

УДК 579.6

МИКРОВОЛНОВЫЕ СЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АНТИГЕНОВ (ОБЗОР)

© 2025 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: gulyi_olga@mail.ru

Поступила в редакцию 27.02.2025 г.

После исправления 27.02.2025 г.

Принята к публикации 27.02.2025 г.

Возможность комбинирования узнающих (чувствительных) биологических компонентов с различными преобразователями создает большое разнообразие биосенсорных систем. Одно из перспективных направлений – разработка биосенсорных систем на основе микроволновых резонаторов. Принцип работы микроволновых датчиков основан на изменении резонансной частоты электромагнитного резонатора при контакте с исследуемым биологическим объектом. В обзоре показана перспективность применения микроволновых сенсорных систем, обсуждаются различные способы проведения анализа при определении биомолекул на примере антибиотиков и маркеров заболеваний, в том числе глюкозы и антител. Представленные результаты демонстрируют перспективность использования микроволновых сенсорных систем для определения биомолекул и дальнейшего их внедрения для биомедицинских применений.

Ключевые слова: микроволновые сенсорные системы, резонаторы, антибиотики, глюкоза, антитела

DOI: 10.7868/S3034574X25050018

Индикация биологически значимых антигенов имеет решающее значение в таких важных областях, как своевременная диагностика соматических и инфекционных заболеваний, контроль качества воды и пищевых продуктов, мониторинг окружающей среды. Интенсивно ведутся исследования по разработке высокочувствительных устройств для определения биологически значимых антигенов, которые характеризуются высокой селективностью, высокой скоростью получения результата, дешевизной, доступностью и небольшими размерами. Таким требованиям отвечают биосенсорные системы, основными преимуществами которых являются не только быстрота обнаружения интересующего антигена, специфичность, чувствительность, но и портативность датчиков, простота в использовании и возможность регистрации аналитического сигнала при работе с небольшими объемами образцов в сочетании с низкой стоимостью анализа [1]. Принцип образования комплекса “определяемый антиген – сенсорный компонент”

широко используется при развитии аналитических сенсорных систем и основан на способности определяемого компонента связываться с соответствующими рецепторами сенсорных молекул (антитела, аптамеры, лектины, микробные клетки и др.), вследствие чего генерируется детектируемый сигнал, индуцируемый этим связыванием [2]. Для обнаружения интересующего аналита используют биосенсоры, которые представляют собой устройства, состоящие из биологического элемента распознавания (антитела, ферменты, клетки или олигонуклеотиды) и элемента регистрации аналитического сигнала, который преобразует биохимический ответ, возникающий в результате взаимодействия антигена с определяемым аналитом, в измеряемый сигнал [3].

В зависимости от типа биологически чувствительного элемента биосенсоры можно разделить на три группы: ферментные, аффинные и клеточно-тканевые [4, 5]. Основная схема биосенсора

представлена на рис. 1. Современные технологии развития сенсорных систем определения аналитов ориентированы на проведение исследований без использования специальных меток, что значительно упрощает методику проведения анализа, сокращает его продолжительность, а также затраты на реагенты. Элементы распознавания, такие как антитела, антигены, иммуноглобулины, ферменты и аптамеры, наиболее часто применяемые при формировании рецепторного слоя сенсоров, характеризуются высокой специфичностью и позволяют получать информацию о протекании биохимической реакции в растворах практически в режиме реального времени. Потребности общества в чувствительных и надежных биосенсорах без применения специальных меток послужили стимулом для проведения исследований по разработке миниатюрных радиочастотных резонаторов для широкого спектра биомедицинских применений.

Микроволновые датчики широко используются для обнаружения различных биологических образцов благодаря быстрому отклику, высокой чувствительности, простоте эксплуатации [6, 7]. Развитие и применение микроволновых датчиков для решения ряда вопросов прикладной микробиологии началось в конце 20 века. Механизм обнаружения в таких системах основан на отслеживании резонансной частоты электромагнитного резонатора [8]. Микроволновое зондирование определяется чувствительностью приложенного электромаг-

нитного поля к диэлектрической проницаемости и проводимости анализируемого образца [9].

За последние несколько лет разработано и протестировано несколько вариантов микроволновых датчиков, позволяющих проводить как качественное, так и количественное изучение концентрации биомолекул [10]. К настоящему времени опубликованы работы, демонстрирующие перспективность микроволновых сенсорных систем для мониторинга роста клеток [6, 11] и бактериальных биопленок [12], для определения отдельных дрожжевых клеток [13, 14], моноцитов [15], лимфоцитов [16], онкологических клеток [17–19], микробных клеток (на примере *Escherichia coli*) [20–21], концентрации лейкоцитов и *E. coli* [22–23], бактериофагов [24], для обнаружения концентрации и роста патогенных бактерий [25]. Несмотря на большое количество публикаций, проблема использования микроволновых сенсоров в аналитических методах определения диагностически значимых биомолекул не нашла достаточно полного освещения в литературе, поэтому в настоящем обзоре будут рассмотрены результаты, демонстрирующие возможности микроволновых датчиков определения биомолекул на примере антибиотиков и маркеров заболеваний, в том числе глюкозы и антител.

Цель работы заключается в демонстрации перспективности применения микроволновых датчиков для определения биомолекул.

МИКРОВОЛНОВЫЕ ДАТЧИКИ В БИОСЕНСОРИКЕ

Микроволновые датчики стали весьма востребованными в различных областях промышленности, они используются для измерения расстояния, движения, формы и размера частиц, но самая большая группа приложений связана с оценкой свойств материалов. Термин “микроволна” и аббревиатура СВЧ (сверхвысокие частоты) охватывают диапазон частот 300–15000 МГц [26].

Разработка микроволновых датчиков началась в 1950 г. в связи с совершенствованием методов измерения диэлектрической проницаемости и изучения взаимосвязи между диэлектрической проницаемостью и физическими свойствами материалов [27]. Из-за высокой стоимости и больших размеров компонентов сенсорной системы, а также низкой чувствительности регистрируемого сигнала микроволновые датчики долгое время имели ограниченную область применений. В 1970 г. растущие поставки твердотельных компонентов изменили ситуацию, поэтому в начале 1980 г. внедрение микроволновых датчиков в измерительные приборы стало недорогим и возможным для их применения в различных областях. Спектр применения микроволновых датчиков для анализа различных коммерческих продуктов постоянно увеличивается.

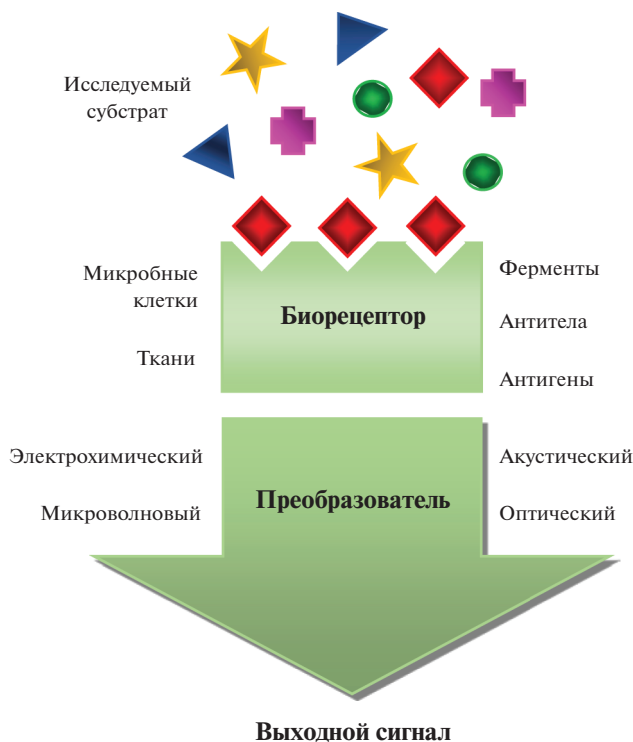


Рис. 1. Основная схема биосенсора [5].

В зависимости от того, как организовано измерение и на каком явлении основан датчик, микроволновые датчики делятся на группы, наиболее важными из которых являются датчики на резонаторах и линиях передачи, радиометры, голографические и томографические датчики, а также специальные датчики. Принцип работы микроволновых датчиков основан на том, что свойства электромагнитных волн определяются диэлектрической проницаемостью и проводимостью среды распространения. Различные материалы имеют различную диэлектрическую проницаемость. Диэлектрическая проницаемость смеси зависит от диэлектрической проницаемости компонентов, состава (относительного содержания компонентов) и структуры. Измеряя диэлектрическую проницаемость смеси, можно получить информацию о ее составе. На диэлектрическую проницаемость влияют такие факторы, как температура и плотность, а также химический состав. В смеси может быть более двух компонентов, например масло, вода и газ. В таких случаях проводятся микроволновые многопараметрические измерения, например, измеряется резонансная частота и добротность или вносимые потери и фаза выходного сигнала [26].

Микроволновые датчики широко используются в биосенсорике как для качественного, так и для количественного определения биомолекул. Биосенсоры микроволнового типа используют емкостное зондирование (определение диэлектрической проницаемости путем измерения емкости или параметров рассеяния) с использованием встречно-штыревых конденсаторов, резонаторов и микрополосковых структур. Суть измерений заключается в наблюдении за уникальным спектром диэлектрической проницаемости клеток или тканей для выявления тех или иных аномалий. Измерение изменений диэлектрической проницаемости позволяет сделать количественную оценку концентрации биомолекул (например глюкозы, биотина, серотонина, простатического специфического антигена), присутствие которых в больших количествах может свидетельствовать о развитии патологического процесса. Такие биосенсоры привлекают большое внимание благодаря возможности проведения исследований без использования специальных маркеров, что экономически эффективно [28].

Используемые в биологии микроволновые датчики имеют две основные разновидности.

Первый тип датчиков использует иммобилизацию сенсорных компонентов на поверхности датчика для проведения исследований *ex vivo*. Биорецептор фиксируется на поверхности датчика для улавливания целевых аналитов (например антигенов). Биоспецифическая реакция между биорецептором и аналитом приводит к изменению диэлектрической проницаемости среды, окружаю-

щей датчик, что, в свою очередь, изменяет эффективную емкость/индуктивность и фиксируемую резонансную частоту.

Второй тип датчиков связан с расположением микрофлюидных каналов на поверхности датчика, через которые протекает анализируемая суспензия с аналитом, что позволяет определить изменение ее диэлектрической проницаемости.

Недостатком биосенсоров, использующих иммобилизацию для создания слоя биораспознавания, является необходимость тщательной изоляции слоев, которая исключает протекание ионов через слой [29].

Использование микрофлюидных каналов обеспечивает точную автоматизированную доставку жидкости с уменьшенным потреблением реагента, протекающего в закрытой системе [30].

Микроволновые сенсорные системы могут обеспечивать непрерывный мониторинг аналита, что открывает возможности их применения для количественного анализа при контроле качества воды, пищевых продуктов и определения биомолекул. Важным моментом в развитии микроволновых датчиков является повышение их чувствительности и селективности при анализе биомолекул, особенно в сложных смесях.

МИКРОВОЛНОВЫЕ ДАТЧИКИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМОЛЕКУЛ

Микроволновые датчики для определения антибиотиков. Антибактериальные препараты применяются в медицине, ветеринарии, пищевой промышленности при консервировании, для обработки пищевых продуктов при их транспортировке. Повсеместное применение антибиотиков привело к высокому уровню загрязнения антибактериальными препаратами и продуктами их деградации объектов окружающей среды, особенно водных ресурсов. При попадании в окружающую среду антибиотики изменяют бактериальную популяцию и ее активность в осадочной воде, таким образом влияя на биодеградацию, круговорот питательных веществ и качество воды. Кроме того, попадая в окружающую среду, антибиотики способствуют развитию устойчивости к ним у бактерий (антибиотикорезистентности), что в конечном итоге приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья человека [31]. Поэтому важно разрабатывать методы для постоянного мониторинга источников воды в режиме реального времени. Перспективным направлением по развитию методов определения антибиотиков является использование микроволновых сенсорных систем, основные из которых представлены в табл. 1.

Так, например, в работе [32] показана возможность применения микроволнового датчика для определения антибиотиков тилозина и линкоми-

Таблица 1. Основные сенсорные системы на основе микроволновых резонаторов для определения биомолекул

Датчик	Объект исследования	Рабочие частоты	Предел/интервал детекции	Ссылка
Плоский датчик с встречно-штыревым электродным рисунком	Тилозин	8.7 ГГц–8.8 ГГц	0.20 мкг/л	[32]
Датчик-резонатор со шпилькой	Линкомицин	1.767 ГГц–1.76 ГГц	0.25 мкг/л	[32]
Датчик на основе микроволновой резонансной полости	Энрофлоксацин Норфлоксацин	0.01–15 ГГц	10 мкг/л (10 ppm)	[33]
Электромагнитный резонатор и иммобилизованные бактерии в качестве чувствительного компонента	Ампициллин	5–8.5 ГГц	4 мкг/мл	[34]
Электромагнитный датчик с использованием фермента глюкозооксидазы и полимера поли(о-фенилендиамина)	Глюкоза	–	–	[40]
Датчик на основе резонансной структуры копланарного типа	Глюкоза	3.64 ГГц	10–100 ммоль	[41]
Датчик на основе разрезного кольцевого резонатора	Глюкоза	2 ГГц	1.0–3.0 мг/мл 34.72 МГц/(мг/мл)	[8]
Датчик на основе разрезного кольцевого резонатора и иммобилизованного фермента глюкозооксидазы	Глюкоза	2 ГГц	0.107 МГц/мгмл ⁻¹	[42]
Датчик на основе разрезных кольцевых резонаторов	Глюкоза	1.4 ГГц	30–50 мМ/л	[43]
Электромагнитный сенсор	Глюкоза	40 кГц	~78–5.000 мг/дл	[44]
Электромагнитный резонатор на основе арсенида галлия	Глюкоза	2 ГГц	0.0621 мМ для водно-глюкозного раствора 0.033 мМ для сыворотки	[45]
Электромагнитный биосенсор с прямоугольным меандровым резонатором на подложке из арсенида галлия	Глюкоза	9.2 ГГц	25–500 мг/дл ⁻¹	[46]
Датчик на улучшенном конденсаторе с воздушным мостом	Глюкоза	7.37 ГГц	65–245 мг/дл миним. конц. 65 мг/дл	[47]
Резонаторы на основе микрополосковых линий	Глюкоза	20 ГГц 17 ГГц	26.54 мг/дл 15.22 мг/дл	[48]
Резонатор, состоящий из двух спиральных индукторов и двух конденсаторов в форме молотка	Глюкоза	2–8 ГГц	8.01 мг/дл	[49]
Датчик с использованием двух обращенных друг к другу микрополосковых патч-антенн	Глюкоза	60 ГГц	4 ммоль/л	[50]

Таблица 1. Окончание

Датчик	Объект исследования	Рабочие частоты	Предел/интервал детекции	Ссылка
Плоский микроволновой датчик, возбуждаемый микрополосковой линией передачи	ДНК	12–13 ГГц	100 нг/мл	[51]
Биосенсор на основе плоского расщепленного кольца-резонатора	Специфичный антиген простаты и гормона стресса кортизола	3–5 МГц	100 пг/мл	[53]
Датчик на основе резонатора из металлического кольца с прорезью и встроенных монополярных антенн на диэлектрической подложке	Фактор роста фибробластов 2	2.12 ГГц	3.7 МГц/(мкг/мл)	[54]
Датчик в виде расщепленного кольцевого микроволнового резонатора на основе встречно-штыревой электродной структуры	Карциноэмбриональный антиген	4.33 ГГц	39 пг/мл	[7]
Электромагнитный резонатор и иммобилизованные бактерии в качестве чувствительного компонента	Антитела	6.65–6.85 ГГц	–	[56]
Электромагнитный микроволновый датчик	Антитела	1.8–2.0 ГГц	–	[57]

цина. Авторами были использованы две конфигурации микроволновых датчиков: плоский датчик с встречно-штыревым электродным рисунком (для определения тилозина) и датчик-резонатор со шпилькой (для определения линкомицина). Для определения тилозина и линкомицина выбраны диапазоны частот 8.7–8.8 ГГц и 1.767–1.76 ГГц соответственно. Оба датчика показали, что отраженный сигнал зависит от концентрации антибиотиков, присутствующих в воде. Авторы использовали систему измерения емкости, подключенную к программируемому мосту LCR Namag Industries HM8118 (LCR – измеритель индуктивности (L), емкости (C) и сопротивления, (R)) (схема на рис. 2). Использование описанных сенсоров позволяет проводить оценку загрязнения воды антибиотиками в режиме реального времени, при этом нижний предел определяемой концентрации линкомицина составляет 0.25 мкг/л (для датчика-резонатора со шпилькой) и 0.20 мкг/л для тилозина (для датчика с встречно-штыревым электродным рисунком), что значительно ниже значений концентраций этих антибиотиков, которые были определены в грунтовых водах (0.36 мкг/л для линкомицина и 1.5 мкг/л для тилозина).

В работе [33] представлены результаты использования микроволнового резонатора для опреде-

ления концентраций хинолонов (энрофлоксацина и норфлоксацина). Хинолоны представляют собой антибиотики широкого спектра действия, которые назначают для лечения лекарственно-устойчивых и приобретенных в больнице бактериальных инфекций. Для мониторинга остаточной концентрации антибиотиков применялась двухпортовая резонансная полость, в которой электрическое и магнитное поле, направленные перпендикулярно направлению распространения волны, колеблются в фазе. Тип электромагнитной волны, распространяющейся в волноводе, зависит от частоты, размеров и свойств материала внутри волновода. Резонансная частота полости зависит от свойств испытуемого образца внутри полости. Водный раствор, содержащий разные концентрации антибиотиков различных классов, помещается в область электромагнитного поля, где взаимодействует с электромагнитными волнами. Авторами получены спектральные данные в диапазоне частот 0.01–15 ГГц и зарегистрированы изменения в микроволновых спектрах для растворов с различными концентрациями антибиотиков.

Таким образом, использование микроволновых датчиков представляет новый экономически эффективный подход, в котором электромагнитные волны играют роль чувствительного механизма

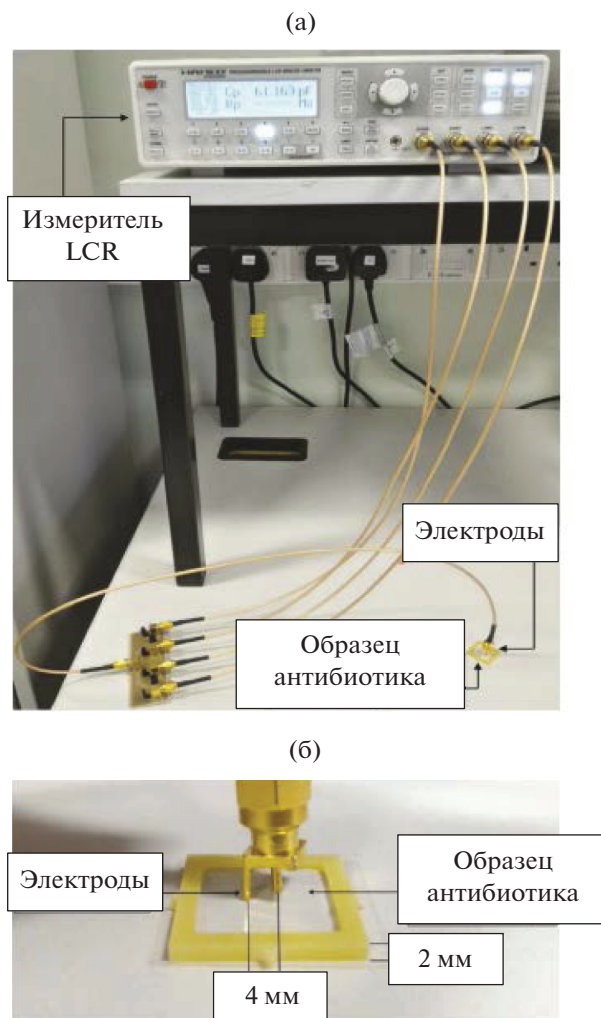


Рис. 2. Измерение емкости растворов антибиотиков (а); конденсатор (б), состоящий из двух цилиндрических стержневых электродов [32].

мониторинга концентрации антибиотиков в водном растворе в режиме реального времени.

Иной подход с использованием иммобилизации чувствительного компонента на поверхности микроволнового датчика для определения антибиотиков применен в работе [34]. В этом исследовании в качестве чувствительного компонента сенсора использовали микробные клетки, иммобилизованные на поверхности тонких пленок полистирола (ПС). Основная схема экспериментов представлена на рис. 3. Тонкие полимерные пленки, в том числе и пленки ПС, находят широкое применение в различных областях медицины и нано- и биотехнологий, а также в сенсорных технологиях [35, 36]. К преимуществам пленок ПС можно отнести незначительный вес, необходимый уровень прочности, высокие влагостойкость и сопротивляемость к низким температурам, инертность к агрессивному воздействию кислот и щелочей, а также удовлетворительные электроизоляционные

и диэлектрические качества. Одним из эффективных способов управления адсорбционной способностью является обработка поверхности в плазме, что позволяет улучшать поверхностные свойства материала, не затрагивая его объемных свойств, обеспечивать биосовместимость пленок и улучшение их адсорбционных свойств [37, 38]. Была показана возможность иммобилизации микробных клеток *Azospirillum brasilense* Sp7, *A. lipoferum* Sp59b и *E. coli* XL-1 на полимерных матрицах, модифицированных плазменным травлением и установлено, что эффективность иммобилизации бактерий зависит от времени обработки полимерных пленок в плазме [39]. С использованием микроволнового резонатора (диапазон частот 5.0–8.5 ГГц) и микробных клеток, иммобилизованных на поверхности пленок полистирола, проводилось определение антибиотиков на примере ампициллина. Установлено, что воздействие антибиотика приводит к существенному изменению минимального значения коэффициента отражения S_{11} вблизи резонансной частоты и зависит от его концентрации. При изучении динамики воздействия ампициллина (от 10 до 30 мин) на изменение физических параметров пленки полистирола с иммобилизованными клетками установлено, что оптимальное время воздействия антибиотика на микробные клетки составляет в среднем 15 мин. При этом величина параметра S_{11} изменялась от 12.2 до -12.74 дБ. С помощью такого устройства можно также количественно определять содержание ампициллина в жидкостях, при этом время анализа составляет около 15 мин. Результаты, полученные при использовании датчика, показали его перспективность для развития методов определения антибиотиков в водных растворах [34].

Таким образом, микроволновые датчики с использованием в качестве чувствительного компонента микробных клеток, иммобилизованных на носителе, представляют новое направление для эффективного определения концентраций антибиотиков в водном растворе.

Микроволновые датчики для индикации диагностических биомолекул. Продолжаются исследования по разработке микроволновых датчиков с хорошей повторяемостью и точностью, сопоставимой с современными коммерческими электрохимическими приборами для определения биомолекул. Особая важность данного направления исследований связана с определением диагностически важных антигенов, в том числе на ранних этапах развития заболеваний. Постановка диагноза на основании определенных антигенов (маркеров) является новым и быстро развивающимся направлением. Востребованной задачей является мониторинг различных веществ в живом организме, позволяющий проводить диагностику заболеваний. Многочисленные исследования подтверждают высокую чувствительность детекции

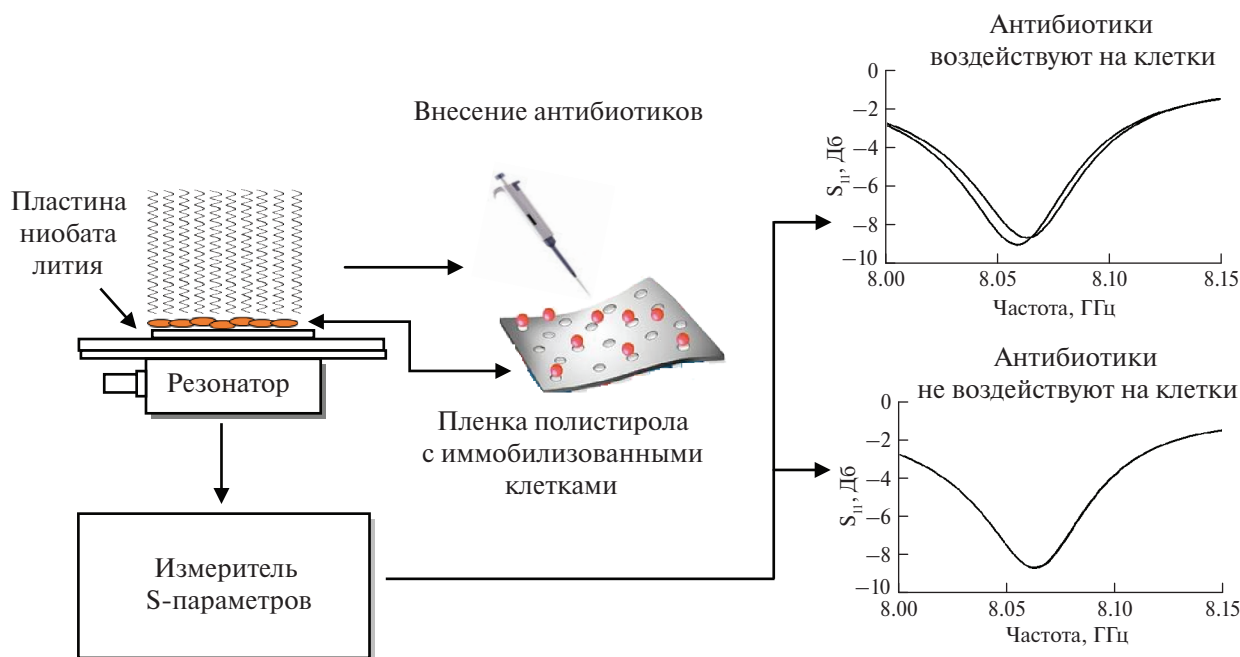


Рис. 3. Общая схема эксперимента для определения ампициллина с использованием микроволнового резонатора и микробных клеток, иммобилизованных на тонких пленках ПС.

аналита с помощью микроволновых сенсорных систем. Одним из широко распространенных тестов для клинической диагностики является определение глюкозы, основная функция которой заключается в обеспечении клеток энергией. Определение уровня глюкозы проводят в плазме, сыворотке, цельной крови. Точные измерения концентрации глюкозы в реальном времени в водных растворах имеют важное значение как для фундаментальных исследований, так и в медицине, для контроля состояния пациентов с сахарным диабетом и проверки эффективности применяемых препаратов. Сахарный диабет — группа эндокринных заболеваний, связанных с нарушением усвоения глюкозы вследствие абсолютной или относительной недостаточности гормона инсулина и характеризуется хроническим нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого. В результате развития сахарного диабета появляется гипергликемия (стойкое увеличение содержания глюкозы в крови, при котором концентрация глюкозы увеличивается до 80–120 мг/дл или 4.4–6.6 ммоль). Для этого случая разработка чувствительных и портативных сенсорных систем на основе микроволновых датчиков является актуальным направлением исследований.

В работе [40] представлен микромасштабный датчик для определения глюкозы в режиме реального времени, который изготовлен с использованием фермента глюкозооксидазы и полимера поли(о-фенилендиамина). Раствор, содержащий фермент, иммобилизованный в полимере, нане-

сен на встречно-штыревые микроэлектроды для формирования сенсорных матриц с помощью новой технологии нанопаттернинга (BioForce NanoeNabler™). Показано, что изменение электрических характеристик датчика пропорциональны концентрации раствора глюкозы. Авторы утверждают, что уменьшение размера датчика до нескольких микрон создает новые возможности в областях разработки химических и биологических датчиков, в том числе для определения концентраций глюкозы.

В другом исследовании [41] представлен электромагнитный датчик, работающий на микроволновых частотах в режиме реального времени для оценки свойств жидкости и применения в медицине. Датчик имеет резонансную структуру компланарного типа и функции настройки, позволяющие контролировать чувствительность и избирательность реакции к различным анализам путем регулирования резонансной частоты и соответствующего коэффициента качества на этой частоте. Датчик работает на основе бесконтактного взаимодействия микроволнового сигнала низкой интенсивности с исследуемым раствором. Путем мониторинга изменений в отраженном и/или прошедшем сигналах (выражаемым S-параметрами) система обеспечивает анализ жидкости в реальном времени. Сенсорная система апробирована для анализа разбавления глюкозы до величины, близкой к физиологическим уровням (10–100 ммоль). Стабильность сигнала датчика открывает возможность его использования в качестве альтернативы лабораторным методам анализа телесной жидкости.

Весьма популярным подходом при моделировании микроволновых сенсорных систем для определения глюкозы является использование двух резонаторов — эталонного и измерительного. Резонансные характеристики пары резонаторов можно измерять одновременно или мультиплексно. Повышение точности достигается при одновременном измерении структур с идентичной геометрией, поскольку идентичные структуры синхронно изменяются в результате внешних воздействий. Описан мультикомплексный подход для определения глюкозы, заключающийся в одновременном измерении резонансных характеристик пары резонаторов для подавления фонового шума [8]. Механизм обнаружения основан на измерении резонансной частоты одиночного разрезного кольцевого резонатора с резонансной частотой порядка 2 ГГц. Для измерения резонатор сопрягают с контейнером для исследуемой жидкости. На рис. 4 показаны структура устройства и ее размеры (слева), распределение электрического поля E при резонансе (посередине) и распределение поверхностной плотности тока при резонансе (справа). Основная идея экспериментов заключается в сравнении резонансной частоты измерительного резонатора с частотой эталонного резонатора (резонансные частоты отслеживают, наблюдая за изменением величины параметра S_{21}).

Этим же коллективом авторов разработан биосенсор на основе электромагнитного кольцевого резонатора для обнаружения глюкозы, в котором резонансные частоты зависят от геометрии структуры и физических свойств среды, в которой они находятся (диэлектрическая проницаемость). Датчик использует разрезной кольцевой резонатор, изготовленный на огнестойкой подложке с помощью простых методов изготовления печатных плат. В резонаторе используется фермент глюкозооксидаза для обеспечения биоспецифичности определения глюкозы [42]. Показано, что красное смещение резонансной частоты сенсора в ответ на

деионизированную воду, глюкозу и растворы NaCl согласуется с результатами моделирования и теоретическими ожиданиями. В присутствии фермента датчик, загрязненный раствором глюкозы, испытывал резонансный сдвиг частоты 17.5 МГц за 15 мин.

Значительный прогресс в использовании и конструировании неинвазивного микроволнового датчика с использованием разрезных кольцевых резонаторов для непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови представлен в работе [43]. Датчик состоит из двух пространственно разделенных резонаторов с разделенными кольцами, где одно кольцо взаимодействует с тестируемым образцом, в котором изменяется уровень глюкозы, а другое кольцо используется в качестве эталона. Эталонное кольцо имеет другую резонансную частоту и десенсибилизировано к образцу из-за своего расположения, что позволяет калибровать изменения температуры. Резонансная частота такого датчика линейно зависит от концентрации глюкозы. Однако уровень шума таков, что предел обнаружения составляет не менее 30 мМ при отборе проб каждую секунду (на основе утроенной среднеквадратичной амплитуды шума 30 кГц). Резонансная полоса пропускания, хотя и показывает линейную корреляцию после 80 мМ, является нелинейной функцией концентрации глюкозы и показывает изменения в клинически важных концентрациях, вплоть до 30 мМ. Авторы отмечают, что при измерении глюкозы в условиях *in vitro* аналитический сигнал можно регистрировать при неоправданно высоких показаниях глюкозы (более 50 мМ/л) по сравнению с исследованиями *in vivo*. Результаты, полученные с помощью данной системы, оказались сопоставимыми с результатами инвазивных коммерческих датчиков глюкозы.

Иной подход для косвенного определения концентрации глюкозы в растворах (растворы хлорида натрия и лактата Рингера) на низкой частоте (40 кГц) с помощью электромагнитного датчика показан в работе [44]. Датчик позволяет обнару-

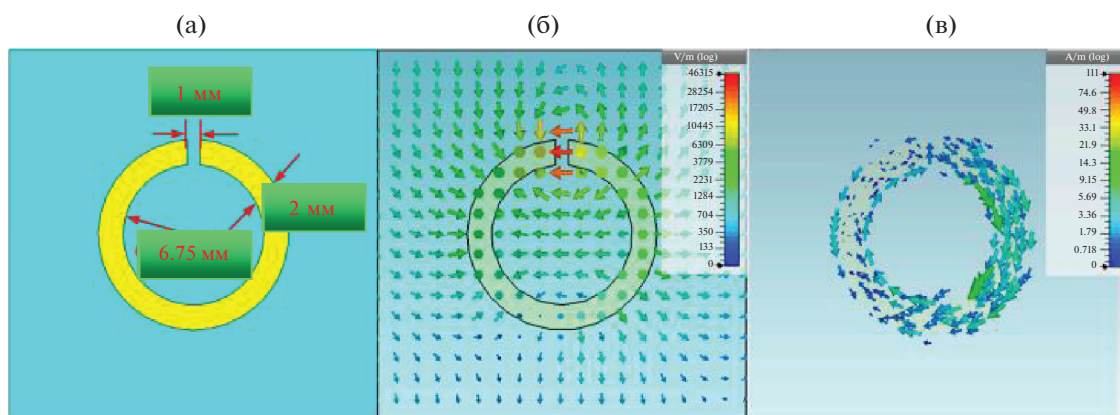


Рис. 4. Структура и размеры устройства (а), распределение электрического поля E (б) и поверхностной плотности тока при резонансе (в) [8].

живать изменение уровня глюкозы в широком диапазоне концентраций (78–5000 мг/дл) с чувствительностью ~ 0.22 мВ/(мг/дл). Авторы отмечают необходимость соблюдения осторожности при использовании данной сенсорной системы одновременно с медицинскими приборами, излучающими сигналы на низких частотах (например при измерении электрокардиограммы), которые потенциально могут мешать естественным биологическим сигналам.

Дальнейший прогресс в развитии микроволновых датчиков для практического применения при определении глюкозы представлен в работе [45]. Авторы разработали радиочастотный резонатор на основе арсенида галлия для быстрого (время анализа менее 2 с) обнаружения низких концентраций глюкозы в водно-глюкозных растворах и сыворотках с возможностью многократного использования сенсора. Резонатор представляет собой конденсатор, состоящий из двух гребенчатых структур, вставленных одна в другую, для контакта с исследуемой жидкостью. Конденсатор подключается к измерителю цепей через многократно переплетенный спиральный индуктор. Размеры резонатора выбраны таким образом, чтобы резонансная частота в ненагруженном состоянии составляла примерно 2 ГГц. Таким образом, конструкция резонатора позволяла исследовать его в режиме “на проход” (измерялся параметр S_{12}) и в режиме на отражение (измерялся параметр S_{11}). Исследованы зависимости S-параметров от концентрации глюкозы в воде и в сыворотке. Установлено, что S-параметры линейно зависят от концентрации глюкозы, при этом чувствительность сенсора составляет 199 МГц/мг/мл при высокой воспроизводимости результатов анализа.

Похожая система на основе радиочастотного биосенсора с прямоугольным меандровым резонатором на подложке из арсенида галлия и технологии интегрированного пассивного устройства разработана для определения уровня глюкозы в сыворотке крови человека в режиме реального времени. Структура воздушного моста, изготовленная с помощью технологии интегрированного пассивного устройства, необходима для повышения чувствительности датчика за счет увеличения величины обратных потерь (S_{21}). Резонансное поведение, основанное на характеристиках S_{21} биосенсора, анализировалось на частоте 9.20 ГГц с применением сыворотки человека и деионизованной воды, содержащей различную концентрацию глюкозы [46].

Модернизация описанной выше системы нашла свое отражение в разработке уникальной конструкции микроволнового датчика, реализованного на подложке из арсенида галлия на конденсаторе с воздушным мостом на радиочастоте 7.37 ГГц для определения глюкозы в сыворотке крови [47].

Датчик состоит из микрополосковой линии передачи и микроволнового электродинамического резонатора. Микрополосковая линия включает диэлектрический слой нитрида кремния, на который нанесены слои титана, золота и меди. На слое нитрида алюминия сформирован резонатор в виде двуслойной меандровой структуры (улучшенный конденсатор с воздушным мостом для помещения исследуемой жидкости), который связан с линией передачи с помощью специально подобранного элемента связи. Такое подключение резонатора к линии передачи обеспечивает существование пика поглощения на частотной зависимости параметра S_{12} на резонансной частоте резонатора. Измеряемыми параметрами являются резонансная частота и емкость конденсатора. С увеличением добротности резонатора глубина резонансного пика увеличивается, а его ширина уменьшается. Используемая конструкция двумерной структуры датчика способствует созданию большой площади контакта резонатора с сывороткой при ее нанесении на резонатор. Зависимости резонансной частоты и емкости конденсатора от концентрации глюкозы являются линейными, что позволяет определять глюкозу в диапазоне концентраций от 65 до 245 мг/дл.

Иной подход для определения глюкозы применен при конструировании 2 макетов микроволновых резонаторов, рассчитанных на резонансную частоту 20 и 17 ГГц и представляющих собой пластину кремния с пленкой двуокиси кремния, на которой нанесена совокупность металлических полос для анализа жидкости объемом менее 1 мкл [48]. Резонаторы с помощью микрополосковых линий подключали к измерителю цепей, работающему в режиме измерения коэффициента отражения S_{11} . Благодаря тесному контакту исследуемого образца жидкости с резонаторами время ответа датчика составляет менее 1 с, что является достаточным для определения уровня глюкозы в диапазоне 50–600 мг/дл при чувствительности макетов 1.13 и 1.97 МГц/мг/дл с пределами обнаружения 26.54 и 15.22 мг/дл.

В работе [49] представлен биосенсор для определения глюкозы на основе микроволнового резонатора, который состоит из двух спиральных индукторов и двух конденсаторов в форме молотка. В работе измеряли величину коэффициента отражения и резонансную частоту при анализе водных растворов глюкозы (концентрация 50–500 мг/дл) при времени отклика не более 0.85 с. Установлено, что величина коэффициента отражения на резонансной частоте и резонансная частота линейно зависят от концентрации глюкозы; предельный уровень обнаружения составляет 8.01 мг/дл.

В другом исследовании представлена сенсорная система, работающая на миллиметровых (мм) волнах в режиме передачи, которая позволяет

определять изменения уровня глюкозы *in vivo* путем измерения изменения комплексной диэлектрической проницаемости [50]. Такая сенсорная система использует две обращенные друг к другу микрополосковые антенны-патч, работающие на частоте 60 ГГц, которые размещаются поперек исследуемых образцов. Измеряемый коэффициент передачи зависит от изменения диэлектрической проницаемости по пути сигнала, что может быть вызвано изменением концентрации глюкозы. Данная система может быть преобразована в неинвазивный глюкометр для непрерывного мониторинга уровня глюкозы у людей с диабетом, поскольку может определять даже низкие концентрации глюкозы вплоть до 1.33 ммоль/л (0.025 мас. %), что значительно ниже типичного уровня глюкозы у человека (4 ммоль/л).

Биосенсоры для тестирования в месте оказания медицинской помощи становятся широко популярными на рынке благодаря своей способности выполнять быстрый диагностический тест без необходимости проведения лабораторного анализа. Как видно из представленных данных, благодаря высокой чувствительности, простоте методики проведения анализа, скорости получения результата, микроволновые датчики имеют значительный потенциал для дальнейшего развития и внедрения в медицинскую практику для определения глюкозы.

Диагностический анализ может быть основан не только на традиционных, но и на поиске косвенных маркеров, свидетельствующих о наличии заболевания. Для определения таких антигенов перспективным подходом является использование микроволновых сенсорных систем.

Следует отметить работу, в которой представлено определение ДНК-гибридизации по сдвигу резонансной частоты S_{21} резонатора, подключенного к микрополосковой линии передачи [51]. Для этого тиол-связанная одиночная ДНК-цепочка иммобилизуется на поверхности золотой пленки и соединяется с комплементарной ДНК. Показано, что резонатор на основе плоского микроволнового датчика является весьма чувствительным к ДНК. Авторы отмечают, что ДНК-гибридизация, а также другие биомолекулярные связывания могут быть рассмотрены как параллельное связывание двух диэлектрических биомолекул на поверхности золотой пленки. Связывание биомолекул приводит к изменению емкости, индуктивности и активного сопротивления резонатора. В результате резонансная частота смещается в область более низких частот. Похожий подход применен в работе [52], где одноцепочечная ДНК была иммобилизована на расщепленном кольце резонатора. Дальнейшее связывание биотина и последующее воздействие стрептавидина приводило к уменьшению резонансной частоты на 120 и 40 МГц соответственно, относительно собственного значения 10.82 ГГц.

Данные исследования демонстрируют возможность применения микроволновых сенсорных систем для определения биомолекул с концентрациями 100 нг/мл. Миниатюрные микроволновые резонаторы могут быть использованы для обнаружения наноразмерных биомолекул, информация о которых приведена в табл. 1.

Поиск маркеров, косвенно свидетельствующих о начале и развитии заболевания, может быть осуществлен с привлечением сенсоров на основе микроволнового датчика. Так, например, в работе [53] разработан микроволновой биосенсор на основе плоского расщепленного кольцевого резонатора для безметкового обнаружения биомолекул на примере маркера рака простаты – специфического антигена простаты и гормона стресса кортизола. Биосенсор имеет резонансный преобразователь и возбуждается изменяющейся во времени компонентой магнитного поля в высокоимпедансной микрополосковой линии передачи. Устройство демонстрирует собственный резонанс S_{21} с добротностью (Q-фактором) порядка 50. Для биомолекулярного взаимодействия антител, специфичных к антигену простаты и кортизолу, проводили их иммобилизацию на золотой поверхности резонатора с помощью процесса биоконъюгации, опосредованного белком G. Установлено, что предел обнаружения для обоих антигенов составляет 100 пг/мл.

Перспективность микроволнового датчика показана при определении биомаркера, свидетельствующего о начальном этапе развития рака печени. Микроволновый датчик на основе резонатора состоит из металлического кольца с прорезью и встроенных монополярных антенн на диэлектрической подложке. Задняя сторона подложки прикреплена к металлической пластине. Встроенные антенны используются для возбуждения устройства и измерения его электромагнитных характеристик. Диэлектрическая нагрузка снижает резонансную частоту устройства, и сдвиг резонансной частоты используется в качестве выходного сигнала датчика для биомолекулярных экспериментов. Устройство демонстрирует взаимодействие между гепарином и фактором роста фибробластов 2. В результате чувствительность устройства оказалась равной 3.7 МГц/(мкг/мл) по отношению к изменению концентрации гепарина [54], что составляет 0.17% по отношению к несущей частоте датчика (2.12 ГГц). Это свидетельствует о высокой чувствительности датчика.

В другом исследовании описан микроволновый датчик для обнаружения низких концентраций карциноэмбрионального антигена [7]. Датчик выполнен в виде расщепленного кольцевого микроволнового резонатора на основе встречно-штыревой электродной структуры, сопряженного с микро-контейнером для исследуемого анализита, и

рассчитан на резонансную частоту 4.33 ГГц. Резонансная частота измеряется с помощью стандартного анализатора цепей. В присутствии аналита, содержащего карциноэмбриональный антиген, резонансная частота резонатора понижается, и степень изменения частоты позволяет определить концентрацию антигена. Сигнал датчика показал линейную зависимость резонансной частоты от концентрации антигена с нижним пределом обнаружения (39 пг/мл) при высокой чувствительности 27.5 МГц/(нг/мл).

Не менее востребованным при определении маркеров заболевания является анализ антител. Серологические исследования играют важную роль в диагностике различных болезненных процессов, поскольку заражение приводит к образованию специфических к возбудителям антител. Одним из важных диагностических признаков является определение антител, которые в дальнейшем можно исследовать для определения этиологии инфекционного заболевания [55]. Отличительная особенность антител заключается в способности образовывать иммунные комплексы со специфическими антигенами. Строение O-специфического полисахарида определяет иммунохимическую специфичность грамотрицательных бактерий, что служит основой для их внутривидовой классификации. Этот же принцип используется для анализа антител с помощью сенсорной системы на основе иммобилизованных бактерий [56]. В качестве селективного агента для определения антител использовали бактерии *A. lipofерum* Sp59b и два типа антител: специфические – к O-антигену *A. lipofерum* Sp59b, и антитела, специфичные к O-антигену другого штамма – *Azospirillum brasilense* Sp7. Специфичность используемых антител к O-антигену *A. lipofерum* Sp59b подтверждена методами иммунодиффузионного и иммуноферментного анализа. Измерение частотной зависимости параметра S_{11} резонатора с иммобилизованными клетками проводилось до и после добавления специфических антител в диапазоне частот 6.65–6.85 ГГц. Для первого и второго резонансных пиков установлено, что в результате взаимодействия клеток со специфическими антителами резонансная частота среднего пика уменьшилась с 6.81 до 6.77 ГГц. При этом максимальная глубина коэффициента отражения S_{11} изменилась с –0.65 до –0.51 дБ. Указанное биологическое взаимодействие никак не повлияло на параметры первого резонансного пика.

В исследовании для определения антител представлен бесконтактный датчик, в котором микрофлюидный канал проходит через электромагнитный резонатор. Агрегация/активация тромбоцитов в микрофлюидном канале приводит к сдвигу резонансной частоты [57]. Общая схема анализа представлена на рис. 5. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – это тяжелое аутоиммунное заболевание, которое возникает

у пациентов, проходящих терапию гепарином. Наличие в крови антител, активирующих тромбоциты против тромбоцитарного фактора 4/гепарина, подтверждает наличие у пациентов данного заболевания. Анализ изменения проводимости и диэлектрической проницаемости исследуемой суспензии позволяет обнаруживать указанные антитела. Авторы применили дешевый и простой в использовании бесконтактный датчик, который использует высокочастотные микроволны для обнаружения изменений резонансной частоты, вызванных агрегацией/активацией тромбоцитов. Анализ изменения проводимости и диэлектрической проницаемости позволил различить антитела гепарин-индуцированной и негепарин-индуцированной тромбоцитопении. Гепарин-индуцированные антитела вызвали значительное снижение проводимости образцов тромбоцитов. Результаты показывают, что высокочастотный бесконтактный датчик является перспективным для разработки простого метода обнаружения гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Представленные результаты показывают, что сенсорные системы на основе микроволновых датчиков могут быть применимы для определения диагностически важных биомолекул и для регистрации образования комплекса антиген-антитело и определения антител. Результаты являются перспективными для дальнейшего развития методов определения антител в качестве дополнительных к существующим методам их анализа.

* * *

Таким образом, микроволновые датчики представляют новый класс приборов на основе электродинамических резонаторов и линий передачи для определения концентрации биомолекул в различных растворах в режиме реального времени. В табл. 1 суммированы сведения о микроволновых сенсорных системах для определения биомолекул. Принцип работы датчиков основан на зависимости резонансной частоты электромагнитного резонатора от концентрации биомолекул. Резонансная частота зависит от геометрии и материала резонатора, а также от вторичных изменений в окружающей среде. Микроволновые биосенсоры получили широкое распространение благодаря ряду преимуществ, основными из которых является возможность проведения неинвазивного или минимально инвазивного анализа, отсутствие необходимости специальных маркеров и химических реагентов, в отличие от большинства сенсорных систем, а также возможность их миниатюризации. Микроволновые датчики также обеспечивают высокую чувствительность, селективность и мониторинг биомолекул в режиме реального времени, такие сенсоры показали большой потенциал для

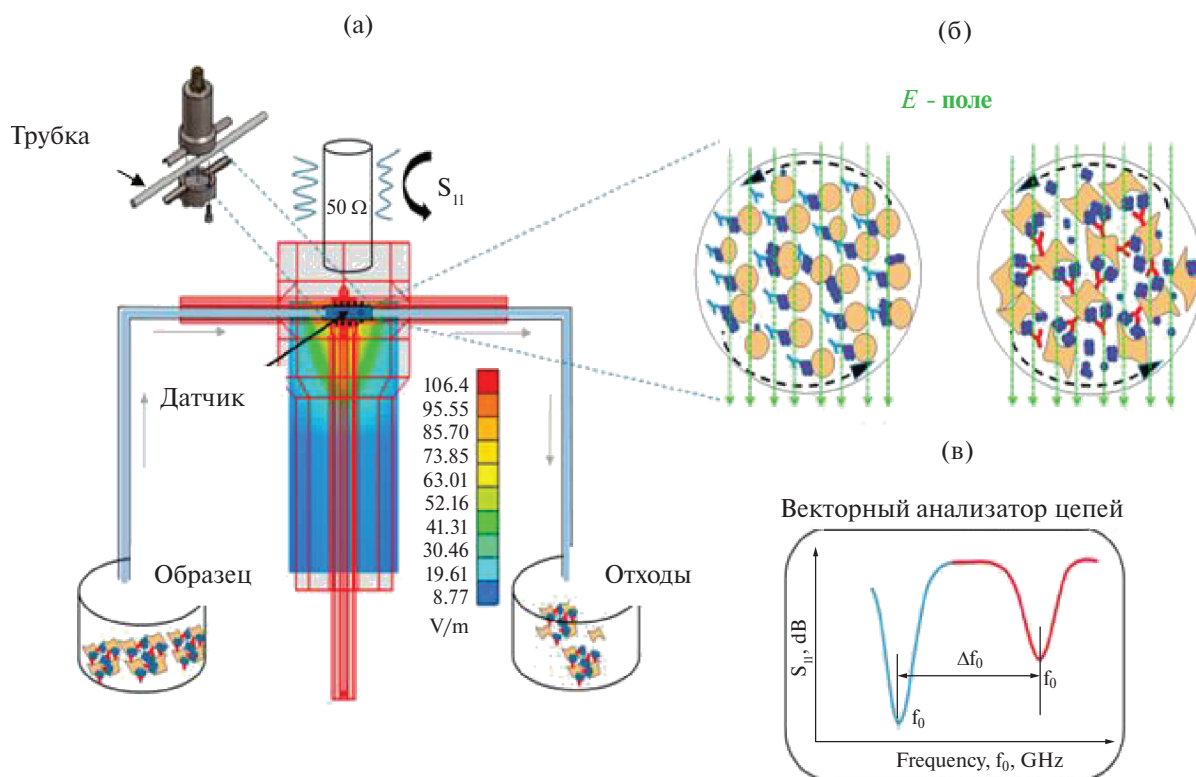


Рис. 5. Конструкция резонатора и распределение электрического поля (зеленый/желтый) в месте расположения трубки с образцом (вверху слева, увеличено, а). Трубка заполняется тромбоцитами путем перекачивания образца из контейнера слева через резонатор в контейнер для отходов (справа); компоненты образца под действием электрического поля, ориентированы в соответствии с дипольными моментами (б); частотная зависимость параметра S_{11} показывает сдвиг частоты (Δf_0) для образцов тромбоцитов с антителами гепарин-индуцированной тромбоцитопении (красная линия) по сравнению с антителами негепарин-индуцированной тромбоцитопении (синяя линия, в) [57].

коммерциализации в качестве устройств оказания помощи на месте.

Темпы развития и апробации микроволновых сенсорных систем для решения прикладных задач микробиологии и медицины значительно выше по сравнению с такими сенсорными системами, как электрохимические или оптические. Тем не менее указанные преимущества микроволновых сенсорных систем и улучшение доступности в их конструировании открывают новые возможности применения датчиков для определения биомолекул. Дальнейшая работа по развитию микроволновой сенсорной технологии предполагает исследование возможности этой технологии для полного неинвазивного анализа биомолекул в режиме реального времени.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках Государственных заданий ИБФРМ РАН № Гос. регистрации НИОКТР 124020100147-6 и ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН (FFWZ-2025-0001).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soleymani L., Li F. // ACS Sens. 2017. V. 2. P. 458–467. <https://doi.org/10.1021/acssensors.7b00069>
2. Hendrickson O.D., Taranova N.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B., Eremin S.A. // Sensors 2020. V. 20. P. 7132. <https://doi.org/10.3390/s20247132>
3. Singh N., Dkhar D.S., Chandra P., Azad U.P. // Biosensors 2023. V. 13. P. 166. <https://doi.org/10.3390/bios13020166>
4. Rudenko N., Fursova K., Shepelyakovskaya A., Karatovskaya A., Brovko F. // Sensors 2021. V. 21. P. 7614. <https://doi.org/10.3390/s21227614>

5. *Guliy O.I., Karavaeva O.A., Smirnov A.V., Eremin S.A., Bunin V.D.* // *Sensors* 2023. V. 23. P. 9391. <https://doi.org/10.3390/s23239391>
6. *Jain M.C., Nadaraja A.V., Narang R., Zarifi M.H.* // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. P. 14775. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94139-y7>
7. *Lei Y.J., Zhang D.J., Wang Q.J., Mao S., Kim E.S., Kim N.Y. et al.* // *Biosens. Bioelectron.* 2025. V. 269. P. 116908. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116908>
8. *Camli B., Torun H., Dundar G., Yalcinkaya A.D.* // *Proceedings* 2017. V. 1. P. 542. <https://doi.org/10.3390/proceedings1040542>
9. *Zhao P., Darabi M.S., Wang X., Slowinski S., Li S., Abbasi Z. et al.* // *Sens. Actuators A: Phys.* 2025. V. 383. P. 116154. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2024.116154>
10. *Yaroshenko I., Kirsanov D., Marjanovic M., Lieberzeit P.A., Korostynska O., Mason A. et al.* // *Sensors* 2020. V. 20. P. 3432. <https://doi.org/10.3390/s20123432>
11. *Jain M.C., Nadaraja A.V., Mohammadi S., Vizcaino B.M., Zarifi M.H.* // *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* 2021. V. 15. P. 122–132. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2021.3055227>
12. *Longo M., Rioual S., Talbot P., Fay F., Hellio C., Lescop B.* // *Sens. BioSensing Res.* 2022. V. 36. P. 100493. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2022.100493>
13. *Osterberg J.A., Dahal N., Divan R., Miller C.S., Moline D., Caldwell T.P. et al.* // *IEEE Trans. Microw. Theory Techn.* 202. V. 69. P. 1875–1886. <https://doi.org/10.1109/TMTT.2020.3048176>
14. *Dahal N., Osterberg J.A., Braun B., Caldwell T.P., Divan R., Harcum S.W. et al.* // *IEEE J. Electromagn. RF Microw. Med. Biol.* 2022. V. 6. P. 566–573. <https://doi.org/10.1109/JERM.2022.3201698>
15. *Tamra A., Dubuc D., Rols M.-P., Grenier K.* // *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.* 2017. V. 65. № 9. P. 3512–3518. <https://doi.org/10.1109/TMTT.2017.2653776>
16. *Shahri A.A., Omidvar A.H., Rehder G.P., Serrano A.L.C.* // *Sensors* 2022. V. 22. P. 3265. <https://doi.org/10.3390/s22093265>
17. *Afshar S., Salimi E., Braasch K., Butler M., Thomson D.J., Bridges G.E.* // *IEEE Trans. Microw. Theory* 2016. V. 64. P. 991–998. <https://doi.org/10.1109/TMTT.2016.2518178>
18. *Tamra A., Zedek A., Rols M.P., Dubuc D., Grenier K.* // *IEEE Trans Biomed Eng.* 2022. V. 69 (11). P. 3407–3414. <https://doi.org/10.1109/TBME.2022.3170267>
19. *Yu-FuChen, Hung-WeiWu, Yong-HanHong, Hsin-Ying Lee* // *Biosens. Bioelectron.* 2014. V. 61. P. 417–421. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.05.060> 0956-5663
20. *Piekarz I., Górska S., Razim A., Sorocki J., Wincza K., Drab M. et al.* // *Sens. Actuators B Chem.* 2022. V. 351. P. 130899. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130899>
21. *Dahal N., Peak C., Ehrett C., Osterberg J., Cao M., Divan R., Wang P.* // *Sensors* 2024. V. 24. P. 2870. <https://doi.org/10.3390/s24092870>
22. *Sen Yang, Yanxiong Wang, Yanfeng Jiang, Tian Qiang* // *Biosensors* 2025. V. 15. P. 45. <https://doi.org/10.3390/bios15010045>
23. *Li Z., Wang Y., Yang S., Chen Q., Li Y., Liang J. et al.* // *Adv. Mater. Technol.* 2025. 2401613. <https://doi.org/10.1002/admt.202401613>
24. *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Borodina I.A.* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2017. V. 53. № 6. P. 725–732. <https://doi.org/10.1134/S0003683817060084>
25. *Narang R., Mohammadi S., Ashani M.M., Sadabadi H., Hejazi H., Zarifi M.H. et al.* // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 15807. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34001-w>
26. *Nyfors E.* // *Subsurface Sensing Technologies and Applications*. 2000. V. 1. № 1. P. 23–43.
27. *von Hippel A.R.* *Dielectric Materials and Applications*. Cambridge, MA: MIT Press,. 1954. 438 p.
28. *Mehrotra P., Chatterjee B., Sen S.* // *Sensors* 2019. V. 19. P. 1013. <https://doi.org/10.3390/s19051013>
29. *Berggren C., Bjarnason B., Johansson G.* // *Electroanalysis*. 2001. V. 13. P. 173–180. [https://doi.org/10.1002/1521-4109\(200103\)13:3<173::AID-ELAN173>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-4109(200103)13:3<173::AID-ELAN173>3.0.CO;2-B)
30. *Rowe D.J., al-Malki S., Abduljabar A.A., Porch A., Barrow D.A., Allender C.J.* // *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.* 2014. V. 62. P. 689–699.
31. *Guliy O.I., Evstigneeva S.S., Karavaeva O.A.* // *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 2023. V. 15. № 9. P. 19. <https://doi.org/10.31083/j.fbe1503019>
32. *Mason A., Soprani M., Korostynska O., Amirthalin gam A., Cullen J., Muradov M. et al.* // *Hindawi Journal of Sensors*. 2028. V. 2018. Article ID 7976105. <https://doi.org/10.1155/2018/7976105>
33. *Korostynska O., Jansomboon W., Nakouti I., Mason A., Al-Shamma' A.* // *Adv. Mater. Sci.* 2018. V. 3. № 1. P. 1–6. <https://doi.org/10.15761/AMS.1000138>
34. *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Borodina I.A.* // *Biosens. Bioelectron.* 2019. V. 130. P. 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.01.030>
35. *Tsui O.K.C.* *Polymer thin films*. – World Scientific/ Co-edited by O. K. C. Tsui and T. P. Russell, World Scientific, Singapore, 2008. P. 267–294. <https://doi.org/10.1142/6893>

36. *Otero T.F.* Polymer sensors and actuators. / Eds. Y. Osada, D.E. De Rossi. Berlib; Springer, 2000. P. 295–324.
37. *Chu P.K., Chen J.Y., Wang L.P., Huang N.* // *Mat. Sci. Eng. R.* 2002. V. 36. № 5. P. 143–206.
38. *Jacobs T., Morent R., De Geyter N., Dubruel P., Leys C.* // *Plasma Chem. Plasma P.* 2012. V. 32. № 5. P. 1039–1073.
<https://doi.org/10.1007/s11090-012-9394-8>
39. *Guliy O.I., Simakov V.V., Karavaeva O.A., Smirnov A.V.* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2020. V. 56. № 2. P. 237–243.
<https://doi.org/10.1134/S0003683820020076>
40. *Korostynska O., Arshak A., Creedon P., Arshak K., Wendling L., Al-Shamma'a A.I. et al.* In: *Glucose Monitoring Using Electromagnetic Waves and Microsensor with Interdigitated Electrodes.* // *IEEE Sensors Applications Symposium, SAS, New Orleans, LA, USA, 2009.* P. 34–37.
41. *Mason A., Korostynska O., Ortoneda-Pedrola M., Shaw A., Al-Shamma'a A.* // *Sens. Actuators A: Phys.* 2013. V. 202. P. 170–175.
<https://doi.org/10.1016/j.sna.2013.04.015>
42. *Camli B., Kusakci E., Lafci B., Salman S., Torun H., Yalcinkaya A.D.* // *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 2017. V. 23. № 2. P. 6900706.
<https://doi.org/10.1109/JSTQE.2017.2659226>
43. *Choi H., Naylor J., Luzio S., Beutler J., Birchall J., Martin C., Porch A.* // *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.* 2015. V. 63. P. 3016–3025.
<https://doi.org/10.1109/TMTT.2015.2472019>
44. *Tura A., Sbrignadello S., Cianciavichia D., Pacini G., Ravazzani P.* // *Sensors (Basel).* 2010. V. 10. № 6. P. 5346–5358.
<https://doi.org/10.3390/s100605346>
45. *Kim N.Y., Adhikari K.K., Dhakal R., Chuluunbaatar Z., Wang C., Kim E.S.* // *Sci. Rep.* 2015. № 5. P. 7807.
<https://doi.org/10.1038/srep07807>
46. *Kim N.Y., Dhakal R., Adhikari K.K., Kim E.S., Wang C.* // *Biosens Bioelectron.* 2015. V. 67. P. 687–693.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.10.021>
47. *Dhakal R., Wang C., Kim E.-S., Kim N.-Y.* // *Appl. Phys. Lett.* 2015. V. 106. P. 073702.
<https://doi.org/10.1063/1.4909545>
48. *Qiang T., Wang C., Kim N.Y.* // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 98. P. 357–363.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.06.057>
49. *Li Y., Yao Z., Yue W., Zhang C., Gao S., Wang C.* // *Sensors (Basel).* 2020. 20. № 6. P. 1565.
<https://doi.org/10.3390/s20061565>
50. *Saha S., Cano-Garcia H., Sotiriou I., Lipscombe O., Gouzouasis I., Koutsoupidou M. et al.* // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 6855.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-06926-1>
51. *Lee H.-J., Lee H.-S., Yoo K.-H., Yook J.-G.* // *J. Appl. Phys.* 2010. V. 108. № 1. P. 014908.
<https://doi.org/10.1063/1.3459877>
52. *Lee H.-J., Yook J.-G.* // *Appl. Phys. Lett.* 2008. V. 92. P. 254103.
<https://doi.org/10.1063/1.2946656>
53. *Lee H.-J., Lee J.-H., Moon H.-S., Jang I.-S., Choi J.-S., Yook J.-G. et al.* // *Sens. Actuators B Chem.* 2012. V. 169. P. 26–31.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.01.044>
54. *Torun H., Cagri Top F., Dundar G., Yalcinkaya A.D.* // *J. Appl. Phys.* 2014. V. 116. P. 124701.
<https://doi.org/10.1063/1.4896261>
55. *Tiu C.K., Zhu F., Wang L.-F., de Alwis R.* // *Pathogens* 2022. V. 11. P. 568.
<https://doi.org/10.3390/pathogens11050568>
56. *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Burygin G.L., Borodina I.A.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2023. V. 242. Part 1. P. 124613.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124613>
57. *Khan N.Z., Martin D., Pliquett U., Zaikou Y., Thomas N., Heinrich D. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 14395.
<https://doi.org/10.3390/ijms232214395>

Microwave Sensor System for Biologically Significant Antigens Detection (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*

The possibility of combining recognizing (sensitive) biological components with various converters creates a huge variety of biosensor systems. A promising direction is to develop biosensors based on microwave resonators. The operation of microwave sensors is based on a change in the resonant frequency of an electromagnetic resonator upon contact with the biological object under study. This review shows the possibilities of microwave sensor systems and discusses the various analytic options in the determination of biomolecules by using antibiotics and disease markers, including glucose and antibodies, as examples. The presented results show the promise of microwave sensor systems for biomolecule determination and for their further use in biomedicine.

Keywords: microwave sensor systems, resonators, antibiotics, glucose, antibodies