

## Терагерцевая экспресс-диагностика осложнений, вызванных COVID-19

© 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 6 января 2022 г.

В окончательной редакции 8 марта 2022 г.

Принято к публикации 10 марта 2022 г.

Предложен спектрометр на основе кремниевых наносандвичей для выявления осложнений, вызванных COVID-19. Работая в режиме балансного фотоприемника, кремниевый наносандвич является одновременно источником терагерцевого излучения и приемником отраженного и/или излученного от биоткани. Продемонстрировано, что регистрация вольт-амперных характеристик кремниевого наносандвича позволила анализировать изменения в щитовидной железе, тем самым определяя степень и характер изменений, вызванных заболеванием COVID-19.

**Ключевые слова:** кремниевый наносандвич, терагерцевое излучение, вольт-амперная характеристика, COVID-19.

DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52647.6-22

### Введение

Основной проблемой 2020 года оказалась эпидемия коронавируса. По информации с сайта университета Джона Хопкинса, на конец мая 2021 года в России было зарегистрировано около 5 млн случаев заболевания, а во всем мире около 170 млн [1]. Несмотря на существенные успехи в области создания вакцин от коронавируса, вирус продолжает мутировать, а появление новых штаммов, которые способны обходить выработавшийся иммунитет, вызывает большие опасения. В связи с этим особый интерес представляет проблема диагностики и лечения осложнений, вызванных COVID-19.

В последнее время в медицине начинает активно использоваться терагерцевое (THz) излучение. THz-излучение простирается в диапазоне длин волн от десятков микрометров до нескольких миллиметров (спектральный диапазон от 100 GHz до 30 THz). Основными преимуществами THz-излучения являются, во-первых, его неионизирующая природа — из-за низкой энергии квантов излучения, а во-вторых — существенное влияние на процессы протекания важнейших биологических реакций. Несмотря на тот факт, что интенсивность THz-излучения существенно ослабляется при проникании через поверхность кожи (на глубине в несколько микрометров интенсивность падает в десятки тысяч раз), его терапевтическая эффективность является неоспоримым фактом [2]. Кроме того, были проведены предварительные исследования в области лечения пациентов с COVID-19, которые указывают на то, что раннее применение THz-излучения позволяет в среднем снизить срок пребывания пациентов в реанимации на 4–8 дней;

снизить радиационную и фармакологическую нагрузку на пациента и его нахождение на ИВЛ на 4–8 дней; увеличить шансы на благоприятный прогноз у пациентов с факторами риска [3].

Основной проблемой в использовании THz-излучения является тот факт, что атмосфера Земли не пропускает электромагнитные волны в диапазоне длин волн, соответствующем THz-излучению, что приводит к отсутствию природных источников. Созданные же искусственные источники представляют собой лазеры на свободных электронах, источники на лампах бегущей волны или термические источники слабого некогерентного излучения. Чтобы детектировать THz-излучение, приходится использовать охлаждаемые жидким гелием болометры с низким уровнем шума. Тем не менее прогресс в области нанотехнологий полупроводников и высокотемпературных сверхпроводников сделал возможным получение компактных твердотельных приборов, которые способны излучать и детектировать в THz-диапазоне длин волн [4].

Эти открытия позволили начать раскрывать потенциал прежде недоступной спектральной области. Поскольку THz-излучение свободно проходит через такие материалы, как пластик, керамику, дерево, бумагу, строительные конструкции и, что самое важное, через одежду человека, перспективным является направление безопасности — использование рамок с THz-излучением вместо существующих рентгеновских для проверки людей и грузов. В некоторых европейских странах для этого уже используется GHz-излучение. Еще одним из наиболее перспективных направлений является применение THz-излучения для идентификации личности. В основе данной методики лежит тот факт, что

структура олигонуклеотидов ДНК имеет спектры поглощения и излучения в указанном диапазоне. На данный момент проводится множество исследований по секвенированию ДНК с использованием THz-излучения [5–7]. Кроме того, основываясь на спектрах поглощения и излучения ДНК, разрабатываются методики диагностики онкологических заболеваний [8]. Было показано, что спектральные характеристики здоровых и раковых клеток отличны в THz-диапазоне длин волн [9]. Ранее авторами настоящей работы исследовалась возможность диагностики различных заболеваний путем анализа THz-отклика от биоткани. Основной упор делался на определение наличия отклика на частотах, соответствующих олигонуклеотидам ДНК, продемонстрированных Фишером [10], и возможные эпигенетические изменения, вызванные различными патологиями, например, метилирование цитозина, проявляющееся на частотах около 1.7 THz [8]. Амплитуды откликов свидетельствовали о важной роли олигонуклеотидов ДНК в идентификации различных заболеваний на начальных стадиях. В предыдущей работе все добровольцы перенесли COVID-19, а отклик сопоставлялся от различных частей тела. В настоящей работе впервые предлагается рассмотреть возможность экспресс-идентификации последствий, вызванных заболеванием COVID-19, посредством регистрации спектрального отклика биоткани при воздействии THz-излучения. Исследовались изменения амплитуд откликов через шесть месяцев после перенесенного COVID-19. Следует отметить, что представление результатов по одному добровольцу обусловлено их схожестью с другими испытуемыми. Кроме того, в настоящей работе особое внимание уделялось щитовидной железе, а в последующих исследованиях будут изучаться изменения в других органах. Параллельно исследования щитовидной железы проводились в НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, который участвует и в других исследованиях, где уже с успехом применялся данный спектрометр. Как показали исследования, проведенные в центре им. В.А. Алмазова, щитовидная железа сильно подвержена изменениям после перенесенного COVID-19, а относительные изменения в ней примерно одинаковы для всех пациентов.

## 1. Материалы и методы

Для реализации цели данного исследования в качестве источника THz-излучения использовался кремниевый наносандвич (КНС), который представляет собой сверхузкую кремниевую квантовую яму  $p$ -типа ( $p$ -Si-QW), 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) [2,11]. Данные  $p$ -Si-QW формируются на  $n$ -Si (100)-подложках в процессе предварительного окисления и последующей кратковременной диффузии бора из газовой фазы [2,11]. Было показано, что ато-

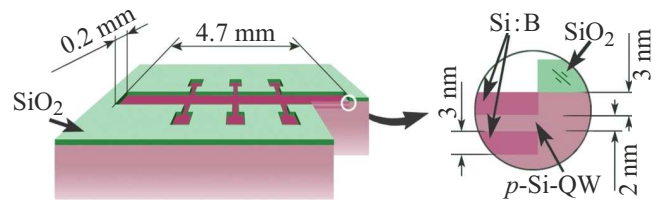


Рис. 1. Схема КНС с характерными размерами.

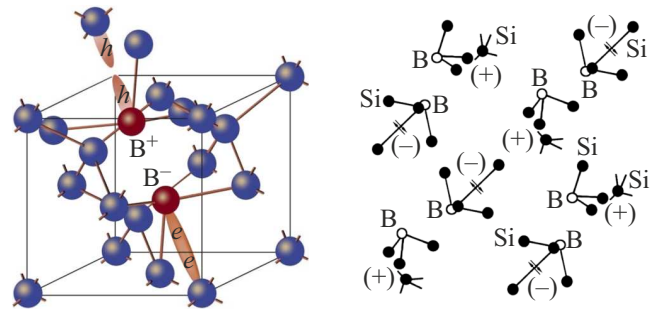


Рис. 2. Дипольный тригональный центр бора ( $B^+ - B^-$ ) с отрицательной корреляционной энергией и цепочки дипольных центров бора в  $\beta$ -барьерах, ограничивающих  $p$ -Si-QW.

мы бора в  $\delta$ -барьерах образуют тригональные дипольные центры ( $B^+ - B^-$ ) вследствие  $negative-U$ -реакции:  $2B^0 \rightarrow B^+ + B^-$  [11], кристаллографически ориентированные последовательности которых формируют краевые каналы, ответственные за проводимость в  $p$ -Si-QW. Двумерная плотность дырок,  $3 \cdot 10^{13} \text{ m}^{-2}$ , определялась с помощью регистрации полевых холловских зависимостей [11]. Кроме того, было показано, что краевые каналы  $p$ -Si-QW являются в условиях продольного тока эффективными источниками THz- и GHz-излучения, обусловленного наличием  $negative-U$  дипольных центров бора (рис. 2) [11]. Характеристиками излучения можно управлять как при помощи варьирования величины стабилизированного тока исток-сток, так и встраиванием в краевые каналы КНС микрорезонаторов на различные длины волн. Наличие THz- и GHz-излучения из КНС было подтверждено с помощью различных экспериментальных методик [2], причем использование ИК-Фурье спектроскопии показало, что, варьируя характеристики микрорезонаторов, встроенных в краевые каналы Si-QW, можно изменять частоту и глубину модуляции GHz-излучения, модулирующего THz-отклик биообъекта [2].

Как было сказано выше, характеристиками THz-излучения можно управлять с помощью варьирования тока исток-сток, для чего в ходе эксперимента был использован источник стабилизированного тока (Keithley 6221). Для регистрации изменений продольного напряжения был задействован нановольтметр (Agilent 34420A). В ходе экспериментов был использован диапазон стабилизированного тока исток-сток от  $-3.504$  до  $3.504 \mu\text{A}$  с шагом 8 наноампер для достижения максимально-

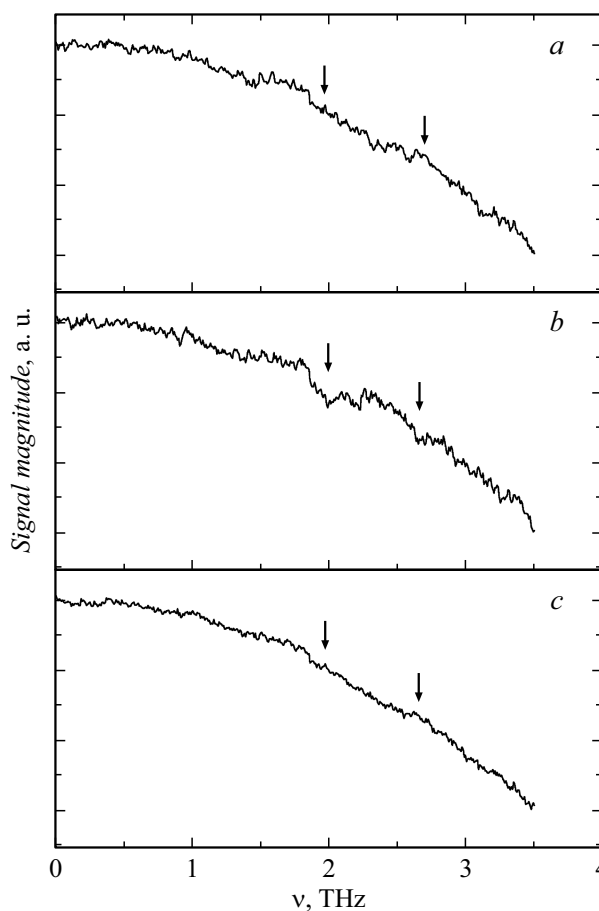
го разрешения при минимальном количестве шумов. Для синхронизации приборов использовалась программа, написанная на языке программирования Lab View от National Instruments. Для получения более точных значений каждая точка измерялась 20 раз, после чего происходило усреднение.

Для исследования последствий, вызванных COVID-19, исследовалась щитовидная железа. Для этого излучатель направлялся на исследуемую область, находясь на расстоянии около 1 см от его кожи, после чего КНС начинал излучать и одновременно принимать THz- и GHz-излучение, отраженное и/или излученное от биоткани. Таким образом, в настоящей работе прибор работал в режиме балансного фотоприемника. В основе механизма генерации и приема THz-GHz-излучения лежит квантовый эффект Фарадея [11].

## 2. Результаты и обсуждение

В ходе работы изучался доброволец, переболевший COVID-19. После подтвержденного с помощью ПЦР теста заболевания смотрелась динамика щитовидной железы испытуемого на временном интервале от месяца до полугода с даты полного выздоровления. В настоящей работе щитовидная железа поглощает и отражает излучение источника. Согласно критерию Вульфа-Брега, в принимаемом от нее излучении наиболее выделяется частота, соответствующая размерам резонатора, которыми могут выступать доли, паращитовидные железы, узлы. Мы интерпретируем наблюдаемые изменения в характерных размерах щитовидной железы как последствия COVID-19, хотя, по своей природе, она сильно подвержена изменениям. Особый интерес представляет диапазон от 2.5 до 3.5 THz, в котором находятся спектры излучения олигонуклеотидов ДНК [10]. В ДНК испытуемого доминируют связи гуанин-цитозин, которые проявляются в пиках на частотах 2 и 2.8 THz (рис. 3, *a*). Амплитуды данных пиков сохраняются даже спустя полгода, что свидетельствует об изменениях в щитовидной железе, вызванных COVID-19 (рис. 3, *b*). На рис. 3, *c* представлены данные после повторного облучения испытуемого THz-излучением, из которых видно, что даже короткое облучение в течение 15 min способно оказать терапевтический эффект и привести к сглаживанию этих пиков. В настоящей работе терапевтический эффект не рассматривается, но работы по нему были проведены совместно с центром им. В.А. Алмазова и опубликованы [3]. Таким образом, данная экспресс-методика, основанная на THz-излучении, может быть использована для анализа послековидных осложнений.

В ходе эксперимента измерялось продольное напряжение  $U_{xx}$  КНС в условиях пропускания стабилизированного продольного тока исток-сток  $I_{ds}$ . Как было показано ранее, краевой канал, который является эффективным источником THz-излучения, состоит из пиксел, содержащих одиночный носитель и имеющих характерные



**Рис. 3.** Терагерцевый отклик от щитовидной железы испытуемого: *a* — через месяц, *b* — через полгода после перенесенного COVID-19, *c* — через полгода после перенесенного COVID-19 с предварительным 15 min облучением THz-излучением.

размеры  $16.6 \mu\text{m} \times 2 \text{nm}$ . Между измерительными контактами расположено 124 пикселя, которые соединены параллельно. Вся система находится в магнитном поле Земли, вследствие чего с помощью формулы Фарадея мы можем оценить генерационный ток в краевом канале, возникающий при внесении дополнительной энергии  $h\nu$  вследствие отклика от биоткани в условиях изменения магнитного потока  $\Delta\Phi$ , которое соответствует захвату одиночных квантов магнитного потока [12]:

$$I_{gen} = \frac{\Delta E}{\Delta\Phi} = \frac{h\nu}{\Phi_0}.$$

При захвате одиночных силовых линий на область квантовой интерференции для пары носителей в соседних пикселях в условиях подавления электрон-электронного взаимодействия справедливо соотношение  $\Delta\Phi = \Phi_0 = h/2e$  [11]. Таким образом, зная величину генерационного тока, мы можем оценить значение частоты падающего излучения в рамках квантового эффекта

Фарадея [11]:

$$\nu = \frac{I_{gen}\Phi_0}{h}.$$

Из полученных данных видно, что в области 2.8 ТГц существует впадина, полуширина которой соответствует величине  $\Delta I_{gen} = 10$  нА (рис. 3). Причем изменение генерационного тока определялось с учетом значения сопротивления краевого канала, состоящего из 62 пар параллельно включенных пиксел, и измеренного значения продольного напряжения. На основе данного значения можно оценить относительное изменение объема щитовидной железы. По предварительным подсчетам на основании соотношения Фарадея, изменение продольных размеров щитовидной железы составило 1.6 мм, что характеризует относительное изменение объема на величину порядка трех процентов. В течение полугода объем щитовидной железы практически полностью восстанавливается. Кроме того, анализируя модуляцию полученных ВАХ в данной области частот, аналогичным образом можно определить характерные размеры „микрорезонаторов“, образующихся в объеме щитовидной железы в процессе постковидных осложнений — пятен и узлов. С использованием вышеприведенных соотношений были определены характерные размеры двух типов сформированных узлов в щитовидной железе, соответственно 0.8–1.0 мм и 200–400 мкм.

## Заключение

Представлен спектрометр на основе КНС, сочетающих свойства излучателя в ТГц-частотном диапазоне и приемника отклика ТГц-излучения от биоткани. Данный спектрометр использовался для анализа постковидных осложнений, проявляющихся в изменении размеров щитовидной железы и образовании в ней различных узлов. Дальнейшее изучение особенностей поведения спектральных пиков ВАХ КНС, регистрируемых в процессе ТГц-отклика биоткани, представляет большой интерес для разработки методов персонализированной диагностики и лечения.

## Благодарности

Авторы благодарят сотрудников центра им. В.А. Алмазова А.С. Реукова и А.П. Преснухину за помощь в обсуждении полученных результатов и информацию об исследованиях, проводимых в центре по тематике постковидных осложнений.

## 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] *The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*, web. 31 May 2021 Электронный ресурс. Режим доступа: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- [2] Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко, Б.А. Новиков. Биотехносфера, **5** (41), 64 (2015).
- [3] N.T. Bagraev, P.A. Golovin, V.S. Khromov, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko, V.A. Mashkov, B.A. Novikov, A.P. Presnukhina, A.S. Reukov, K.B. Taranets. *J. Alternative Complementary Integrative Medicine*, **6**, 112 (2020). DOI: 10.24966/ACIM-7562/100112
- [4] K. Humphreys, J.P. Loughran, M. Gradziel, W. Lanigan, T. Ward, J.A. Murphy, C. O'Sullivan. *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, **1**, 1302 (2004). DOI: 10.1109/IEMBS.2004.1403410
- [5] A. Arora, T.Q. Luong, M. Krüger, Y.J. Kim, C.H. Nam, A. Manz, M. Havenith. *Analyst.*, **137** (3), 575 (2012). DOI: 10.1039/c2an15820e
- [6] W. Zhang, E.R. Brown, M. Rahman, M.L. Norton. *Appl. Phys. Lett.*, **102** (2), 023701 (2013). DOI: 10.1063/1.4775696
- [7] E.S. Swanson. *Phys. Rev. E*, **83** (4), 040901 (2011). DOI: 10.1103/PhysRevE.83.040901
- [8] H. Cheon, H.-J. Yang, S.-H. Lee, Y.A. Kim, J.-H. Son. *Sci. Rep.*, **6**, 37103 (2016). DOI: 10.1038/srep37103
- [9] R.M. Woodward, B.E. Cole, V.P. Wallace, R.J. Pye, D.D. Arnone, E.H. Linfield, M. Pepper. *Phys. Med. Biol.*, **47** (21), 3853 (2002).
- [10] B.M. Fischer, M. Walther, P.U. Jepsen. *Phys. Med. Biol.*, **47** (21), 3807 (2002).
- [11] N.T. Bagraev, V.Y. Grigoryev, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko, V.A. Mashkov, V.V. Romanov. *ФТП*, **50** (8), 1047 (2016). [N.T. Bagraev, V.Y. Grigoryev, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko, V.A. Mashkov, V.V. Romanov. *Semiconductors*, **50** (8), 1025 (2016). DOI: 10.1134/S1063782616080273]
- [12] A.G. Aronov, Y.V. Sharvin. *Rev. Modern Phys.*, **59** (3), 755 (1987).