

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
“ БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНФОРМАТИКИ И РАДИОЭЛЕКТРОНИКИ ”**

УДК 621.396.6.011.4:621.372.512.23

ДРАПЕЗА АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ

**ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ЕМКОСТНЫЕ СЕНСОРЫ ДЛЯ УСКОРЕННОГО
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО
КОНТРОЛЯ**

05.27.01 - твердотельная электроника, радиоэлектронные компоненты,
микро- и нанoeлектроника, приборы на квантовых эффектах

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук**

Минск - 2003

Работа выполнена в Белорусском государственном университете и Учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Научный
руководитель: д.т.н., проф. Лыньков Леонид Михайлович,
Учреждение образования «Белорусский государственный
университет информатики и радиоэлектроники»,
факультет компьютерного проектирования

Научный
консультант: д.б.н., проф. Черенкевич Сергей Николаевич,
Белорусский государственный университет,
кафедра биофизики

Официальные
оппоненты: д.т.н., проф. Колешко Владимир Михайлович,
Учреждение образования «Белорусский национальный
технический университет»,
кафедра интеллектуальных систем

к.т.н., с.н.с., Мельников Виктор Павлович,
Государственное научное учреждение «Институт
электроники НАН Беларуси»,
лаборатория электрических и магнитных измерений

Оппонирующая
организация: Унитарное предприятие «Минский НИИ
радиоматериалов», г. Минск

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Технологии микроэлектроники и компьютерные технологии автоматизации научно-прикладного эксперимента открывают широчайшие перспективы получения новых знаний о параметрах, структуре и функциональных свойствах биологической среды и вещества. Фактически симбиоз этих технологий обуславливает новый этап научной революции в начале XXI века, связанный с быстрым развитием более значимых для человечества наукоемких информационных технологий в различных областях медицины и биологической промышленности. Уже сегодня совокупность такого рода технологий позволила практически расшифровать геном человека, обнаружить стволовые клетки для всех типов тканей организма, установить механизмы запрограммированной гибели клеток.

Среди значимых для человечества наукоемких информационных технологий одно из главных мест занимают информационные технологии современных микробиологических и иммунологических исследований.

В условиях напряженного ритма жизни человека, прогрессирующих изменений экологии внешней среды и развития рыночной экономики традиционные методы иммунологического и микробиологического анализа не удовлетворяют насущным потребностям ни медицины, ни биотехнологической промышленности. Они трудоемки и имеют ограниченные функциональные возможности, связанные с длительным проведением анализов и низким диагностическим разрешением при идентификации параметров исследуемой среды или вещества.

Задачей современных информационных технологий в данных областях является оперативный (своевременный и объективный) контроль различных параметров (микроорганизмов, бактерий, антител, антиген и т.п.) в таких жизненно важных для человека средах или веществах как кровь, биологические жидкости, сырьевые и конечные продукты производства пищевой, фармацевтической и косметической промышленности.

Технологии микроэлектроники и компьютерные технологии автоматизации открывают здесь неограниченные возможности для удовлетворения вышеперечисленных требований современного микробиологического и иммунологического анализа.

На основе этих технологий могут быть созданы более совершенные физико-химические преобразователи для сенсоров иммунологического или микробиологического назначения. С использованием этих технологий открываются пути автоматизации наукоемких экспериментальных исследований, что позволяет значительно сократить время получения результата диагностики и обеспечить высокий уровень диагностического разрешения, чувствительности, а также определение широкой номенклатуры микроорганизмов и антигенов (антител) в исследуемых объектах среды и вещества.

В настоящее время наблюдается все более интенсивное привлечение технологий микроэлектроники к созданию различного типа интегральных сенсоров микробиологического и иммунологического назначения и построения «интеллектуальных» микросистем на их основе. Для этого используются самые разнообразные физико-химические принципы преобразований сигнала иммунохимических или микробиологических реакций и создания

соответствующих физико-химических первичных измерительных преобразователей для реализации этих принцепов.

Для анализа огромного числа самых разнообразных, диагностически значимых в иммунологии и микробиологии белков и микроорганизмов, привлекают потенциометрические, вольт-амперометрические, кондуктометрические, тепловые, оптические и другие первичные измерительные преобразователи интегрального типа, создаваемые технологиями микроэлектроники. При этом информационные технологии иммунологического и микробиологического анализа реализуются на основе соответствующих интегральных сенсоров, состоящих из первичного измерительного преобразователя интегрального типа с иммобилизованным биологически активным слоем, и «интеллектуальной» информационной микросистемы. В своем большинстве информационные технологии современных систем западного производства, которые предназначены для иммунологических и микробиологических исследований, используют хемилюминесцентные и импедансные методы измерений. Такого рода информационные технологии предлагаются в основном западными партнерами и стоят очень дорого.

В этом отношении первичные измерительные преобразователи емкостного типа в интегральном исполнении, обладая целым рядом заметных преимуществ перед другими типами первичных измерительных преобразователей интегрального типа, могут явиться основой как для совмещения различных технологий измерения, так и для создания различных типов интегральных иммуносенсоров и многоканальных интегральных сенсоров для загрузочных модулей систем иммунологического и микробиологического анализа.

Поэтому разработка интегральных емкостных сенсоров и микросистем на их основе, которые предназначены для исследования вышеназванных параметров среды и вещества, представляет значительный интерес для многих отраслей медицины и биотехнологической промышленности.

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа выполнялась в Белорусском государственном университете и в Учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники» в период с 1993 по 2000 гг. в рамках ГНТП «Информатика», «Инфекционные болезни», «Передовые информационные технологии» и госбюджетных НИР: ГБ132/09 «Разработать методы детектирования биохимического сигнала с использованием сенсорных элементов», 1993-1995гг., № ГР 1994978 (научный руководитель д.б.н., проф. Черенкевич С.Н.); ГБ 321/09 «Разработка и исследование лабораторного макета модуля 16-ти канального программно-управляемого измерителя импеданса», 1996гг., № ГР 19972470 (научный руководитель д.б.н., проф. Черенкевич С.Н.); ГБ 317/09 «Разработать универсальный прибор для быстрого определения уровня бактериального загрязнения объектов исследования», 1997-1998гг., № ГР 19972477 (научный руководитель с.н.с., Драпеза А.И.); ГБ 186/09 «Разработать информационный элемент для анализатора реакций молекулярного узнавания», 1999-2000гг., № ГР 19994095 (научный руководитель с.н.с., Драпеза А.И.).

Цель и задачи исследования.Целью работы является разработка и исследование первичных измерительных преобразователей емкостного типа в интегральном исполнении применительно к задачам создания интегральных

иммуносенсоров и средств иммунологического и микробиологического ускоренного контроля на основе многоканальных сенсоров.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить особенности информационных технологий, используемых в традиционном и современном иммунологическом и микробиологическом анализе;
- изучить технологические особенности создания интегральных иммуносенсоров и многоканальных интегральных сенсоров для загрузочных модулей современных систем иммунологического и микробиологического ускоренного контроля;
- разработать алгоритмы функционирования средств иммунологического и микробиологического ускоренного контроля, в том числе и сред с повышенной загрязненностью;
- разработать методы расчета конструктивно-технологических и топологических параметров интегральных емкостных сенсоров применительно к измерениям иммунологических и микробиологических параметров;
- разработать основы технологии изготовления интегральных емкостных измерительных преобразователей для долговременного электрохимического анализа в агрессивных гетерогенных водно-солевых средах ;
- разработать методы и устройства для выделения информационных иммунохимических и микробиологических сигналов, имеющих низкие значения отношения сигнал/шум и регистрируемые интегральными сенсорами емкостного типа;
- изучить параметры разработанных сенсоров и устройств детекции информационных сигналов в условиях реального иммунологического и микробиологического экспериментов.

Объект и предмет исследования. В качестве объекта исследования выбраны измерительные емкостные преобразователи интегрального типа, конструкции которых обладают рядом заметных преимуществ перед другими типами измерительных интегральных сенсоров:

- для изготовления базовой конструкции первичного измерительного преобразователя используется незначительное число технологических операций;
- высокая чувствительность. и избирательность., надежность, низкая стоимость при массовом тиражировании, малые размеры, простота конструктивной совместимости с другими типами сенсоров;
- широкий спектр и универсальность применений обеспечивается функциональными возможностями планарной конструкции емкостных сенсоров.

Кроме того, емкостная составляющая дает возможность учитывать изменения в свойствах биологически чувствительной пленки даже в тех случаях, когда в процессе специфических взаимодействий типа антигено-антиген или метаболизма бактерий еще не образуется сплошной слой проводимости среды. Тем самым открываются возможности контроля очень низких концентраций антигенов (антигенов) или очень ранних стадий образования колоний бактерий.

Предметом исследования явились технологии изготовления первичных измерительных емкостных преобразователей интегрального типа применительно к решению диагностических задач иммунологии и микробиологии.

Методология и методы проведенного исследования.

Для решения поставленных задач были разработаны методы расчета конструктивно-технологических и топологических параметров интегральных

емкостных сенсоров применительно к измерениям иммунологических и микробиологических параметров, а также были разработаны методы и устройства для выделения информационных иммунохимических и микробиологических сигналов, регистрируемых интегральными сенсорами емкостного типа.

Известными методами вакуумного напыления и фотолитографии были изготовлены различные конструкции емкостных сенсоров.

Для электрохимического анализа отбор изготовленных интегральных конструкций измерительных преобразователей емкостного типа проводили с использованием оптического и разработанного нами электрофизического метода.

Контрольным методом определения удельной плотности и активности иммобилизованной на поверхность интегрального емкостного сенсора биологической структуры являлся метод измерения сигнала хемиллюминесценции. Интенсивность хемиллюминесценции определяли на портативном хемиллюминесцентном анализаторе типа БХЛ-01 [235], имеющем чувствительность $(0,052 \pm 0,003)$ импульсов на квант и отношение сигнал/шум не менее 4600. Толщину наносимых покрытий определяли с помощью интерференционного микроскопа типа МИИ-4.

Статистическую обработку полученных в диссертационной работе экспериментальных результатов проводили с использованием «жесткого» критерия Стьюдента в предположении, что генеральные выборки, подлежащие статистической обработке, распределены по нормальному закону.

Научная новизна и значимость полученных результатов:

1. Впервые численными методами проведена оценка структуры электрического поля планарной емкости, имеющей вид эквидистантной спирали Архимеда. Установлены характерные области распределения потенциала электрического поля в зависимости от расстояния до площади подложки. Показано, что в области ограниченной высотой электродов, а также близлежащей к электродам области электрическое поле однородно и может рассматриваться как поле плоского конденсатора с приложенной к нему исходной разностью потенциалов. На расстояниях больших двойной высоты электродов однородность электрического поля сохраняется, но при этом разность потенциалов на обкладках рассматриваемого конденсатора в три раза меньше исходной разности.

2. Расчетно-аналитическими методами определены исходные значения и изменения емкости (1×10^{-4} - 5×10^{-4} пФ) в междуэлектродном пространстве пленочного емкостного сенсора. Показана возможность управления значением коэффициента отношение сигнал/шум значительно более единицы для относительных изменений информационного сигнала 0,1-0,2 в других участках чувствительной области.

3. Установлены закономерности состояния систем «металлический электрод-изолирующая неорганическая и/или органическая пленка-раствор электролита». Впервые показано, что при уменьшении толщины немодифицированной ионофорами изолирующей пленки и повышении напряжения на электродах сенсора до значений 100-300 мВ в ней возникают микро- и макроскопические каналы проводимости электрического тока ($\sim 10^{-11}$ - 10^{-9} А) типа водных пор, проводящие к электрическому пробую пленки.

4. Предложены новые методы построения иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля, позволяющие применение минимальных доз реагентов и, которые основаны на использовании одноразовых

загрузочных модулей, в состав которых входят интегральные конструкции многоканальных емкостных сенсоров.

5. Установлены расширенные функциональные возможности физико-химического анализа ферментативных процессов, вызываемых микроорганизмами за счет усовершенствования диагностического критерия информационной технологии, используемой в иммунологических и микробиологических средствах ускоренного контроля, и аппаратно-программных средств на основе разработанных сенсорных элементов.

6. Разработан лиганд-рецепторный иммуносенсор для определения углеводных детерминант на основе лимской фасоли, иммобилизуемой к сополимеру из метилметакрилата и п-формилфенилметакрилата. Экспериментально достигнута плотность ковалентной привязки растительного белка к сополимеру на уровне $(1,8 \pm 0,4) \times 10^{-11}$ пФ·мл/моль. Установлена возможность повышения чувствительности сенсора при иммобилизации эритроцитов из раствора до $0,0061 \times 10^{-6}$ пФ·мл/клеток, а специфического белка (ацетилгалактозамина)-до $0,0061 \times 10^9$ пФ·мл/моль.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Разработаны научно обоснованные инженерные методики расчета конструктивно-технологических параметров интегральных измерительных преобразователей емкостного типа, используемые при создании интегральных иммуносенсоров и многоканальных сенсоров для иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля.

2. Разработан технологический маршрут изготовления емкостных датчиков для электрохимического анализа, который позволяет повысить достоверность контроля метода электрохимического анализа, в котором используются «открытые емкости, металлизированные электроды которых изготовлены, например из меди подслои ванадия и защищены изолирующим покрытием, например пленкой оксид-диоксид кремния. Разработанный маршрут включает следующие основные этапы:

-изготовление емкостных сенсоров методами вакуумного напыления и фотоляитографии;

-первую разбраковку в воздушной среде ($\varphi \approx 10\%$, $T=37^\circ\text{C}$)

-нанесение защитной пленки оксид-диоксид кремния в термическом реакторе;

-вторую разбраковку по переходной характеристике изменения емкости в фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);

-иммобилизацию диагностически значимых биологических молекул или клеточных структур;

-третью разбраковку по переходной характеристике изменения емкости в фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);

3. Разработан оригинальный метод и устройство для помехоустойчивого выделения сигналов иммунохимической и микробиологической реакции с использованием емкостных сенсоров.

4. Разработаны основы технологии создания лиганд-рецепторного иммуносенсора на основе интегральной емкости и растительного белка (лектина лимской фасоли) для контроля углеводных детерминант биологических структур.

5. Разработана оригинальная конструкция многоканального нагрузочного модуля с информационными элементами на основе интегральных емкостных

сенсоров и микросистема для работы с ними при определении уровня и вида бактериального загрязнения исследуемых сред.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебные и научные подразделения кафедры биофизики БГУ, а также в НИИ Микробиологии и Эпидемиологии (г.Минск), в 9-ой клинической больнице (г.Минск), в МГМИ (г.Минск), в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии (г.Минск).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Численная модель распределения потенциалов электрического поля интегрального емкостного сенсора в виде эквидистантной спирали Архимеда согласно дифференциальному уравнению Максвелла для вектора электрической индукции с учётом типоразмеров конструкции сенсора и диэлектрических проницаемостей материалов и среды окружения, отличающиеся итерационными методами решения конечно-разностных уравнений, позволившие показать, что на расстояниях много меньших высоты электродов электрическое поле практически однородно и локализовано в области металлизации электродов.

2. Методики расчёта ёмкости и отношения сигнал/шум в торцевых междуэлектродных и надэлектродных участках чувствительной области интегральной конструкции емкостного сенсора с учётом типоразмеров, диэлектрических проницаемостей материалов, биологически активных структур и среды окружения, отличающиеся применением электрических эквивалентных схем в области однородности электрического поля и сохранения значения приложенного потенциала, позволяющие оптимизировать чувствительность емкостного сенсора при контроле биологически активных структур.

3. Кинетические закономерности изменения поляризационных потенциалов изолирующей неорганической поверхности емкостных сенсоров, используемые при изготовлении сенсоров для электрохимического анализа микроорганизмов и молекул белка в химически агрессивных гетерогенных средах.

4. Методика оценки диапазона рабочих напряжений емкостных сенсоров, изолированных тонкопленочными и композиционными фосфолипидными покрытиями, в гетерогенной химически агрессивной среде по нелинейно-прерывистому характеру вольт-амперных характеристик.

5. Методы выделения информативных иммунохимических и микробиологических параметров емкостными сенсорами в условиях химических сред сложного состава и отношениях сигнал/шум $< 0,05$, отличающиеся повышенной помехоустойчивостью при определении уровня и вида бактериального загрязнения и контроле биологических структур с углеводсодержащими остатками.

Личный вклад соискателя. Содержание диссертации отражает личный вклад автора. Он заключается в разработке методов расчета и проведении расчетов, участие в разработках конструкций интегральных сенсоров и их экспериментальных исследований, участие в разработках методов и устройств детектирования иммунохимических и микробиологических сигналов.

Апробация результатов диссертации. Материалы, вошедшие в диссертационную работу, докладывались и обсуждались на III Всесоюзном совещании по хемилюминесценции (Рига, 1990 г.); IX-th International symposium on affinity chromatography and biological recognition, (Yokohama, Japan, 1991г.); XV-ом Менделеевском съезде (Минск, 1993); I, III, IV, V Съездах Белорусского

общества фотобиологов и биофизиков (Минск, 1994, 1998, 2000, 2002 гг.); Международных научно-технических конференциях: «ДАТЧИК-2000» (Судак, Крым, 2000 г.), «ДАТЧИК-2002» (Судак, Крым, 2002 г.), «Новые технологии изготовления многокристалльных модулей» (Нарочь, 2002 г.), «Медэлектроника-2002» (Минск, 2002г.), «Современные средства связи» (Нарочь, 2002 г.)

Опубликованность результатов. Материалы диссертации опубликованы в 30-ти работах, включая 8 статей в научно-технических журналах, 2 статьи в научно-технических сборниках, 10 статей в материалах конференций, 7 тезисов докладов в сборниках тезисов конференций. Получено 2 авторских свидетельства СССР и 1 патент РБ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из общей характеристики работы, четырех глав с краткими выводами по каждой главе, заключения, списка использованных источников и двух приложений. Общий объем диссертационной работы составляет 172 страницы, из которых 87 страниц основного текста. Она включает 61 рисунок на 61 странице, 6 таблиц на 5 страницах, библиографию из 263 наименований на 19 страницах и 2 приложения на 8 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В общей характеристике работы обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и основные задачи, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены основные положения выносимые на защиту.

В первой главе проведен обзор литературы в области методов и средств иммунологического и микробиологического контроля; определено современное состояние исследований, разработок и применения интегральных измерительных преобразователей в информационных технологиях иммунологического и микробиологического контроля; показано, что интегральные измерительные преобразователи находят все более широкое применение для контроля различных параметров (микроорганизмов, бактерий, антител, антиген и т.п.) в таких жизненно важных для человека средах или веществах как биологические жидкости (кровь, слюна и др.), сырьевые и конечные продукты производства пищевой, фармацевтической и косметической промышленности.

Отмечено, что в информационных технологиях иммунологического и микробиологического контроля используются различные интегральные измерительные преобразователи, построенные на потенциометрических, вольт-амперометрических, кондуктометрических, тепловых, оптических и других принципах преобразования входного информационного параметра. Однако не все существующие принципы преобразования, используемые в интегральных измерительных преобразователях, обеспечивают комплекс требований, предъявляемых к современному иммунологическому и микробиологическому ускоренному анализу: работа с достаточно обширным арсеналом агрессивных сред, контроль широкого спектра информационных параметров, высокая чувствительность и высокое диагностическое разрешение, значительное сокращение времени проводимых анализов. Поэтому идет постоянный поиск новых принципов преобразования и создания на их основе конструкций

интегральных измерительных преобразователей, которые наиболее всего удовлетворяли бы вышеназванному комплексу требований.

Систематизированы основные эффекты выделения информационных сигналов интегральными измерительными преобразователями и реализованные на их основе иммунохимические и микробиологические информационные преобразователи. Отмечены преимущества использования интегральных емкостных преобразователей в современных информационных технологиях иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля, основанных на импедансных и хемилюминесцентных методах измерения. Технологии микроэлектроники позволяют создавать интегральные емкостные сенсоры, которые обладают более высокой чувствительностью и избирательностью, надежностью, низкой стоимостью при массовом тиражировании, малыми размерами. Интегральные конструкции емкостных сенсоров более универсальны в создании единой конструкции интегрального информационного элемента и совмещении различных технологий измерения (потенциометрических, амперометрических, оптических и др.), что позволяет расширить диагностические возможности информационных технологий ускоренного иммунологического и микробиологического контроля, снизить стоимость расходных материалов при проведении анализов и обеспечить значительный социально-экономический эффект.

Об интегральных емкостных сенсорах для иммунологического и микробиологического ускоренного контроля в литературных источниках информация практически отсутствует. Имеются лишь краткие сведения о возможности применения таких типов сенсоров в иммунологическом анализе. В работе приведены наиболее типичные конструкции интегральных емкостных преобразователей при создании иммуносенсоров. Установлено, что их основными элементами являются диэлектрическая подложка, электроды из драгоценных металлов (золото, платина, и др.) и тонкопленочная биологически активная структура. Рассмотрены структурные схемы построения емкостных иммуносенсоров. Показано, что рассмотренные конструкции интегральных емкостных сенсоров малоприспособны для использования в иммунологических и микробиологических средствах ускоренного контроля.

Отмечено, что в литературе фактически отсутствуют и методы расчета интегральных конструкций емкостных преобразователей применительно к созданию иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля.

В заключение на основе анализа литературы сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

Вторая глава посвящена вопросам проектирования и разработки методов расчета интегральных конструкций емкостных сенсоров для измерения иммунологических и микробиологических параметров, а также разработке принципов построения на их основе технических средств ускоренного иммунологического и микробиологического контроля при совмещении методов измерения параметров импеданса и хемилюминесценции. Показано, что совмещение методов измерения в пределах конструкции интегрального емкостного сенсора позволяет повысить информативность микробиологического и иммунологического анализа. Отмечено, что для совмещения информационных технологий измерения наиболее удобны конструкции интегральных емкостных

сенсоров, изготавливаемых по «индий-олово-оксид»-технологии на подложках из прозрачного стекла.

Установлено, что для создания в пределах одной подложки многоканальных емкостных сенсоров лучше всего подходит топологическая структура электродов в виде эквидистантной спирали Архимеда. Для получения количественной информации о характере электрического поля вне плоскости подложки и электродов планарной конструкции емкостного сенсора, имеющего топологию тонкопленочных электродов в виде эквидистантной спирали Архимеда, математически была формализована задача для сенсора, обладающего аксиальной симметрией. Расчет характеристик электрического поля проводили с использованием уравнения Максвелла для вектора электрической индукции D , который выражали через потенциал электрического поля U и диэлектрическую проницаемость среды ϵ . Фактически решалось уравнение вида

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial U}{\partial \rho} \right) + \frac{\partial^2 U}{\partial z^2} + \frac{1}{\epsilon(\rho, z)} \left(\frac{\partial \epsilon}{\partial \rho} \frac{\partial U}{\partial \rho} + \frac{\partial \epsilon}{\partial z} \frac{\partial U}{\partial z} \right) = 0, \quad \left. \frac{\partial U}{\partial \rho} \right|_{\rho=0} = 0 = 0,$$

которое представлялось в виде уравнения в конечных разностях. Для численных расчетов был использован метод релаксаций, относящийся к итерационным методам решения конечно-разностных уравнений. Предполагалось, что начальное, произвольно заданное, распределение электрического потенциала вокруг сенсора релаксирует к действительному. Результаты расчетов в относительных единицах приведены на рис.1 и рис.2., которые показывают, что на расстояниях $\sim 0,1$ толщины электродов электрическое поле практически однородно. Значения толщины напыляемых металлизированных электродов обычно лежит в пределах единиц микрометров, а общая толщина пассивирующего покрытия и биологически активного слоя не превышает значения десятых долей микрометра.

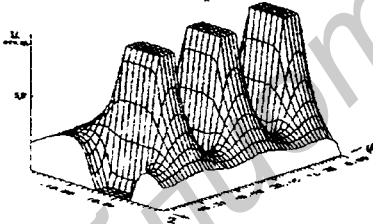


Рис.1 Фрагмент потенциальной поверхности электрического поля планарной конструкции емкостного сенсора в виде эквидистантной спирали Архимеда
U-потенциал электрического поля в относительных единицах

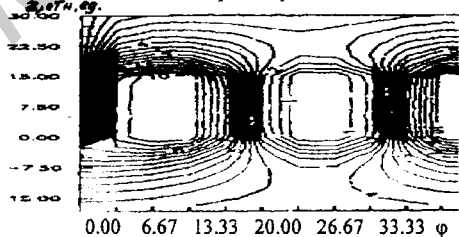


Рис.2 Фрагмент распределения эквипотенциальных поверхностей для поперечного разреза датчика

Цифрами на эквипотенциальных линиях указана величина электрического потенциала в относительных единицах. Диаграмма приведена для $i_a=5, i_b=7, i_c=7, j_a=50, j_d=15, j_h=20$

Поэтому общую емкость интегральной конструкции можно представить в виде соответствующего соединения набора емкостей плоскопараллельных конденсаторов, которые являются отдельными элементами конструкции и лежат вблизи электродной области (Рис.3). Расчет емкости интегральной конструкции ведут с использованием эквивалентных электрических схем в предположении, что на поверхностях диэлектрических слоев существуют тончайшие проводящие слои,

состоящие из «наведенного» заряда. Используя предложенный уровень моделирования, получены закономерности изменения емкости в различных участках чувствительной области интегрального емкостного сенсора от толщины пассивирующего покрытия, диэлектрических свойств среды окружения и биологически активной структуры, типоразмеров конструкции. Проведены расчеты, позволяющие выбрать оптимальную топологию пленочных электродов

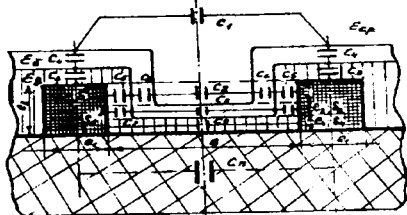


Рис.3 Схематичное изображение фрагмента торцевого разреза планарной конструкции емкостного сенсора

по коэффициенту отношения сигнал/шум. Расчет коэффициентов отношения сигнал/шум проводили по оценке изменений чувствительности емкостного сенсора в различных участках планарной конструкции, вызванных изменениями диэлектрической проницаемости биологически активной структуры, относительно изменений диэлектрической проницаемости среды окружения.

В третьей главе рассмотрены вопросы, связанные с разработкой технологии изготовления измерительных емкостных преобразователей интегрального типа для работы с химически агрессивными средами, которыми являются тест-среды для иммунологического и микробиологического анализа. Характеристики емкостных измерительных преобразователей в этих средах не должны претерпевать существенных изменений в течение достаточно длительного времени – не менее суток, а материалы конструкции измерительного емкостного преобразователя не должны оказывать существенного воздействия на нативные свойства используемых биологически активных структур, т. е. видоизменять их конформационную структуру или тормозить рост микроорганизмов. Сенсорные элементы, входящие в состав загрузочных модулей иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля, предназначены для одноразового использования и фактически представляют собой расходный материал. Поэтому априори исключается применение драгоценных металлов (золото, платина и др.) в качестве электродов измерительного преобразователя. Использование электродов из не драгоценных металлов в агрессивной среде проблематично.

Изоляция материала электрода от раствора электролита с помощью тонких диэлектрических пленок позволяет исключить целый ряд нежелательных проблем при создании интегральных иммуносенсоров и многоканальных сенсоров для микробиологического и иммунологического ускоренного анализа. При этом расчеты, проведенные в главе 2, показывают, что чувствительность емкостного преобразователя изменяется незначительно от толщины диэлектрического покрытия а диапазоне 200-400 нм. Однако заранее предопределить оптимальные технологические режимы создания технологиями микроэлектроники ненапряженных, однородных неорганических пленок для электрохимического анализа биологических структур в жидких средах, к сожалению, не позволяют современные технологии производства интегральных схем. В то же время, физические свойства данных изолирующих покрытий определяют долговременность и стабильность работы емкостного преобразователя в агрессивной водно-солевой среде. В местах имеющих неоднородностей, как

правило, электрохимические процессы (гидратация, электролиз и др.) приводят к более быстрой потере изолирующих свойств тонкой неорганической мембраны и разрушению материала электрода емкостного преобразователя.

Ввиду отсутствия стандартного оборудования для экспериментальных исследований контактных взаимодействий в системе «активная поверхность интегрального емкостного преобразователя-раствор электролита» разработан измерительный стенд и методика для изучения кинетических зависимостей изменения поляризационного потенциала поверхности и вольтамперных характеристик. С помощью данной методики исследованы конструкции интегральных емкостных преобразователей с электродами из меди, наносимых подслоем ванадия, которые защищены тонкой пленкой полупроводникового стекла типа оксид-диоксид кремния. Результаты проведенных исследований позволили разработать метод изготовления емкостных сенсоров для электрохимического анализа, который повышает достоверность контроля метода электрохимического анализа при работе сенсоров в химически агрессивных средах, а также исключает из технологии изготовления сенсоров драгоценные металлы (золото, платина и др.).

Изучены изменения дифференциальной емкости для различных конструкций многоканальных емкостных сенсоров (ситалл-ванадий-медь-SiO-SiO₂; прозрачное стекло-индий-олово-оксид; прозрачное стекло-индий-олово-оксид, планарная часть которых покрыта полиимидной пленкой, а торцы платинированы) при длительном нахождении пары емкостных сенсоров в 0,15 М водно-солевом растворе KCl. Установлено, что в пределах 14 часов наилучшей стабильностью при дифференциальном включении обладают планарные конструкции емкостных сенсоров с электродами на основе «индий-олово-оксид»-металлизации, планарная часть которых покрыта полиимидной пленкой, а открытые торцевые участки электродов платинированы. У данных конструкций относительные изменения дифференциальной емкости носят стационарный характер и имеют наименьший разброс - менее 1%. Стационарным характером разброса относительных изменений дифференциальной емкости в пределах (1-2)% за 14 часов обладают сенсоры с электродами на основе «индий-олово-оксид»-металлизации. Для конструкций электродов ванадий-медь-SiO-SiO₂ разброс относительных изменений дифференциальной емкости в течении 14 часов имеет нестационарный характер. Уход относительных изменений дифференциальной емкости за 14 часов составляет 2,5%, что можно интерпретировать дефектностью и/или неоднородностью структуры наносимого изолирующего покрытия из полупроводникового стекла, связанной с недостаточной оптимизацией технологических параметров конструкции и режимов нанесения.

Проведенные исследования емкостных сенсоров, электроды которых защищены неорганическими пленками, выявили ряд проблем, которые могут быть решены применением тонких органических пленок. Тонкие органические пленки являются хорошими изоляторами электродов и внутреннего пространства камеры (ячейки) для культивирования микроорганизмов. При нанесении их на неорганические пленки практически исключаются электрохимические процессы, которые вызваны дефектами в структуре неорганической пленки при контакте с раствором электролита. На органические пленки достаточно легко иммобилизуются различные биологически активные структуры.

Изучены изолирующие свойства тонкопленочных фосфолипидных покрытий, наносимых методом центрифугирования на чувствительную область интегральных емкостных сенсоров с медными металлизированными электродами. На основании измерения ВАХ установлено, что сопротивление изоляции используемых фосфолипидных покрытий при контакте с 0,15 М раствором NaCl и нормальным физиологическим раствором следующего состава: NaCl (51,3 mM); MgCl₂ (1,5 mM); KCl (1,7 mM); CaCl₂ (4,1 mM); Hepes (5 mM) составляет около 10⁶ Ом. Обнаружены нелинейные участки изменения макроскопической динамической проводимости, которые наиболее выражены в диапазоне изменения напряжений 50-100 мВ и 300-500 мВ. На основании собственных исследований и данных литературы нами показано, что пошаговый переход от линейных к нелинейным областям является результатом инверсии спонтанно возникающих гидрофобных пор в липидном окружении и полупроводниковая природа липидов, приводящая к изменениям чисто полупроводниковой проводимости пленок на примесную. Установлено также, что нелинейность динамической проводимости липидных пленок проявляется в широком диапазоне изменений напряжения на электродах интегрального емкостного сенсора. Динамический диапазон изменения напряжения информационного сигнала на электродах иммунологических и микробиологических емкостных сенсоров, как правило, намного уже.

Изучены изолирующие свойства очень тонких композиционных органических покрытий, формируемых специальными методами. Установлено, что сопротивление изоляции композиционного липидного покрытия имеет значение около 1 ГОм в диапазоне напряжений (105-195) мВ на электродах сенсора. При увеличении напряжения на электродах сенсора выше значений 195 мВ происходит снижение сопротивления изоляции на несколько порядков за счет появления в композиционной пленке одиночных каналов проводимости типа водных пор. Это обусловлено в немодифицированных липидных пленках перекисным окислением липидов, которое приводит к образованию полярных липидных структур. Под действием поля эти структуры ориентируются, их подвижность в тонком слое уменьшается, что, в свою очередь, ведет к увеличению времени жизни одиночных каналов с ростом напряжения на органической пленке и последующему ее электрическому пробое.

Четвертая глава посвящена вопросам проектирования на основе измерительных емкостных преобразователей интегрального типа сенсоров для иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля, методам выделения информационных иммунологических и микробиологических параметров с сенсоров, работающих в агрессивных средах и имеющих низкие значения отношения коэффициента сигнал/шум. Отмечено, что емкостные преобразователи интегрального типа могут быть использованы для проектирования широкого спектра иммунологических и микробиологических параметров. Проектирование систем контроля показана на примерах разработки системы детекции углеводных детерминант на основе емкостного лиганд-рецепторного иммуносенсора и интегрального устройства детекции уровня и вида бактериального загрязнения (бактерии *Escherichia.coli* и *Shigella.soneyi*) с использованием многоканальных конструкций емкостных сенсоров.

Емкостной лиганд-рецепторный иммуносенсор разработан на основе растительного белка-лектина лимской фасоли. Одним из важных свойств этих белков является способность избирательно и обратимо связывать углеводы. При

создании использована сэндвичная структура изолирующего покрытия, состоящая из пленки сополимера (метилметакрилат и п-формилфенилметакрилат), ковалентно привязанной к пленке диоксида кремния. Технологическая схема процесса изготовления лиганд-рецепторного иммуносенсора включает разработку контрольного метода определения удельной плотности и биологической активности иммобилизованного на поверхность интегрального емкостного сенсора лектина лимской фасоли. Для этого использовали конъюгат (соединение), состоящее из лектина лимской фасоли и пероксидазы хрена, карбонат- и бикарбонатсодержащие среды, метод измерения сигнала хемилюминесценции в системе люминол-перекись, вызванной ферментативной активностью пероксидазы. Разработанный способ контроля обеспечивает высокий выход хемилюминесценции при концентрациях перекиси намного меньших значения 1×10^{-6} моль/л. Экспериментально достигнута плотность ковалентной привязки растительного белка к сополимеру на уровне $(1,8 \pm 0,4) \times 10^{-11}$ моль/см².

Проведенные в главе 2 расчеты показывают, что для размеров чувствительной области 5x5 мм чувствительность иммунохимического емкостного сенсора в процессе специфических взаимодействий лежит в пределах десятых долей пикофарады на единицу изменения диэлектрической проницаемости. Для выделения полезного информационного сигнала иммунохимической реакции разработан помехоустойчивый дифференциальный метод измерения с использованием индифферентного иммунохимического преобразователя. На поверхность индифферентного иммунохимического преобразователя иммобилизуют биологическую структуру, плотность заряда которой соизмерима с плотностью заряда измерительного преобразователя, но которая не обладает специфической чувствительностью к определяемому анализу. Временная кинетика изменения дифференциальной емкости такой пары зависит от концентрации определяемого аналита в исследуемой агрессивной среде.

Разработанный лиганд-рецепторный иммуносенсор исследован в специфических реакциях иммобилизации эритроцитов и ацетилгалактозамина. В качестве индифферентного иммуносенсора для дифференциальной пары использован измерительный иммуносенсор, помещенный в среду аналогичную среде измерительного иммуносенсора, но не содержащую ни эритроцитов, ни ацетилгалактозамина. Экспериментально установлено, что чувствительность сенсора к иммобилизации эритроцитов из раствора составила $0,0061 \times 10^{-6}$ пФ·мл/клеток, а специфического белка (ацетилгалактозамина) - $0,0013 \times 10^{-9}$ пФ·мл/моль.

Разработан измеритель параметров импеданса для автоматизации информационной технологии иммунологического и микробиологического ускоренного анализа для диапазона частот 0,1 - 100 кГц и изменения емкости сенсора в культуральной среде в пределах 1 - 1000 пФ. На базе проведенных Spice-расчетов показано, что средняя чувствительность изменения фазы опорного сигнала от изменения емкости сенсора составляет приблизительно 0,0172 угл.град./пФ для коэффициента усиления схемы равного 10 и частоты 100кГц. Принцип построения помехоустойчивого одноканального устройства для выделения иммунологических и микробиологических информационных сигналов показан на рис.4. Предложен один из вариантов микросистемы для работы с многоканальными конструкциями интегральных емкостных сенсоров (рис.5).

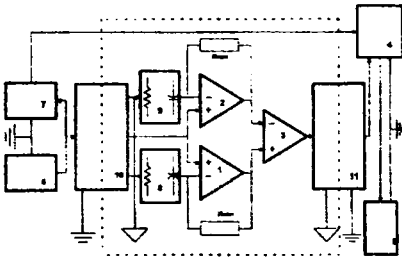


Рис.4 Структурная схема устройства выделения иммунологических и микробиологических сигналов
1,2,3-операционные усилители; 4- амплитудный детектор; 5-самописец; 6-функциональный генератор; 7-формирователь импульсов; 8,9-измерительный и индифферентный емкостные сенсоры; 10,11-изолирующие усилители

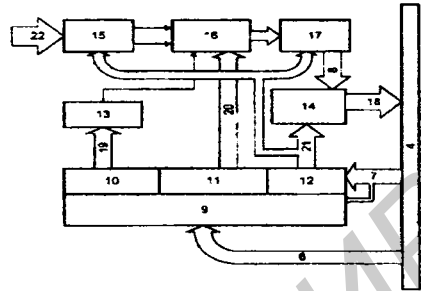


Рис.5 Структурная схема контроллера микросистемы для работы с многоканальными конструкциями интегральных емкостных сенсоров
4-шина LPT-порта; 6-8,18-21-шины контроллера; 22-входная шина; 9-буфер обмена; 9,10,11- регистры состояния;13-генератор; 14-цифровой мультиплексор; 15,16,17- соответственно аналоговый мультиплексор, измеритель информационных показателей, АЦП

Экспериментальные исследования разработанного многоканального измерителя параметров импеданса показали, что на частоте 10 кГц максимальная чувствительность к изменению емкости входных сенсоров приблизительно равна $11,7 \pm 3,5$ мВ/пФ ($p > 0,05$ $n=10$); максимальная чувствительность к изменению сопротивления не хуже, чем $6,3 \times 10^4 \pm 4,4 \times 10^3$ мВ/Ом ($p > 0,05$ $n=10$); максимальная чувствительность к изменению фазы составляет приблизительно 950 ± 170 мВ/угловой градус ($p > 0,05$ $n=10$). Экспериментально установлено, что модуль измерения сигнала хемилюминесценции имеет чувствительность $(0,035 \pm 0,004)$ импульсов на квант и отношение сигнал/шум (3564 ± 72) для емкостных сенсоров, изготовленных на прозрачных подложках из стекла с электродами индий-олово-оксид, которые сверху покрыты полиимидной пленкой, а торцы электродов платинированы. Для емкостных сенсоров, электроды которых изготовлены только с электродами индий-олово-оксид, значения вышеуказанных параметров хемилюминесцентного модуля измерения соответственно равны $(0,043 \pm 0,005)$ импульсов на квант и (3982 ± 56) .

Исследованы многоканальные конструкции интегральных емкостных сенсоров, изготовленных по «индий-олово-оксид» - технологии, при идентификации бактерий *Escherichia.coli* и *Shigella.soney* в культуральной среде g^broth (фирма Adopt, США). Показаны более широкие функциональные возможности предложенных вариантов конструкции и методов разработанной информационной технологии, а также показано, что в рамках импедансных технологий измерения результаты наших исследований согласуются с результатами, полученными в НИИМиЭ (г.Минск) на ИИС типа Vacometer.

В приложении 1 приведены рассчитанные зависимости фазо-частотных и амплитудно-частотных характеристик для входной схемы узла измерения.

В приложении 2 представлены акты внедрения результатов диссертационной работы в учебные и научные подразделения высшей школы (БГУ, МГМИ) и различные учреждения Минздрава Республики Беларусь (НИИМиЭ, 9-ая ГКБ, Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск). В актах представлены области внедрения с прогнозируемыми показателями в виде эффектов: экономического - при импортозамещении наукоемкой технологии и расходных материалов к ней, а также - социального.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обоснован выбор интегральной конструкции первичного измерительного преобразователя для контроля параметров импеданса и хемилюминесценции [1, 2, 8, 16, 18, 22] и проведена оценка структуры электрического поля планарной емкости, имеющей вид эквидистантной спирали Архимеда [3, 8]. Получены расчетные зависимости изменения емкости в различных участках интегрального емкостного сенсора от типоразмеров и диэлектрических свойств материалов конструкции, диэлектрических свойств биологически активных структур и среды окружения, оптимизированы параметры первичных измерительных преобразователей, изготавливаемых технологиями микроэлектроники для целей иммунологических и микробиологических исследований [4, 23].

2. Получены расчетные значения коэффициентов отношения сигнал/шум в различных участках чувствительной области интегрального емкостного сенсора, позволяющие проанализировать условия иммобилизации биологически активных структур на чувствительную область емкостного сенсора. Показано, что наилучшей информативностью по критерию отношения сигнал/шум при регистрации сигналов, которые в 10 раз ниже уровня шума, обладает междуэлектродный участок планарной конструкции емкостного сенсора. Показаны возможности контроля сильно зашумленных информационных сигналов с использованием других участков чувствительной области [11,26]. Разработаны метод и аппаратура для исследования контактных взаимодействий и вольтамперных характеристик в системе «активная поверхность электрода-раствор электролита» на основе измерения кинетики потенциала поляризации изолирующей поверхности интегрального емкостного сенсора при контакте с жидкостью [9,23,27].

3. Показана возможность использования в электрохимическом анализе интегральных конструкций емкостных сенсоров, содержащих электроды, которые изготовлены из меди подслоем ванадия и защищены от электролиза тонкими неорганическими и органическими пленками [5, 21, 22, 28]. Исследованы многоканальные конструкции емкостных сенсоров в дифференциальном включении на долговременное пребывание в 0,15 М водно-солевом растворе KCl. Установлено, что в пределах 14 часов наилучшей стабильностью при дифференциальном включении обладают планарные конструкции емкостных сенсоров с электродами индий-олово-оксид, планарная часть которых покрыта полиимидной пленкой, а торцевые участки платинированы. Показано, что относительные изменения дифференциальной емкости данных конструкций носят стационарный характер и имеют разброс 1% [1, 8].

4. Изучены изолирующие свойства тонкопленочных фосфолипидных покрытий, наносимых методом центрифугирования на чувствительную область интегральных емкостных сенсоров с медными электродами. На основании измерения ВАХ установлено, что сопротивление изоляции используемых фосфолипидных покрытий при контакте с 0,15 М раствором NaCl и нормальным физиологическим раствором следующего состава: NaCl (51,3 мМ); MgCl₂ (1,5 мМ); KCl (1,7 мМ); CaCl₂ (4,1 мМ); Нерес (5 мМ) находится в пределах 10⁶ Ом. Обнаружены нелинейные участки изменения макроскопической динамической проводимости, которые наиболее выражены в диапазонах изменения напряжений 50-100 мВ и 300-500 мВ. Показано, что пошаговый переход от линейных к нелинейным областям является результатом инверсии спонтанно возникающих гидрофобных пор в липидном окружении и полупроводниковая природа липидов, приводящая к изменениям чисто полупроводниковой проводимости пленок на примесную [6]. Изучены изолирующие свойства тонких композиционных органических покрытий, формируемых в водной среде. Установлено, что сопротивление изоляции композиционного липидного покрытия имеет значение около 1 ГОм в диапазоне напряжений (105-195) мВ на электродах сенсора. При увеличении напряжения на электродах сенсора выше значений 195 мВ происходит снижение сопротивления изоляции на несколько порядков за счет появления в композиционной пленке одиночных каналов проводимости типа водных пор [9,12, 22, 23].

5. Разработан лиганд-рецепторный иммуносенсор для определения углеводных детерминат на основе интегральной емкости и растительного белка (лектина лимской фасоли), а также метод детекции сигнала иммунохимической реакции. Экспериментально установлено, что чувствительность сенсора к иммобилизации эритроцитов из раствора составила 0,0061×10⁻⁶ пФ·мл/клеток, а специфического белка (ацетилгалактозамина) - 0,0013×10⁹ пФ·мл/моль. Экспериментально достигнута плотность ковалентной привязки растительного белка к сополимеру на уровне (1,8±0,4)×10⁻¹¹ моль/см² [7, 15, 25, 28].

6. Предложены и разработаны конструкции многоканальных емкостных сенсоров интегрального типа для совмещения методов измерения, с использованием которых создан измеритель параметров импеданса для диапазона частот 0,1 - 100 кГц и изменения емкости сенсора в культуральной среде в пределах 1 - 1000 пФ, предназначенный для автоматизации информационной технологии иммунологического и микробиологического ускоренного анализа. На базе проведенных Spice-расчетов показано, что средняя чувствительность изменения фазы опорного сигнала от изменения емкости сенсора составляет 0,0172 угл. град./пФ для коэффициента усиления схемы равного 10 и частоты 100кГц. Идентифицированы бактерии *Escherichia.coli* и *Shigella.soney* при использовании в измерениях интегральных емкостных сенсоров, изготовленных по ИТО- технологии, и совмещенной конструкции загрузочного модуля. Предложена, испытана и внедрена в НИИМикробиологии и Эпидемиологии (г. Минск) и БГУ (г. Минск, кафедра биофизики) микросистема для ускоренного иммунологического и микробиологического контроля [1, 8, 14, 17, 19, 20, 24, 29,30].

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи в научно-технических журналах:

1. *Крылова Г.В., Хмельницкий А.И., Дραπεза А.И.* Электрическое поле открытой емкости // Приборы и системы управления.-1993.- № 6.- С. 43-44.
2. *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Дραπεза В.И.* Планарно-емкостные структуры в качестве многоканальных сенсоров для целей микробиологического анализа (теоретические аспекты) // Известия Белорусской инженерной академии.- 1997.- № 1(3)/3.- С. 143-146.
3. *Лобан В.А., Дραπεза А.И., Дραπεза В.И.* Планарно-емкостные структуры в качестве многоканальных сенсоров для целей микробиологического анализа (экспериментальные исследования) // Известия Белорусской инженерной академии.- 1997.- № 1(3)/3.- С. 147-151.
4. *Мартинович Г.Г., Дραπεза А.И., Черенкевич С.Н.* Физико-химический преобразователь для нейрочипа на основе планарной емкости // Известия Белорусской инженерной академии.- 1997.- № 1(3)/3.- С. 152-155.
5. *Семенкова Г.Н., Новикова Т.М., Черенкевич С.Н., Дραπεза А.И.* Хемилюминесценция при пероксидазной реакции окисления люминола перекисью водорода в различных средах // Лабораторное дело.- 1991.- № 11.- С. 13-16.
6. *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Черенкевич С.Н.* Information elements for devices on the basis of chemiluminescence and impedance technology methods // Clinical Laboratory.- 2000.- Vol. 46, № 7.- P. 406.
7. *Черенкевич С.Н., Хмельницкий А.И., Дραπεза А.И., Бакович И.А.* Одиночные ионные каналы и макроскопическая проводимость бислойных липидных мембран // Биофизика. - Т. XXXIV. -1989.- С. 45-48.
8. *Дραπεза А.И.* Чувствительность интегрального емкостного датчика от типоразмеров конструкции, диэлектрических свойств среды и материалов// Известия Белорусской инженерной академии.- 2002.- № 2(14)/2.- С. 183-185.

Статьи в научно-технических сборниках:

9. *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Черенкевич С.Н.* Chemiluminescence – basics, reaction types, demonstrations. Information elements for devices on basis of methods chemiluminescence and impedance technologies // Chemiluminescence at the Turn of Millennium. –Dresden: Schweda-werRbedruk GmbH, Druckerei & Verlag.- 2001. – Part 1. – P. 47-52.
10. *Дραπεза А.И.* Принципы построения измерителей характеристик биосферы на основе полупроводниковых термосопротивлений: // Проблемы восстановления и сохранения систем биосферы, под ред. Н.В. Красногорской – Санкт-Петербург: Гидрометеоздат, 1992.- Т.3.- С. 299-308.

Статьи в материалах конференций:

11. *Дραπεза А.И., Черенкевич С.Н., Лобан В.А.* Анализ условий иммобилизации биомолекул на поверхность планарно-емкостных сенсоров // ДАТЧИК-2000: Мат. конф., Май 2000 г. - С. 249-250.

12. *Грушевская Г.В., Крылов Г.Г., Хмельницкий А.И., Дραπεза А.И.* Электронная проводимость тонких меланиновых пленок // Физика и технология тонкопленочных полимерных покрытий: Мат. конф. / Пружаны, 1993.- С. 37-40.
13. *Дραπεза А.И., Дραπεза В.И., Лунец Е.Ф., Бакович И.А.* Помехоустойчивый аналого-цифровой преобразователь с линейным опорным напряжением // Современные проблемы медицинской техники: Мат. Конф. / БГУ.- Минск, 1983.- С. 30-31.
14. *А.И. Дραπεза, В.А. Лобан, А.Н. Лисиченко, И.В. Паркун.* Информационно-аналитическая система для автоматизации микробиологических и иммунологических исследований // Датчик - 2002: Мат. конф., Судак, 24-31 мая 2002 г. - С.253-254.
15. *Дραπεза А.И.* Информационные технологии современных аппаратно-программных комплексов для микробиологических и иммунологических исследований // «Медэлектроника-2002» Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Мат. Межд. Науч.-техн. Конф. / Минск, 20-21 ноября, 2002.-С.55-57.
17. *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Лисиченко А.Н.* Термостат-инкубатор для ускоренных методов микробиологического анализа// V-ый Съезд Бел.Общест. Объедин. Фотобиологов и Биофизиков «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: Мат. Межд. Науч. Конф. / Минск, 22-24 октября, 2002.-С.137.
18. *Лобан В.А., Дραπεза А.И.* Метод хемилюминесценции и информационные технологии современных микробиологических и иммунологических исследований // «Медэлектроника-2002» Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Мат. Межд. науч.- техн. Конф. / Минск, 20-21 ноября, 2002.-С.52-55.
19. *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Лисиченко А.Н., Хмельницкий А.И.* Универсальный АЦП для автоматизированных систем медико-биологического и биофизического назначения// V-ый Съезд Бел. Общест. Объедин. Фотобиологов и Биофизиков «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: Мат. Межд. Науч. Конф. / Минск, 22-24 октября, 2002.-С.138.
20. *Лисиченко А.Н., Лобан В.А., Дραπεза А.И., Лыньков Л.М.* Специализированный контроллер // «Медэлектроника-2002» Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Мат. Межд. науч.-техн. Конф. / Минск, 20-21 ноября, 2002.-С.81-84.


Тезисы докладов:

21. *Дραπεза А.И., Крылова Г.В., Хмельницкий А.И.* Функциональный емкостный преобразователь в экологической диагностике: Тез. докл. XV Менделеевского съезда, Минск, 1993.- С. 344-345.
22. *Cherenkevich S.N., Drapeza A.I., Semenkova G.N., Khmelnitzky A.I.* Immunochemical sensors using an open capacitor // Abstracts of 9- th International symposium on affinity chromatography and biological recognition, Yokahama, Japan, 1991.- P. 73.
23. *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Дραπεза В.И.* Теоретические и практические аспекты создания тонкопленочных планарно-емкостных структур для целей иммунодиагностики: Тез. докл. 3 Съезда Бел. Общества фотобиол. и биофиз., Минск, 21-23 октября 1998 г. / БГУ.- Минск, 1998.- С. 218.

24. *Лобан В.А., Дραπεза А.И., Черенкевич С.Н., Дραπεза В.И.* Программно-управляемый измеритель времени детекции на основе методов импедансной технологии: Тез. докл. 3 Съезда Бел. Общества фотобиол. и биофиз., Минск, 21-23 октября 1998 г. / БГУ.- Минск, 1998.- С. 220.
25. *Семенкова Г.Н., Новикова Т.М., Дραπεза А.И., Черенкевич С.Н., Хмельницкий А.И.* Аналитические возможности хемиллюминесцентного метода при определении степени иммобилизации белков на твердых носителях: Тез. докл. III Всес. совещ. по хемиллюминесценции, Рига, 11-13 мая 1990 г. / Латвийский университет. - Рига, 1990.- С. 111.
26. *Дραπεза А.И., Черенкевич С.Н., Лобан В.А., Крылова Г.В.* Метод количественной оценки мест иммобилизации биомолекул на поверхность сенсоров на основе открытой емкости: Тез. докл. IV Съезда Бел. Общества фотобиол. и биофиз., Минск, 28-30 июня 2000 г. / БГУ.- Минск, 2000.- С. 304.
27. *Дραπεза А.И., Лобан В.А.* Функциональный преобразователь для измерения pO_2 и электрофизических характеристик бислойных липидных мембран: Тез. докл. I Съезда Бел. Общества фотобиол. и биофиз., Минск, 22-23 июня 1994 г. / БГУ. - Минск, 1994.- С. 49.

Авторские свидетельства и патенты:

28. Способ изготовления емкостных датчиков для электрохимического анализа: А.с. 1733993А1 СССР МКИ5 G 01 N 27/22 / *А.И. Дραπεза, Г.Н. Семенкова, А.И. Хмельницкий, С.Н. Черенкевич*; Бел. гос. унив-т.- № 2405280-13; Заявл. 01.02.90; Оpubл. 15.05.92, Бюл. № 18 // Открытия. Изобретения.-1992.- № 18.-С.172.
29. Пат. на полезную модель МКИ¹ H01 47/18, H01 43/00, H01 43/02, H01 43/04. Электронный цикло-реверсивный таймер / *Дραπεза А.И., Лобан В.А., Черенкевич С.Н., Анищик В.М.* (BY)-№187; Заявл. 21.09.1999; Оpubл. 30.12.2000// Афицыйны бюллетень/ Дзярж. Пат. камітэт Рэсп. Беларусь.-2000.- № 4.-С.239-240.
30. Устройство для исследования тактильной и болевой чувствительности: А.с. 586905 СССР МКИ² А 61 В 10/00 / *Сидоренко Г.И., Борисов В.Н., Борисова Г.С., Дραπεза А.И.* Минский гос. мед. инст-т.- № 2405280/28-13; Заявл. 21.09.76; Оpubл. 06.01.78, Бюл. № 1 // Открытия. Изобретения. Промышленные образцы -1978.- № 1.-С.14-15.

- 
16. *Дραπεза А.И.* Интегральный емкостной датчик // Новые технологии изготовления многокристалльных модулей: Мат. Межд. Науч.-техн. Конф. / Минск-Нарочь, 30 сент.-4окт., 2002.-С.187-190.

РЭЗЬЮМЭ

Драпеца Аляксандр Іванавіч

Інтэгральныя емкасныя сэнсары для паскоранага мікрабіялагічнага і імуналагічнага кантролю

Ключавыя словы: “адкрытая” емкасць, інтэгральныя емкасныя імунасэнсары, імпедансныя і хемілюмінесцэнтныя тэхналогіі мерання, мікрабіялагічны і імуналагічны паскораны кантроль.

Распрацаваны навукова абгуртаваныя інжынерныя метадыкі разліку канструктыўна-тэхналагічных параметраў інтэгральных вымеральных пераўтваральнікаў емкаснага тыпу, выкарыстаных пры стварэнні інтэгральных імунасэнсараў і многаканальных сэнсараў для імуналагічных і мікрабіялагічных сродкаў паскоранага кантролю.

Распрацаваны тэхналагічны маршрут вырабу емкасных сэнсараў для электрахімічнага аналізу, які дазваляе падняць верагоднасць кантролю метаду электрахімічнага аналізу, ў якім выкарыстоўваюцца “адкрытыя” емкасці, металізаваныя электроды якіх выраблены, напрыклад з медзі падслой ванадыя і абаронены ізаляцыйным пакрыццём, напрыклад пленкай аксіда-дыяксіда крэмнія. Распрацаваны маршрут уключае наступныя асноўныя этапы:

- выраб емкасных сэнсараў метадамі вакуумнага напылення і фоталітаграфіі;
- першую разбракоўку ў паветраным асяроддзі ($\phi \approx 10\%$, $T=37^{\circ}\text{C}$)
- нанясення ізаляцыйнай пленкі аксіда-дыяксіда крэмнія ў тэрмічным рэактору;
- другую разбракоўку па пераходнай характарыстыке змянення емкасці ў фасфатным буферы ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);
- імабілізацыю дыягнастычна значных біялагічных малекул ці клетачных структур;
- трэцюю разбракоўку па пераходнай характарыстыке змянення емкасці ў фасфатным буферы ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);

Распрацаваны арыгінальны метады і прыборы для перашкодаўстойлівага вылучэння сігналаў імунахімічнай і мікрабіялагічнай рэакцыі з выкарыстаннем емкасных сэнсараў.

Распрацаваны асновы тэхналогіі стварэння ліганд-рэцэптарнага імунасэнсара на аснове інтэгральнай емкасці і расліннага бялка (лякцына лімскай фасолі) для кантролю вугляводных дэтэрмінантаў біялагічных структур.

Распрацавана арыгінальная канструкцыя многаканальнага загрузачнага модуля з інфармацыйнымі элементамі на аснове інтэгральных емкасных сэнсараў і мікрасістэма для работы з імі пры выяўленні узроўня і віда бактэрыяльнага забруджвання даследуемага асяроддзя.

РЕЗЮМЕ

Драпеца Александр Иванович

Интегральные емкостные сенсоры для ускоренного микробиологического и иммунологического контроля

Ключевые слова: «открытая» емкость, интегральный емкостной иммуносенсор, импедансные и хемилюминесцентные технологии измерения, микробиологический и иммунологический ускоренный контроль.

Разработаны научно обоснованные инженерные методики расчета конструктивно-технологических параметров интегральных измерительных преобразователей емкостного типа, используемые при создании интегральных иммуносенсоров и многоканальных сенсоров для иммунологических и микробиологических средств ускоренного контроля.

Разработан технологический маршрут изготовления емкостных датчиков для электрохимического анализа, который позволяет повысить достоверность контроля метода электрохимического анализа, в котором используются «открытые емкости, металлизированные электроды которых изготовлены, например из меди подслоя ванадия и защищены изолирующим покрытием, например пленкой оксид-диоксид кремния. Разработанный маршрут включает следующие основные этапы:

-изготовление емкостных сенсоров методами вакуумного напыления и фотолитографии;

-первую разбраковку в воздушной среде ($\varphi \approx 10\%$, $T=37^{\circ}\text{C}$)

-нанесение защитной пленки оксид-диоксид кремния в термическом реакторе;

-вторую разбраковку по переходной характеристике изменения емкости в фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);

-иммобилизацию диагностически значимых биологических молекул или клеточных структур;

-третью разбраковку по переходной характеристике изменения емкости в фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);

Разработан оригинальный метод и устройство для помехоустойчивого выделения сигналов иммунохимической и микробиологической реакции с использованием емкостных сенсоров.

Разработаны основы технологии создания лиганд-рецепторного иммуносенсора на основе интегральной емкости и растительного белка (лектина лимской фасоли) для контроля углеводных детерминант биологических структур.

Разработана оригинальная конструкция многоканального грузочного модуля с информационными элементами на основе интегральных емкостных сенсоров и микросистема для работы с ними при определении уровня и вида бактериального загрязнения исследуемых сред.

SUMMARY

Drapeza Alexandr Ivanovich

Key words: "opened" capacity, integrated capacitive immunosensor, impedance and chemiluminescence technologies, rapid microbiological and immunological analysis.

The scientifically substantiated engineering approaches have been developed to calculate the structural and technological parameters of integral measuring capacitance-type transducers used in design of immuno- and multichannel sensors for the immunological rapid monitoring apparatus.

The sequence of technological operations for the production of capacitive transducers provides a more reliable control of the electrochemical analysis method. The metallized electrodes of "open" capacitances are formed of copper on vanadium sublayer and protected by an insulating coating, e.g. silicon oxide-dioxide lamina. The developed routing includes the following steps:

-creation of capacitance sensors by vacuum deposition and photolithography methods;

- first gauging in air ($\phi \approx 10\%$, $T=37^\circ\text{C}$);

- applying protective lamina of silicon oxide in thermal reactor;

- second gauging by surge characteristic of capacity changing in phosphate buffer ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$);

-immobilization of diagnostically significant biological molecules or cell structures;

- third gauging by surge characteristic due to capacity changing in phosphate buffer ($\text{pH}=7,4$; $T=\text{const}$).

Based on capacitive sensors, an original method has been developed and the device has been constructed for noise immune signal extraction of immunochemical and microbiological reactions.

The technological principles for the creation of ligand-receptor sensor on the basis of an integral capacity and plant protein (Carolina bean lectin) to control carbohydrate determinants of the biological structures have been developed.

An original construction of the multichannel feeding module with information units has been developed based on integral capacitive sensors, and operating microsystem aimed at measuring a level and type of bacterial pollution in the medium under study has been proposed.

ДРАПЕЗА АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ

**ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ЕМКОСТНЫЕ СЕНСОРЫ ДЛЯ УСКОРЕННОГО
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ**

Специальность 05.27.01 - твердотельная электроника,
радиоэлектронные компоненты, микро- и нанoeлектроника,
приборы на квантовых эффектах

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата технических наук

Подписано в печать	18.03.2003.	Формат 60x84	1/16
Бумага офсетная.	Печать ризографическая.	Усл.печ. л. 1,63	
Уч.- изд. л. 1,4.	Тираж 90 экз.	Заказ 139.	

Издатель и полиграфическое исполнение:
Учреждение образования
«Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»
Лицензия ЛП № 156 от 30.12.2002.
Лицензия ЛВ № 509 от 03.08.2001.
220013, Минск, П. Бровки, 6