

УДК 616.31–07

СПОСОБ И УСТРОЙСТВО ЭКСПРЕСС-ИНДИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

К.Д. ЯШИН, В.С. ОСИПОВИЧ, Т.Ф. МИХНЮК

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
П. Бровки, 6, Минск, 220013, Беларусь*

Поступила в редакцию 19 мая 2010

Представленный способ и электронное устройство, позволяющие осуществлять экспресс-индикацию возбудителей общей и профессиональной заболеваемости человека. Произведен анализ, выбор и расчет различных вариантов конструкции чувствительного элемента, в качестве которого используется электрическая емкость конденсатора. Выполнены расчеты зависимости емкости конденсатора от толщины слоя антигенов, образующегося на обкладках конденсатора при анализе присутствия химических и органических структур.

Ключевые слова: общая и профессиональная заболеваемость, условия труда, экспресс-индикация, диагностика, возбудители заболеваемости, антигены, антитела.

Введение

Согласно доступной информации, около 20% заболеваемости граждан нашей республики обусловлены качеством среды обитания: состоянием природной среды и условиями труда. Более 30% работающих на предприятиях страны заняты на работах, условия которых не соответствуют гигиеническим нормативам трудового законодательства, что является серьезной причиной относительно высокого уровня заболеваемости.

В связи с этим ранняя диагностика заболеваемости, выявление потенциальных возбудителей (химических и биологических) различных заболеваний играет важную роль в профилактике общей и профессиональной заболеваемости.

В современных разработках информационных технологий биомедицинской диагностики определенную трудность представляет повышение чувствительности и избирательности сенсорного элемента, а также возможность экспресс-анализа наличия в организме человека возбудителей заболеваемости. Проведение диагностики в лабораторных условиях требует большого количества анализов, дорогостоящего оборудования и специалистов высокой квалификации. Поэтому усовершенствование известных и создание новых методик и устройств для проведения быстрой экспресс-диагностики заболеваемости большего контингента населения и персонала является весьма актуальным. В данной работе представлены принцип работы чувствительного элемента в устройстве экспресс-индикации возбудителей заболеваемости на основе сравнительного анализа современных методов биомедицинской диагностики, расчет основных параметров сенсорного устройства, структурная и принципиальная электрическая схема электронной части экспресс-индикатора, а также алгоритм работы устройства и его программное обеспечение.

Обоснование выбора сенсорного элемента

Для разработки принципа работы сенсорного элемента, отвечающего указанным требованиям, был осуществлен анализ новейших методов диагностики заболеваний с использованием люминесцентных полупроводниковых наночастиц [1–4] или электромеханических уст-

ройств и систем [5–7]. Анализ показал, что из всех изученных методов для ранней диагностики заболевания наиболее приемлемым является метод биоспецифического связывания, в котором можно использовать эффект изменения электрической емкости конденсатора при изменении материала изоляции между обкладками конденсатора. Этот метод значительно проще метода, основанного на использовании люминесцентных нанокристаллов, так как не требует применения лазера, фильтра и фотодетектора. Метод биоспецифического связывания основан на определенном «узнавании» возбудителя, его антигенов или продуктов метаболизма, использующий антитела [8].

Для обнаружения возбудителей заболевания (антигенов) предлагается система, представленная на рис. 1.

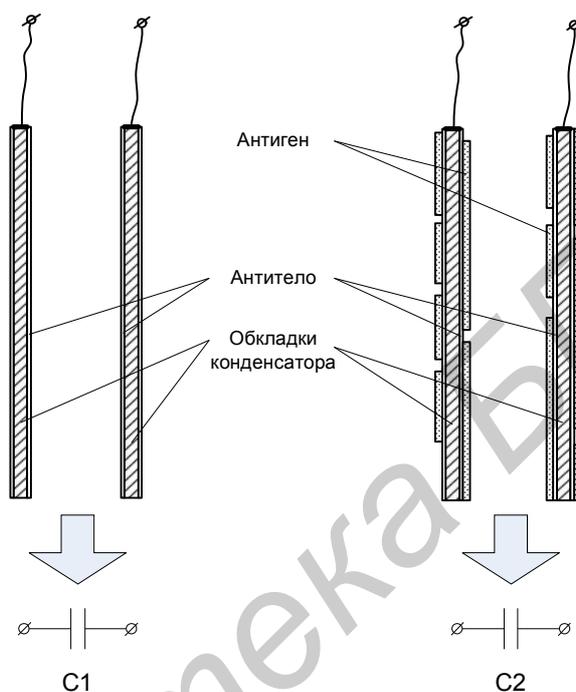


Рис. 1. Определение антигена

Принцип работы сенсорного элемента на основе конденсатора заключается в следующем. На обкладки конденсатора закрепляются антитела, специфические к антигену (белку вируса болезнетворных бактерий и т.п.), при этом антитела должны быть сориентированы таким образом, чтобы их фрагменты, чувствительные к определенному антигену, оказались на поверхности обкладки конденсатора (рис. 2).

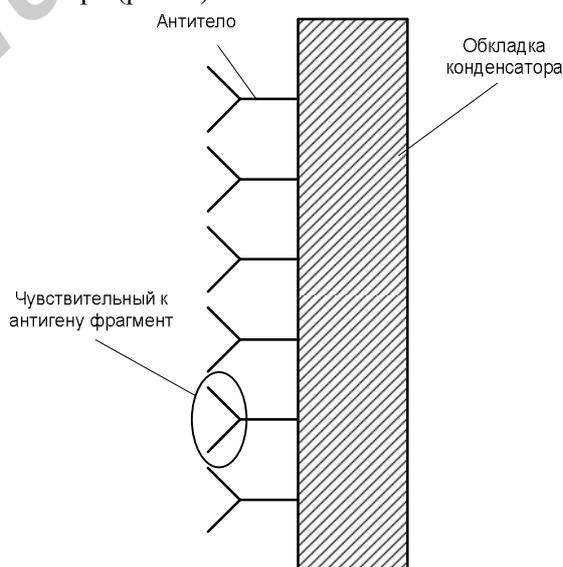


Рис. 2. Ориентация антител на поверхности обкладки конденсатора

Такая система будет обладать некоторой емкостью C_1 . Если вокруг чувствительного элемента присутствуют антигены, которые необходимо обнаружить и они имеют возможность диффундировать к поверхности обкладок конденсатора, покрытых антителами, то со временем на обкладках конденсатора образуется еще один слой. Этот слой будет состоять из искомого антигена, за счет биоспецифического связывания антител с антигенами (рис. 3). Благодаря образованию нового слоя на обкладках конденсатора чувствительного элемента, емкость его изменится и изменит значение C_2 . Разность емкостей C_1 и C_2 образует емкость C_3 , которая определяет количественные характеристики искомого антигена. Так как в диагностируемой среде (жидкости) кроме исходного антигена могут присутствовать другие биологические объекты (клетки, клеточные компоненты, различные белки и белковые соединения и т.п.), которые могут осесть на обкладке конденсатора и повлиять на точность изменений, их необходимо перед регистрацией C_3 удалять. С этой целью чувствительный элемент промывается дистиллированной водой. Эта операция позволяет сохранить связь антигенов и антител, так как они обладают большой силой связывания.

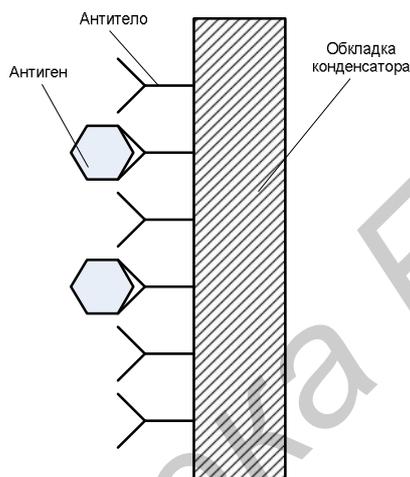


Рис. 3. Закрепление антигенов на обкладке конденсатора

Рабочий объем, в котором происходит процесс (реакция) биоспецифического связывания на обкладках конденсатора, образует сенсорно-преобразовательный блок, выходной сигнал которого подается на вход электронного блока индикации.

Процесс выявления наличия антигенов (возбудителей заболеваний) осуществляется в следующей последовательности (см. рис. 4):

- регистрация значения емкости конденсатора чувствительного элемента (C_1);
- введение исследуемой жидкости в сенсорно-преобразовательный блок;
- выдерживание процесса в течение 30–40 минут при комнатной температуре;
- удаление исследуемой пробы из рабочего объема (сенсорно-преобразовательного блока);
- промывание рабочего объема и его сушка при комнатной температуре в течение 30 мин;
- регистрация значения емкости конденсатора чувствительного элемента (C_2);
- расчет количественных характеристик выявленного антигена (при значениях $C_3 \neq 0$);

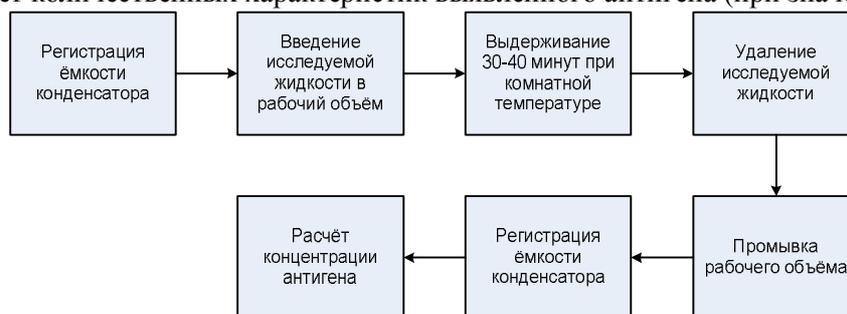


Рис. 4. Схема процесса индикации возбудителей заболеваний

Если в исследованной пробе имеются возбудители какой-либо заболеваемости (антиген), то организм реагирует на это выработкой специализированного антитела к этому антигену, что повлияет на изменение (в сторону увеличения) емкости конденсатора чувствительного элемента C_3 . Поэтому при калибровке электронного блока индикации предусматривается возможность учета и устранения этой погрешности.

Расчет предельных значений измерительного конденсатора и его конструктивных характеристик

Как известно, электрическая емкость конденсатора зависит от площади обкладок (S), расстояния между обкладками (d), диэлектрической проницаемости (ϵ) среды между обкладками и др. (рис. 5). С целью повышения точности измерения, технологичности и выбора среды между обкладками измерительного конденсатора, расчет его характеристик проводится для двух сред между обкладками (воды ($\epsilon=81$) и воздуха ($\epsilon=1$)).

Расчет емкости конденсатора для указанных сред производился по известной формуле, при условии, что $d \ll S$.

$$\tilde{N} = \epsilon \cdot \epsilon_0 \frac{S}{d}, \quad (1)$$

где ϵ_0 – диэлектрическая постоянная, $8,854 \times 10^{-12}$ Ф/м.

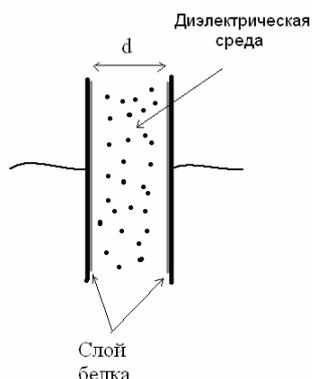


Рис. 5. Структура конденсатора

Результаты расчетов приведены в табл. 1 (для воздуха) и 2 (для воды) при различных значениях S ($100 \text{ мкм}^2 - 10 \text{ мм}^2$). Для упрощения расчетов пластины конденсатора выбраны в виде квадратов. Значения расстояний выбраны в пределах от 100 мкм (с учетом нанесения 5 мкм слоя белка на каждую обкладку) до 1 см.

С учетом нанесенного на обкладки конденсатора слоя белка толщиной 5 мкм формула примет вид:

$$\tilde{N} = S\epsilon_0 \left(\frac{\epsilon_{\text{белка}}}{d_{\text{обкл}} - 2d_{\text{белка}}} + \frac{\epsilon_{\text{диэлектрическая среда}}}{2d_{\text{белка}}} \right), \quad (2)$$

где $\epsilon_{\text{белка}}$ – диэлектрическая проницаемость белка, $d_{\text{обкл}}$ – расстояние между обкладками конденсатора.

Таблица 1. Емкость, накапливаемая конденсатором (среда между обкладками – воздух)

Размеры обкладки, мм × мм	Площадь обкладки $S, 10^{-12} \text{ м}^2$	Емкость, накапливаемая конденсатором $C, \text{ нФ}$			
		$d=10 \text{ мм}$	$d=1 \text{ мм}$	$d=0,5 \text{ мм}$	$d=0,1 \text{ мм}$
10 × 10	100000000	354,09	354,89	355,81	363,83
5 × 5	2500000		8,87	8,9	9,1
1 × 1	1000000			3,56	3,64

Таблица 2. Емкость, накапливаемая конденсатором (среда между обкладками – вода)

Размеры обкладки, мм × мм	Площадь обкладки $S,$ 10^{-12} м^2	Емкость, накапливаемая конденсатором $C, \text{ нФ}$			
		$d=10 \text{ мм}$	$d=1 \text{ мм}$	$d=0,5 \text{ мм}$	$d=10 \text{ мм}$
10 × 10	100000000	361,18	426,41	500,3	1150,5
5 × 5	2500000		10,66	12,51	28,76
1 × 1	1000000			5,1	11,51

Емкость конденсатора при отложении (связывании с антителами) на обкладках конденсатора слоя белка (выявляемого антигена) рассчитывается по формуле

$$\tilde{N} = S\epsilon_0 \left(\frac{\epsilon_{\text{вода}}}{d_{\text{обкладка1}} - 2d_{\text{белка1}} - 2d_{\text{белка2}}} + \frac{\epsilon_{\text{вода}}}{2d_{\text{белка1}}} + \frac{\epsilon_{\text{воздух}}}{2d_{\text{белка2}}} \right),$$

где $d_{\text{обкладка1}}$ – толщина слоя белка 5мкм; $d_{\text{обкладка2}}$ – толщина слоя белка, который осаждается на обкладках конденсатора.

Расчет емкости для этого случая производится при следующих исходных данных: среда между обкладками воздух ($\epsilon = 1$) в одном случае, и вода ($\epsilon = 81$) в другом случае; расстояние между обкладками 500 мкм, площадь обкладок 25 мм² (размеры 5×5 мм).

Результаты расчета зависимости величины емкости измерительного конденсатора от толщины слоя белка предоставлены в виде графиков на рис. 6.

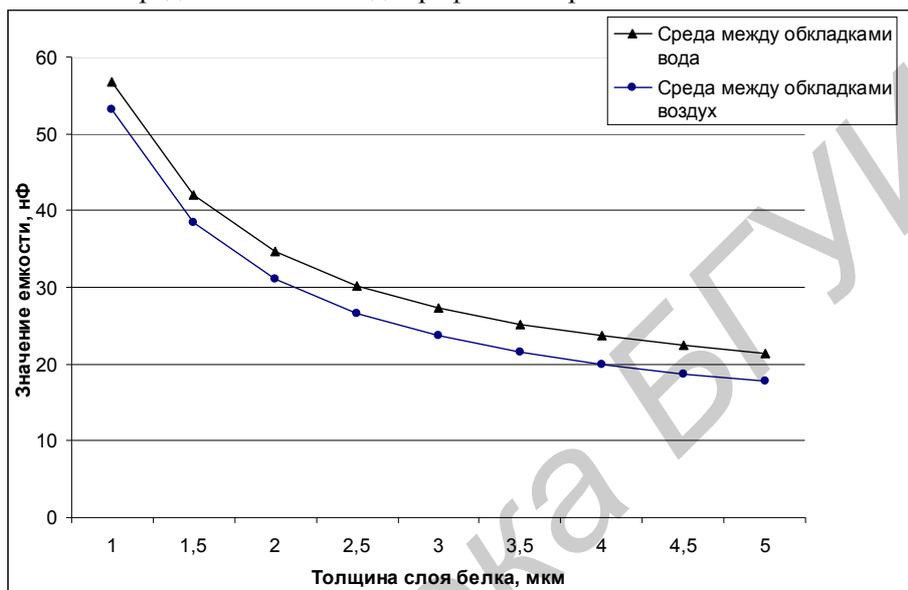


Рис. 6. Сравнение зависимостей значения емкости, накапливаемой конденсатором, от толщины дополнительного слоя белка с различным значением ϵ

Как видно из графика, при использовании воздушной среды между обкладками измерительного конденсатора сенсорный элемент имеет ряд преимуществ:

- отсутствие погрешностей, связанных с протеканием тока между обкладками, если вода будет не чистой;
- формирование дополнительного заряда на обкладках конденсатора за счет присутствия в воде различных ионов.

Структурная схема устройства экспресс-индикации

Схема состоит из следующих модулей (рис. 7): модуля управления, предназначенного для калибровки устройства и начальной установки «0» на индикаторе; модуля таймера, предназначенного для измерения времени и программно-аппаратной установки количества измерений в секунду; компаратора, предназначенного для определения момента времени, когда напряжение на конденсаторе достигает заданного значения; формирователя опорного напряжения для компаратора (напряжение сравнения); модуля индикации, отображающего измененное значение емкости, показывающее концентрацию антигенов; блока питания.

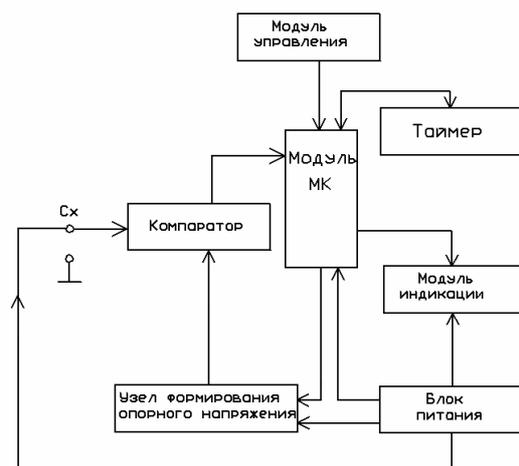


Рис. 7. Структурная схема электронного устройства экспресс-индикации

Основным измерительным и преобразующим узлом устройства является модуль микроконтролера (модуль МК). Он управляет работой всех узлов схемы и при необходимости преобразует полученное значение от таймера в единицы емкости, времени, концентрации, позволяя пользователю установить диагноз. Микроконтроллер является программно-управляемым компонентом. Его использование позволяет программным путем изменять логику работы прибора и вводить корректирующие коэффициенты для минимизации ошибок в измерении.



Рис. 8. Алгоритм работы устройства экспресс-индикации

Заключение

Разработанный способ и устройство позволяют на ранних стадиях заболеваемости, обусловленной наличием в среде обитания химических и органических возбудителей, выявить их антигены и своевременно предпринять превентивные меры по их развитию. Используемый в устройстве способ выявления возбудителей основан на изменении параметров, емкости и ее накопления на сенсорном элементе (конденсаторе). Изменение емкости регистрируется электронным блоком индикации и выводится на дисплей устройства.

METHOD AND DEVICE OF PROFESSIONAL MORBIDITY AGENTSEXPRESS-INDICATION

K.D. YASHIN, V.S. OSIPOVICH, T.F. MIHNUK

Abstract

The worked out method and device let at an early stage of morbidity, caused by the presence of chemical and organic agents in the habitat, discover their antigens and in proper time undertake preventive measures on their evolution. The agents discovering method is used in the device is based on changing the capacity and its accumulation on a sensor element (condenser). Changing of capacity is registered with an electronic indication block drawn on device display.

Литература

1. *Dahan M., Alivisatos A.P., Pinaud F. et al.* // Opt. Lett. 2001. Vol. 26 (11) P. 825.
2. *Jovin T.M.* // Nature Biotechnology. 2003. Vol. 21. P. 32.
3. *Jaiswal J.K., Mattoussi H. et al.* // Nature Biotechnology. 2003. Vol. 21 (1) P. 47.
4. *Олейников В.А., Суханова А.В., Набиев И.Р.* // Российские нанотехнологии. 2007, Т. 2, №1–2. С. 160–173.
5. *Fritz J., Baller M.K., Lang H.P. et al.* // Science. 2000. Vol. 288. P. 316.
6. Пат. 20060160134 США G01N 33/53. Novel application of biosensors for diagnosis and treatment of disease. / Richard J. Melker, Dennis J.M., Martin Ch.N., Stewart J.D.; Saliwanchik Lloid and Saliwanchik a Professional Association. Опубл. 20.06.2006.
7. Пат. 0223171 США C12M 1/34. High Sensitivity mechanical resonant sensor. / Craighead H.G., Ilic B., Czaplewski D.A., Hall R.H. Cornel Research Foundation. Опубл. 05.10.2006.
8. *Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б. и др.* Теория и практика иммуноферментного анализа. М., 1991
9. *Яшин К.Д.* Разработка физико-технологических основ электронного устройства экспресс-индикации возбудителей заболеваний (отчет о НИР № гр. 2007934)