

Діана КРАСУЦЬКА, студент,

Микола БОГОМОЛОВ, канд. техн. наук, доц.

<sup>1</sup> Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна,  
e-mail: krasutska.diana@ill.kpi.ua

## ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ БІОСЕНСОРІВ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ У ДІАПАЗОНІ ЧАСТОТ ТГЦ, ТА ЇХ ПРИКЛАДНЕ ЗАСТОСУВАННЯ У ДІАГНОСТИЦІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

**Анотація.** Робота присвячена аналізу останніх досліджень, пов'язаних із вдосконаленням конструкції самих біосенсорів, що працюють у діапазоні частот ТГц, та методів реєстрації за їх допомогою, і потенційному використанні цих біосенсорів у медицині для діагностики різних патологічних станів у людей. Так як даний вид біосенсорів характеризується великою кількістю переваг порівняно з іншими технологіями, то це має важливе значення для розвитку медицини.

**Ключові слова:** біосенсор; ТГц; чутливість; діагностика

### Актуальність дослідження

Велика кількість складних молекул в ТГц області мають унікальні характеристичні спектри. Оскільки, поява метаматеріалів вирішила проблему відсутності природних плазмонів у діапазоні 0,1...10 ТГц, то ключовою ідеєю є впровадження різних типів субхвильових структур на основі метаматеріалів чи 2D-матеріалів для досягнення посилення електричного поля на поверхні датчика у даному діапазоні частот. Таким чином, головним завданням є досягнення максимального рівня чутливості з метою застосування у клінічній практиці.

### Мета дослідження

Метою є окреслення шляхів покращення чутливості біосенсорів у діапазоні ТГц та основних сфер їх застосування у медичній практиці.

### Основні матеріали досліджень

Хвиля діапазону ТГц охоплює область між середнім інфрачервоним і мікрохвильовим діапазонами. Частота знаходиться у межах від 0,1 до 10 ТГц. Перевагами хвилі діапазону ТГц є більша глибина проникнення та менший ступінь розсіювання у порівнянні з хвилями видимого та ближнього інфрачервоного діапазону. Також, хвиля діапазону ТГц характеризується низьким коефіцієнтом випромінювання та рівнем енергії фотонів (4,1...40 меВ), і не здатна спричинити іонізацію біологічних зразків. Раніше існувала проблема відсутності природних плазмонів у діапазоні ТГц, оскільки метали в останньому поводяться як ідеальні електричні провідники, але впровадження метаматеріалів стало початком для інтенсивних досліджень у даній області.

Метаматеріали – це штучно сконструйовані електромагнітні матеріали з субхвильовими структурами, які демонструють властивості (наприклад, можуть змінювати поширення електромагнітних хвиль, у тому числі ТГц хвиль), яких немає в природних матеріалах. Електромагнітні властивості цих метаматеріалів напряму залежать від форми, геометрії чи орієнтації їх компонентів. Важливо зазначити, що чутливість біосенсорів, що працюють у діапазоні частот ТГц залежить також і від конструкції останніх. Отже, вибір метаматеріалу має значний вплив на результати досліджень. Металеві резонатори з розділеним кільцем наразі є поширеним типом ТГц метаматеріалу, і їхні електромагнітні властивості, такі як висока діелектрична чутливість і локальне плазмонне посилення, можуть покращити чутливість при виявленні біологічних зразків. Запропоновано інноваційний метод маніпулювання електричним полем для максимізації взаємодії індукованої світлом, щоб посилити зондування рідини на частотах ТГц. Експериментально продемонстровано метаматеріал з електромагнітно індукованою прозорістю (ЕП), що містить замкнуте квадратне кільце та U-подібні відокремлені кільцеві резонатори для полярного рідинного зондування, а вимірювання виявили значне поліпшення чутливості 0,312 ТГц/од. показн. заломл. з глибиною травлення 15 ммоль, що в 9,8 разів більше, ніж без травлення [2].

Існують чотири принципи хвильового зондування біосенсорів: зсув резонансної частоти, перетворення або обертання поляризації хвилі та зображення передачі.

Метаматеріали залежно від своїх властивостей, таких як структури та показника заломлення навколишнього середовища, на певній частоті виявляють сильний резонанс, як наслідок, це

призводить до провалу у спектрі пропускання. Чутливість можна покращити за рахунок використання метаматеріалів з багатозонним резонансним пропусканням і високоплазмонними модами. Метаматеріали з даними характеристиками, як правило, надають більше можливостей, так як вибір рівня чутливості біосенсора залежить від багатьох факторів. Таким чином, можна досягнути оптимізації процесу детекції. Дослідження показали, що метаматеріал із трьома провалами пропускання на 0,71 ТГц, 0,24 ТГц і 0,31 ТГц мав чутливість 408 ГГц/од. показн. заломл., 552 ГГц/од. показн. заломл. та 724 ГГц/од. показн. заломл., відповідно, серед яких резонансна мода вищого порядку мала найвищу чутливість [3]. Підвищення чутливості також можна досягнути за рахунок поліпшення поляризації падаючої хвилі у діапазоні ТГц і, таким чином, отримати більші резонансні зсуви пропускання. Даного висновку було досягнуто шляхом розробки анізотропного матеріалу та побудови радіолокаційної карти для зміни нахилу передачі при різних станах поляризації. Обравши правильну умову поляризації для падаючої хвилі, було отримано більші резонансні зсуви пропускання до 213 ГГц і 198 ГГц для клітин A549 (клітини епітелію легень вражені карциномою) і клітин HepG2 (клітини печінки вражені раком) при концентрації  $5 \times 10^5$  кл./мл [3].

Добре розроблена конструкція поглинача на основі метаматеріалів дає змогу спостерігати сильний пік поглинання. Такий поглинач складається зі структур елементарних комірок у верхній частині та відбитого металевого шару в нижній частині підкладки. Імпеданс метаматеріалу, який відповідає навколишньому середовищу, де знаходиться цей метаматеріал, в основному визначає пікову частоту поглинання. Таким чином, дослідником було розроблено метаматеріал, що має двошарову структуру. Відповідно це забезпечує збільшення кількості зв'язаних аналітів. Це у свою чергу супроводжується збільшенням площі контакту біоаналітів та метаматеріалу. Між двома шарами під хвилею діапазону ТГц було виявлено гарячу точку. Незначна зміна показника заломлення аналіту призведе до значного дрейфу електричного поля, що призведе до значного зсуву в резонансі поглинання. Експериментально продемонстрована чутливість 153 ГГц/мкмоль для виявлення біотину, яка в 10 разів вища, ніж у звичайних метаматеріалів у формі хреста. Зміна амплітуди відбиття метаматеріалу підвищила чутливість датчика ослабленого повного відбиття, і було встановлено, що чутливість покращилася в чотири рази [3].

Технологія ТГц-хвиль застосовується для отримання біозображень та має доволі сильні переваги у даній області. Підвищення чутливості для отримання біозображення у діапазоні ТГц було досягнуто за рахунок інтеграції метаматеріалу мікроматриці з мікрофлюїдною системою для реалізації системи зображення. Експериментально продемонстровано межу виявлення 0,41 наночастинки/мкм<sup>2</sup>, а концентрацію позаклітинних везикул на рівні 204 фмоль було виміряно за допомогою візуалізації в реальному часі [3].

Діагностика таких захворювань, як вірусні інфекції, генетичні розлади та рак має вирішальне значення на ранніх етапах, тому виявлення нуклеїнових кислот є дуже важливим. Загальновідомі методи виявлення нуклеїнових кислот, такі як імуноферментний аналіз (ІФА), полімеразно ланцюгова реакція (ПЛР), імуно-блот (вестерн-блот) і проточна цитометрія, широко використовуються клінічно з високою точністю і специфічністю. Однак вони мають недоліки, а саме є трудомісткими і вимагають маркування та професійної експлуатації, обмежуючи розробку недорогих біосенсорів, тим самим ускладнюють процес проведення будь-якої діагностики.

Полігенність білкових біомаркерів проявляється у тому, що зміна концентрації білку в організмі людини може бути пов'язана з наявністю різних захворювань, серед яких є хронічні інфекції, аутоімунні захворювання, рак та захворювання печінки. Через таку властивість як антигенність, що характерна для білкових молекул, вони легко виявляються за допомогою реакції антиген-антитіло. Біосенсиори на основі метаматеріалів, що працюють у діапазоні частот ТГц, широко вивчаються для виявлення білків, як потенційно нова стратегія у клінічній практиці.

Традиційним методом для діагностики раку з морфологічними змінами є патоморфологічне дослідження. За його допомогою можна підтвердити наявність патологічних клітин під мікроскопом. Основною проблемою даного методу є його складність. Це означає, що пошуки нових технологій діагностики раку з морфологічними змінами є доволі важливим завданням. Відомо, що пухлинні клітини характеризуються підвищеним вмістом води у цитоплазмі. Причиною таких змін є посилений метаболізм. Це відрізняє їх від нормальних клітин. Біосенсиори, що працюють у діапазоні ТГц, високо чутливі до вмісту води, тому можуть бути корисними для розрізнення типів клітин.

### **Результати**

Біосенсиори на основі метаматеріалів, що працюють у діапазоні ТГц, можуть подолати описані обмеження, забезпечити високу чутливість та значний прогрес. Нижче представлено останні експерименти у даних галузях (табл. 1). Оскільки прогрес у розвитку біосенсорів, що працюють у діапазоні частот ТГц, пов'язаний із досягненням максимально можливого рівня чутливості, то

покращення структури цих діагностичних приладів — найважливіша мета нижче представлених досліджень.

Таблиця 1

Сфери застосування біосенсорів, що працюють у діапазоні ТГц,  
та основні експериментальні дослідження у даній області

Сфера застосування	Дослідження
Виявлення нуклеїнових кислот	<p>Для виявлення ДНК було використано біосенсор з підсиленням кола кочення (ПКК). ПКК посилює ДНК, а магнітні кульки (МК) очистили мішені і підвищили чутливість. Вимірювання коефіцієнта поглинання методом ТГц-спектроскопії виявило 0,12 фмоль синтетичної бактеріальної ДНК та 0,05 нг/мл геномної ДНК з високою чутливістю та специфічністю. Було представлено з наночастинками Au, покращуючи чутливість до виявлення фрагментів ДНК <i>S. aureus</i> (<i>Staphylococcus aureus</i>), з од. показн. заломл. 2,77 фмоль [4].</p> <p>Чотирицилінний електричний біосенсор із відокремлено-кільцевим резонатором на основі метаматеріалу був виготовлений для виявлення мікро-РНК-21 з лінійним діапазоном від 1 фмоль до 10 пмоль, за допомогою посилення зміщення пасма. Межа виявлення досягла 14,54 амоль [4].</p> <p>Було досліджено нанословотворний біосенсор інтегрований із хімічно осадженим парами (ХОП) графеном. Гібридна структура виділяла типи одноланцюгової ДНК при концентрації нижче 1,3 нмоль/мм<sup>2</sup> [4].</p> <p>Було розроблено гібридний біосенсор графен-метаматеріал: перенесення графену на комплементарне асиметричне розділене кільце метаматеріалу. Інтеграція цього в ТГц мікрофлюїдну комірку дозволила чутливе виявлення ДНК у реальному часі. Було реалізовано виявлення 100 нмоль коротких послідовностей ДНК <i>Escherichia coli</i> O157:H7 [4].</p>
Виявлення клітин	<p>Електромагнітно індукований прозорий (ЕІП) біосенсор (з резонаторами з подвійним розділеним кільцем, що порушують симетрію, виявляє ракові клітини порожнини рота (HSC3) з чутливістю 455,7 ГГц/од. показн. заломл. та максимальною експериментальною чутливістю 900 кГц/клітина/мл [4].</p> <p>Біосенсор на основі полярно-нечутливого метаматеріалу, що виявляє злоякісні клітини гліоми з чутливістю 496,01 ГГц/од. показн. заломл. та максимальною експериментальною чутливістю 248,75 кГц/клітина/мл. Біосенсор також використовувався для розрізнення мутантних і диких клітин гліоми [4].</p> <p>Біосенсор на основі полярно-нечутливого метаматеріалу із чутливістю 504 ГГц/од. показн. заломл., який виявляє чотири типи клітин: нормальний легеневий (BEAS-2B), недрібноклітинний рак легенів (NCI-H520), нормальний мозок (гемаглютинін антиген (ГА антиген)) і астроцитому людини (U-118MG) [4].</p>
Виявлення білку	<p>Було запропоновано біосенсор на основі метаматеріалу з розділеним колом для виявлення біомаркерів раку CA199 і CA125. Високостійкий кремній був функціоналізований анти-CA125 і анти-CA199 антитілами. Чутливість становила 65 ГГц/ од. показн. заломл., а межа виявлення становила 0,01 од./мл. Згодом чутливість була покращена додаванням шару діоксиду кремнію товщиною 500 нм. Метаматеріал був модифікований аптамером HB5 для специфічного виявлення HER2 (білок, що пришвидшує ріст клітин раку грудей). Чутливість була покращена до 108 ГГц/од. показн. заломл., а межа виявлення становила 0,1 нг/мл у дослідженні [4].</p> <p>Біосенсор на основі метаматеріалу на парилени-С з нижчою діелектричною проникністю досягнув вищої чутливості 325 ГГц/ од. показн. заломл. Метаматеріал модифікували за допомогою антитіл проти РЕА (раково-ембріонального антиген), і межа виявлення становила 2,97 нг/мл [4].</p> <p>Білки SARS-CoV-2, пов'язані з COVID-19, виявляли за допомогою біосенсора на основі метаматеріалу у часовій області у поєднанні з функціоналізованими наночастинками Au, і межа виявлення знизилася до 4,2 фмоль [4].</p> <p>Було запропоновано біосенсор на основі метаматеріалу, що складається з 8-подібного металу, для виявлення РЕА. Фактор якості метаматеріалу досяг 15,04, а чутливість досягла 287,8 ГГц/ од. показн. заломл. За допомогою наночастинок Au з діаметром 50 нм межа виявлення досягла 0,17 нг [4].</p> <p>Було розроблено біосенсор з використанням суцільнометалевих метаматеріалів з нержавіючої сталі за допомогою лазерного свердління. Його чутливість становила 294,95 ГГц/ од. показн. заломл. з межею виявлення БСА (білчачий сироватковий альбумін) 0,035 мг/мл [4].</p> <p>Було досліджено біосенсор на основі діелектричних метаматеріалів з високорезистивного кремнію за допомогою фотолітографії. Максимальна чутливість становила 162,5 ГГц/ од. показн. заломл. для у-поляризації. Використовувався для виявлення білка-мітки гемаглютиніну грипу людини (ГА антигену). У поєднанні з наночастинками Au межа виявлення досягла 1,05 нмоль [4].</p>

### **Висновок**

Отже, на основі матеріалів досліджень та їх результатів варто зробити висновок про те, що фатальними проблемами залишаються відсутність або мала кількість досліджень, що проводяться на клінічних зразках. Адже, це основна рушійна сила для впровадження даного типу біосенсорів у медичну практику. Недоліками у деяких випадках є трудомісткість процесу та низька специфічність. Чутливість, безумовно, залишається найвагомішим фактором для оцінки біосенсорів, що працюють у діапазоні частот ТГц і підвищення її рівня визначається вектором проведення подальших експериментів. Варто зауважити, що експериментально досягнені рівні чутливості вже є чудовим результатом. Хоча, детермінація у вигляді “біосенсор — виявлення одного виду аналіту” є достатньо важливим завданням. Тому що, це забезпечить збільшення рівня специфічності і, як наслідок, поліпшить результати досліджень .

### **Література**

1. Recent progress in terahertz biosensors based on artificial electromagnetic subwavelength structure [Електронний ресурс] / Honggang Wang, Feifan Zheng, Yihan Xu та ін.] // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993622003715#preview-section-introduction>.
2. Terahertz Metamaterials for Biosensing Applications: A Review [Електронний ресурс] / Wu Zhang, Jiahua Lin, Zhengxin Yuan та ін.] // Biosensors. – 2024. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.mdpi.com/2079-6374/14/1/3>.
3. THz biosensing applications for clinical laboratories: Bottlenecks and strategies [Електронний ресурс] / Huiyan Tian, Guorong Huang, Fengxin Xie та ін.] // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993623001449#kwrds0010>.  
Terahertz Metamaterials for Biosensing Applications: A Review [Електронний ресурс] / Wu Zhang, Jiahua Lin, Zhengxin Yuan та ін.] // Biosensors. – 2024. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.mdpi.com/2079-6374/14/1/3>.
4. Developments of terahertz metasurface biosensors: A literature review [Електронний ресурс] / Zhongquan Zhang, Rui Zhao, Mengyang Cong, Jianfeng Qiu // Nanotechnology Reviews. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ntrev-2023-0182/html>.
5. High-Sensitive Terahertz Biosensors [Електронний ресурс] / Sandipan Mallik, Prashant Kumar Singh, Gufran Ahmad та ін.] // Advanced Materials for Future Terahertz Devices, Circuits and Systems. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-33-4489-1\\_17](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-33-4489-1_17).