

14.03

## Терагерцевый отклик от биоткани как основа диагностики и лечения в персонифицированной медицине

© Н.Т. Баграев,<sup>1</sup> Л.Е. Клячкин,<sup>1</sup> А.М. Маляренко,<sup>1</sup> К.Б. Таранец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
195251 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: constanttaranets@gmail.com

Поступило в Редакцию 16 января 2020 г.

В окончательной редакции 21 февраля 2020 г.

Принято к публикации 21 февраля 2020 г.

Предложен спектрометр на основе кремниевых наносандвичей (КНС) для решения задач персонифицированной медицины. Структуры кремниевого наносандвича (КНС) сочетают свойства терагерцевого (THz) излучателя и приемника THz-отклика от биоткани. Продемонстрировано, что регистрация вольт-амперных характеристик (ВАХ) КНС-структуры позволяет анализировать спектральный состав THz-отклика от биоткани и таким образом определять относительный вклад различных белков и аминокислот, входящих в состав олигонуклеотидов ДНК и их соединений. При этом видны явные преимущества предложенной методики, поскольку THz-отклик может быть зарегистрирован непосредственно от живой биоткани, что может составить основу для экспресс-анализа олигонуклеотидов ДНК. Дальнейшее изучение особенностей поведения спектральных пиков ВАХ КНС представляет большой интерес для методов персонифицированной диагностики и лечения, что продемонстрировано на примере тестирования различных контрольных групп испытуемых.

**Ключевые слова:** кремниевый наносандвич, терагерцевое излучение, вольт-амперная характеристика, ДНК.

DOI: 10.21883/JTF.2020.09.49682.18-20

### Введение

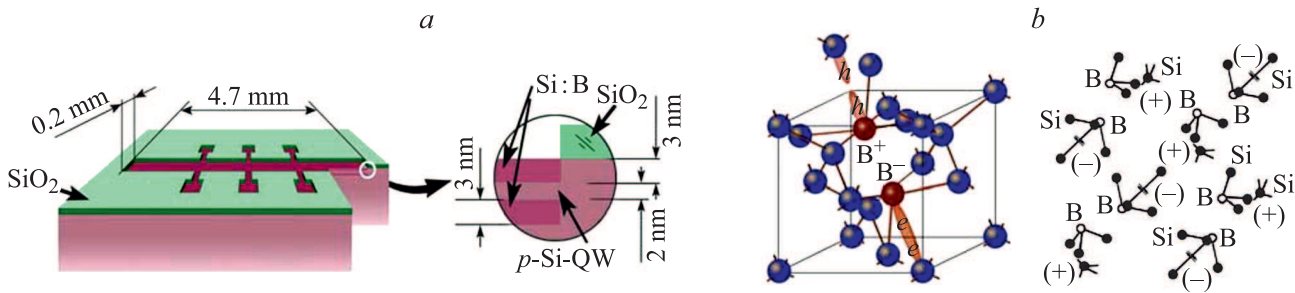
Терагерцевое (THz) излучение охватывает диапазон 100 GHz–30 THz (длины волны 3 mm–10 μm), т.е. коротковолновую часть миллиметрового диапазона, весь субмиллиметровый и дальний (длинноволновый) инфракрасный (ИК) диапазоны длин волн. Особенностью THz-квантов излучения является их низкая энергия, из-за чего оно является неионизирующим, а также его стимулирующий эффект при протекании важнейших биологических реакций даже несмотря на ослабление его интенсивности в десятки тысяч раз при проникновении на глубину в несколько сотен микрон от поверхности кожи. Важным является факт, что все белки и их соединения излучают и поглощают в THz-диапазоне. К сожалению, THz-излучение не проникает сквозь атмосферу Земли, из-за чего все существующие его источники являются искусственными. Более того, они представляют собой громоздкую и дорогостоящую аппаратуру, подобную лазерам на свободных электронах, лампам бегущей волны или термическим источникам слабого некогерентного излучения, а для детектирования терагерцевого излучения используются охлаждаемые жидким гелием болометры с низким уровнем шума. Однако в последнее время прогресс в области нанотехнологии полупроводников и высокотемпературных сверхпроводников сделал возможным получение компактных твердотельных приборов, которые способны излучать и детектировать в

терагерцевом диапазоне длин волн [1,2]. Таким образом, прежде недоступная область спектра стала практически экспериментально реализуемой и таит в себе огромный потенциал применений.

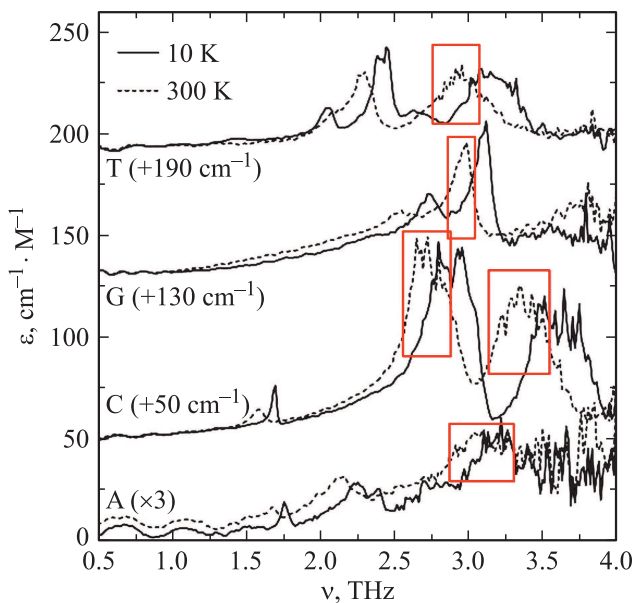
THz-излучение свободно проходит через бумагу, дерево, некоторые строительные конструкции, пластики, керамику, а также верхние слои кожи и одежду человека. В ряде европейских стран гигагерцевые волны используются для просвечивания пассажиров и груза в аэропортах вместо вредного для здоровья рентгеновского излучения. Еще одним перспективным направлением является использование терагерцевого излучения для идентификации личности, поскольку структура олигонуклеотидов ДНК взаимосвязана с конкретной частотой в терагерцевом диапазоне электромагнитного спектра излучения (поглощения). В настоящей работе впервые предложено рассмотреть возможности для персональной идентификации с помощью анализа вольт-амперной характеристики (ВАХ) THz-излучателя в условиях отражения THz-излучения от биообъекта.

### 1. Материалы и методы

Экспериментальная установка состоит из источника THz-излучения, источника стабилизированного тока (Keithley 6221) и нановольтметра (Agilent 34420A). Синхронизация производилась с помощью программы National Instruments Lab View. Используемый диапазон



**Рис. 1.** *a* — схема КНС с характерными размерами; *b* — дипольный тригональный центр бора ( $B^+ - B^-$ ) с отрицательной корреляционной энергией и цепочки дипольных центров бора в  $\delta$ -барьерах, ограничивающих *p*-Si-QW.

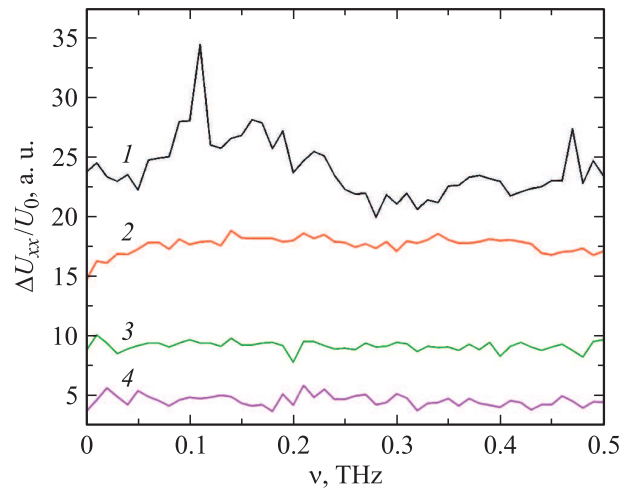


**Рис. 2.** Спектральная зависимость коэффициента поглощения белков: аденина (А), цитозина (С), гуанина (G) и (Т), полученный при 10 К (жирная линия) и 300 К (штриховая линия) [7].

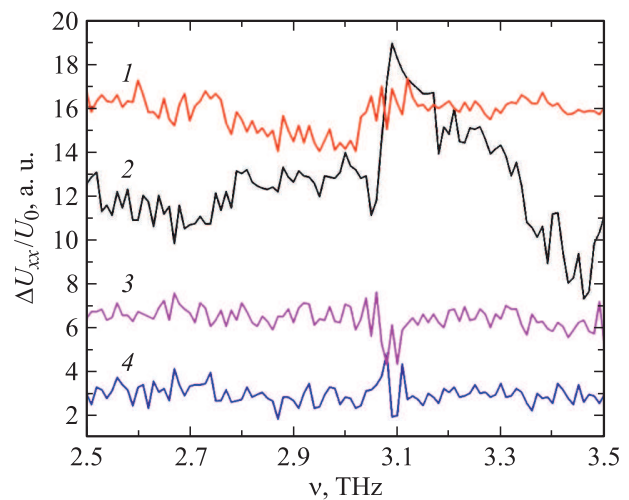
стабилизированного тока —  $[-3.5; 3.5] \mu A$  с шагом  $0.01 \mu A$ , каждая точка измерялась 20 раз, после чего происходило усреднение, которое и отражено на представленных ниже зависимостях.

В качестве источника ТНз-излучения использовался кремниевый наносандвич (КНС), который представляет собой сверхзукую кремниевую квантовую яму *p*-типа (*p*-SiQW), ограниченную  $\delta$ -барьерами, сильно легированными бором ( $5 \cdot 10^{21} \text{ cm}^{-3}$ ) на поверхности *n*-Si (100), в которой достигается высокая подвижность носителей (рис. 1) [3, 4]. Данные *p*-Si-QW формируются на *n*-Si 100 подложках в процессе предварительного окисления и последующей кратковременной диффузии бора из газовой фазы [3,5]. Было показано, что атомы бора в  $\delta$ -барьерах образуют тригональные дипольные центры ( $B^+ - B^-$ ) вследствие *negative-U*-реакции:  $2B^0 \rightarrow B^+ + B^-$  [5], кристаллографически ориентированные последовательности которых формируют краевые каналы, ответственные за проводимость в *p*-Si-QW. Двумерная плотность дырок определялась с помощью регистрации полевых холловских зависимостей,

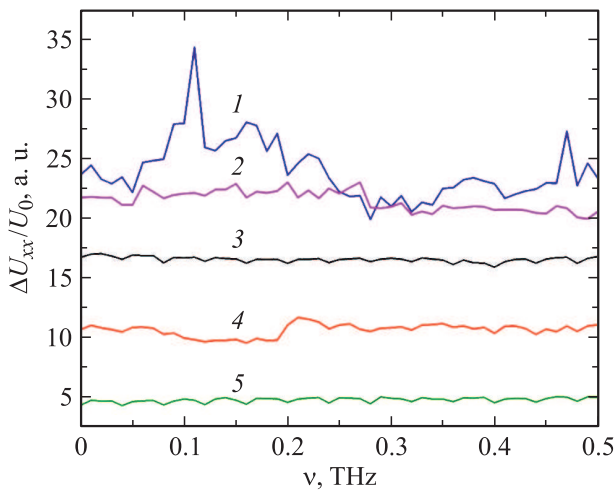
высокие каналы, ответственные за проводимость в *p*-Si-QW. Двумерная плотность дырок определялась с помощью регистрации полевых холловских зависимостей,



**Рис. 3.** Терагерцевый отклик большого пальца левой руки (1), большого пальца правой руки (2), груди (3) (+5 rel. u.) и щитовидной железы (4) одного из испытуемых.



**Рис. 4.** Терагерцевый отклик большого пальца правой руки (1), большого пальца левой руки (2), груди (3) (+5 rel. u.) и щитовидной железы (4) одного из испытуемых.



**Рис. 5.** Терагерцевый отклик большого пальца левой руки (1), (2) (+15 rel. u.), (3) (+10 rel. u.), (4) (+5 rel. u.) и (5) у разных испытуемых.

$3 \cdot 10^{13} \text{ m}^{-2}$  [4]. Кроме того, было показано, что краевые каналы  $p$ -Si–QW являются в условиях продольного тока эффективными источниками THz- и GHz-излучения, обусловленного наличием  $\text{negative-U}$  дипольных центров бора (рис. 1) [6]. Характеристиками излучения можно управлять как при помощи варьирования величиной стабилизированного тока исток–сток, так и добавлением в структуру микрорезонаторов на различные длины волн. Наличие THz- и GHz-излучения из КНС было подтверждено с помощью различных экспериментальных методик [3]. Причем использование ИК-фурье спектрометра показало, что, варьируя характеристиками микрорезонаторов, встроенных в краевые каналы Si–QW, можно изменять частоту и глубину модуляции GHz-излучения, модулирующего THz-отклик биообъекта [3].

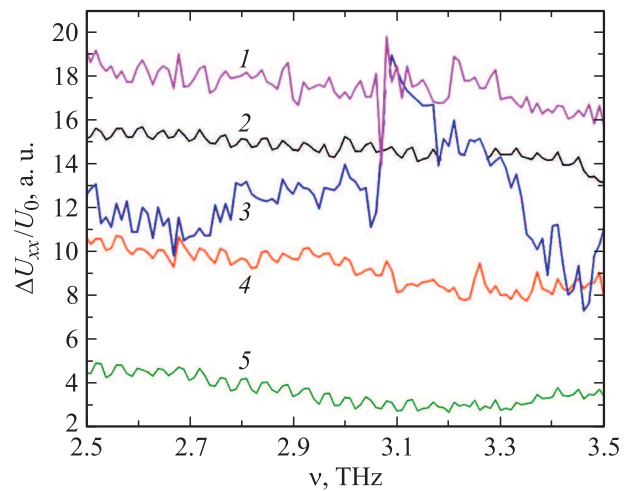
В ходе эксперимента излучатель, который одновременно являлся и приемником THz–GHz-отклика от биообъекта, направлялся на исследуемую область и находился на расстоянии около 1 см от его поверхности. Таким образом, прибор работал в режиме балансного фотоприемника. В основе механизма генерации и приема THz–GHz- излучения лежит квантовый эффект Фарадея [6].

## 2. Результаты и обсуждение

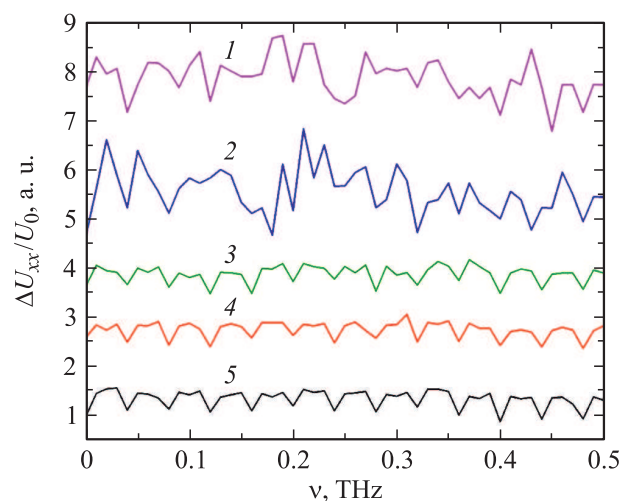
Всего было изучено пять добровольно испытуемых. Изучались различные органы (левый и правый большие пальцы, грудь и щитовидная железа) на предмет наличия воспроизводимости различных частот и интенсивности излучения как у одного человека, так и наличие корреляций между разными людьми для одних и тех же органов. Особое внимание уделялось диапазону 2.–3.5 THz, который соответствует спектрам излучения олигонуклеотидов ДНК [7], отражая особенности THz-излучения пар

G–C и A–T (рис. 2), а также гигагерцевой части спектра, в частности в области 160 GHz, которая наиболее часто является модулирующей частотой THz-отклика от биообъектов. Следует отметить, что данное значение соответствует частоте реликтового излучения.

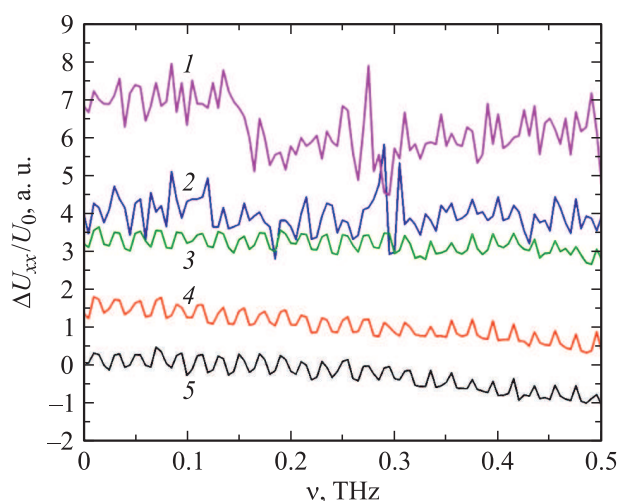
На рис. 3 и 4 представлен отклик в различных частотных диапазонах, полученный от различных органов одного из испытуемых. Ярко выраженной является разница по амплитуде сигнала между большими пальцами и щитовидной железой и грудью. Существенные различия между большими пальцами может быть обусловлено различиями в структуре кровеносных сосудов для различных половин человеческого тела. Кроме того, стоит отметить характерные особенности в диапазоне частот, ответственных за отклик олигонуклеотидов ДНК (рис. 4). При более детальном изучении данной обла-



**Рис. 6.** Терагерцевый отклик большого пальца левой руки (1) (+15 rel. u.), (2) (+10 rel. u.), (3), (4) (+5 rel. u.) и (5) у разных испытуемых.



**Рис. 7.** Терагерцевый отклик щитовидной железы (1), (2) (+10 rel. u.), (3) (+20 rel. u.), (4) (+10 rel. u.) и (5) у разных испытуемых.



**Рис. 8.** Терагерцевый отклик щитовидной железы (1), (2) (+10 el. u.), (3) (+20 rel. u.), (4) (+10 rel. u.) и (5) у разных испытуемых.

сти возможно удастся определить положение пиков с доминирующим количеством пар С–G и А–Т. Таким образом, THz-отклик при облучении различных органов испытуемого может быть использован в качестве основы идентификации его личности.

Помимо этого, на рис. 5–8 сравнивались отклики щитовидной железы и большого пальца. На всех зависимостях присутствует по три кривых с повторяющимся паттерном, природу которого еще предстоит выяснить. Однако уже сейчас можно дать интерпретацию данной особенности как отклик нервных клеток. Особенности в области частот олигонуклеотидов ДНК (рис. 6, 8) также присутствуют.

## Заключение

Представлен спектрометр на основе КНС, сочетающих свойства излучателя в THz-частотном диапазоне и приемника отклика THz-излучения от биоткани. КНС, который был получен в рамках планарной кремниевой технологии на поверхности *n*-Si (100), представляет собой сверхузкую кремниевую квантовую яму *p*-типа (*p*-Si–QW), ограниченную  $\delta$ -барьерами, сильно легированными бором ( $5 \cdot 10^{21} \text{ cm}^{-3}$ ). Было показано, что при пропускании тока исток–сток краевые каналы, состоящие из дипольных центров бора с отрицательной корреляционной энергией, являются эффективными источниками и приемниками THz-излучения, характеристиками которого можно управлять благодаря микрорезонаторам, встроенным в краевые каналы *p*-Si–QW.

Тестирование различных контрольных групп испытуемых показало, что регистрация ВАХ КНС-структуры в условиях THz-отклика от биоткани испытуемого позволяет анализировать его спектральный состав и таким образом проводить экспресс-анализ относительного вклада

различных белков и аминокислот, входящих в состав олигонуклеотидов ДНК и их соединений. Дальнейшее изучение особенностей поведения спектральных пиков ВАХ КНС представляет большой интерес для методов персонализированной диагностики и лечения.

## Финансирование работы

Работа выполнялась в рамках программы исследований, запланированных в Физико-техническом институте им. А.Ф. Иоффе РАН.

## Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическими стандартами институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] Humphreys K., Loughran J.P., Gradziel M., Lanigan W., Ward T., Murphy J.A., O'Sullivan C. // The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE. 2004. Vol. 1. P. 1302–1305.
- [2] Woodward R.M., Cole B.E., Wallace V.P., Pye R.J., Arnone D.D., Linfield E.H., Pepper M. // Phys. Medicine Biology. 2002. Vol. 47. N 21. P. 3853.
- [3] Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Маляренко А.М., Новиков Б.А. // Биотехносфера. 2015. № 5 (41). С. 67–79.
- [4] Bagraev N.T., Galkin N.G., Gehlhoff W., Klyachkin L.E., Malyarenko A.M. // J. Phys.: Condens. Matter. 2008. Vol. 20. P. 164202.
- [5] Bagraev N.T., Mashkov V.A., Danilovsky E.Yu., Gehlhoff W., Gets D.S., Klyachkin L.E., Kudryavtsev A.A., Kuzmin R.V., Malyarenko A.M., Romanov V.V. // Appl. Magn. Resonance. 2010. Vol. 39. N 1–2. P. 113–135.
- [6] Bagraev N.T., Grigoryev V.Yu., Klyachkin L.E., Malyarenko A.M., Mashkov V.A., Romanov V.V. // ФТП. 2016. Т. 50. Вып. 8. С. 1047–1054. [Bagraev N.T., Grigoryev V.Yu., Klyachkin L.E., Malyarenko A.M., Mashkov V.A., Romanov V.V. // Semiconductors. 2016. Vol. N 8. P. 1025–1033.]
- [7] Fischer B.M., Walther M., Jepsen P.U. // Phys. Medicine Biology. 2002. Vol. 47. N 21. P. 3807.