considered below.

2.2. *Amperometric and voltammetric biosensors*

In amperometric and voltammetric biosensors, the recorded signal is the current generated by an electrochemical reaction. The main distinction between these approaches lies in the way the potential is applied: amperometric biosensors operate at a constant potential, whereas in voltammetric biosensors the potential varies according to a prescribed waveform. The most common voltammetric techniques are:

– cyclic voltammetry (CV),
– differential pulse voltammetry (DPV),
– square-wave voltammetry (SWV).

Cyclic voltammetry is used primarily for preliminary characterization of an electrochemical system. Pulse techniques DPV and SWV provide higher sensitivity and faster analysis, making them more attractive for biosensor detection [1, 2].

Amperometric and voltammetric biosensors are commonly based on a three-electrode configuration. It includes a working electrode on which the recognition elements are immobilized and the electrochemical reaction takes place, a counter electrode that closes the electrical circuit, and a reference electrode that provides a stable potential relative to which the working-electrode potential is controlled [3].

Most glucose meters currently in use are amperometric biosensors. This type of sensor is also widely employed for detecting other metabolites, such as lactate and uric acid. Their operating principle relies on enzymes, for example glucose oxidase, that specifically catalyze oxidation of the target analyte, glucose. After that the reduced form of the enzyme is reoxidized by a redox mediator, such as ferricyanide, which is subsequently oxidized in an electrochemical reaction at a constant potential. The recorded current is proportional to the concentration of the original analyte, glucose [4]. The operating principle of an amperometric biosensor at the working electrode is shown schematically in Fig. 1.

Fig. 1. Operating principle of an amperometric biosensor.
РЭ — working electrode; Мед(ок) and Мед(восст) — oxidized and reduced forms of the redox mediator

A large number of current studies focus on nanomaterials with biocatalytic activity, or nanozymes [5, 6]. These materials combine stable physicochemical properties with a high specific surface area and can effectively mimic the functions of many native enzymes, including peroxidase, catalase, glucose oxidase, glutathione oxidase, and others [6, 7].

Electrochemical biosensors can also be divided into enzymatic (catalytic) and affinity-based systems. Affinity biosensors rely on the specific recognition of analytes such as protein biomarkers or nucleic acids that do not themselves participate in redox reactions or electron transfer at the working electrode [8]. In such sensors, the target can be associated with an electroactive label, such as an enzyme, an electroactive molecule, or a nanomaterial, enabling detection by voltammetric methods [9–13].

The use of electroactive labels for target binding requires an additional incubation step, which can be optimized using microfluidic systems. An alternative approach employs electroactive labels in binding-induced folding assays or probe-proximity binding formats, in which redox-labeled DNA probes are immobilized on the working electrode, thereby eliminating the need for an additional incubation step [13].

Affinity voltammetric biosensors can also employ an external redox probe to convert biological recognition of the target analyte into an electrochemical signal. Such label-free biosensors are based on reduced access of the redox probe to the working-electrode surface after affinity binding of the analyte. This decreases the current, i.e., increases the charge-transfer resistance [14]. Changes in charge-transfer resistance (Rct) can also be monitored using electrochemical impedance spectroscopy.

2.3. *Impedimetric biosensors*

Although impedimetric biosensors have not yet achieved widespread practical use in personalized medicine, they are considered one of the most promising areas of affinity-based electrochemical biosensing [15]. This is largely because they can operate in a label-free format. Consequently, sensor fabrication and analyte preparation do not require the labor-intensive and often expensive step of coupling to electroactive labels. At the same time, electrochemical impedance spectroscopy offers high sensitivity and enables real-time monitoring of interfacial processes [16, 17].

Most impedimetric sensors use a three-electrode configuration. As noted above, their operation is based on changes in the accessibility of an external redox probe, such as ferrocyanide, to the working-electrode surface during affinity binding of the analyte. This binding increases the charge-transfer resistance (R_{ct}). The operating principle of a Faradaic impedimetric sensor is shown schematically in Fig. 2.

To measure impedance (complex resistance), a small sinusoidal signal, typically 5–10 mV, is applied to the electrode over a range of frequencies and superimposed on a DC potential; the system response is measured as a sinusoidal current that differs in phase and amplitude. The real (Z') and imaginary (Z'')

components of impedance are commonly presented as a Nyquist plot ($-Z''$ versus Z'); it usually takes the form of an incomplete semicircle, which diameter corresponds to R_{ct}. A linear segment associated with a diffusion-limited process may also appear in the Nyquist plot [18, 19].

Fig. 2. Operating principle of a Faradaic impedimetric biosensor.
РЭ — working electrode; R_{ct} — charge-transfer resistance; Z' and Z'' — real and imaginary

An electrical double layer forms at the working-electrode surface and is characterized by a capacitance (C_{dl}) that also changes upon analyte immobilization. The combination of R_{ct} and C_{dl} produces the characteristic semicircular shape of the Nyquist plot. The overall changes in R_{ct} and C_{dl} can also be analyzed using Bode plots, which show the frequency dependence of the logarithm of the impedance magnitude and phase [17, 19]. However, Bode plots are also affected by other parameters, including solution resistance, the diffusion contribution, and instrumental errors. Therefore, accurate concentration dependences are commonly constructed using R_{ct}, which determination requires a redox probe in the Faradaic mode.

If no redox couple is added to the solution, the analytical response is expressed primarily as a change in C_{dl}, and Bode plots are convenient for analysis. This configuration also allows measurements at a fixed frequency; it substantially accelerates the procedure [15, 20]. Such sensors are referred to as non-Faradaic, because only background Faradaic currents occur. Non-Faradaic sensors, however, generally exhibit lower sensitivity.

Intensive research on impedimetric biosensors includes the widespread use of nanomaterials to increase sensitivity and extend the measurable concentration range, as well as machine-learning-based data processing to improve selectivity and reproducibility [16, 17]. These trends indicate strong prospects for the introduction of impedimetric biosensors into POC diagnostics in the near future.

2.4. *Potentiometric biosensors*

Potentiometric biosensors measure changes in the potential of the working electrode relative to a reference electrode that arise from changes in surface charge during analyte recognition. A key feature of this method is that measurements are performed under conditions close to zero current. The need to measure only potential makes such biosensors easy to operate and facilitates their portability. Ion-selective membranes are commonly used as sensing electrodes. Ion-exchange reactions at these membranes alter the potential; consequently, potentiometric biosensors based on membranes containing selective ionophores can determine concentrations of biologically relevant ions such as Na^+, K^+, Ca^{2+}, and Cl^- in physiological fluids [21]. Due to their simple design and signal-record principle, ion-selective potentiometric biosensors are particularly promising for wearable devices, including smart bandages, textile-based systems, and epidermal patches [22, 23].

Enzymes, nucleic acids, and proteins can also serve as biorecognition elements in these sensors. When immobilized enzymes are used, the analytical response is generated by ions produced during the enzymatic reaction. This makes it possible to detect urea, uric acid, glucose, glutamate, creatinine, and other analytes potentiometrically. A substantial body of work is devoted to label-free approaches in which analyte binding directly changes the surface charge, for example due to the intrinsic charge of the target molecule or redistribution of the electrical double layer [21, 24].

Because of its relatively simple operating principle, the potentiometric approach is readily miniaturized and is widely used in field-effect transistor-based biosensors (BioFETs or ISFETs). In such devices, the sensing electrode acts as the transistor gate, and a change in the surface charge (potential) on the gate opens or closes the channel between the source and the drain. Transistor structures not only amplify the initial signal, thereby increasing sensitivity, but also enable the development of multimodal sensor systems [25, 26].

3. OPTICAL BIOSENSORS

3.1. *General characteristics*

Optical biosensors convert a biochemical interaction into a change in light absorption, reflection, scattering, luminescence, refractive index, or spectral characteristics. Depending on the method, these systems can provide visual qualitative assessment, highly sensitive quantitative measurement, or structurally specific spectroscopic information.

3.2. *Colorimetric biosensors*

Colorimetric biosensors detect or quantitatively determine an analyte through a color change caused by the specific interaction of the analyte with a biorecognition element. Signal readout can be performed visually under ambient light without specialized light sources or detectors, which makes such biosensors attractive for personalized-medicine applications [27, 28].

Color changes in colorimetric biosensors can be based on redox reactions in which the substrate changes color, for example, during oxidation by

horseradish peroxidase, including when the enzyme is conjugated to a detection antibody [29, 30]. The signal can also be generated using indicator dyes responsive to pH changes or through the formation of colored coordination complexes [31].

Gold nanoparticles (AuNPs) are among the most widely used materials in colorimetric biosensors. In recent years, they have found broad application, particularly in immunochromatographic test strips for detecting antibodies to SARS-CoV-2 [31–33]. A schematic representation of an AuNP-based test strip is shown in Fig. 3. During analysis, target biomarkers specifically bind to conjugates of biorecognition elements and gold nanoparticles. The resulting complexes are captured by secondary immobilized antibodies in the test-line region and visualized as colored bands.

Fig. 3. Colorimetric design of a biosensor in the form of test strips with nanoparticles as labels

The colorimetric response can result from the accumulation of analyte labeled with gold nanoparticles. Gold nanoparticles exhibit intense coloration due to surface plasmon resonance, which causes selective light absorption in a specific spectral region, scattering and transmission of the remaining light [32]. The signal may also be based on a change in AuNP color, for example, from red to blue, caused by surface plasmon interaction as the distance between particles decreases during analyte-induced aggregation [34, 35].

3.3. *Fluorescent and chemiluminescent biosensors*

Fluorescent biosensors use fluorescent proteins, organic dyes, or quantum dots as labels for analyte detection [36–39]. To excite fluorescence, which is reemission of light at longer wavelengths, fluorophores are irradiated with a shorter-wavelength source, for example, in the near-ultraviolet range. Interaction between the biorecognition element and the analyte can alter fluorescence intensity or spectral position.

Fluorescent protein sensors are of interest not only for quantitative analyte determination but also for monitoring biological processes in cells *in vitro* and *in vivo*. Fluorescent-signal generation can be based on sensitivity to pH changes, local conformational changes in proteins, bimolecular complementation of fluorescent fragments, Förster resonance energy transfer (FRET), and other mechanisms [36].

Quantum dots are promising fluorescent labels for biomarker detection because they offer high quantum yield, brightness, and greater photostability than conventional dyes [40]. The term "quantum dots" now encompasses not only semiconductor nanocrystals but also carbon nanoparticles (carbon quantum dots), which typically exhibit lower quantum yield but improved biocompatibility [40, 41].

In addition to fluorescence, biosensors can employ chemiluminescence, in which photons are emitted using the energy of a chemical reaction, for example, luminol oxidation [42, 43]. A subspecies is electrochemiluminescence, in which the chemiluminescent reaction is initiated electrochemically. This approach is actively used in biosensing because the process can be readily controlled by switching the applied electric field on and off [44, 45].

3.4. *SPR- and LSPR-based biosensors*

Surface plasmon resonance (SPR) biosensors have become powerful tools for studying the kinetics of biomolecular interactions, drug screening, food-quality control, and early disease diagnosis [46]. In the classical Kretschmann configuration, a thin metal film, for example approximately 50 nm of gold, is deposited on a glass prism, and analyte binding occurs at its surface (Fig. 4). A light beam is directed through the prism at an angle exceeding the critical angle, thereby ensuring total internal reflection and the formation of an evanescent field at the prism/Au-film/solution interfaces.

Fig. 4. Operating principle of a surface plasmon resonance (SPR) biosensor.
Analyte binding changes the local refractive index and shifts the position of the resonance minimum

Surface plasmon resonance occurs when the component of the incident-light wave vector parallel to the interface matches the surface-plasmon wave vector, which depends on the refractive index in the near-surface region of the gold film. Analyte binding at the film surface changes the local refractive index and shifts the resonance angle at which resonant absorption of *p*-polarized light is observed [46–48].

Waveguide- or diffraction-grating-based schemes provide alternatives to the prism-based Kretschmann configuration and are more promising for miniaturization and POC diagnostics. In waveguide SPR biosensors, the measured quantity is typically a shift in resonance wavelength rather than a shift in resonance angle [48–50].

Localized surface plasmon resonance (LSPR) arises from the interaction of light with metallic nanostructures, typically AuNPs, causing collective electron oscillations that produce intense light absorption or scattering. LSPR biosensing is likewise based on a change in refractive index upon analyte binding to the

nanoparticle surface, which shifts the extinction peak. LSPR biosensors are developing rapidly and offer high sensitivity together with strong potential for miniaturization and multiplexing [50].

As with SPR, one approach to implementing LSPR biosensors is the use of optical fibers [51]. Sensing regions can be formed not only on the fiber end face but also along its lateral surface [51–54]. Fiber-optic sensors are attracting considerable interest because of their high sensitivity, multiplexing capability, immunity to electromagnetic interference, and suitability for remote monitoring [51, 55]. Due to their design features, fiber-optic biosensors can be classified as a distinct category; in addition to SPR and LSPR, they can be based on interference and the use of photonic crystals. [56].

3.5. *SERS biosensors*

Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) biosensors can not only detect analyte immobilization but also provide structural information and distinguish several analytes simultaneously from their characteristic Raman spectra [57, 58]. Although intrinsic Raman scattering is extremely weak and is generally insufficient for detecting trace amounts of biomarkers, plasmonic gold or silver nanostructures can enhance the signal by several orders of magnitude, with enhancement factors of approximately 10^4–10^7. This enhancement is primarily electromagnetic in origin: localized surface plasmon resonance effectively concentrates the electromagnetic field in the near field of the nanostructures, within less than 10 nm, thereby substantially increasing the scattering intensity from analyte molecules.

The electromagnetic field is distributed nonuniformly and becomes spatially localized in narrow regions such as gaps between nanoparticles or near sharp corners. These zones of exceptionally high field intensity are referred to as electromagnetic "hot spots" [59].

Two main approaches are used in SERS biosensors: label-free detection and indirect detection using SERS reporters. In the label-free approach, the analyte is directly immobilized on the surface of metallic nanostructures forming the SERS substrate, and changes in its intrinsic spectrum are recorded. In the indirect approach, a reporter molecule is linked to the analyte, and the SERS signal of the reporter is detected [60–63].

SERS biosensor systems complement the capabilities of SPR and LSPR devices in research and laboratory applications and also have considerable potential for personalized-medicine applications [63].

4. ACOUSTIC AND PIEZOELECTRIC BIOSENSORS

4.1. *General characteristics*

Acoustic waves are most commonly generated using the inverse piezoelectric effect, in which an electric field applied to a piezoelectric material produces mechanical deformation. The acoustic waves generated in this way are highly sensitive to the medium through which they propagate and can therefore provide label-free detection of immobilized biological objects [64]. Most piezoelectric biosensors are based on bulk acoustic waves (BAW) or surface acoustic waves (SAW) [65].

4.2. *Bulk-acoustic-wave biosensors: QCM and QCM-D*

The quartz crystal microbalance (QCM) is the most widely used type of piezoelectric biosensor, largely because of its commercial availability. A QCM typically consists of an AT-cut quartz disc with electrodes deposited on both sides (Fig. 5).

Fig. 5. Schematic representation of a quartz crystal microbalance (QCM)-based biosensor

Applying an alternating electric field to the electrodes produces shear deformation of the crystal and thereby generates acoustic waves propagating perpendicular to the surface. When the excitation frequency coincides with the natural frequency of the resonator, multiple reflections from the boundaries lead to constructive interference, resulting in the formation of a standing wave. The natural, or resonance, frequency of the crystal is determined by its thickness and the velocity of the shear acoustic wave, which in turn depends on the Young's modulus and density of the material. The quantitative relationship between a resonance-frequency shift and a small increase in surface mass is described by the Sauerbrey equation. This relationship is valid for thin, rigid films and causes the widespread use of QCM devices as mass-sensitive and thickness sensors [66].

In a liquid medium, the generated transverse shear wave decays exponentially in a region of 250 nm wavelength for a 5 MHz QCM. This localizes QCM sensitivity to the near-surface region; it is essential for detecting immobilized biological objects. The resonance-frequency shift is also influenced by liquid properties, including density, viscosity, ionic strength, and the presence of charged particles. A reference QCM sensor is therefore widely used to account for these effects. Complex acoustic-impedance analysis with determination of the dissipation factor can additional-

ly provide information on binding kinetics and possible structural changes in immobilized biological objects [65–67].

The sensitivity of a piezoelectric biosensor depends directly on its resonance frequency, which in turn is limited by the thickness of the quartz resonator. QCM biosensors are therefore particularly useful for detecting relatively large biological objects such as protein complexes, cells, and bacteria [68–70]. Signal amplification can also be achieved by modifying the resonator surface to increase its specific surface area and by immobilizing heavier nanolabels, for example, gold nanoparticles [71–73].

4.3. *Film bulk acoustic resonators*

The sensitivity of a bulk-acoustic-wave piezoelectric sensor can be increased by substantially raising the resonator's natural frequency. This can be achieved by greatly reducing the thickness of the piezoelectric material. This task is solved using a thin-film bulk acoustic resonator. (FBARs) [74]. Typically, thin films (fractions of a micrometer or a few micrometers thick) of AlN or ZnO are used as the piezoelectric material in it. [75, 76]. FBARs are generally fabricated using microelectronic processes; it makes initial development more expensive but enables low-cost mass production. FBAR biosensors are also highly promising for multiplexed sensor systems and can be integrated with CMOS electronics for measurements. Their small dimensions and high sensitivity enable bioanalysis with small sample volumes and make them compatible with microfluidic systems [74, 77].

The mass-sensitive operating principle of FBAR biosensors is similar to that of QCM devices. To prevent acoustic waves generated by the piezoelectric film from propagating into the substrate and being attenuated, an air cavity or Bragg reflector is formed beneath the film [77]. FBAR resonance frequencies lie in the GHz range rather than the MHz range typical of QCM. The higher frequency provides several orders of magnitude greater mass sensitivity, allowing detection of, for example, small protein biomarkers. Resonance-frequency shift is generally used as the primary biosensing response because it can be measured most straightforwardly [77–79]. Although dissipation-factor measurements are informative, they are technically challenging at such high frequencies.

Despite their high resonance frequency, FBAR sensitivity can be strongly limited in liquids because longitudinal acoustic waves radiate into the liquid, reducing the quality factor. Therefore, for liquid-phase operation of FBAR biosensors, piezoelectric films (such as AlN or ZnO) are fabricated with an orientation tilted away from the crystallographic *c*-axis to excite shear waves, or biomarker binding is detected after the liquid has dried [80, 81].

4.4. *Surface-acoustic-wave biosensors*

Surface acoustic waves (SAWs) are generated and detected at the surface of a piezoelectric material. Their key feature is that the wave energy propagates in a near-surface layer, making the wave highly sensitive to changes at the interface, for example, with a liquid. Consequently, biochemical interactions in the recognition layer cause pronounced changes in wave parameters such as propagation velocity, amplitude, and resonance frequency. The sensitivity of SAW sensors, commonly measured as a resonance-frequency shift, exceeds that of quartz crystal microbalances (QCM) at the same frequency, while operation at higher frequencies further enhances this effect. Structurally, a SAW biosensor consists of a piezoelectric substrate such as $LiNbO_3$, $LiTaO_3$, AT-cut quartz, AlN, or ZnO with interdigital transducers (IDTs) deposited on its surface to generate and receive the wave. The region between the IDTs is functionalized for biorecognition. Conventional Rayleigh-wave SAWs are strongly attenuated in liquids because their vertical displacement component radiates energy as longitudinal waves. Shear-horizontal surface acoustic waves (SH-SAWs), in which particle displacement occurs in the plane of the surface, are therefore primarily used for liquid-phase operation because they minimize acoustic-energy losses [82, 83].

Piezoelectric biosensors based on shear-horizontal surface acoustic waves (SH-SAWs) were the first successful examples of SAW devices operating in direct contact with liquids [84, 85].

The use of shear horizontal waves made it possible, although factors such as the high dielectric permittivity of water complicated the task by reducing acoustoelectric coupling. Selecting substrates with higher dielectric permittivity and employing protective layers enabled these limitations to be overcome, facilitating the successful application of SH-SAW devices as biosensors [83]. Such sensors have been applied to the detection of bacteria [86, 82] and biomarkers in human blood [82, 87, 88].

Love waves (LWs) are formed when a thin guiding layer which shear-wave velocity is lower than that of the piezoelectric substrate is deposited on an SH-SAW structure (Fig. 6) [89]. This layer acts as an acoustic waveguide, concentrating wave energy near the surface and minimizing radiation into the liquid. The resulting energy localization increases the energy density in the sensing region and substantially improves sensor sensitivity.

Fig. 6. Schematic representation of a Love-wave (LW-SAW) biosensor.
The guiding layer concentrates acoustic energy near the functionalized surface

An additional advantage of the guiding coating is that it protects the interdigital transducers, for example, aluminum IDTs, from electrochemical corrosion and oxidation in liquids. Polymers such as PMMA and SU-8 photoresist and oxides such as SiO_2, ZnO, and TiO_2 are used as guiding-layer materials [89].

As in SH-SAW biosensors, analyte binding in the region between the IDTs, i.e., the delay line, changes the SAW propagation velocity and therefore the resonance frequency, with the response depending on the mass of the bound material. Depositing a guiding layer on an SH-SAW structure thus produces a Love-wave sensor (LW-SAW) with a higher quality factor and greater sensitivity than the original configuration. LW-SAW biosensors have consequently been used successfully to detect biomarkers and microorganisms [90–93].

Surface-skimming bulk waves (SSBWs) excited by IDTs propagate in the near-surface region of a piezoelectric substrate, for example, ST-cut quartz. To convert an SSBW into a surface transverse wave (STW), a metallic reflector grating is placed along the propagation path. This grating effectively slows the wave and confines its energy near the surface. STWs are characterized by horizontal shear particle displacement parallel to the surface, which, as in SH-SAW devices, makes them suitable for operation in liquids without substantial attenuation [83, 94]. The principal advantage of STW structures is stronger concentration of acoustic energy near the surface than in standard SH-SAW configurations; it theoretically provides higher sensor sensitivity.

STW sensors have been studied quite extensively as chemical sensors [95–97]. In contrast, only limited research on STW biosensors has been reported. A likely reason is the more complex fabrication technology required for STW structures compared with the simpler and more established SH-SAW and LW-SAW sensor architectures.

4.5. *Biosensors based on acoustic plate modes*

Structures based on shear-horizontal acoustic plate modes (SH-APM) can also serve as biosensor platforms. In these devices, the IDTs are located on one side of the piezoelectric plate, similarly to SH-SAW sensors. The key difference is that the acoustic wave propagates through the entire plate thickness rather than only within the near-surface layer. These structures are therefore sensitive to mass changes on both sides of the plate, making the side opposite the IDTs particularly convenient as a sensing surface. As with Love-wave sensors, applying a guiding layer to the plate can form layer-guided acoustic plate modes (LG-APM). This increases mass sensitivity and functionally separates the detection region (the side with IDT) from the analyte-binding region on the opposite side of the plate [83, 98]. Although such structures have been investigated as promising biosensors [98–100], they have not yet become widespread. Flexural plate wave (FPW) biosensors are currently attracting considerable scientific interest.

Unlike SH-APM and LG-APM structures, piezoelectric flexural plate wave (FPW) devices are implemented on a very thin plate that acts as a membrane. The membrane thickness is much smaller than the acoustic wavelength, resulting in a low phase velocity in the plate that is lower than the speed of sound in the liquid. This prevents acoustic energy radiation into the liquid under study [101, 102]. The low phase velocity also reduces the resonance frequency, simplifying the structure of measuring electronics for recording the response of FPW biosensors and facilitating the development of inexpensive portable devices [101, 102]. Their high sensitivity is provided by changes in acoustic-wave phase velocity upon analyte binding [101]. FPW biosensors are fabricated using MEMS technologies to form thin membranes on a silicon substrate, followed by deposition of piezoelectric films [103, 104]. Their similarity to FBAR sensors also makes FPW biosensors attractive for multiparametric sensor systems, while FPW devices can operate successfully in liquids. The field continues to evolve: fan-shaped and circular IDTs and reflector gratings can focus acoustic energy and increase the quality factor of resonant systems [105, 106].

Lamb waves generally propagate in thin membranes [107]. However, when the membrane thickness becomes comparable to the acoustic wavelength, the phase velocity of the A_0 Lamb-wave mode used in FPW biosensors may no longer be sufficiently low, and acoustic energy begins to radiate into the liquid. Other modes, such as S_1, can nevertheless be used effectively when the membrane thickness is close to the acoustic wavelength [108, 109]. Lamb-wave biosensors are particularly promising for detecting changes in viscosity [65].

5. COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOSENSOR PLATFORMS AND PROSPECTS FOR PERSONALIZED-MEDICINE APPLICATIONS

5.1. *Criteria for selecting a transducer for a diagnostic platform*

Direct comparison of published limits of detection is often inappropriate because the reported values were obtained for different analytes, bioreceptors, sample matrices, incubation times, and calculation methods. Platform selection should therefore be based on the complete set of requirements imposed by the diagnostic task. Important parameters include the clinically relevant concentration range, acceptable analysis time, need for continuous monitoring, sample vo-

lume, likelihood of matrix interference, operating conditions, and the cost of the disposable component.

Electrochemical transducers provide a direct electrical output and are highly compatible with printed electrodes and low-power electronics. Their limitations are associated with surface fouling, reference-electrode drift, the influence of ionic composition, and the need for a stable electrochemical interface. Optical platforms offer the widest variety of record modes and are well suited to multiplexing but may require light sources, filters, photodetectors, precise optical alignment, and suppression of background fluorescence. Acoustic platforms are particularly valuable for label-free monitoring of mass and interfacial-layer properties but require temperature compensation and correction for liquid density and viscosity.

A qualitative comparison of the basic detection principles used in biosensor systems is presented in Table. It demonstrates that transducer selection is a compromise among hardware simplicity, robustness to sample-matrix effects, and manufacturability.

Tab. Comparison of electrochemical, optical, and acoustic biosensor platforms

5.2. *Current trends in the development of biosensor platforms*

The widespread use of nanomaterials and their composites is one of the key trends in electrochemical biosensor development, aimed at improving analytical performance and facilitating broader practical implementation [17, 110].

The combination of miniaturization, low power consumption, and straightforward processing of electrical signals, including by machine-learning algorithms, makes electrochemical detection highly promising for portable and implantable devices. Such systems can enable health monitoring using a smartphone, in line with the concept of POC diagnostics [8, 12, 13].

Optical detection remains one of the most rapidly developing areas of biosensing due to advances in optics, nanotechnology, and artificial intelligence [111].

In addition to the active use of semiconductor and carbon quantum dots in fluorescent biosensors, nanozymes are widely employed in colorimetric sensors. These enzyme-like nanomaterials catalyze reactions that produce a color change. Nanozymes include carbon nanomaterials, metallic nanostructures, metal-oxide nanoparticles, metal-organic frameworks (MOFs), and covalent organic frameworks (COFs) [112, 113].

Another important direction is the use of magnetic nanoparticles in biosensors and lab-on-a-chip systems for analyte separation, manipulation, and concentration. These particles can be functionalized with optically active nanomaterials or molecules, thereby broadening their use in optical biosensing [114].

Two-dimensional nanomaterials also show considerable potential, including in optical-fiber SPR biosensors [115]. Advanced nanomaterials and nanotechnology methods are actively employed to create highly efficient SERS substrates [116]. Cutting-edge approaches to optical analyte detection include metasurfaces, photonic crystals, and quantum sensors [117–119].

Microfluidics complements the transducer by providing controlled sample delivery, shortening diffusion distances, integrating filtration and concentration, and enabling parallel analysis. Miniaturization, however, does not automatically eliminate matrix effects: the surface-area-to-volume ratio increases, amplifying the contribution of nonspecific adsorption and requiring carefully designed passivation of channels and sensing regions.

Machine-learning algorithms can be used for drift suppression, selection of informative frequencies or spectral features, classification of complex responses, and combining data from multiple channels. Algorithmic processing, however, must not substitute for physically justified calibration. Practical diagnostics require independent training and test sets, assessment of batch-to-batch sensor variability, and validation of the model on samples that were not used during optimization.

5.3. *Hybrid integration of different biosensor architectures*

Electrochemical biosensors can be coupled with optical detection methods. Photoelectrochemical and electrochemiluminescent biosensors constitute distinct but closely related areas of biosensing that are developing rapidly and can provide excellent analytical performance.

The combination of optical excitation and electronic signal recording gives photoelectrochemical biosensors distinctive advantages, including a high signal-to-noise ratio and rapid response [120]. Unlike conventional electrochemical biosensors, current in a photoelectrochemical system is generated not simply by applying a potential but as a result of illumination. Photoactive nanomaterials are commonly deposited on the working electrode. Their irradiation leads to the generation of charge carriers (electrons and holes), which separate at the phase interface, initiating redox reactions and a detectable current. [121, 122]. Nanoheterostructures are frequently used because they improve the efficiency of charge-carrier generation and separation [120–123]. Biorecognition elements are

immobilized on the surface of the photoactive materials, and analyte binding modulates the photocurrent [121, 123].

In electrochemiluminescent biosensors, by contrast, an electrochemical reaction produces optical emission, and changes in its intensity or spectrum serve as the analytical signal. This approach provides high sensitivity, rapid response, and multiplexing capability through the use of luminophores activated at different potentials [124]. The operating principle is based on luminophores used as labels that bind to target analytes or secondary biorecognition elements, for example, in a sandwich immunoassay. After binding of the labeled biological objects and the occurrence of electrochemical reactions, often involving co-reactants, the luminescence intensity becomes proportional to analyte concentration [125]. In label-free formats, luminophores can be immobilized on the electrode, and analyte binding may suppress the electrochemical reaction and thereby decrease the emitted light [126, 127].

Hybridization makes it possible to separate excitation from recording or to obtain two orthogonal signals from a single binding event. Photoelectrochemical systems reduce electrical background through optical control of charge-carrier generation; electrochemiluminescent platforms provide spatial- and potential-controlled light emission; and plasmonic-acoustic devices are simultaneously sensitive to the optical and mechanical properties of the interfacial layer. The price of this increased confidence is greater complexity of device design, calibration, and manufacturing.

5.4. *Limitations to practical implementation*

The transition from a laboratory prototype to a mass-produced instrument is limited by the reproducibility of the sensor surface, stability of the biorecognition element, shelf life, variability of biological samples, and the absence of standardized protocols for calculating analytical performance. Limits of detection obtained by extrapolation toward zero concentration in buffer do not establish diagnostic value unless accuracy, specificity, and predictive performance are verified in a clinical cohort.

Electrochemical platforms require control of electrode material, roughness, area, and reference-electrode potential; optical platforms require stability of control of source, detector spectral response, and optical path; acoustic platforms require control of temperature, mechanical mounting, liquid properties, and resonator quality factor. In all cases, an integrated reference channel, positive and negative controls, recording of the baseline signal before sample introduction, and automated measurement-quality assessment are desirable.

The technological maturity of biosensor systems should be assessed not only by sensitivity but also by the number of manual operations, sample-preparation time, cartridge and reader cost, and resistance to transportation and storage conditions. These parameters ultimately determine whether a sensor can become part of a reproducible diagnostic procedure.

CONCLUSION

Electrochemical, optical, and acoustic biosensors implement different routes for transducing the same primary event, namely the specific interaction of an analyte with a biorecognition layer. Electrochemical systems are most naturally integrated with compact electronic hardware and disposable electrodes; optical systems provide a broad range of record modes, high information capacity, and strong multiplexing capability; and acoustic systems enable label-free mass-sensitive monitoring and provide information on binding kinetics and the mechanical properties of the interfacial layer.

For low-cost quantitative POC analysis, electrochemical transducers are generally the preferred option. Optical methods are advantageous for visual testing, parallel determination of multiple targets, and spectral identification. QCM-D and specialized acoustic resonators are particularly useful for studying the binding of large complexes and cells and for monitoring changes in the viscoelastic properties of interfacial layers. Hybrid biosensor structures are appropriate when the increase in reliability provided by independent physical channels justifies the additional instrumentation complexity.

Further advances in biosensor instrumentation depend on the co-design of the biorecognition element, functional material, transducer, microfluidic cartridge, and data-processing algorithm. Promising directions include multimodal systems, standardized assessment of matrix effects, automatic drift compensation, intelligent data processing accompanied by mandatory independent validation, and the transition from individual sensing elements to complete measurement platforms. Such a systems-level approach makes it possible to select an architecture on the basis of the clinical task and operating constraints rather than solely on the lowest reported limit of detection.

Acknowledgments

N.O. Sitkov acknowledges support from the Russian Science Foundation (project No. 26-19-00620).