



# ЧТО ТАКОЕ ЖИЗНЬ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭЛЕКТРОНИКИ?

(БИОЭЛЕКТРОНИКА: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ)

Ступин Д.Д.,<sup>1</sup> Абелит А.А.<sup>1</sup> и Гагарина М.М.<sup>2</sup>

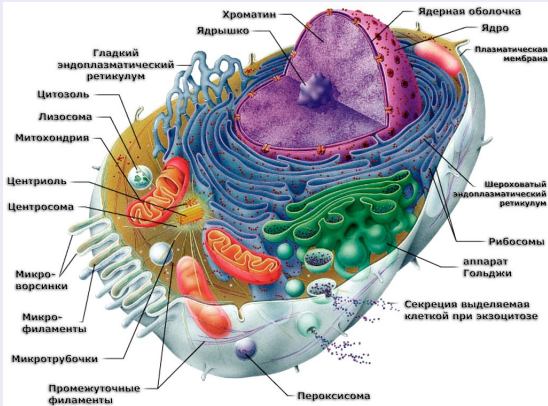
<sup>1</sup>СПБАУ им. Ж.И. Алфёрова, <sup>2</sup>СПб ГБУЗ Диагностический центр №7



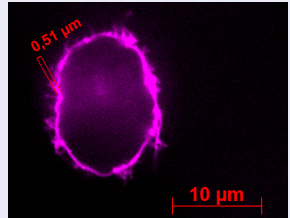
- 1 Электрические свойства клеток
- 2 Что такое жизнь с точки зрения электроники?
- 3 Клетки как активные генераторы
- 4 Клетки как пассивные цепи
- 5 Модель Giæver-Keese
- 6 Исследование клеток, белков и ДНК с помощью биоимпеданса
- 7 Медицинские приложения биоимпедансной спектроскопии
- 8 Клетки как активные управляемые схемы. Электронные протезы.

# СТРОЕНИЕ КЛЕТОК

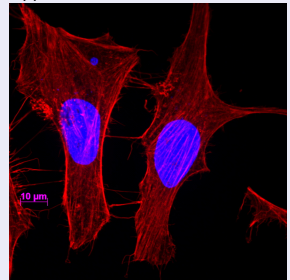
## СТРОЕНИЕ ЭУКАРИОТИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ



Суспензионные клетки K562

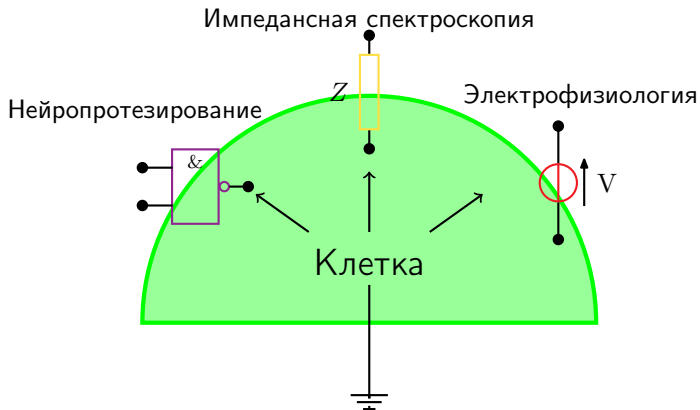


Адгезионные клетки HeLa



Диэлектрическая проницаемость мембраны 3  
Сопротивление мембраны  $>10$  ГОм  
Проводимость цитоплазмы 5 мСм/см  
Трансмембранный потенциал 75 мВ

# Что такое жизнь с точки зрения электроники?





# Живая материя как источник электричества

# РЕГИСТРАЦИЯ БИОПОТЕНЦИАЛОВ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Диагностика заболеваний  
Нейрокомпьютерные интерфейсы

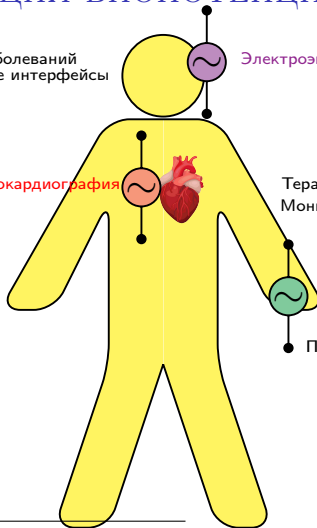
Электроэнцефалограмма

Электрокардиография

Тераностика  
Мониторинг состояния организма

Электромиография

Исследования в области спорта  
Управление экзоскелетами  
Послеоперационное восстановление



AlGhatrif, Majd, and Joseph Lindsay. "A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography." *Journal of community hospital internal medicine perspectives* 2.1 (2012): 14383.

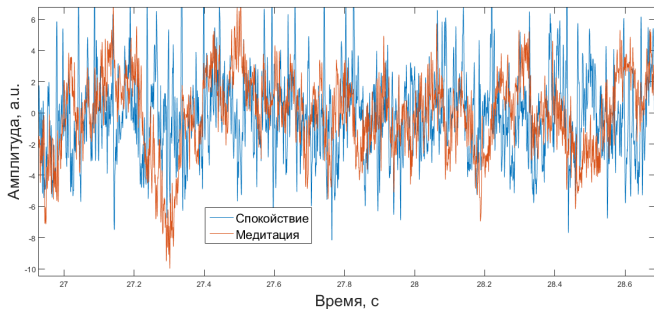
Kennett, Robin. "Modern electroencephalography." *Journal of neurology* 259.4 (2012): 783-789.

Farkas, Charles, Andrew Hamilton-Wright, Hossein Parsaei, and Daniel W. Stashuk. "A review of clinical quantitative electromyography." *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 38, no. 5 (2010).

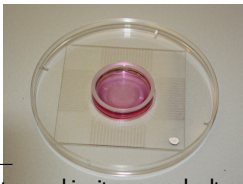
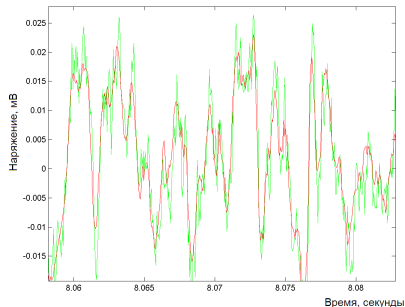
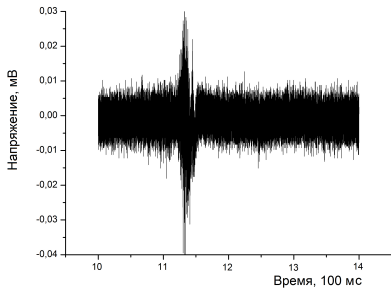
Clarys, Jan Pieter, and Jan Cabri. "Electromyography and the study of sports movements: a review." *Journal of sports sciences* 11, no. 5 (1993): 379-448.

Wege, Andreas, and Armin Zimmermann. "Electromyography sensor based control for a hand exoskeleton." In 2007 IEEE

# ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА

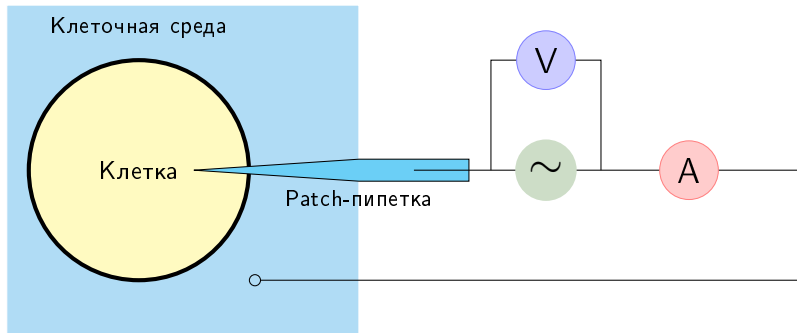


# Мультиэлектродные матрицы. Популяционно-пачечный разряд (BURST)



Bisio, M.,.... Kazantsev, V., 2019. Closed-loop systems and in vitro neuronal cultures: Overview and applications. In *In Vitro Neuronal Networks: From Culturing Methods to Neuro-Technological Applications*, pp.351-387.

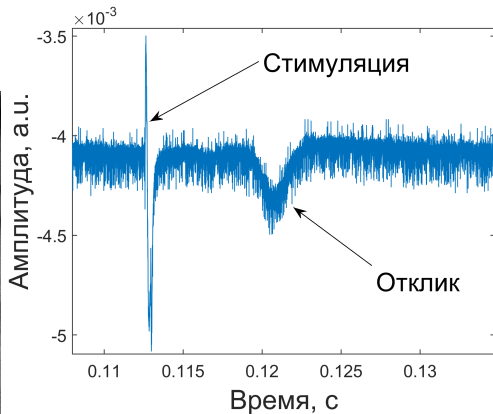
# PATCH-CLAMP ТЕХНОЛОГИЯ<sup>1</sup>



Метод Patch-Clamp заключается в подключении к клеточной мембране тонкой стеклянной пипетки с диаметром кончика  $\sim 1$  мкм и измерении проходящего через нее тока. Данный подход позволяет регистрировать токи от одиночных ионных каналов, измерять проводимость мембраны, а также исследовать трансмембранный потенциал.

<sup>1</sup> Куффлер С., Николс Д. От нейрона к мозгу: Пер. с англ. – Мир, 1979.

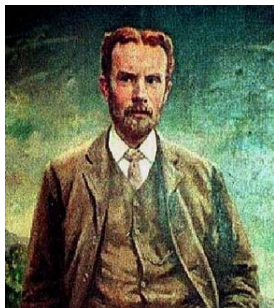
# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА МЫШИ



Данные получены в Университете им. Лобачевского в лаборатории разработки интеллектуальных биомехатронных технологий. Фотография любезно предоставлена проф. А. Лебедевой.

# Свойства живой материи с точки зрения пассивных электрических цепей. Импедансная спектроскопия

# ИСТОРИЯ БИОИМПЕДАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ



Оливер Хевисайд

«Impedance is here, and later, substituted for apparent resistance. It is the ratio of the amplitude of the impressed force to that of the current when their variations are simple-harmonic.»  
1886 г.



Лев Сергеевич Термен

Одно из первых практических применений биоимпеданса – создание бесконтактного музыкального инструмента – «терменвокса»  
Петроград 1926 г.



Ivar Giæver

Создание технологии ECIS – electrical cell-substrate impedance sensing.  
1992 г.



## ДВОЙНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ СЛОЙ<sup>1</sup>

$$C_{dl} = \frac{\varepsilon S}{4\pi l_D}, \quad l_D = \sqrt{\frac{kT\varepsilon}{8\pi e^2 \eta}}$$

$$Z = \frac{1}{i\omega C_{dl}} + R_{bulk}$$

## ДИСПЕРСИЯ ЕМКОСТИ<sup>2,3</sup>

$$Z = \frac{1}{(i\omega)^\alpha W} + R_{bulk},$$

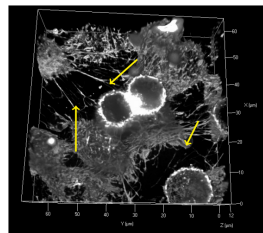
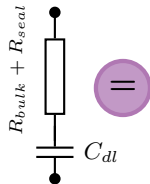
где  $\alpha$  – параметр неидеальности,  
 $W$  – псевдоемкость с размерностью  
 $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{Гц}^{-\alpha}$

## МОДЕЛЬ GIAEVER-KEESE<sup>4</sup>



$$Z = \frac{1}{(i\omega)^\alpha W} + R_{bulk} + R_{cell}$$

$$R_{mem} > 10 \text{ ГОм.}$$



<sup>1</sup> Делахей, Поль Фрумкин, А. Н Двойной слой и кинетика электродных процессов

<sup>2</sup> Chang B. Y., Park S. M. Electrochemical impedance spectroscopy //Annual Review of Analytical Chemistry. – 2010. – Т. 3.

<sup>3</sup> De Levie R. On the impedance of electrodes with rough interfaces 1989

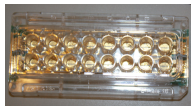
<sup>4</sup> Keese C. R. et al. Electrical wound-healing assay for cells in vitro

## МОДЕЛЬ GIEVER-KEESE<sup>1</sup>

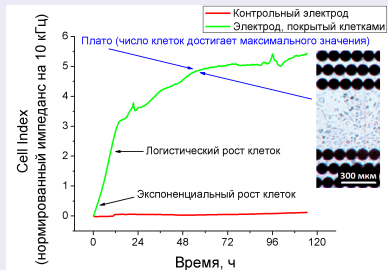


$$Z_{\text{МЭК}} = Z_{\text{эл.-хим.}} + R_{\text{зазор}}$$

Прибор xCelligence



## КРИВАЯ РОСТА КЛЕТОК HeLa



ЭСИС позволяет проводить характеризацию состояния клеток<sup>2</sup>, оценивать их жизнеспособность<sup>3</sup>, определять число клеток на электроде<sup>4</sup>, исследовать процессы заживления ран<sup>5</sup>, диагностировать нейбропротезы<sup>6</sup>, исследовать вирусные заболевания<sup>7</sup> и т.д.

<sup>1</sup> Wegener J., Keese C. R., Giever J. Experimental Cell Research – 2000

<sup>2</sup> Jiang W. G. (ed.) Electric cell-substrate impedance sensing and cancer metastasis – 2012

<sup>3</sup> Ke N. et al. Mammalian Cell Viability – 2011

<sup>4</sup> Keese C. R. et al. Electrical wound-healing assay for cells in vitro //PNAS– 2004

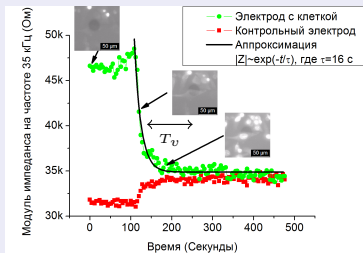
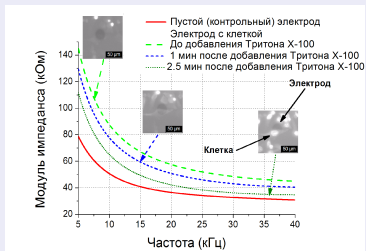
<sup>5</sup> Szulcek R. et al. Electric cell-substrate impedance sensing for the quantification of endothelial proliferation, barrier function, and motility //JoVE – 2014

<sup>6</sup> Luo Y. H. L. et al. MRI brain scans in two patients with the Argus II retinal prosthesis //Ophthalmology. – 2013

<sup>7</sup> Campbell C. E. et al. Monitoring viral-induced cell death using electric cell-substrate impedance sensing //Biosensors and Bioelectronics. – 2007

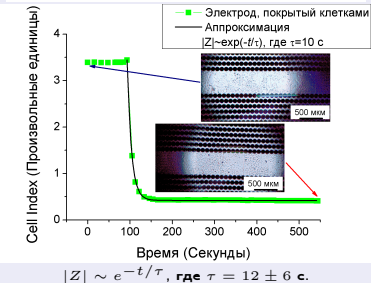
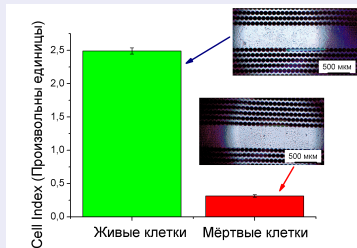
# ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

## МУЛЬТИЭЛЕКТРОДНЫЕ МАТРИЦЫ



$|Z| \sim e^{-t/\tau}$ , где  $\tau = 11 \pm 6$  с,  $T_v = 81 \pm 35$  с.

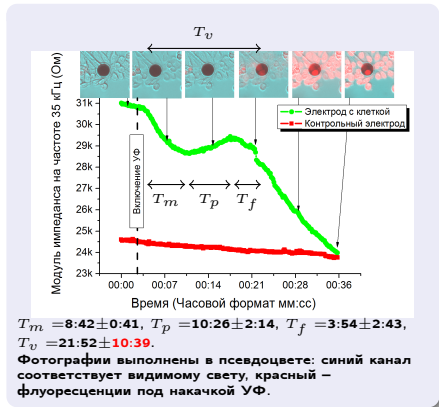
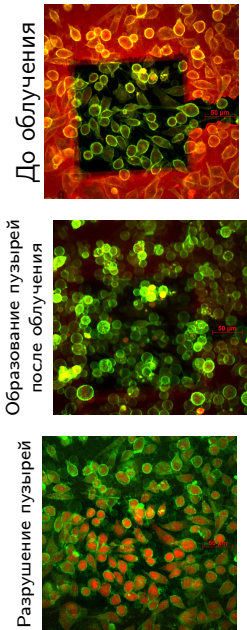
## xCELLIGENCE



<sup>1</sup> Stupin D.D. IOP:CS – 2017.

Stupin D.D. et. al. ACS Biomaterials Science & Engineering – 2021.

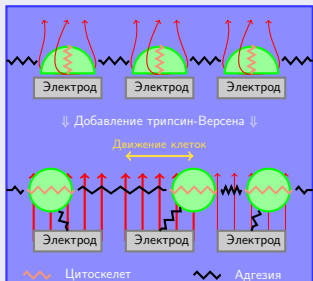
# ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК: ВЛИЯНИЕ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ<sup>1</sup>



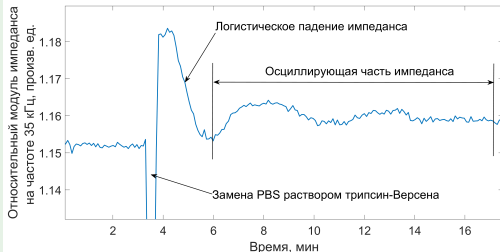
Полученные результаты открывают путь к созданию селективных биодатчиков, реагирующих не только на любые опасные токсины, так и на различные виды опасного излучения.

# ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КЛЕТОК

## МЕХАНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК RIN м5F

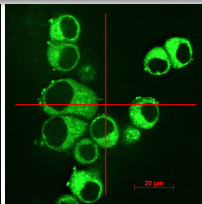
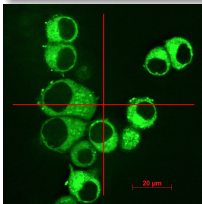
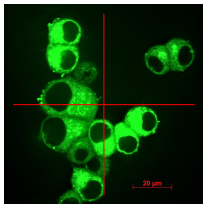


## Осцилляции импеданса

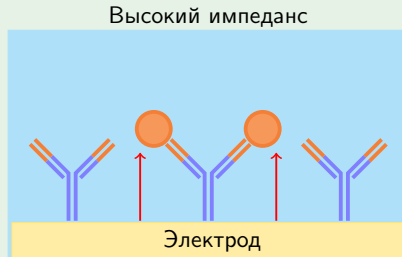
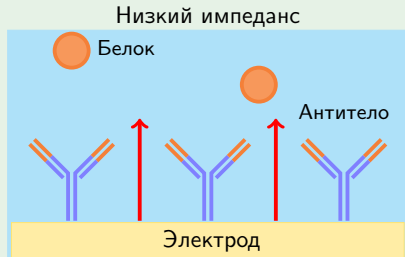
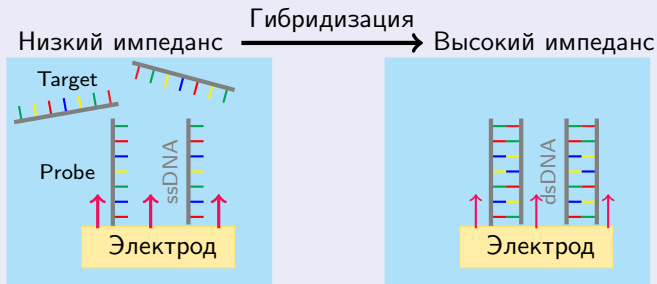


$$T \sim \sqrt{\frac{\rho_w}{\mu} \frac{d^2}{h}} \sim 1 \text{ МИН},$$

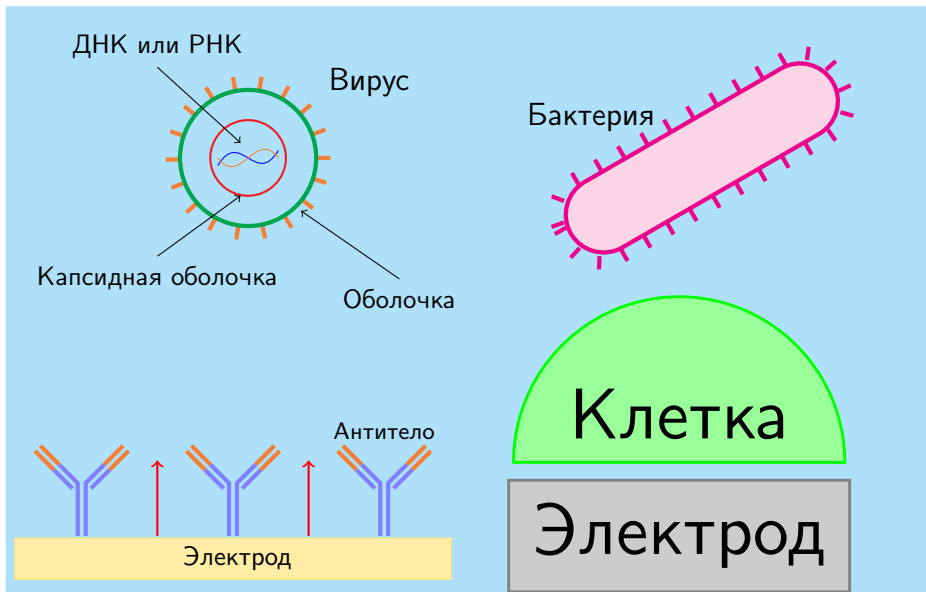
где  $\mu$  – модуль сдвига,  $d$  – размер клетки,  $h$  – толщина мембраны,  $\rho_w$  – плотность цитоплазмы.



# ИССЛЕДОВАНИЕ ДНК И БЕЛКОВ

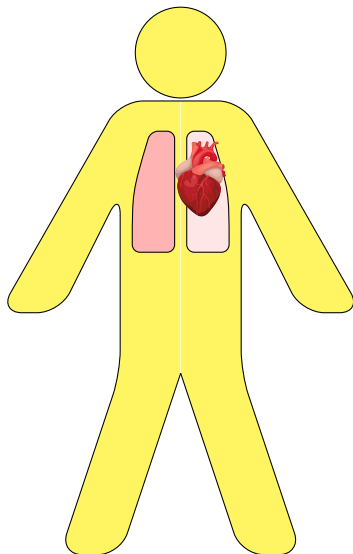


# ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ВИРУСОВ И БАКТЕРИЙ



Stupin, Daniil D., Ekaterina A. Kuzina, Anna A. Abelit et.al. Bioimpedance Spectroscopy: Basics and Applications // ACS Biomaterials Science & Engineering,

# КАРДИОГРАФИЯ, ТОМОГРАФИЯ И ДИАГНОСТИКА РАКА



При сокращении сердечной мышцы меняется сопротивление грудной клетки

По разнице в импедансе парных органов можно диагностировать рак

Импедансная томография нетоксична в отличие от рентгеновской диагностики

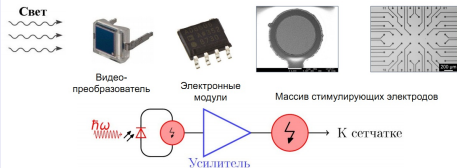
Stupin, Daniil D., Ekaterina A. Kuzina, Anna A. Abelit et.al. Bioimpedance Spectroscopy: Basics and Applications Bayford, Richard H. Bioimpedance tomography (electrical impedance tomography) Annu. Rev. Biomed. Eng.



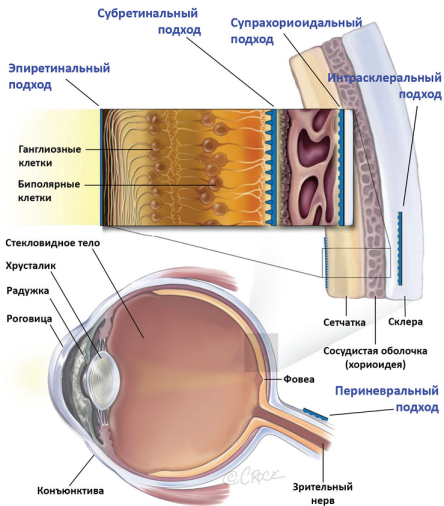
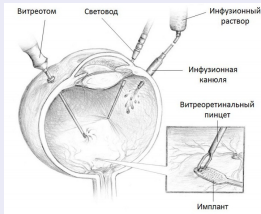
# Живая материя как приемник электрического сигнала. Нейропротезирование

# ЗРИТЕЛЬНЫЕ РЕТИНАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТЫ

## ПРИНЦИПАЛЬНАЯ СХЕМА ЗРИТЕЛЬНЫХ ИМПЛАНТОВ

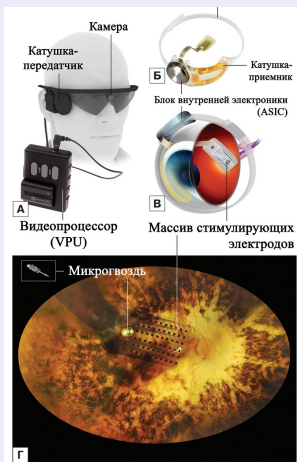


## ХИРУРГИЧЕСКАЯ УСТАНОВКА ИМПЛАНТОВ СЕТЧАТКИ

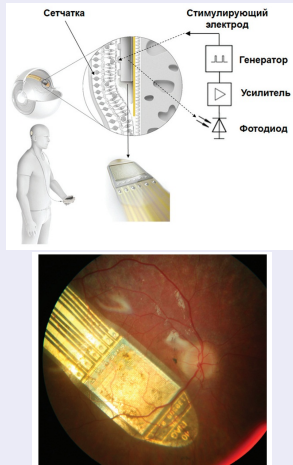


Изображение любезно предоставлено Проф. Lauren N. Ayton Stupin, Daniil D., Ekaterina A. Kuzina, Anna A. Abelit et al. Bioimpedance Spectroscopy: Basics and Applications // ACS Biomaterials Science & Engineering  
 Нероев, В. В., Астахов, Ю. С., Лобанова, М. М., Ступин, Д. Д. et al. Искусственное зрение: успехи, проблемы, перспективы // Российский офтальмологический журнал

## СИСТЕМА ARGUS II<sup>1</sup>



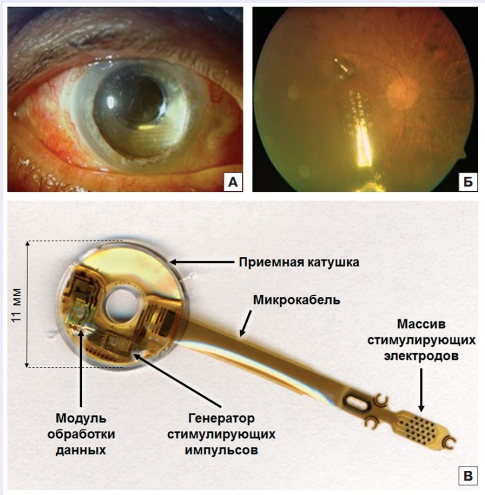
## СИСТЕМА ALPHA IMS<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Falabella P. et al. Argus II Retinal Prosthesis System //Artificial Vision. – Springer International Publishing, 2017. – С. 49-63. Изображения любезно предоставлены проф. Н. Писаревой

<sup>2</sup> Zrenner E. et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words //Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. – 2011 Изображения любезно предоставлены проф. Е. Zrenner

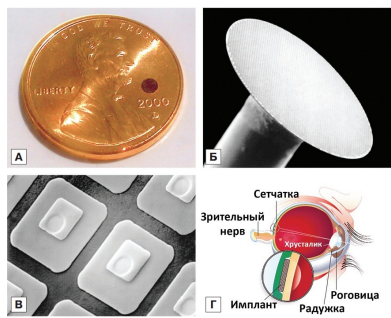
## EPI RET<sup>1</sup>



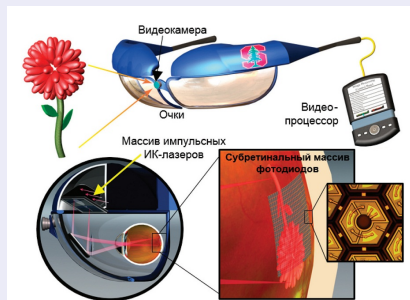
<sup>1</sup> Klauke S. et al. Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans // Investigative ophthalmology visual science. – 2011. Изображения любезно предоставлены проф. Peter Walter и проф. Gernot Roessler.

# КРЕМНИЕВЫЕ ИМПЛАНТЫ

## ARTIFICIAL SILICON RETINA<sup>1</sup>



## PHOTOVOLTAIC RETINAL PROSTHESIS<sup>2</sup>

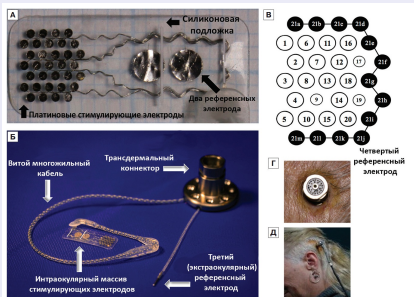


<sup>1</sup> Chow, A. Y., Chow, V. Y., Pakko, K. H., Pollack, J. S., Peyman, G. A., & Schuchard, R. (2004). The artificial silicon retina microchip for the treatment of visionless from retinitis pigmentosa. *Archives of ophthalmology*, 122(4), 460-469  
Изображения любезно предоставлены проф. A. Chow

<sup>2</sup> Mathieson K. et al. Photovoltaic retinal prosthesis with high pixel density // *Nature photonics*. – 2012. – Т. 6. – №. 6. – С. 391-397  
Изображения любезно предоставлены проф. D. Palanker

# СУПРАХОРИОИДАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТЫ

## BIONIC VISION AUSTRALIA<sup>1</sup>



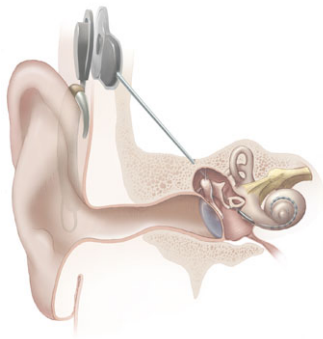
## SEMICHRONIC SUPRACHOROIDAL TRANSRETINAL PROSTHESIS<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Lauren N. Ayton, et al. First-in-Human Trial of a Novel Suprachoroidal Retinal Prosthesis // PLOS ONE. - 2014.- Т . 18. С. 1-16 Изображения любезно предоставлены проф. L. Ayton

<sup>2</sup> Fujikado T. et al. Clinical trial of chronic implantation of suprachoroidal-transretinal stimulation system for retinal prosthesis //Sensors and Materials. Изображения любезно предоставлены проф. Т. Fujikado

# КОХЛЕАРНЫЕ ИМПЛАНТЫ<sup>1</sup>

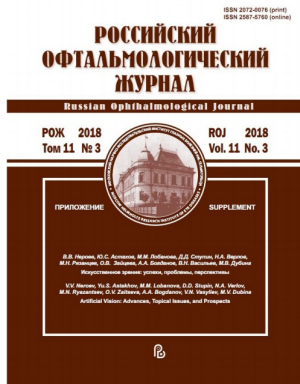


Благодаря тому, что протокол кодирования звука в организме человека достаточно прост – разные участки кохлеи (“улитки”) реагируют на разные звуковые частоты – современная биоэлектроника позволяет восстанавливать практически полноценный слух у полностью глухих пациентов, больных тугоухостью.

<sup>1</sup> Mudry, Albert, and Mara Mills. “The early history of the cochlear implant: a retrospective.” *JAMA otolaryngology–head & neck surgery* 139.5 (2013): 446-453.

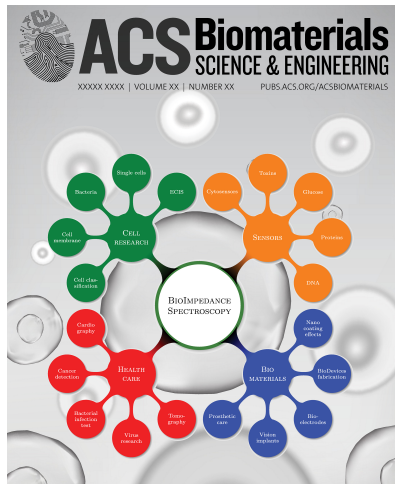
# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симбиоз биологии и электроники на сегодняшний день позволил сделать ряд выдающихся открытий, многие из которых нашли практическое применение в нашей повседневной жизни, и поэтому можно не сомневаться в том, что дальнейшее развитие биоэлектронных технологий позволит в недалеком будущем решить актуальные проблемы здравоохранения, экологии, биосенсорной инженерии и т.п.



Нероев, В. В., Астахов, Ю. С., Лобанова, М. М., Ступин, Д. Д. et. al. Искусственное зрение: успехи, проблемы, перспективы // Российский офтальмологический журнал

Ступин Д., Абелит А. и Гагарина М.



ACS Publications  
Most Trusted. Most Cited. Most Read.

www.acs.org

Stupin, Daniil D., Ekaterina A. Kuzina, Anna A. Abelit et.al.  
Bioimpedance Spectroscopy: Basics and Applications // ACS  
Biomaterials Science & Engineering



# Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность:

**Ines Wuelker and Eberhart Zrenner** (Retina Implant, Germany),



**Daniel Palanker** (Stanford University, USA),



**Takashi Fujikado** (NIDEK Co., Japan),



**BIONICVISION**  
AUSTRALIA

**Lauren Ayton** (Bionic Vision Australia, Australia),



**Gernot Roessler и Peter Walter** (Aachen University, Germany),



**Second Sight**

**Alan Chow** (Optobionics, USA),



**Nataliya Pisareva, and Jessy Dorn** (Second Sight, Switzerland, USA)

*за предоставление высококачественных изображений*



**СПбГЭТУ «ЛЭТИ»**  
ПЕРВЫЙ ЭЛЕКТРОТЕХНИЧЕСКИЙ

*и плодотворную критику,*

**A. G. Gagarin** (SPb Electrotechnical University, Russia),

**V. V. Potemkin** (Pavlov First SPb State Medical University, Russia),



**Bryan Jones** (University of Utah, USA)



*за их ценные замечания.*

# Спасибо за внимание!

Выражаем благодарность Лебедевой А. В., Казанцеву В.Б., Блиновой М.И.,  
Гарбарук Е.С. и Дубине М.В. за всестороннюю помощь и поддержку.

