

УДК 57.083

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ АКУСТИЧЕСКИХ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ИММУНОДЕТЕКЦИИ ВИРУСОВ (ОБЗОР)

© 2024 г. О. И. Гулий^{1, *}, Б. Д. Зайцев², О. А. Караваева¹, И. А. Бородина²

¹Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов — обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра “Саратовский научный центр Российской академии наук”, Саратов, 410049 Россия

²Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратов, 410019 Россия

*e-mail: guliy_olga@mail.ru

Поступила в редакцию 03.04.2024 г.

После доработки 17.04.2024 г.

Принята к печати 28.04.2024 г.

Вспышки вирусных инфекционных заболеваний у человека и животных остаются одной из глобальных проблем нашего времени. Одним из наиболее востребованных направлений в прикладной микробиологии является разработка быстрых и чувствительных методов определения вирусов, в том числе на основе биосенсорных методов анализа. В обзоре показана перспективность акустических сенсорных систем для определения вирусов. Обсуждаются оптимальные возможности электроакустических датчиков при определении вирусов, возможность проведения анализа в присутствии мешающих факторов (вирусных частиц и микрофлоры) и многократного использования датчиков. Представленные результаты демонстрируют перспективность использования акустических датчиков для определения вирусов в микробиологии, медицине, ветеринарии.

Ключевые слова: акустические методы анализа, вирусы, детекция, антитела, пьезоэлектрический резонатор с поперечным электрическим полем, акустическая линия задержки

DOI: 10.31857/S0555109924050028 EDN: QTYGJG

Последние несколько десятилетий вирусы представляют реальную угрозу безопасности человечества, поскольку вызывают серьезные инфекционные заболевания не только человека, но и животных и растений [1]. С начала 21 века наблюдаются вспышки смертельных вирусных заболеваний, таких как тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) в 2003 г., H1N1 (вирус свиного гриппа А) в 2009 г., Ближневосточный респираторный синдром (MERS) в 2012 году, Зика в 2016 г. В 1981 г. впервые сообщалось о вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ), эпидемия которого продолжается по настоящее время [2]. Важно, что все вирусы быстро эволюционируют, чему способствуют многократно усилившиеся в последние годы миграционные процессы в мире. В этих условиях человечество всё чаще встречается с появлением новых вирусов или с проявлением новых заболеваний из-за изменчивости хорошо известных вирусов. Так, например, различные виды коронавирусов широко распространены в природе и вызывают различные инфекционные заболевания, как у человека, так и у животных. В конце 2019 г. описан SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*),

способный вызывать вирусную пневмонию у людей [3]. На рис. 1 представлено животное происхождение коронавирусов человека [4]. Заражение MERS-CoV, SARS Coronavirus-2 или SARS-CoV вызывает тяжелые и часто летальные последствия, основные различия между которыми заключаются, главным образом, в скорости передачи, инкубационном периоде заболеваемости на уровне смертности [4]. Глобальный кризис, связанный с SARS-CoV, привел к потерям как в области здравоохранения, так и глобальной экономики, более чем 90 трлн \$ [5], чего не происходило почти столетие.

Одной из причин масштабных вирусных пандемий является отсутствие эффективных методов детекции вирионов и быстрой диагностики вирусной инфекции [6]. Раннее выявление вируса необходимо не только для подбора и проведения специфической терапии, но и для своевременного блокирования передачи вирусных частиц с целью профилактики распространения инфекции. Именно поэтому развитие быстрых методов идентификации вирусов является одним из лучших способов предотвращения вспышек вирусных заболеваний.

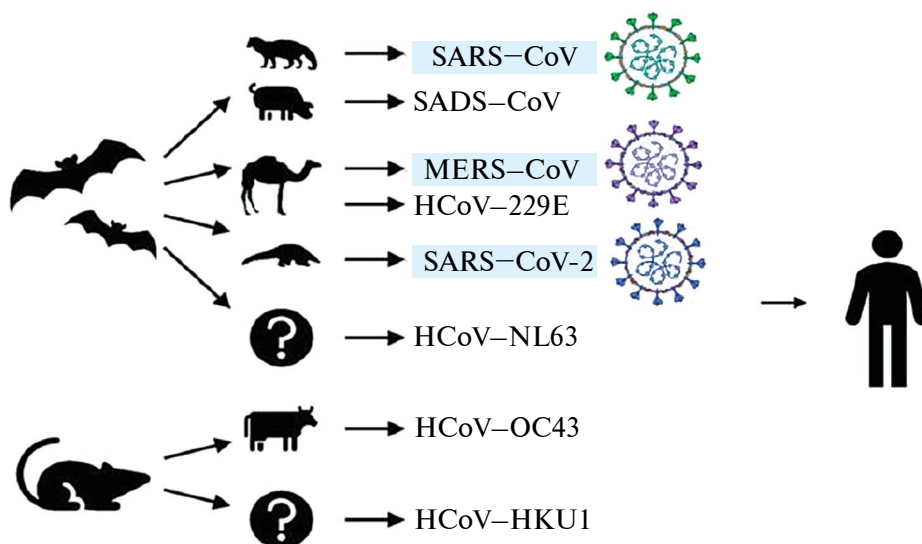


Рис. 1. Происхождение коронавирусов человека (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус человека (HCoV), коронавирус синдрома острой диареи свиней (SADS-CoV) [4].

Традиционные методы обнаружения вирусов, основанные на выделении и культивировании, проведении электронно-микроскопических исследований, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) трудоемки, продолжительны по времени анализа и требуют квалифицированного персонала для грамотной интерпретации результатов [7–9]. Лабораторная диагностика вирусных инфекций также включает технологию ДНК-микрочипов (DNA microarray) [10–12], преимуществом которых является высокая специфичность, чувствительность, но невозможность проведения анализа при высокой рабочей нагрузке, например, во время пандемий.

Для преодоления ограничений, связанных с традиционными методами определения вирусов, необходимо разрабатывать альтернативные высокочувствительные и специфичные диагностические тест-системы. Реализация новых методов позволит ускорить идентификацию вирусных частиц и инициировать необходимые меры сдерживания вирусной инфекции. Среди различных методов обнаружения вирусов наиболее перспективными являются сенсорные системы, в том числе созданные с использованием нанотехнологий [13–18]. Недавняя вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19) показала всему миру недостатки применяемых в настоящее время систем определения вирусов, а также необходимость развития новых направлений сенсорных методов анализа для получения результата на месте. Среди сенсорных систем определения вирусных частиц существуют электрохимические биосенсоры [19–22], биосенсоры на основе молекулярно-импринтированных полимеров (МИП) [23], оптические сенсоры [24–27],

биосенсоры, действие которых основано на спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса (ППР) [28] и гигантском комбинационном рассеянии света [29]. Несмотря на то, что опубликованы обзоры, посвященные сенсорным технологиям для определения вирусов [16–18, 30–33], применение акустических сенсорных систем для индикации вирусов не нашло достаточно полного освещения в литературе. Поэтому, цель настоящей работы заключается в описании перспективности акустических сенсорных систем для определения вирусов.

Основные принципы действия биосенсоров. Для определения вирусных частиц применяются биосенсоры, обладающие различной конструкцией и механизмом действия. Биосенсоры – био-химико-физические системы, состоящие из двух компонентов: чувствительного биологического элемента (биорецептора) и системы детекции (физический преобразователь), которые позволяют регистрировать концентрацию или активность различных аналитов, присутствующих в образце [16]. Биосенсоры классифицируются в зависимости от вида биорецептора (ферменты, микроорганизмы, бактериофаги, ДНК, антитела, ткани, органеллы и хеморецепторы и др.) и типа датчика (оптические, амперометрические, потенциометрические, полупроводниковые, термометрические, фотометрические и пьезоэлектрические) [34, 35]. Биосенсоры позволяют значительно уменьшить время проведения анализа, благодаря относительной простоте проведения процедур, и, как показывают литературные данные, являются довольно чувствительными и требуют минимальной предварительной обработки исследуемого материала. Общая схема биосенсора представлена на рис. 2 [15].

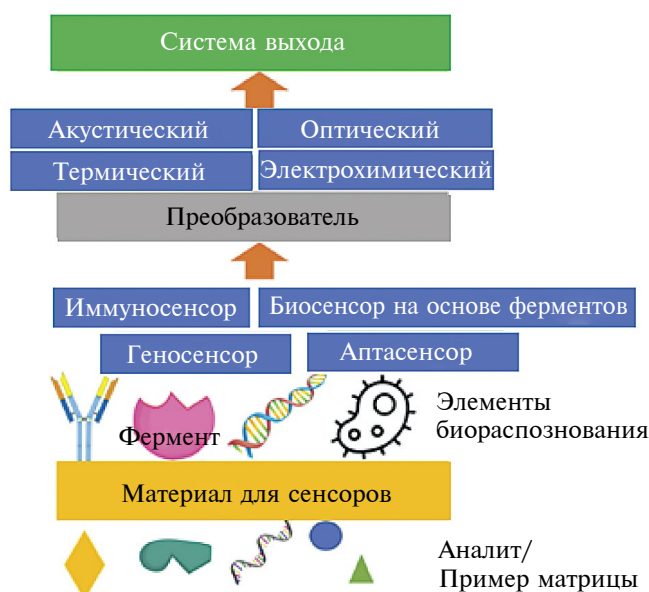


Рис. 2. Общая схема биосенсора [15].

На первом этапе действия биосенсора происходит “узнавание” биорецептором специфичного для него вещества из многокомпонентной смеси. На второй стадии происходит преобразование информации о протекании биохимической реакции в форму электрохимического или иного (например, оптического, акустического и др.) сигнала. Эта стадия, которую можно назвать стадией сопряжения биохимической и электродной реакций является ключевой для осуществления работы биосенсора. На последней стадии электрический сигнал преобразовывается в соответствующую для обработки форму.

Акустические сенсоры для определения вирусов. Разновидностью сенсорных систем являются акустические пьезоэлектрические биосенсоры, которые проявляют чувствительность к изменению массы на поверхности физического носителя (гравиметрические биосенсоры), или к изменению плотности, вязкости, проводимости контактирующей со звукопроводом среды.

Акустические сенсорные системы позволяют проводить анализ биологических объектов не только с помощью иммобилизации активных реагентов на поверхности биодатчика, но и непосредственно в жидкой фазе. В этом случае анализ проводится в течение короткого промежутка времени. Именно это преимущество позволяет использовать метод электроакустического анализа для быстрого определения вирусов при их взаимодействии с селективным агентом (антителами, микробными клетками).

Принцип действия электроакустических методов анализа вирусов основан на регистрации протекания биоспецифической реакции в

анализируемой суспензии или на поверхности слоя, содержащего иммобилизованный специфичный агент, контактирующий с поверхностью пьезоэлектрического звукопровода, по которому распространяется пьезоактивная акустическая волна. Изменения параметров анализируемого биологического объекта на поверхности акустического звукопровода приводит к изменению скорости акустической волны, что, в свою очередь, приводит к изменению измеряемых характеристик акустического датчика (электрический импеданс, частота, вносимые потери, фаза выходного сигнала) [16].

Для создания акустических сенсоров широко используются пьезоэлектрические резонаторы или линии задержки с распространяющейся поверхностной или пластинчатой акустической волной. Такие сенсоры чувствительны к изменению механических или электрических свойств биологического объекта, контактирующего с поверхностью звукопровода. Акустические биосенсоры чаще всего выполняются на основе таких пьезоэлектрических материалов, как кварц, ниобат лития, или танталат лития, поскольку они характеризуются высокой химической устойчивостью. Акустические волны, возбуждаемые в пьезоэлектрике, позволяют создать целое семейство датчиков, характеризующихся высокой чувствительностью, быстротой проведения анализа, дешевизной, и небольшими размерами [36]. Современные акустические датчики могут использовать все типы волн, а именно объемные акустические волны (**ОАВ**), поверхностные акустические волны (**ПАВ**) и акустические пластинчатые моды (**АПМ**) [37], как показано на рис. 3 [38].

Датчики на основе объемных акустических волн представляют собой резонаторы, в которых акустическая волна распространяется между двумя сторонами пьезоэлектрической пластины. Эти резонаторы можно разделить на две группы: резонаторы с продольным электрическим полем (электроды нанесены на противоположные стороны пьезоэлектрика) и резонаторы с поперечным электрическим полем (электроды нанесены на одну сторону пьезоэлектрика, другая сторона остается свободной).

В **ПАВ** датчиках поверхностная акустическая волна возбуждается с помощью излучающего встречно-штыревого преобразователя (**ВШП**), распространяется вдоль поверхности пьезоэлектрической пластины и преобразуется в электрический сигнал с помощью приемного **ВШП**. Такой датчик может работать на частотах в диапазоне от нескольких МГц до нескольких ГГц. К поверхностным волнам относятся волны Рэлея, волны с поперечно — горизонтальной поляризацией (**SH**) и волны Лява.

Перспективность акустических сенсоров для определения вирусов на основе волны Лява с поперечной горизонтальной поляризацией на примере

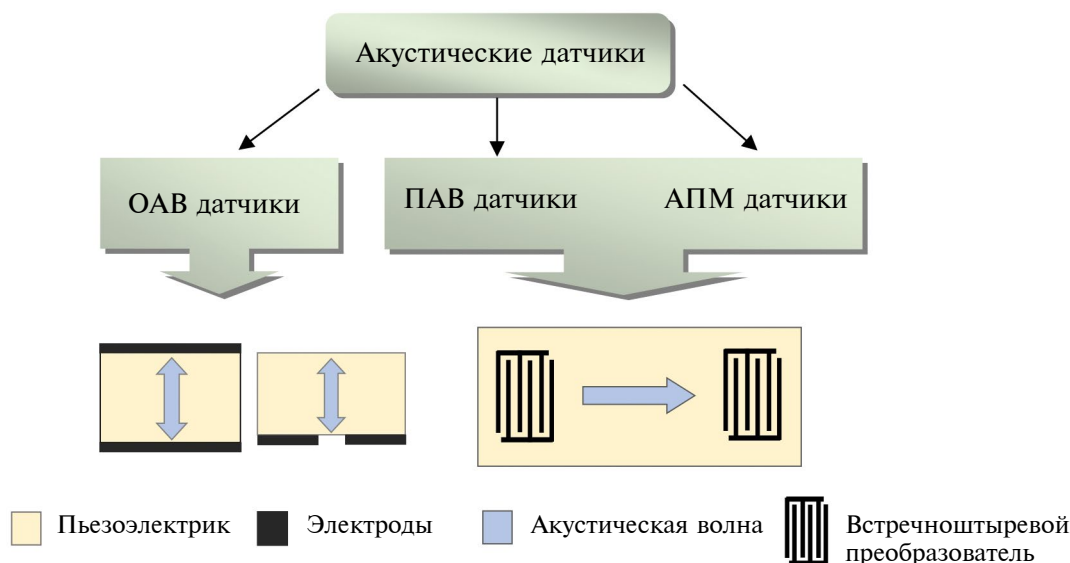


Рис. 3. Классификация акустических датчиков: ОАВ — объемные акустические волны, ПАВ — поверхностные акустические волны; и АПМ — акустические пластинчатые моды [38].

бактериофага М13 была продемонстрирована в работе [39] в режиме реального времени. Предварительно антитела, специфичные к бактериофагу М13, необратимо иммобилизуются на подложке из оксида кремния, и после иммунореакции между бактериофагом М13 и специфичными антителами на подложке образуется многослойная поверхность, которая анализируется при помощи волн Лява.

Разработан иммуносенсор для селективного определения вирусов герпеса в крови человека на основе пьезоэлектрического резонатора с иммобилизованными на его поверхности соответствующими антивирусными антителами [40]. Подобный биосенсор на основе пьезоэлектрического резонатора успешно применен для детекции вирусов в природных и искусственных водоемах (реки, канализация и сточные воды) без предварительной обработки анализируемого субстрата [41].

Ряд исследований продемонстрировали, что акустические датчики на основе горизонтально-поперечных поверхностных волн являются более перспективными для измерения в жидкостях, чем датчики, использующие волны с нормальной к поверхности звукопровода компонентой механического смещения [42]. Иммуносенсор на волнах Лява (Love Wave) был успешно использован для обнаружения вирусов [37]. Конструкция на поверхностных акустических волнах имеет такие неотъемлемые преимущества, как высокая чувствительность и портативность, массовая производительность и широкий частотный диапазон (от 10 МГц до 1 ГГц) за счет изменения геометрии встречно-штыревых преобразователей (IDT) [43, 44].

Основные преимущества и недостатки указанных датчиков для анализа биологических исследований представлены в работах [16, 38, 45, 46].

Акустические сенсоры для иммунодиагностики вирусов. Среди ускоренных методов определения вирусов лидирующее положение занимают сенсорные системы с применением антител (иммунологические методы). Серологическая диагностика позволяет идентифицировать вирус даже в том случае, когда выделение вирусных частиц из образца не дает никаких результатов. В основу иммунологического метода положено явление взаимодействия антиген-антитело, а для визуализации взаимодействия используют фермент в качестве метки, который анализируют физико-химическими методами.

На основе акустических биосенсоров разработаны иммуносенсоры для обнаружения вирусов. Биосенсоры на объемных акустических волнах способны обнаруживать биохимические образования при определении вирусов [30, 47, 48]. Резонансная частота пьезоэлектрического резонатора, контактирующего с изучаемым анализом, изменяется в результате его взаимодействия со специфичным агентом.

Пьезоэлектрические биосенсоры на основе кристалла кварца привлекли внимание для биологических применений, особенно для обнаружения вирусов гриппа из-за их простоты, прямого определения и возможности анализа в реальном времени [49–51]. В работе [49] была изготовлена оригинальная структура нанолунок для создания аптамера на поверхности кварцевого резонатора для быстрого, чувствительного и безметочного обнаружения вируса птичьего гриппа H5N1 (AIV). Нанопористую

пленку золота толщиной 120 нм с размером пор ~20 нм иммобилизовали на поверхности золотого электрода с использованием самоорганизующегося монослоя для формирования электрода на основе наноямок. Специфический аптамер оцДНК H5N1 AIV с конъюгированным с NH₂ 5'-концом использован при изготовлении аптасенсора посредством ковалентной связи. Поэтапную сборку аптасенсора характеризовали путем измерения частоты резонатора. Результат показал, что связывание целевого H5N1 AIV с иммобилизованными аптамерами снижало резонансную частоту сенсора, а изменение частоты коррелировало с титром вируса. Разработанный аптасенсор с использованием нанолунок может значительно сократить время обнаружения до 10 мин с использованием анализа без меток. Связывание целевого вируса H5N1 с поверхностью электрода на основе нанолунок дополнительно подтверждено с помощью сканирующей электронной микроскопии. Никакого вмешательства со стороны нецелевых подтипов AIV H1N1, H2N2, H7N2 и H5N3 не наблюдалось. Аптасенсор, использующий аптамер H5N1, проверен на обнаружение AIV H5N1 в образцах мазков из трахеи кур. Разработанный аптасенсор может быть использован для обнаружения и других вирусов.

Помимо кварца в качестве материала резонатора используют титанат бария, сегнетову соль, турмалин и др. Поверхность кристалла покрывают специфическими антителами. При адсорбции веществ на поверхности кристалла меняется его резонансная частота, используемая в качестве аналитического сигнала [52, 53].

Акустический датчик с использованием поверхностной акустической волной и специфических моноклональных антител применялся для определения вирусов Эбола, HIV-1 and HIV-2 с возможностью многократного использования при времени анализа 5–10 мин [54, 55].

На основе резонаторов с поперечным электрическим полем существует два типа акустических биодатчиков для детекции вирусов. Датчики первого типа используют пленки-биорецепторы, которые закрепляются на поверхности пьезоэлектрического материала [56]. Биологический материал, например, суспензия, содержащая измеряемый объект, контактирует с биодатчиком через указанную пленку. Биологическое взаимодействие между измеряемым объектом и биорецептором приводит к соответствующему изменению электрического импеданса датчика. Однако датчики, которые используют активные покрытия, имеют ряд существенных недостатков. К ним относятся длительное время детекции в течение нескольких часов и невозможность многократного использования активного слоя. Сразу же после первого эксперимента отработавшую активную пленку необходимо удалять и наносить новую. Это существенно

ограничивает возможности использования датчиков первого типа.

Датчики второго типа свободны от вышеперечисленных недостатков. В этих датчиках исследуемая суспензия вирусов контактирует непосредственно с пьезоэлектриком без использования активной пленки с иммобилизованными антителами. Датчик фиксирует изменение физических свойств суспензии в результате специфического взаимодействия вирусов с добавляемыми антителами. Эти изменения соответственно приводят к изменению характерного аналитического сигнала. Такой подход для индикации вирусов принципиально отличается от известных способов определения вирусов при помощи акустических резонаторов с использованием иммобилизованных антител [40, 41, 56, 57] отсутствием необходимости иммобилизации антител, простотой выполнения процедуры анализа и быстротой получения результата. Разработан биосенсор на основе пьезоэлектрического резонатора для обнаружения SARS-ассоциированного коронавируса (SARS-CoV) [58].

В работе [59] разработана сенсорная система на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для детекции вирусов с помощью специфичных антител. В качестве объекта исследования использовали вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней. Установлено, что добавление специфичных антител к вирусной суспензии приводило к значительному изменению реальной и мнимой частей электрического импеданса резонатора (рис. 4).

Для определения вирусов наиболее предпочтительными являются датчики, которые позволяют проводить многократные измерения и легко очищаются от используемого образца после измерений без потери чувствительности датчика к анализируемой реакции. Примером может служить акустический датчик на основе щелевой моды в акустической линии задержки с поперечно-горизонтальной волной нулевого порядка. Основным преимуществом данного датчика является возможность бесконтактного анализа, в котором контейнер с исследуемой суспензией изолирован от поверхности линии задержки. Такая конструкция позволяет проводить многократные измерения и очистку жидкостного контейнера без повреждения линии задержки [60].

В работе [61] показана перспективность акустического датчика на основе щелевой моды в акустической линии задержки. Добавление антител, специфичных к вирусу ТГС, приводило к изменению глубины и частоты резонансных пиков на частотной зависимости полных потерь датчика (рис. 5). По разнице выходных параметров датчика до и после биологического взаимодействия вируса ТГС в растворах со специфическими антителами можно сделать заключение о наличии/отсутствии

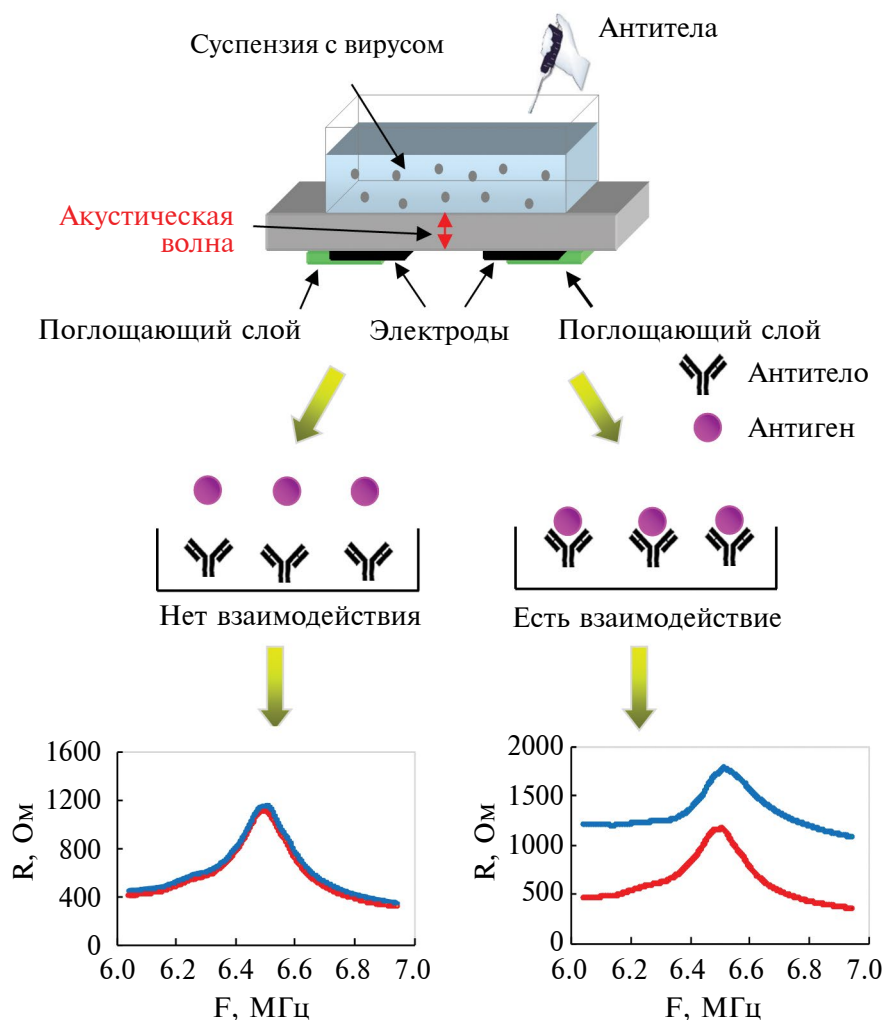


Рис. 4. Схема сенсорной системы на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для детекции вирусов с помощью специфичных антител.

исследуемых вирусов в анализируемом растворе. Продemonстрирована возможность диагностики вируса в водных растворах с проводимостью от 1.9 до 900 мкСм/см, а также в присутствии посторонних вирусных частиц. Время анализа не превышало 10 мин.

Основные преимущества акустических иммуносенсоров для определения вирусов непосредственно в жидкой фазе [59–61] заключаются в следующем:

- нет необходимости иммобилизации компонентов анализа (антител);
- возможность проведения анализа непосредственно в жидкой фазе, а также в присутствии посторонних мешающих факторов (микробные клетки, посторонние вирусные частицы);
- предел детекции составляет 10^4 вирусных частиц/мл, но есть возможности увеличения чувствительности метода;
- время анализа в среднем 10 мин;

— объем анализируемого образца не более 5 мл;

— возможность многократного использования датчика без повреждения датчика и искажения аналитического сигнала.

В другой работе [54] представлен датчик на основе линии задержки с ПАВ без специальных меток для быстрого обнаружения антигенов Эболы, без необходимости добавления реагентов, обработки проб и подготовки специализированного персонала. Линия задержки представляла собой пластину из танталата лития (LiTaO_3) с двумя встречно-штыревыми преобразователями (IDT). Входной преобразователь возбуждал в пластине поверхностную акустическую волну с поперечно-горизонтальной поляризацией с частотой 80–400 МГц. Фаза выходного электрического сигнала с выходного преобразователя использовалась в качестве аналитического сигнала. Молекулярные взаимодействия между вирусом и антителом в пространстве между преобразователями приводили к изменению фазы

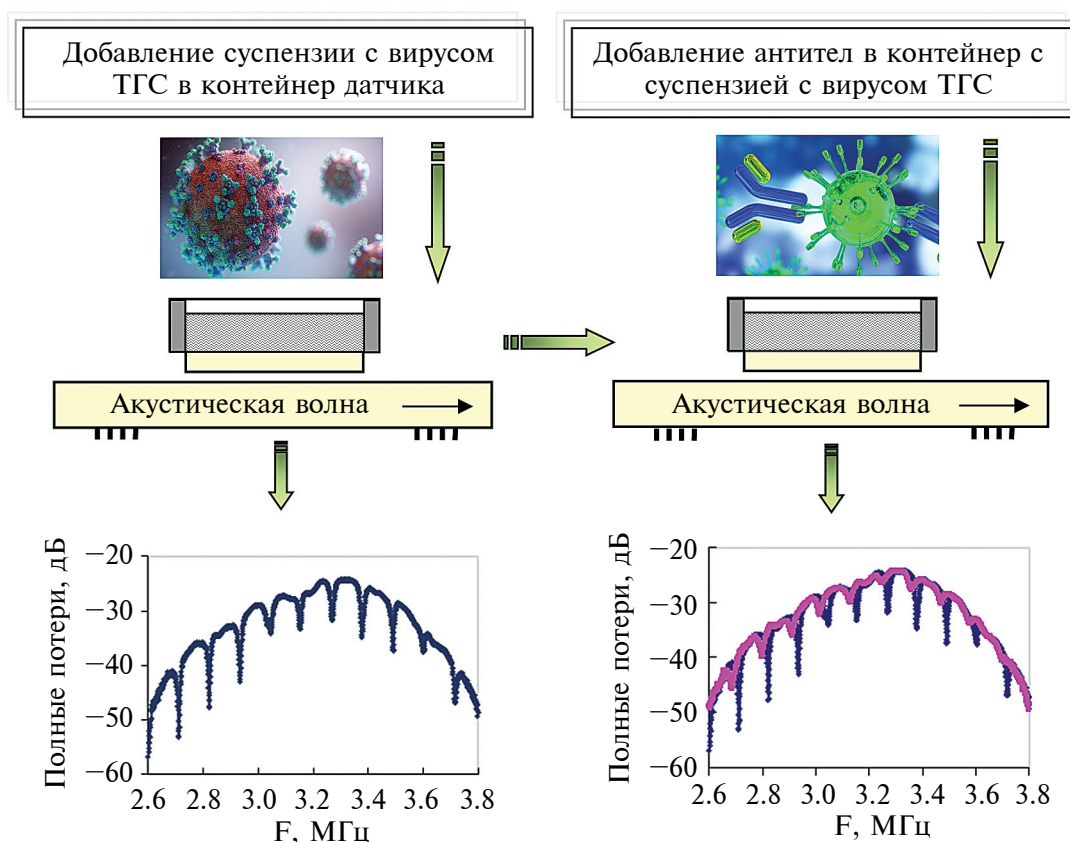


Рис. 5. Анализ вируса ТГС акустическим датчиком на основе щелевой моды в акустической линии задержки.

выходного сигнала. Наблюдался логарифмически линейный отклик сенсора на частицы вируса Эбола с пределом обнаружения 1.9×10^4 БОЕ/мл.

С помощью сенсора на основе кварцевого резонатора показана возможность обнаружения в мазках из ротовой полости нескольких респираторных вирусов, таких как грипп: SARS-CoV и 2019-nCoV [58, 62–64]. Такой подход можно использовать для проведения тестирования без меток в режиме реального времени с высокой чувствительностью. Кроме того, с помощью подобного биосенсора можно определять шиповый белок SARS-CoV-2 [64] с использованием взаимодействия между спайковым гликопротеином и поверхностью сенсора. Показана возможность обнаружения адсорбированных спайковых белков с чувствительностью на уровне нг.

Установлено, что для обнаружения SARS-CoV использование пьезоэлектрического иммуносенсора на основе пьезоэлектрического резонатора является целесообразным, поскольку это дает быстрый, стабильный и адекватный результат [58], а использование парамагнитных наночастиц [63] позволяет повысить чувствительность обнаружения белковых биомаркеров в течение одной минуты вплоть до 3.5 нг/мл.

* * *

Анализируя развитие пьезоэлектрических биосенсоров, используемых для определения вирусных частиц, можно отметить, что развитие технологий обнаружения вирусов сосредоточено на улучшении чувствительности, экономической эффективности и возможности многократного использования датчика. Чтобы вызвать наиболее эффективный ответ на воздействие вируса, необходима сеть биосенсоров “скоростного типа”, чтобы служить в качестве первоначального предупреждения о наличии, распространении и вирусности инфекционного агента. Для достижения этой цели желательно использовать портативный биосенсор с высокой чувствительностью и точностью, который может обнаруживать вирусы в режиме реального времени. Продолжение исследований для улучшения зондов и платформ должно привести к созданию эффективных биосенсоров, которые могут быть использованы в реальных образцах. В данном контексте методы электроакустического анализа на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем и щелевой моды показали перспективность применения для решения вопросов детекции вирусов. Дальнейшая стандартизация и автоматизация метода электроакустического анализа позволит расширить круг его применения и использования в

микробиологии, биотехнологии, ветеринарии, медицине, в том числе в области фаговой терапии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания Саратовского научного центра РАН и Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Santo L., Kang K.* National Ambulatory Medical Care Survey: 2019 National Summary Tables. // Series: National Ambulatory Medical Care Survey. 2023. <https://doi.org/10.15620/cdc:123251>
2. *Ruhan A., Wang H., Wang W., Tan W.* // Virol Sin. 2020. V. 35. № 6. P. 699–712. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00331-1>
3. *Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R.* COVID-19. // BMJ Best Practices. BMJ Publishing Group. 2020. <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
4. *Rabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A., Salameh D.M., Al-Nasser A.D.* // Pathogens 2020. V. 9. 231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
5. *Jackson J.K., Weiss M.A., Schwarzenberg A.B., Nelson R.M.* Global Economic Effects of Covid-19. 2020. www.hsd1.org/?view&did=835306
6. *Kang J., Tahir A., Wang H., Chang J.* // Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2021. 13. № 4. e1700. <https://doi.org/10.1002/wnan.1700>
7. *Hematian A., Sadeghifard N., Mohebi R., Taherikalani M., Nasrolahi A., Amraei M., Ghafourian S.* // Osong Public Health Res Perspect 2016. V. 7. № 2. P. 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.11.011>
8. *Lukose J., Barik A.K., Mithun N., Sanoop Pavithran M., George S.D., Murukeshan V.M., Chidangil S.* // Biophys Rev. 2023. V. 15. № 2. P. 199–221. <https://doi.org/10.1007/s12551-023-01059-4>
9. *Chen L., Ruan F., Sun Y., Chen H., Liu M., Zhou J., Qin K.* // J. Med. Virol. 2019. V. 91. № 6. P. 1168–1171. <https://doi.org/10.1002/jmv.25408>
10. *Lin B., Blaney K.M., Malanoski A.P., Ligler A.G., Schnur J.M., Metzgar D. et al.* // J. Clin. Microbiol. 2007. V. 45. № 2. P. 443–452. <https://doi.org/10.1128/JCM.01870-06>
11. *Mehlmann M., Bonner A.B., Williams J.V., Dankbar D.M., Moore C.L., Kuchta R.D. et al.* // J. Clin. Microbiol. 2007. V. 45 № 4. P. 1234–1237. <https://doi.org/10.1128/JCM.02202-06>
12. *Huguenin A., Moutte L., Renois F., Lévêque N., Talmud D., Abely M. et al.* // J. Med. Virol. 2012. V. 84. № 6. P. 979–985. <https://doi.org/10.1002/jmv.23272>
13. *Choi Y., Hwang J.H., Lee S.Y.* // Small Methods. 2018. V. 2. 1700351. <https://doi.org/10.1002/smt.201700351>
14. *Mokhtarzadeh A., Eivazzadeh-Keihan R., Pashazadeh P., Hejazi M., Gharaatifar N., Hasanazadeh et al.* // Trends Anal. Chem. 2017. V. 97. P. 445–457. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.10.005>
15. *Goksu O., Kaya S.I., Cetinkaya A., Ozkan S.A.* // Biosens. Bioelectron. X 2022. V. 12. 100260. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100260>
16. *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A.* Biosensors for Virus Detection in the Book Macro, Micro and Nano-biosensors. Potential Applications and Possible Limitations. /Eds.: M. Rai, A. Reshetilov, Y. Plekhanova, A.P. Ingle. 2020. Chapter 6. P. 95–116. ISBN 978-3-030-55489-7. Chapter doi 10.1007/978-3-030-55490-3_6.
17. *Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Ларионова О.С., Бородина И.А.* // Биофизика. 2019. Т. 64, № 6. С. 1094–1102. <https://doi.org/10.1134/S0006302919060073>
18. *Alhalaili B., Popescu I.N., Kamoun O., Alzubi F., Alawadhia S., Vidu R.* // Sensors (Basel). 2020. V. 20. № 22. 6591. <https://doi.org/10.3390/s20226591>
19. *Grabowska I., Malecka K., Jarocka U., Radecki J., Radecka H.* // Acta Biochim Pol. 2014. V. 61. № 3. P. 471–478.
20. *Khan M.Z.H., Hasan M.R., Hossain S.I., Ahommed M.S., Daizy M.* // Biosens. Bioelectron. 2020. V. 166. 112431. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112431>
21. *Han J.-H., Lee D., Chew C.H.C., Kim T., Pak J.J.* // Sens. Actuators B Chem. 2016. V. 228. 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.07.068>
22. *Han K.N., Li C.A., Bui M.-P.N., Pham X.-H., Kim B.S., Choa Y.H. et al.* // Sens. Actuators B Chem. 2013. V. 177. P. 472–477. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.11.030>
23. *Yadav A.K., Verma D., Dalal N., Kumar A., Solanki P.R.* // Biosens. Bioelectron. X. 2022. V. 12. 100257. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100257>
24. *Guliy O.I., Kanevskiy M.V., Fomin A.S., Staroverov S.A., Bunin V.D.* // Optics Communications. 2020. V. 465. 125605. <https://doi.org/10.1016/j.optcom.2020.125605>
25. *Erickson D., Mandal S., Yang A., Cordovez B.* // J. Microfluid. Nanofluid. 2008. V. 4. P. 33–52. <https://doi.org/10.1007/s10404-007-0198-8>
26. *Fan X., White I.M., Shopova S.I., Zhu H., Suter J.D., Sun Y.* // Anal. Chim. Acta. 2008. V. 620. № 1–2. P. 8–26. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.022>
27. *Garcia-Aljaro C., Munoz-Berbel X., Jenkins A.T.A., Blanch A.R., Munoz F.X.* // Appl. Environ. Microbiol. 2008. V. 74. № 13. P. 4054–4058. <https://doi.org/10.1128/AEM.02806-07>

28. *Homola J.* Surface Plasmon Resonance Based Sensors. Berlin, Germany: Springer, 2006. 251 p.
<https://doi.org/10.1007/b100321>
29. *Monzon-Hernandez D., Villatoro J.* // Sens. Actuator B. Chem. 2006. V. 115 № 1. P. 227–231.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2005.09.006>.
30. *Saylan Y., Denizli A.* In Nanosensors for Smart Cities. / Eds. B. Han, V.K. Tomer, T.A. Nguyen, A. Farmani, P. Kumar Singh., Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2020. P. 501–511.
31. *Deng J., Zhao S., Liu Y., Liu C., Sun J.* // ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 5, 3863–3879.
<https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01247>.
32. *Yong Xiang Leong, Emily Xi Tan, Shi Xuan Leong, Charlynn Sher Lin Koh, Lam Bang Thanh Nguyen, Jaslyn Ru Ting Chen, Kelin Xia, Xing Yi Ling* // ACS Nano 2022, V. 16. № 9. 13279–13293.
<https://doi.org/10.1021/acs.nano.2c05731>
33. *Singh N., Dkhar D.S., Chandra P., Azad U.P.* // Biosensors 2023. V. 13. 166.
<https://doi.org/10.3390/bios13020166>
34. *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A.* in Nanobioanalytical Approaches to Medical Diagnostics, Eds. P.K. Maurya, P. Chandra, Sawston: Woodhead Publishing, 2022. P. 143–177.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85147-3.00004-9>
35. *Purohit B., Vernekar P.R., Shetti N.P., Chandra P.* // Sensors International. 2020. V. 1. 100040.
<https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100040>
36. *Gözde Durmuş N., Linb R.L., Kozberg M., Dermicid D., Khademhosseini A., Demirci U.* // Encyclopedia of microfluidics and Nanofluidics. New York: Springer Science+Business Media, 2014.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-27758-0_10-2
37. *Rocha-Gaso M.-I., García J.-V., García P., March-Iborra C., Jimenez Y., Francis L.-A., Montoya A., Arnau A.* // Sensors 2014. V. 14. № 9. P. 16434–16453.
<https://doi.org/10.3390/s140916434>
38. *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A.* // Sensors 2023. V. 23. 6292.
<https://doi.org/10.3390/s23146292>
39. *Tamarin O., Comeau S., Déjous C., Moynet D., Rebière D., Bezian J., Pistréa J.* // Biosens. Bioelectron. 2003. V. 18. № 5-6. P. 755–763.
[https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(03\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(03)00022-8)
40. *Koenig B. Graetzel M.* // Anal. Chem. 1994. V. 66. № 3. P. 341–348.
<https://doi.org/10.1021/ac00075a005>
41. *Bisoffi M., Hjelle B., Brown D.C., Branch D.W., Edwards T.L., Brozik, et al.* // Biosens. Bioelectron. 2008. V. 23. № 9. P. 1397–1403.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2007.12.016>
42. *Drobe H., Leidl A., Rost M., Ruge I.* // Sensors and Actuators A: Physical. 1993. V. 37. P. 141–148.
[https://doi.org/10.1016/0924-4247\(93\)80026-D](https://doi.org/10.1016/0924-4247(93)80026-D)
43. *Petroni S., Tripoli G., Combi C., Vigna B., De Vittorio M., Todaro M., et al.* // Applied physics letters 2004. V. 85 (6). P. 1039–1041.
<https://doi.org/10.1063/1.1780598>
44. *Go D. B., Atashbar M.Z., Ramshani Z., Chang H.-C.* // Analytical Methods 2017. V. 9. № 28. P. 4112–4134.
<https://doi.org/10.1039/C7AY00690J>
45. *Caliendo C.* // Sensors 2023. V. 23. 2988.
<https://doi.org/10.3390/s23062988>
46. *Skládal P.* // Microchim. Acta. 2024. V. 191. 184.
<https://doi.org/10.1007/s00604-024-06257-9>
47. *Kizek R., Krejčová L., Michalek P., Rodrigo M.M., Heger Z., Krizkova S. et al.* // Dis. Diagn. 2015. V. 4. P. 47–66.
<https://doi.org/10.2147/NDD.S56771>
48. *Srivastava A.K., Dev A., Karmakar S.* // Environ. Chem. Lett. 2018. V. 16. № 4. P. 161–182.
<https://doi.org/10.1007/s10311-017-0674-7>
49. *Wang R., Wang L., Callaway Z.T., Lu H., Huang T.J., Li Y.* // Sens. Actuators B Chem. 2017. V. 240. P. 934–940.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.09.067>
50. *Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Kolesov D.V., Kiselev G.A., Dubrovina E.V., Yaminsky I.V.* // R. Soc. Open Sci. 2019. V. 6. 190255.
<https://doi.org/10.1098/rsos.190255>
51. *Wangchareansak T., Sangma C., Ngerneemesri P., Thitithanyanont A., Lieberzeit P.A.* // Anal. Bioanal. Chem. 2013. V. 405. P. 6471–6478.
<https://doi.org/10.1007/s00216-013-7057-0>
52. *Gajendragad M.R., Kamath K.N.Y., Anil P.Y., Prabhudas K., Natarajan C.* // Veterinary Microbiology 2001. V. 78. P. 319–330.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00307-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00307-2)
53. *Rickert J., Weiss T., Kraas W., Jung G., Göpel W.* // Biosens. Bioelectron. 1996. V. 11. P. 591–598.
[https://doi.org/10.1016/0956-5663\(96\)83294-5](https://doi.org/10.1016/0956-5663(96)83294-5)
54. *Baca J.T., Severns V., Lovato D., Branch D.W., Larson R.S.* // Sensors. 2015. V. 15. № 4. P. 8605–8614.
<https://doi.org/10.3390/s150408605>
55. *Towner J.S., Rollin P.E., Bausch D.G., Sanchez A., Cray M.S., Vincent M., et al.* // J. Virol. 2004. V. 78. № 8. P. 4330–4341.
<https://doi.org/10.1128/jvi.78.8.4330-4341.2004>
56. *Vetelino J.F.* In: Proc. of the IEEE Ultrason. Symp. 2010, San-Diego, 2269–2272. Publisher IEEE.
<https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935621>
57. *Narita F., Wang Z., Kurita H., Li Z., Shi Y., Jia Y., Soutis C.* // Adv. Mater. 2021. V. 33. 2005448.
<https://doi.org/10.1002/adma.202005448>
58. *Zuo B., Li S., Guo Z., Zhang J., Chen C.* // Anal. Chem. 2004. V. 76. 3536–3540.
<https://doi.org/10.1021/ac035367b>

59. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Semyonov A.P., Karavaeva O.A., Fomin A.S., Burov et al. // *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2022. V. 48. № 5. P. 901–911.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.01.013>
60. Borodina I.A., Zaitsev B.D., Burygin G.L., Guliy O.I. // *Sens. Actuators B Chem.* 2018. V. 268. P. 217–222.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.04.063>
61. Guliy O., Zaitsev B., Teplykh A., Balashov S., Fomin A., Staroverov S., Borodina I. // *Sensors (Switzerland)* 2021. V. 21. № 5. 1822.
<https://doi.org/10.3390/s21051822>
62. Jiang Y., Tan C.Y., Tan S.Y., Wong M.S.F., Chen Y.F., Zhang L. et al. // *Sens. Actuators B Chem.* 2015. V. 209. P. 78–84.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.11.103>
63. Albano D., Shum K., Tanner J., Fung Y. In: *Proceedings of the 17th International Meeting on Chemical Sensors—IMCS 2018, Vienna, Austria, 2018*. P. 211–213.
64. Pandey L.M. // *Expert Rev. Proteom.* 2020. V. 17. P. 425–432.
<https://doi.org/10.1080/14789450.2020.1794831>

Prospects of Acoustic Sensor Systems for Virus Immunodetection (Review)

O. I. Guliy^{a,*}, B. D. Zaitsev^b, O. A. Karavaeva^a, and I. A. Borodina^b

^a*Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms – Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, 410049 Russia*

^b*Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov Branch, Saratov, 410019 Russia*

*e-mail: guliy_olga@mail.ru

Outbreaks of viral infectious diseases in humans and animals remain one of the global problems of our time. Therefore, one of the most popular areas in applied microbiology is the development of fast and sensitive methods for viruses detection, including those based on biosensor analysis methods. The paper describes the promise of acoustic sensor systems for viruses detection. The optimal capabilities of electroacoustic sensors in viruses detection, the possibility of conducting analysis in the presence of interfering factors (viral particles and microflora) and the repeated use of sensors are shown. The presented results demonstrate the promise of using acoustic sensors to viruses detection in microbiology, medicine, and veterinary medicine.

Keywords: acoustic methods of analysis, viruses, detection, antibodies, piezoelectric resonator with a transverse electric field, acoustic delay line