

©Коллектив авторов

БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ НАНОПРОВОЛОК ДЛЯ РЕШЕНИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧ

К.В. Голдаева, Т.О. Плешакова, Ю.Д. Иванов*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: goldaeva_1996@mail.ru

Рассмотрены современные достижения и перспективы использования нанопроволочных биосенсоров. Обсуждаются принципы их действия, методы изготовления и влияние эффекта Дебая, который играет ключевую роль в улучшении их характеристик. Особое внимание уделено практическому применению таких биосенсоров для детекции разнообразных биомолекул, демонстрирующему их возможности и потенциал в обнаружении широкого спектра биомаркеров различных заболеваний. Благодаря своей высокой чувствительности и специфичности, они также показывают превосходные результаты в таких областях, как ранняя диагностика заболеваний, мониторинг состояния здоровья пациентов и персонализированная медицина. Учитывая их высокую эффективность и многообразие приложений, биосенсоры на основе нанопроволок обладают значительными перспективами для коммерциализации и широкого применения в медицине и смежных областях, что делает их важным направлением для будущих исследований и разработок.

Ключевые слова: биосенсор; кремний; нанопроволоки; биомедицина; диагностика

DOI: 10.18097/PBMC20247005304

ВВЕДЕНИЕ

Биосенсоры представляют собой аналитические устройства, которые состоят из биологического распознающего элемента (например, олигонуклеотидов, аптамеров, антител) и физико-химического преобразователя, который преобразует биологическое взаимодействие в электрический, оптический или другой сигнал. Биосенсоры играют важную роль в медицинской диагностике, мониторинге окружающей среды и безопасности пищевых продуктов. Среди различных типов биосенсоров нанопроволочные биосенсоры (НП-биосенсоры) занимают особое место, обусловленное высокой чувствительностью анализа и отсутствием необходимости введения меток в анализируемые вещества при пробоподготовке.

В НП-биосенсорах в качестве физико-химического преобразователя используют нанопроволоки (или наноленты), которые изготавливают из различных материалов, таких, например, как кремний, фосфид индия или нитрид галлия [1]. Площадь поверхности сенсора, как правило, очень мала (микрометры), но есть возможность использовать достаточный объём аналита (до миллилитра), что обуславливает возможность напрямую изменять электрические или оптические свойства сенсора при связывании с целевой молекулой из объёма. В НП-биосенсорах реализована возможность высокочувствительного определения биомаркеров без использования меток, что делает их высокоэффективными в приложениях, требующих измерения в реальном времени [2]. Помимо этого, поверхность нанопроволок легко модифицировать, в том числе с помощью биологического распознающего элемента, что позволяет осуществлять обнаружение широкого спектра химических и биологических веществ [3].

Учитывая эти преимущества, НП-биосенсоры имеют значительный потенциал для применения в области медицинской диагностики. Так, НП-биосенсоры могут обеспечить раннее выявление онкологических и инфекционных заболеваний путём обнаружения специфических биомаркеров, что имеет решающее значение для своевременного вмешательства и улучшения результатов лечения пациентов. Кроме того, их применимость для тестирования в местах оказания медицинской помощи и возможность создания на их основе портативных устройств открывает новые возможности для непрерывного мониторинга здоровья и персонализированной медицины.

В последние годы в России активно развивается направление создания различных биосенсоров, особенно их приложения в области лабораторной диагностики. Так, научно-производственная компания “Биосенсор АН” [4] занимается производством экспресс-диагностических тест-полосок для определения различных компонентов мочи и крови; глюкометры активно используются для определения и мониторинга уровня глюкозы в крови, а рядом компаний были разработаны экспресс-диагностические тест-полоски для определения коронавируса.

В настоящее время активно идёт разработка биосенсоров для выявления различных маркеров заболеваний. Например, в Институте молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН) для выявления туберкулёза была разработана тест-система ТБ-БИОЧИП [5]. На базе лаборатории электрохимических методов химического факультета МГУ был создан детектор для регистрации глюкозы и лактата (“Русенс”) [6]. Такие микрочипы нашли широкое применение в десятках российских центров.

В России разработан уникальный отечественный НП-биосенсор, созданный в Институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ) совместно с Институтом физики полупроводников (ИФП СО РАН, Новосибирск), НЗПП “Восток” (Новосибирск) и “Рико-Мед” (Москва). Биосенсор позволяет обнаруживать целевые молекулы с помощью специальных чипов, технология изготовления которых совместима с КМОП-технологией (КМОП — комплементарная структура металл-оксид-полупроводник — стандартная технология промышленного изготовления микросхем). Чипы содержат в сенсорной области массив из кремниевых нанопроволок на основе структур “кремний-на-изоляторе” (КНИ). Принцип работы НП-биосенсора основан на регистрации тока, протекающего через нанопроволоки. При адсорбции на поверхность нанопроволоки биологической молекулы происходит изменение её поверхностного потенциала. Для биоспецифического анализа поверхность нанопроволок сенсбилизируется молекулярными зондами — антителами, олигонуклеотидами или аптамерами. В таком случае на поверхности нанопроволоки за счёт аффинного взаимодействия происходит формирование комплексов зонд/целевая молекула. Событие связывания регистрируется электронной системой НП-биосенсора и позволяет выявить целевую молекулу в анализируемом материале с высокой чувствительностью. В работах научной группы д.б.н. Ю.Д. Иванова (лаборатория нанобиотехнологии ИБМХ) показана возможность обнаружения таким НП-биосенсором нуклеиновых кислот и белков с субфемтомольной чувствительностью [7–11].

КНИ-чипы используются и другими отечественными научными коллективами. Так, с использованием КНИ-нанопроволочных структур научной группой д.ф.-м.н. В.А. Крупенина (МГУ) был разработан метод регистрации изменения временной зависимости тока при различных рН буферных растворов [12]. Группой профессора Д.В. Пышного был предложен новый тип модификации поверхности КНИ-структур для высокоспецифичного обнаружения короткой РНК с фемтомольной чувствительностью, который заключается в формировании ультратонкого переходного слоя сенсор-зонд с помощью карбонилдимидазола или глицидоксипропилтриметоксисилана [13].

В настоящее время, несмотря на активное использование КНИ-чипов и НП-биосенсоров отечественными научными коллективами, пока не существует зарегистрированных в государственных органах отечественных тест-систем на основе НП-биосенсоров. Одной из причин является сложный, долгий и трудоёмкий процесс регистрации диагностического оборудования.

В данном обзоре рассмотрены современные достижения и перспективы использования НП-биосенсоров.

1. НАНОПРОВОЛОЧНЫЙ БИОСЕНСОР

Высокочувствительные и надёжные биосенсоры с высокой степенью воспроизводимости могут быть использованы как для выявления различных заболеваний на ранних стадиях, так и для мониторинга прогрессирования заболевания и определения вариантов лечения. С момента своего создания целью биосенсоров было обеспечение точного, воспроизводимого и чувствительного обнаружения целевых молекул в режиме реального времени. Однако для того, чтобы обеспечить доступность биосенсоров для более широкого круга потребителей и их интеграцию в клиническую диагностику, они, помимо всего прочего, также должны быть экономически эффективными.

В настоящее время большой интерес вызывают биосенсоры из полупроводниковых кремниевых нанопроволок, которые имеют характеристики, обуславливающие высокую чувствительность, биосовместимость и стабильность биосенсора [14–16]. Дополнительным преимуществом кремниевых нанопроволок является возможность функционализации их поверхности, что позволяет реализовывать различные биоспецифичные подходы к распознаванию биомолекул, что значительно расширяет возможности самого биосенсора [17, 18]. Помимо этого, биосенсоры на основе кремниевых нанопроволок (Si-НП-биосенсоры) позволяют проводить быстрый, безметочный и непрерывный анализ в режиме реального времени, а также использовать небольшие количества биологического материала [19]. Таким образом, Si-НП-биосенсоры обладают потенциалом практического применения, особенно в области клинической диагностики, например такой, как обнаружение онкологических заболеваний на ранней стадии.

Si-НП-биосенсоры являются типичными устройствами на основе полевых транзисторов и содержат такие элементы как исток, сток и электрод затвора. Сток и исток связаны полупроводниковым каналом, изготовленным из кремниевой нанопроволоки. Ток исток-сток регулируется посредством изменения напряжения на электроде затвора. При этом, кремниевая нанопроволока является сенсорным элементом, характеристики которого изменяются в ответ на изменение внешнего электрического поля за счёт автоэмиссии и электронного транспорта [20]. Схема Si-НП-биосенсора представлена на рисунке 1.

Более подробно принцип работы Si-НП-биосенсора показан на рисунке 2: отрицательно или положительно заряженные целевые молекулы связываются с элементами распознавания (молекулярными зондами), иммобилизованными на поверхности кремниевой нанопроволоки, что приводит к изменению проводимости данной нанопроволоки. В качестве молекулярных зондов могут быть использованы антитела, аптамеры и последовательности олигонуклеотидов,

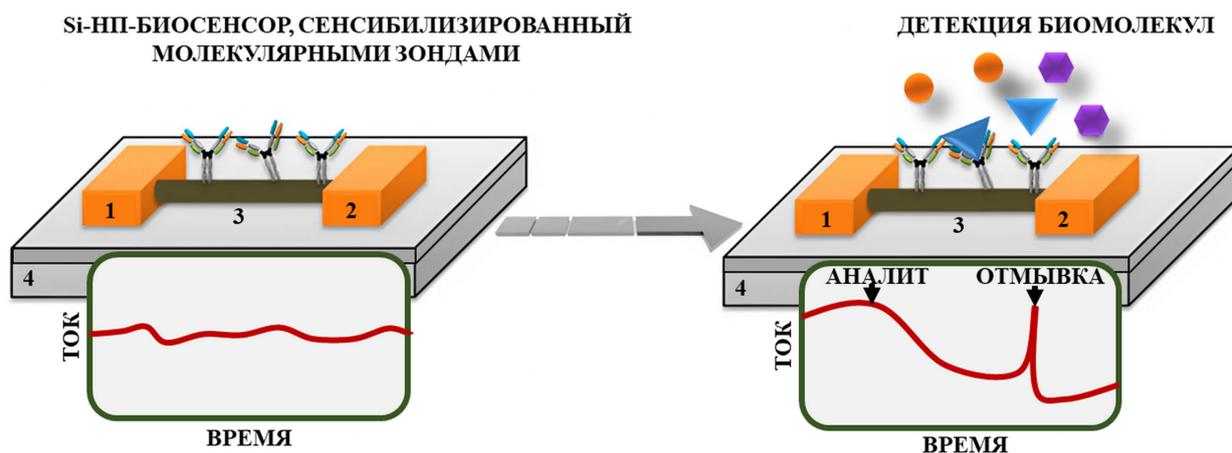


Рисунок 1. Схема Si-НП-биосенсоров и принцип их работы, где 1 – электрод истока, 2 – электрод стока, 3 – полупроводниковый канал (нанопроволока), 4 – электрод затвора.

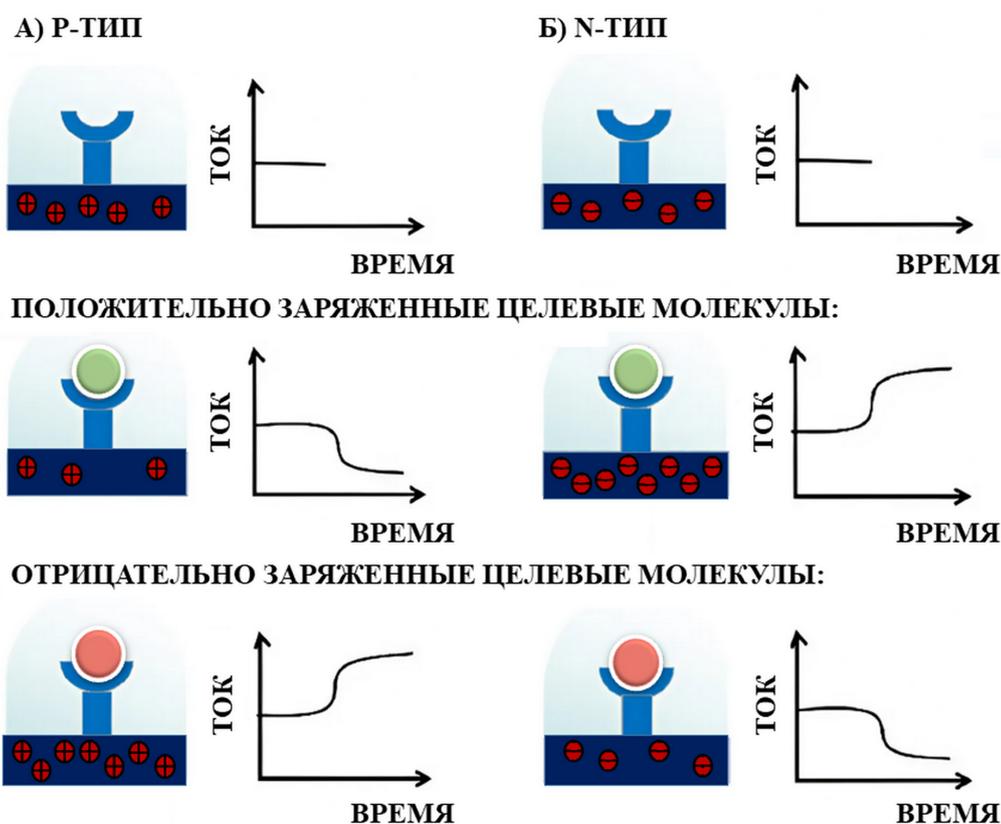


Рисунок 2. Принцип работы Si-НП-биосенсоров: А) Si-НП-биосенсор р-типа; Б) Si-НП-биосенсор n-типа. Проводимость нанопроволоки изменяется со временем для разных заряженных целевых молекул: А) в случае Si-НП-биосенсора р-типа при связывании положительно заряженной целевой молекулы с молекулярным зондом происходит снижение проводимости, при связывании отрицательно заряженной целевой молекулы – увеличение проводимости; Б) в случае Si-НП-биосенсора n-типа при связывании положительно заряженной целевой молекулы с молекулярным зондом происходит повышение проводимости, при связывании отрицательно заряженной целевой молекулы – снижение проводимости.

которые, образуя комплексы с целевыми молекулами, обеспечивают специфичность анализа. Si-НП-биосенсоры могут иметь проводимость n- и р-типа. Нанопроволоки, в которых в качестве носителей заряда выступают несвязанные электроны, называются нанопроволоками n-типа, а нанопроволоки, в которых заряд переносится “дырками”, созданными электронными вакансиями

в ионных связях внутри кристаллической решётки — нанопроволоками р-типа. Проводимость нанопроволоки обуславливает различия в регистрации сигнала: для Si-НП-биосенсоров n-типа адсорбция отрицательных заряженных целевых молекул приводит к снижению проводимости кремниевой нанопроволоки, тогда как для Si-НП-биосенсоров р-типа — к увеличению проводимости.

На проводимость кремниевых нанопроволок значительное влияние оказывает эффект конденсации противоположно заряженных целевые молекулы окружены в растворе положительно заряженными противоионами из-за электростатических взаимодействий [21]. При этом радиус Дебая является количественной характеристикой эффекта поля, описывающей глубину проникновения поля в полупроводник. При радиусе Дебая отрицательно заряженные молекулы становятся электрически нейтральными, так как влияние отрицательных зарядов компенсируется положительными зарядами, возникающими в результате электростатического взаимодействия молекул, и не приводит к изменениям проводимости нанопроволоки. Следовательно, вклад в изменение проводимости вносят только целевые молекулы в пределах радиуса Дебая. При радиусе Дебая ~ 1 нм (для раствора с концентрацией ионов 100 мМ) заряды целевых молекул могут быть электрически обнаружены на чувствительной поверхности [22]. Как правило, в физиологических условиях и в высококонцентрированных растворах длина Дебая оказывается небольшой ($\sim 0,7-1$ нм) [23]. Распространённым методом уменьшения эффекта Дебая является разбавление исследуемой пробы буферным раствором с низкой концентрацией соли для уменьшения концентрации ионов [24]. В работе Stern и соавт. показано, что чувствительность датчика значительно улучшается в электролите с низкой ионной силой по сравнению с раствором с высокой ионной силой [25]. На рисунке 3 показана взаимосвязь между длиной Дебая и ионной силой согласно Stern и соавт.

Среди методов производства кремниевых нанопроволок можно выделить два основных подхода — “сверху-вниз” и “снизу-вверх” [26]. При подходе “снизу-вверх” кремниевые нанопроволоки выращиваются на объёмной кремниевой подложке с использованием химического осаждения из паровой фазы [16, 27]. Преимуществом этого подхода является возможность легирования кремниевых нанопроволок непосредственно во время их роста путём добавления предшественников легирующих примесей в процесс синтеза, что позволяет получить более равномерное распределение примесей и

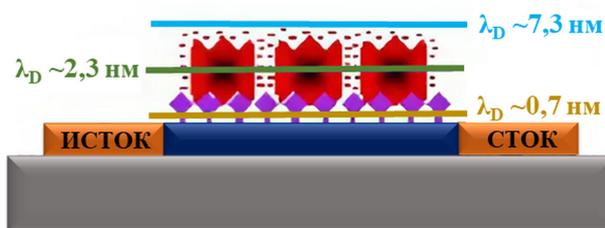


Рисунок 3. Модель длины Дебая (λ_D) при различной ионной силе натрий-фосфатного буфера (НФБ), разработанная Stern и соавт. Исследуемая молекула — отрицательно заряженный стрептавидин, сенсор функционализирован биотином (ромбы). Представлена длина Дебая в 0,01 М НФБ ($\lambda_D \sim 0,7$ нм), 1 мМ НФБ ($\lambda_D \sim 2,3$ нм) и 0,1 мМ НФБ ($\lambda_D \sim 7,3$ нм). Рисунок адаптирован из [25].

улучшить электрические свойства нанопроволок [28]. Однако данный метод требует дорогостоящего специализированного оборудования и последующих процессов для расщепления, выравнивания и отжига нанопроволок, что также увеличивает общую сложность производства [28–30].

Подход “сверху-вниз”, схема которого изображена на рисунке 4, относится к формированию массивов нанопроволок из объёмного кремния путём сочетания методов литографии, таких как электронно-лучевая литография, и стандартных методов травления для формирования нанопроволок из объёмного кремния [28]. Следует отметить, что электронно-лучевая литография является одним из наиболее распространённых передовых литографических процессов, используемых при изготовлении Si-НП-биосенсоров, который позволяет обрабатывать наноструктуры высокого разрешения с высокой гибкостью благодаря безмасковому формированию рисунка [31]. Подход “сверху-вниз” позволяет изготавливать как горизонтальные кремниевые нанопроволоки, уложенные на кремниевую подложку, так и вертикально выровненные нанопроволоки, расположенные перпендикулярно подложке, а также обеспечивает получение хорошо ориентированных нанопроволок с высоким разрешением и желаемыми свойствами [28, 32]. Преимуществом подхода “сверху-вниз” также является лучшая интеграция контактов и совместимость с комплементарным процессом изготовления металл-оксид-полупроводников (МОП), по сравнению с подходом “снизу-вверх”. Однако, несмотря на эти преимущества, подход “сверху-вниз” требует использования специализированного оборудования, что ограничивает его применение лабораторными экспериментами и препятствует широкому коммерческому использованию Si-НП-биосенсоров [33, 34].

Таким образом, разработка коммерческого Si-НП-биосенсора остаётся на предварительной стадии и продолжает сталкиваться с рядом проблем:

1. Анализ сложных биологических образцов, таких как цельная кровь или моча. Присутствие различных соединений в этих образцах может привести к неспецифическому связыванию и снижению точности обнаружения молекул-мишеней.

2. Модификация слоя биораспознавания. Технология обратимой модификации поверхности может предоставить возможность повторного использования Si-НП-биосенсоров и в целом повысить эффективность их использования. Однако удаление ковалентных связей на поверхности нанопроволок кислородной плазмой или сильным оксидом может привести к повреждению нанопроволок и снижению чувствительности сенсора.

3. Стабильность с течением времени. Такие проблемы, как деградация сенсоров, дрейф или изменение чувствительности в течение длительного времени, могут повлиять на надёжность анализа, особенно в приложениях, требующих постоянного мониторинга.

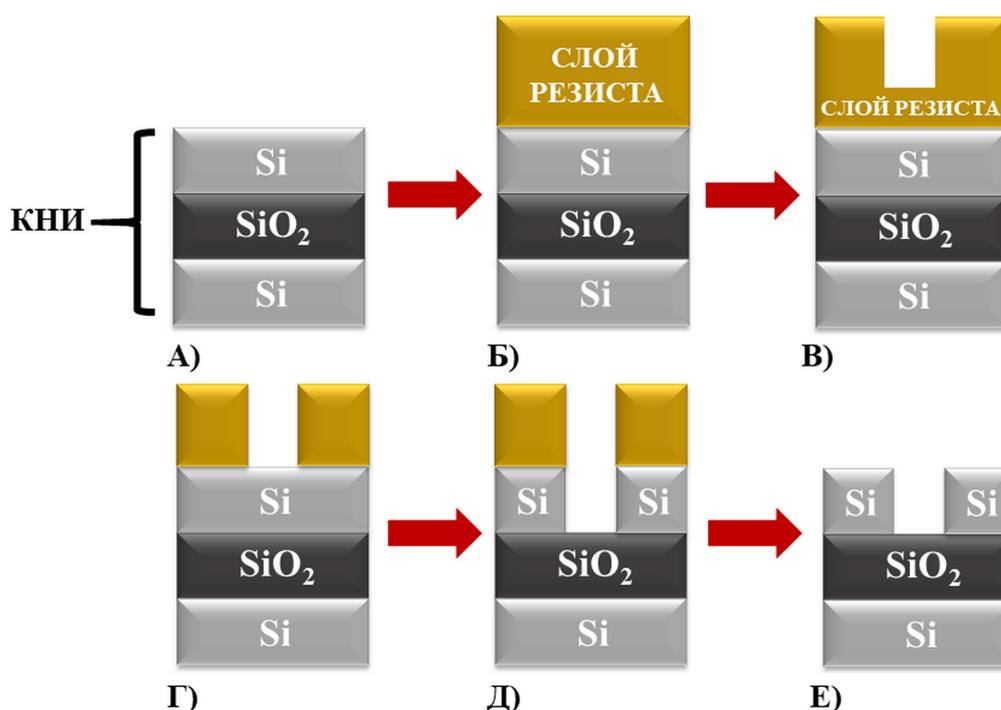


Рисунок 4. Схема технологического процесса изготовления кремниевых нанопроволок с использованием электронно-лучевой литографии, где А) КНИ субстрат; Б) слой резиста; В) экспонирование электронным пучком; Г) проявление слоя резиста; Д) травление кремния; Е) завершение процесса изготовления Si-НП и удаление слоя резиста.

4. Необходимо нивелирование эффекта экранирования для повышения чувствительности сенсора. Потенциальное поле, сформированное целевой молекулой на поверхности, может быть экранировано, что не позволяет привлечь изменения носителей в канале кремниевой нанопроволоки и в итоге снижает чувствительность сенсора.

5. Миниатюризация портативных и носимых устройств при сохранении производительности сенсоров может оказаться сложной задачей. Кроме того, разработка подходящей защиты Si-НП-биосенсоров от внешних воздействий и условий окружающей среды имеет решающее значение для их практического использования.

6. Для широкого внедрения Si-НП-биосенсоры должны быть удобными для пользователя и доступными для людей без специальной подготовки. Упрощение пользовательского интерфейса, интерпретации данных и процедур обслуживания крайне важно для их успешной интеграции в клиническую диагностику.

7. Сложность регистрации оборудования. Производственные методы, особенно требующие специализированного оборудования, сталкиваются с трудностями регистрации и сертификации, что может замедлить их коммерческое внедрение и повысить затраты на разработку и производство.

Несмотря на текущую предварительность стадии разработки и проблемы, с которыми сталкиваются разработчики коммерческих Si-НП-биосенсоров, существует значительный потенциал их применения, определяемый: (i) высокой чувствительностью анализа; (ii) коротким временем регистрации

сигнала, возможностью мультиплексного анализа и миниатюризации устройства; (iii) экономической эффективностью производства. Применение возможно как в научно-исследовательской работе, так и в клинической практике. Субфемтомольная чувствительность анализа в реальном времени без необходимости амплификации и использования меток, а также без использования больших количеств биологического материала может в перспективе значительно упростить и ускорить процесс обнаружения различных заболеваний на ранних стадиях. Это, в свою очередь, может повысить эффективность лечения и улучшить прогноз для пациентов. Кроме того, широкие возможности Si-НП-биосенсоров для интеграции в портативные и нательные устройства открывают новые перспективы для непрерывного мониторинга состояния здоровья в реальном времени, что может способствовать развитию персонализированной медицины и эффективного мониторинга состояния здоровья пациентов.

2. ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ Si-НП-БИОСЕНСОРОВ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ БИОМОЛЕКУЛ

Высокая чувствительность и практичность Si-НП-биосенсоров делают их перспективными кандидатами для широкого спектра диагностических и биомедицинских приложений. В таблице 1 представлены результаты исследований в области медицинского применения Si-НП-биосенсоров. Среди них разработка устройств для диагностики *in vitro* является одним из наиболее распространённых

Таблица 1. Исследования в области медицинского применения Si-НП-биосенсоров

Заболевание	Целевая молекула/маркер заболевания	Предел обнаружения	Год	Статья
Рак яичников	Гликопротеин (CA 125)	$2,2 \times 10^{-16}$ М	2020	[10]
Рак яичников	Гликопротеин (CA 125)	2×10^{-17} М	2021	[35]
Глиома	Кольцевая РНК (circ-NFIX)	$1,1 \times 10^{-17}$ М	2021	[9]
Глиома	Кольцевая РНК (circ-SHKBP1)	$1,1 \times 10^{-16}$ М	2021	[7]
Глиома	микроРНК-363	$3,3 \times 10^{-17}$ М	2021	[36]
Колоректальный рак	микроРНК-17-3р	$1,1 \times 10^{-17}$ М	2021	[11]
Аутизм	микроРНК-106a-5р, микроРНК-106b-5р, микроРНК-494-5р, микроРНК-15b-5р	$1,1 \times 10^{-17}$ М	2022	[8]
Рак яичников	микроРНК-21, микроРНК-141, микроРНК-200a	$1,1 \times 10^{-16}$ М	2022	[37]
Рак	Циркулирующая опухолевая ДНК (IK3CA E542K)	10 аМ	2021	[38]
Острое повреждение почек	Сывороточный цистатин С человека (Cys-C)	0,25 мкг/мл	2023	[39]
Сахарный диабет	Глюкоза	10 нМ	2023	[40]
SARS-CoV-2	Спайк-белок	100 нг/мл (или 575 пМ)	2022	[41]
Неврологические расстройства	γ -аминомасляная кислота (ГАМК)	970 фМ до 9,7 мкМ	2019	[42]
Рак	Сывороточный раково-эмбриональный антиген (СЕА)	10 фг/мл	2019	[43]
Рак предстательной железы	Простатспецифический антиген (PSA)	23 фг/мл	2017	[44]
Лихорадка Денге	Одноцепочечная ДНК вируса	$4,131 \times 10^{-13}$ М	2022	[45]
Гепатит В	Поверхностный антиген HBV (HBsAg) и белок Х HBV (HBx)	12 фМ и 40 фМ	2021	[46]
Рак	микроРНК-21	10 аМ	2022	[47]
Рак печени	Раково-эмбриональный антиген (СЕА) и альфа-фетопропротеин (АФП)	$0,1 \text{ фг/мл}^{-1}$ (АФП) и 1 фг/мл^{-1} (СЕА)	2022	[48]
COVID-19	Интерлейкин 6 (IL-6)	2,1 пг/мл	2023	[49]
Бактериальные инфекции	<i>Escherichia coli</i>	10^2 КОЕ/мл	2022	[50]
Сердечно-сосудистые заболевания	Сердечный тропонин I (сTnI)	0,016 нг/мл	2020	[51]
Рак молочной железы	Углеводные антигены 15–3 (CA15-3) и раково-эмбриональные антигены (СЕА)	0,1 ед/мл CA15-3 и 0,01 нг/мл СЕА	2022	[52]
Туберкулёз	Белок <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,01 фг/мл	2021	[53]
Туберкулёз	ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	78,541 фМ	2023	[54]
Гепатит В	Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)	800 фг/мл	2022	[55]
Сердечно-сосудистые заболевания	Сердечный тропонин I (сTnI)	$1,47 \text{ пкг мл}^{-1}$	2022	[56]
Рак лёгких	МикроРНК-126 и раково-эмбриональные антигены (СЕА)	0,1 фМ (микроРНК-126) и 1 фг/мл (СЕА)	2017	[57]
Гепатит В	Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)	$2,92 \times 10^{-3}$ пкг/мм ²	2022	[58]
Болезни репродуктивной системы	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	0,72 фМ в буфере и 1,1 фМ в 20% сыворотке	2018	[59]
Грипп	Домен HA1 гемагглютинина	1 фМ	2019	[60]
Рак предстательной железы	микроРНК-198 и микроРНК-429	$3,3 \times 10^{-16}$ М	2019	[61]
SARS-CoV-2	Омикрон	четыре эффективные копии (cps)	2022	[62]
Сердечно-сосудистые заболевания	Сердечный тропонин I (сTnI)	1,36 пг/мл	2023	[63]
Печёночная недостаточность	Ацетаминофен (жаропонижающее)	от 0,01 до 3 ммоль дм ⁻³	2018	[64]

БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ НАНОПРОВОЛОК

Таблица 1. Исследования в области медицинского применения Si-НП-биосенсоров (продолжение)

Заболевание	Целевая молекула/маркер заболевания	Предел обнаружения	Год	Статья
Рак яичников	Гликопротеин (CA 125) и белок 4 придатка яичка человека (HE4)	2,5 Ед/мл CA125 и 3,12 пМ HE4	2023	[65]
Рак яичников, глиобластома, колоректальный рак и др.	микроРНК-21	$\sim 10^{-16}$ М	2018	[66]
Онкологические, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания	Малые внеклеточные везикулы (sEV)	2×10^5 sEV/мл	2021	[67]
Грипп	Вирусные частицы гриппа А	6×10^{-16} М	2021	[68]
Окислительный стресс	Глутатион и малоновый диальдегид	50 и 3,2 нМ для водных растворов глутатиона и малонового диальдегида соответственно	2023	[69]
Тяжёлые патофизиологические состояния	Интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-2 (IL-2)	3–5 фМ	2020	[70]
Рак	МикроРНК-21	1 аМ	2024	[71]
SARS-CoV-2	N-белок	1 нг мл ⁻¹	2024	[72]
Гепатит В	Геном	2 копии/реакция для синтетического генома и 20 копий/реакция для генома, извлечённого из крови человека	2018	[73]
Карцинома носоглотки	ДНК вируса Эпштейна-Барра	10^{-13} М	2019	[74]

применений Si-НП-биосенсоров. При этом, большинство исследований в области использования Si-НП-биосенсоров в медицинской диагностике были сосредоточены на разработке интегрированных платформ, совместимых с клинической средой.

Данные, представленные в таблице 1, позволяют сделать следующие выводы:

1. Результаты исследований, представленных в таблице 1, охватывают широкий спектр заболеваний, включая рак (яичников, лёгких, молочной железы, печени, предстательной железы и др.), вирусные инфекции (гепатит В, лихорадка Денге, SARS-CoV-2), аутизм, сердечно-сосудистые заболевания и другие. Спектр целевых молекул включает белки (например, CA 125, PSA), микроРНК, циркулирующую опухолевую ДНК, биомаркеры вирусов (например, спайк-белок SARS-CoV-2) вирусные частицы.

2. Представленные результаты анализа характеризуются чрезвычайно низкими пределами обнаружения, достигающими до аттомолярных (аМ) концентраций. Так, предел обнаружения для микроРНК-21 в двух различных исследованиях составляет 10 аМ [47, 71], а для циркулирующей опухолевой ДНК (IK3CA E542K) — 10 аМ [38].

3. Выполненные исследования направлены на разработку биосенсоров, ориентированных на применение в клинических условиях или для мониторинга здоровья в реальном времени. Например, сенсоры для обнаружения SARS-CoV-2

(спайк-белок и N-белок) [41, 72] и глюкозы при сахарном диабете [40] особо востребованы для практического применения.

Как видно из таблицы 1, Si-НП-биосенсоры демонстрируют высокую чувствительность, способность к мультиплексному анализу и потенциал для использования в клинических и полевых условиях. Учитывая высокую чувствительность и точность, Si-НП-биосенсоры могут стать основой для новых диагностических устройств, которые могут быть внедрены в медицинскую практику, улучшая качество и скорость диагностики, а также предоставляя новые инструменты для мониторинга здоровья и раннего выявления заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Si-НП-биосенсоры представляют собой перспективные устройства, характеристики и возможности которых делают их удобными инструментами для решения различных задач, связанных с обнаружением и анализом биологических объектов. Мировой рынок биосенсоров переживает быстрый рост, чему способствует растущий спрос в различных секторах, таких как здравоохранение, экологический мониторинг и безопасность пищевых продуктов. Эта тенденция отражается в расширении усилий в области исследований и разработок как во всём мире, так и в России.

Уникальные свойства кремниевых нанопроволок, возможность мультиплексного анализа и совместимость с существующими производственными полупроводниковыми технологиями, делают Si-НП-биосенсоры перспективными кандидатами для использования в системах биоанализа, требующих высокой чувствительности и специфичности. В результате многих исследований с помощью Si-НП-биосенсоров показаны широкие возможности в обнаружении различных биомолекул, включая белки, нуклеиновые кислоты и вирусные частицы, достигнуты пределы обнаружения вплоть до фемтомольного диапазона и ниже.

Однако, несмотря на многочисленные преимущества, коммерциализация Si-НП-биосенсоров и их внедрение в биомедицинскую практику сталкивается с рядом проблем. Одним из основных препятствий является воспроизводимость и масштабируемость методов изготовления кремниевых нанопроволок, которые имеют решающее значение для успешной коммерческой реализации. Кроме того, интеграция Si-НП-биосенсоров в портативные и удобные для пользователя устройства требует инноваций как в материаловедении, так и в инженерии. Несмотря на многочисленные сообщения об успешном обнаружении биомаркеров различных заболеваний в буферном растворе, прямое обнаружение в реальных образцах, таких как цельная кровь, сыворотка и биопсийные образцы, остаётся сложной задачей из-за высокой концентрации ионов биологических материалов и большого фонового шума, возникающего из-за неспецифического связывания компонентов биологических жидкостей. Решение этих проблем будет иметь важное значение для перехода Si-НП-биосенсоров из лабораторных условий применения к их коммерциализации и широкому использованию как в медицинских лабораториях, так и на местах оказания медицинской помощи. Достижения в методах производства наноструктур в сочетании с более глубоким пониманием взаимодействия нанопроволок и биомолекул откроют путь к созданию более надежных и универсальных биосенсорных платформ. Кроме того, использование возможностей искусственного интеллекта и машинного обучения для анализа и интерпретации данных ещё больше расширит возможности этих биосенсоров, обеспечивая в перспективе более точную и быструю диагностику. Поскольку с течением времени научные исследования продолжают решать возникающие проблемы, будущая коммерциализация и интеграция биосенсорных технологий в различные сферы здравоохранения кажется всё более вероятной и в перспективе окажет глубокое влияние на различные аспекты состояния здоровья человека.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122030100168-2).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hsu C.-Y., Rheima A.M., Abbas Z.S., Faryad M.U., Kadhim M.M., Altimari U.S., Dawood A.H., Jawad Al-Bayati A.D., Abed Z.T., Radhi R.S., Jaber A.S., Hachim S.K., Ali F.K., Mahmoud Z.H., Behzadi Pour G., Kianfar E. (2023) Nanowires properties and applications: A review study. *S. Afr. J. Chem. Eng.*, **46**, 286–311. DOI: 10.1016/j.sajce.2023.08.006
- Mim J.J., Hasan M., Chowdhury M.S., Ghosh J., Mobarak M.H., Khanom F., Hossain N. (2024) A comprehensive review on the biomedical frontiers of nanowire applications. *Heliyon*, **10**(8), e29244. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29244
- Seker F., Meeker K., Kuech T.F., Ellis A.B. (2000) Surface chemistry of prototypical bulk II-VI and III-V semiconductors and implications for chemical sensing. *Chem. Rev.*, **100**(7), 2505–2536. DOI: 10.1021/cr980093r
- Biosensor AN. Retrieved July 10, 2024, from: <http://biosensoran.ru/>
- TB-Biochip. Retrieved July 10, 2024, from: <http://www.biochip.ru/lab/apps/tb-biochip.html>
- Rusens Ltd. Retrieved July 10, 2024, from: <http://rusens.com/>
- Ivanov Y.D., Malsagova K.A., Popov V.P., Kupriyanov I.N., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Ziborov V.S., Dolgoborodov A.Y., Petrov O.F., Miakonkikh A.V., Rudenko K.V., Glukhov A.V., Smirnov A.Y., Usachev D.Y., Gadzhieva O.A., Bashiryana B.A., Shimansky V.N., Enikeev D.V., Potoldykova N.V., Archakov A.I. (2021) Micro-raman characterization of structural features of high-k stack layer of SOI nanowire chip, designed to detect circular RNA associated with the development of glioma. *Molecules*, **26**(12), 3715. DOI: 10.3390/molecules26123715
- Ivanov Y.D., Malsagova K.A., Goldaeva K.V., Pleshakova T.O., Shumov I.D., Galiullin R.A., Kapustina S.I., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Ryabtsev S.V., Popov V.P., Archakov A.I. (2022) “Silicon-on-insulator”-based nanosensor for the revelation of microRNA markers of autism. *Genes*, **13**(2), 199. DOI: 10.3390/genes13020199
- Ivanov Y.D., Malsagova K.A., Popov V.P., Pleshakova T.O., Kozlov A.F., Galiullin R.A., Shumov I.D., Kapustina S.I., Tikhonenko F.V., Ziborov V.S., Dolgoborodov A.Y., Petrov O.F., Gadzhieva O.A., Bashiryana B.A., Shimansky V.N., Potoldykova N.V., Enikeev D.V., Usachev D.Y., Archakov A.I. (2021) Nanoribbon-based electronic detection of a glioma-associated circular miRNA. *Biosensors*, **11**(7), 237. DOI: 10.3390/bios11070237
- Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Kozlov A.F., Shumov I.D., Popov V.P., Tikhonenko F.V., Glukhov A.V., Ziborov V.S., Petrov O.F., Fortov V.E., Archakov A.I., Ivanov Y.D. (2020) Highly sensitive detection of CA 125 protein with the use of an n-type nanowire biosensor. *Biosensors*, **10**(12), 210. DOI: 10.3390/bios10120210

11. Ivanov Y.D., Goldaeva K.V., Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Popov V.P., Kushlinskii N.E., Alferov A.A., Enikeev D.V., Potoldykova N.V., Archakov A.I. (2021) Nanoribbon biosensor in the detection of miRNAs associated with colorectal cancer. *Micromachines*, **12**(12), 1581. DOI: 10.3390/mi12121581
12. Presnov D.E., Amitonov S.V., Krutitskii P.A., Kolybasova V.V., Devyatov I.A., Krupenin V.A., Soloviev I.I. (2013) A highly pH-sensitive nanowire field-effect transistor based on silicon on insulator. *Beilstein J. Nanotechnol.*, **4**, 330–335. DOI: 10.3762/bjnano.4.38
13. Dmitrienko E., Naumova O., Fomin B., Kupryushkin M., Volkova A., Amirkhanov N., Semenov D., Pyshnaya I., Pyshnyi D. (2016) Surface modification of SOI-FET sensors for label-free and specific detection of short RNA analyte. *Nanomedicine (London)*, **11**(16), 2073–2082. DOI: 10.2217/nmm-2016-0071
14. Cui Y., Duan X., Hu J., Lieber C.M. (2000) Doping and electrical transport in silicon nanowires. *J. Phys. Chem. B*, **104**(22), 5213–5216. DOI: 10.1021/jp0009305
15. Sun B., Shao M., Lee S. (2016) Nanostructured silicon used for flexible and mobile electricity generation. *Adv. Mater.*, **28**(47), 10539–10547. DOI: 10.1002/adma.201601012
16. Dasgupta N.P., Sun J., Liu C., Brittan S., Andrews S.C., Lim J., Gao H., Yan R., Yang P. (2014) 25th anniversary article: Semiconductor nanowires — synthesis, characterization, and applications. *Adv. Mater.*, **26**(14), 2137–2184. DOI: 10.1002/adma.201305929
17. Li X., Mo J., Fang J., Xu D., Yang C., Zhang M., Li H., Xie X., Hu N., Liu F. (2020) Vertical nanowire array-based biosensors: Device design strategies and biomedical applications. *J. Mater. Chem. B*, **8**(34), 7609–7632. DOI: 10.1039/d0tb00990c
18. Adam T., Dhahi T.S., Gopinath S.C.B., Hashim U. (2022) Novel approaches in fabrication and integration of nanowire for micro/nano systems. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **52**(8), 1913–1929. DOI: 10.1080/10408347.2021.1925523
19. Zhang H., Kikuchi N., Ohshima N., Kajisa T., Sakata T., Izumi T., Sone H. (2020) Design and fabrication of silicon nanowire-based biosensors with integration of critical factors: Toward ultrasensitive specific detection of biomolecules. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**(46), 51808–51819. DOI: 10.1021/acsami.0c13984
20. Rouis A., Hizem N., Hassen M., Kalboussi A. (2022) Electrical properties of silicon nanowires Schottky barriers prepared by MACE at different etching time. *Silicon*, **14**(9), 4731–4737. DOI: 10.1007/s12633-021-01261-7
21. Poghossian A., Cherstvy A., Ingebrandt S., Offenhäuser A., Schöning M.J. (2005) Possibilities and limitations of label-free detection of DNA hybridization with field-effect-based devices. *Sens. Actuators B Chem.*, **111–112**, 470–480. DOI: 10.1016/j.snb.2005.03.083
22. Woo J.-M., Kim S.H., Chun H., Kim S.J., Ahn J., Park Y.J. (2013) Modulation of molecular hybridization and charge screening in a carbon nanotube network channel using the electrical pulse method. *Lab Chip*, **13**(18), 3755. DOI: 10.1039/c3lc50524c
23. Zhang A., Lieber C.M. (2016) Nano-bioelectronics. *Chem. Rev.*, **116**(1), 215–257. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00608
24. Kim K.S., Lee H.-S., Yang J.-A., Jo M.-H., Hahn S.K. (2009) The fabrication, characterization and application of aptamer-functionalized Si-nanowire FET biosensors. *Nanotechnology*, **20**(23), 235501. DOI: 10.1088/0957-4484/20/23/235501
25. Stern E., Wagner R., Sigworth F.J., Breaker R., Fahmy T.M., Reed M.A. (2007) Importance of the Debye screening length on nanowire field effect transistor sensors. *Nano Lett.*, **7**(11), 3405–3409. DOI: 10.1021/nl071792z
26. Zhang G.-J., Ning Y. (2012) Silicon nanowire biosensor and its applications in disease diagnostics: A review. *Anal. Chim. Acta*, **749**, 1–15. DOI: 10.1016/j.aca.2012.08.035
27. Ramanujam J., Shiri D., Verma A. (2011) Silicon nanowire growth and properties: A review. *Materials Express*, **1**(2), 105–126. DOI: 10.1166/mex.2011.1013
28. Hobbs R.G., Petkov N., Holmes J.D. (2012) Semiconductor nanowire fabrication by bottom-up and top-down paradigms. *Chem. Mater.*, **24**(11), 1975–1991. DOI: 10.1021/cm300570n
29. Wang F., Dong A., Buhro W.E. (2016) Solution-liquid-solid synthesis, properties, and applications of one-dimensional colloidal semiconductor nanorods and nanowires. *Chem. Rev.*, **116**(18), 10888–10933. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00701
30. Alam S.B., Panciera F., Hansen O., Mølhave K., Ross F.M. (2015) Creating new VLS silicon nanowire contact geometries by controlling catalyst migration. *Nano Lett.*, **15**(10), 6535–6541. DOI: 10.1021/acs.nanolett.5b02178
31. Tintelott M., Pachauri V., Ingebrandt S., Vu X.T. (2021) Process variability in top-down fabrication of silicon nanowire-based biosensor arrays. *Sensors*, **21**(15), 5153. DOI: 10.3390/s21155153
32. Elbersen R., Vjelselaar W., Tiggelaar R.M., Gardeniers H., Huskens J. (2015) Fabrication and doping methods for silicon nano- and micropillar arrays for solar-cell applications: A review. *Adv. Mater.*, **27**(43), 6781–6796. DOI: 10.1002/adma.201502632
33. Mohd Azmi M.A., Tehrani Z., Lewis R.P., Walker K.-A.D., Jones D.R., Daniels D.R., Doak S.H., Guy O.J. (2014) Highly sensitive covalently functionalized integrated silicon nanowire biosensor devices for detection of cancer risk biomarker. *Biosens. Bioelectron.*, **52**, 216–224. DOI: 10.1016/j.bios.2013.08.030
34. Park I., Li Z., Pisano A.P., Williams R.S. (2010) Top-down fabricated silicon nanowire sensors for real-time chemical detection. *Nanotechnology*, **21**(1), 015501. DOI: 10.1088/0957-4484/21/1/015501
35. Ivanov Y.D., Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Kozlov A.F., Shumov I.D., Popov V.P., Kapustina S.I., Ivanova I.A., Isaeva A.I., Tikhonenko F.V., Kushlinskii N.E., Alferov A.A., Tatur V.Yu., Ziborov V.S., Petrov O.F., Glukhov A.V., Archakov A.I. (2021) Aptamer-sensitized nanoribbon biosensor for ovarian cancer marker detection in plasma. *Chemosensors*, **9**(8), 222. DOI: 10.3390/chemosensors9080222
36. Malsagova K.A., Popov V.P., Kupriyanov I.N., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Kozlov A.F., Shumov I.D., Larionov D.I., Tikhonenko F.V., Kapustina S.I., Ziborov V.S., Petrov O.F., Gadzhieva O.A., Bashiryani B.A., Shimansky V.N., Archakov A.I., Ivanov Y.D. (2021) Raman spectroscopy-based quality control of “silicon-on-insulator” nanowire chips for the detection of brain cancer-associated microRNA in plasma. *Sensors*, **21**(4), 1333. DOI: 10.3390/s21041333
37. Ivanov Y.D., Kapustina S.I., Malsagova K.A., Goldaeva K.V., Pleshakova T.O., Galiullin R.A., Shumov I.D., Kozlov A.F., Glukhov A.V., Grabezova V.K., Popov V.P., Petrov O.F., Ziborov V.S., Kushlinskii N.E., Alferov A.A., Konev V.A., Kovalev O.B., Uchaikin V.F., Archakov A.I. (2022) “Silicon-on-insulator”-based biosensor for the detection of microRNA markers of ovarian cancer. *Micromachines*, **14**(1), 70. DOI: 10.3390/mi14010070

38. Li D., Chen H., Fan K., Labunov V., Lazarouk S., Yue X., Liu C., Yang X., Dong L., Wang G. (2021) A supersensitive silicon nanowire array biosensor for quantitating tumor marker ctDNA. *Biosens. Bioelectron.*, **181**, 113147. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113147
39. Hu J., Li Y., Zhang X., Wang Y., Zhang J., Yan J., Li J., Zhang Z., Yin H., Wei Q., Jiang Q., Wei S., Zhang Q. (2023) Ultrasensitive silicon nanowire biosensor with modulated threshold voltages and ultra-small diameter for early kidney failure biomarker cystatin C. *Biosensors*, **13**(6), 645. DOI: 10.3390/bios13060645
40. Zhu Y., Wei Q., Jin Q., Li G., Zhang Q., Xiao H., Li T., Wei F., Luo Y. (2023) Polyethylene glycol functionalized silicon nanowire field-effect transistor biosensor for glucose detection. *Nanomaterials*, **13**(3), 604. DOI: 10.3390/nano13030604
41. Gao B., Rojas Chavez A.A., Malkawi W.I., Keefe D.W., Smith R., Haim H., Salem A.K., Toor F. (2022) Sensitive detection of SARS-CoV-2 spike protein using vertically-oriented silicon nanowire array-based biosensor. *Sens. Bio-Sens. Res.*, **36**, 100487. DOI: 10.1016/j.sbsr.2022.100487
42. Lee J.-H., Chae E.-J., Park S.-J., Choi J.-W. (2019) Label-free detection of γ -aminobutyric acid based on silicon nanowire biosensor. *Nano Convergence*, **6**(1), 13. DOI: 10.1186/s40580-019-0184-3
43. Yang X., Fan Y., Wu Z., Liu C. (2019) A silicon nanowire array biosensor fabricated by complementary metal oxide semiconductor technique for highly sensitive and selective detection of serum carcinoembryonic antigen. *Micromachines*, **10**(11), 764. DOI: 10.3390/mi10110764
44. Presnova G., Presnov D., Krupenin V., Grigorenko V., Trifonov A., Andreeva I., Ignatenko O., Egorov A., Rubtsova M. (2017) Biosensor based on a silicon nanowire field-effect transistor functionalized by gold nanoparticles for the highly sensitive determination of prostate specific antigen. *Biosens. Bioelectron.*, **88**, 283–289. DOI: 10.1016/j.bios.2016.08.054
45. Abd Rahman S.F., Yusof N.A., Md Arshad M.K., Hashim U., Md Nor M.N., Hamidon M.N. (2022) Fabrication of silicon nanowire sensors for highly sensitive pH and DNA hybridization detection. *Nanomaterials*, **12**(15), 2652. DOI: 10.3390/nano12152652
46. Yong S.K., Shen S.-K., Chiang C.-W., Weng Y.-Y., Lu M.-P., Yang Y.-S. (2021) Silicon nanowire field-effect transistor as label-free detection of hepatitis B virus proteins with opposite net charges. *Biosensors*, **11**(11), 442. DOI: 10.3390/bios11110442
47. Vu C.-A., Lai H.-Y., Chang C.-Y., Chan H.W.-H., Chen W.-Y. (2022) Optimizing surface modification of silicon nanowire field-effect transistors by polyethylene glycol for microRNA detection. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **209**(Pt 1), 112142. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112142
48. Lu K., Liu C., Wang G., Yang W., Fan K., Lazarouk S., Labunov V., Dong L., Li D., Yang X. (2022) A highly sensitive silicon nanowire array sensor for joint detection of tumor markers CEA and AFP. *Biomater. Sci.*, **10**(14), 3823–3830. DOI: 10.1039/d2bm00555g
49. Hu W.-P., Wu Y.-M., Vu C.-A., Chen W.-Y. (2023) Ultrasensitive detection of interleukin 6 by using silicon nanowire field-effect transistors. *Sensors*, **23**(2), 625. DOI: 10.3390/s23020625
50. Benserhir Y., Salaün A.-C., Geneste F., Oliviero N., Pichon L., Jolivet-Gougeon A. (2022) Silicon nanowires-based biosensors for the electrical detection of *Escherichia coli*. *Biosens. Bioelectron.*, **216**, 114625. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114625
51. Chang S.-M., Palanisamy S., Wu T.-H., Chen C.-Y., Cheng K.-H., Lee C.-Y., Yuan S.-S.F., Wang Y.-M. (2020) Utilization of silicon nanowire field-effect transistors for the detection of a cardiac biomarker, cardiac troponin I and their applications involving animal models. *Sci. Rep.*, **10**(1), 22027. DOI: 10.1038/s41598-020-78829-7
52. Li H., Wang S., Li X., Cheng C., Shen X., Wang T. (2022) Dual-channel detection of breast cancer biomarkers CA15-3 and CEA in human serum using dialysis-silicon nanowire field effect transistor. *Int. J. Nanomedicine*, **17**, 6289–6299. DOI: 10.2147/IJN.S391234
53. Ma J., Du M., Wang C., Xie X., Wang H., Li T., Chen S., Zhang L., Mao S., Zhou X., Wu M. (2021) Rapid and sensitive detection of *Mycobacterium tuberculosis* by an enhanced nanobiosensor. *ACS Sens.*, **6**(9), 3367–3376. DOI: 10.1021/acssensors.1c01227
54. Wei S., Dou Y., Yu Y., Yang J., Yu F., Sha W., Li T. (2023) A novel biosensor based on a bio-barcode for the detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Anal. Methods*, **15**(30), 3683–3691. DOI: 10.1039/d3ay00772c
55. Wu C.-C. (2022) Silicon nanowires length and numbers dependence on sensitivity of the field-effect transistor sensor for hepatitis B virus surface antigen detection. *Biosensors*, **12**(2), 115. DOI: 10.3390/bios12020115
56. Li H.-J., Zhi S., Zhang S., Guo X., Huang Y., Xu L., Wang X., Wang D., Zhu M., He B. (2022) A novel photoelectrochemical sensor based on SiNWs@PDA for efficient detection of myocardial infarction. *Biomater. Sci.*, **10**(16), 4627–4634. DOI: 10.1039/d2bm00538g
57. Gao A., Yang X., Tong J., Zhou L., Wang Y., Zhao J., Mao H., Li T. (2017) Multiplexed detection of lung cancer biomarkers in patients serum with CMOS-compatible silicon nanowire arrays. *Biosens. Bioelectron.*, **91**, 482–488. DOI: 10.1016/j.bios.2016.12.072
58. Singh R., Chack D., Priye V. (2022) SNROW-based highly sensitive label-free surface biosensor for hepatitis B detection. *Appl. Opt.*, **61**(22), 6510–6517. DOI: 10.1364/AO.463800
59. Lee M., Palanisamy S., Zhou B.-H., Wang L.-Y., Chen C.-Y., Lee C.-Y., Yuan S.-S.F., Wang Y.-M. (2018) Ultrasensitive electrical detection of follicle-stimulating hormone using a functionalized silicon nanowire transistor chemosensor. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**(42), 36120–36127. DOI: 10.1021/acsam.8b11882
60. Uhm M., Lee J.-M., Lee J., Lee J.H., Choi S., Park B.-G., Kim D.M., Choi S.-J., Mo H.-S., Jeong Y.-J., Kim D.H. (2019) Ultrasensitive electrical detection of hemagglutinin for point-of-care detection of influenza virus based on a CMP-NANA probe and top-down processed silicon nanowire field-effect transistors. *Sensors*, **19**(20), 4502. DOI: 10.3390/s19204502
61. Ivanov Y., Pleshakova T., Malsagova K., Kurbatov L., Popov V., Glukhov A., Smirnov A., Enikeev D., Potoldykova N., Alekseev B., Dolotkazin D., Kaprin A., Ziborov V., Petrov O., Archakov A. (2019) Detection of marker miRNAs, associated with prostate cancer, in plasma using SOI-NW biosensor in direct and inversion modes. *Sensors*, **19**(23), 5248. DOI: 10.3390/s19235248
62. Leonardi A.A., Sciuto E.L., Lo Faro M.J., Fazio B., Rizzo M.G., Calabrese G., Francioso L., Picca R., Nastasi F., Mancuso G., Spinella C., Knoll W., Irrera A., Conoci S. (2022) SARS-CoV-2 and omicron variant detection with a high selectivity, sensitivity, and low-cost silicon bio-nanosensor. *Nano Select*, **4**(2), 160–169. DOI: 10.1002/nano.202200188
63. Li H.-J., Huang Y., Zhang S., Chen C., Guo X., Xu L., Liao Q., Xu J., Zhu M., Wang X., Wang D., He B. (2023) S-Scheme porphyrin covalent organic framework heterojunction

- for boosted photoelectrochemical immunoassays in myocardial infarction diagnosis. *ACS Sens.*, **8**(5), 2030–2040. DOI: 10.1021/acssensors.3c00246
64. Pandey R.R., Alshahrani H.S., Krylyuk S., Williams E.H., Davydov A.V., Chusuei C.C. (2018) Electrochemical detection of acetaminophen with silicon nanowires. *Electroanalysis*, **30**(5), 886–891. DOI: 10.1002/elan.201700806
65. Geka G., Kanioura A., Kochylas I., Likodimos V., Gardelis S., Dimitriou A., Papanikolaou N., Chatzantonaki K., Charvalos E., Economou A., Kakabakos S., Petrou P. (2023) Cancer marker immunosensing through surface-enhanced photoluminescence on nanostructured silver substrates. *Nanomaterials*, **13**(24), 3099. DOI: 10.3390/nano13243099
66. Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Kozlov A.F., Shumov I.D., Ilnitskii M.A., Miakonkikh A.V., Popov V.P., Rudenko K.V., Glukhov A.V., Kupriyanov I.N., Ivanova N.D., Rogozhin A.E., Archakov A.I., Ivanov Y.D. (2018) Micro-Raman spectroscopy for monitoring of deposition quality of high-k stack protective layer onto nanowire FET chips for highly sensitive miRNA detection. *Biosensors*, **8**(3), 72. DOI: 10.3390/bios8030072
67. Leonardi A.A., Battaglia R., Morganti D., Lo Faro M.J., Fazio B., de Pascali C., Francioso L., Palazzo G., Mallardi A., Purrello M., Priolo F., Musumeci P., di Pietro C., Irrera A. (2021) A novel silicon platform for selective isolation, quantification, and molecular analysis of small extracellular vesicles. *Int. J. Nanomedicine*, **16**, 5153–5165. DOI: 10.2147/IJN.S310896
68. Malsagova K.A., Pleshakova T.O., Kozlov A.F., Galiullin R.A., Popov V.P., Tikhonenko F.V., Glukhov A.V., Ziborov V.S., Shumov I.D., Petrov O.F., Generalov V.M., Cheremiskina A.A., Durumanov A.G., Agafonov A.P., Gavrilova E.V., Maksyutov R.A., Safatov A.S., Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Konev V.A., Archakov A.I., Ivanov Y.D. (2021) Detection of influenza virus using a SOI-nanoribbon chip, based on an n-type field-effect transistor. *Biosensors*, **11**(4), 119. DOI: 10.3390/bios11040119
69. Kanioura A., Geka G., Kochylas I., Likodimos V., Gardelis S., Dimitriou A., Papanikolaou N., Kakabakos S., Petrou P. (2023) SERS determination of oxidative stress markers in saliva using substrates with silver nanoparticle-decorated silicon nanowires. *Biosensors*, **13**(2), 273. DOI: 10.3390/bios13020273
70. Rani D., Singh Y., Salker M., Vu X.T., Ingebrandt S., Pachauri V. (2020) Point-of-care-ready nanoscale ISFET arrays for sub-picomolar detection of cytokines in cell cultures. *Anal. Bioanal. Chem.*, **412**(25), 6777–6788. DOI: 10.1007/s00216-020-02820-4
71. Xu S., Wang G., Feng Y., Zheng J., Huang L., Liu J., Jiang Y., Wang Y., Liu N. (2024) PNA-functionalized, silica nanowires-filled glass microtube for ultrasensitive and label-free detection of miRNA-21. *Anal. Chem.*, **96**(19), 7470–7478. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c05839
72. Kouz S., Raouafi A., Ouhibi A., Lorrain N., Essafi M., Mejri M., Raouafi N., Moadhen A., Guendouz M. (2024) Detection of SARS-CoV-2 N protein using AgNPs-modified aligned silicon nanowires BioSERS chip. *RSC Adv.*, **14**(17), 12071–12080. DOI: 10.1039/d4ra00267a
73. Leonardi A.A., Lo Faro M.J., Petralia S., Fazio B., Musumeci P., Conoci S., Irrera A., Priolo F. (2018) Ultrasensitive label- and PCR-free genome detection based on cooperative hybridization of silicon nanowires optical biosensors. *ACS Sens.*, **3**(9), 1690–1697. DOI: 10.1021/acssensors.8b00422
74. Lee S.-W., Chen Y.-W., Kuan E.C., Lan M.-Y. (2019) Dual-function nanostructured platform for isolation of nasopharyngeal carcinoma circulating tumor cells and EBV DNA detection. *Biosens. Bioelectron.*, **142**, 111509. DOI: 10.1016/j.bios.2019.111509

Поступила в редакцию: 12. 07. 2024.
После доработки: 25. 07. 2024.
Принята к печати: 06. 08. 2024.

NANOWIRE-BASED BIOSENSORS FOR SOLVING BIOMEDICAL PROBLEMS

K.V. Goldaeva, T.O. Pleshakova, Yu.D. Ivanov*

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: goldaeva_1996@mail.ru

The review considers modern achievements and prospects of using nanowire biosensors, principles of their operation, methods of fabrication, and the influence of the Debye effect, which plays a key role in improving the biosensor characteristics. Special attention is paid to the practical application of such biosensors for the detection of a variety of biomolecules, demonstrating their capabilities and potential in the detection of a wide range of biomarkers of various diseases. Nanowire biosensors also show excellent results in such areas as early disease diagnostics, patient health monitoring, and personalized medicine due to their high sensitivity and specificity. Taking into consideration their high efficiency and diverse applications, nanowire-based biosensors demonstrate significant promise for commercialization and widespread application in medicine and related fields, making them an important area for future research and development.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: biosensor; silicon; nanowires; biomedicine; diagnostics

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 122030100168-2).

Received: 12.07.2024; revised: 25.07.2024; accepted: 06.08.2024.