

thesized. At the same time, the child may be less interested in seeing that color appear again. Also, the sphere of the sphere should not be too bright, as it was said that if one effect is stronger than the second one, the center will block another central task. In other words, the brighter the color of the sphere, the impulses generated by the vision neurons can imprint the impulse in the center of the hearing. Sound frequency, amplitude and intensity should be at different levels. If a baby has the same frequency and amplitude as the sound of the spine, the center of hearing may be adapted to the sound and may even cause the child to feel confused. But the intensity of the sound should not be too high, as the impulse in the center can block the neurons' impulse in the center of the eye, which can cause a child to feel a blocked reflex blockage.

Summary

The use of such biotechnological devices in monitoring the cognitive state of children allows the study and control of the phased development of children. This, in turn, can give a new direction in the diagnosis and rehabilitation of children with lesions of the constitutive states of children.

This article was prepared based on the results of a study using special medical equipment obtained by European Union grant in the framework of the TechRehab Erasmus + project 561621-EPP-1-201-IT-EPPKA2-CBHE-JP in the Karshi branch of TUIT.

References list

1. Turgunov AM, Zokirov K.R., Zohirov A.R. - "Recycling of biochemical via modern software and analytical systems in medicine", "Actual problems of optimization and automation of technological processes" - Karshi, Uzbekistan 17-18 November 2017 g, 152-156 st
2. Тургунов А.М., Зохилов К.Р. "Creation of diagnostic tools by means of software of biosignal processing with the help of mobile devices Bitalino", "Актуальные проблемы оптимизации и автоматизации технологических процессов и производств» - Карши, Узбекистан, 17-18 ноября, 2017 года. Стр. 149 – 152. (Сборник международной конференции)
3. Buldakova TI, Gridnev V.I., Kirillov KI, Lantsberg AV, Suyatinov S.I., Programmno-analytical complex model of biomedical BIOSignal // Biomedicine radioelectronics. 209. No. 1. St. 71-78
4. Булдакова Т.И., Кривошеева Д.А., Суятинов С.И., «Угрозы безопасности в системах дистанционного мониторинга» - Вопросы кибербезопасности №5 (13) – 2015. Специальный выпуск.

УДК 621.382

ФОРМИРОВАНИЕ И СВОЙСТВА ЭЛАСТИЧНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ НА ОСНОВЕ ПОРИСТЫХ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ МЕМБРАН ДЛЯ ЭЛЕКТРОПОРАЦИИ

А.В. БОНДАРЕНКО¹, В.А. ЯКОВЦЕВА¹, И.В. СЫСОЕВА², М. БАЛУКАНИ³, П. НЕНЗИ³, Р. КРЕШЕНЦИ³, П. МАРРАЧИНО³, Ф. АПОЛЛЮНИО³, М. ЛИБЕРТИ³, А. ДЕНСИ³, С. КОЛИЗЗИ³

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники

²Белорусский государственный медицинский университет

³Римский университет «Сапиенза»

Ключевые слова: пористые металлические мембраны, пористый кремний, гибкие электроды, электропорация.

Key words: porous metallic membranes, porous silicon, flexible electrodes, electroporation.

Аннотация Методом химического контактно-обменного осаждения меди и серебра на пористый кремний сформированы пористые металлические мембраны, которые характеризуются модулем Юнга, уменьшенным по сравнению с модулем Юнга поликристаллических металлов на 3 – 5 порядков, и удельным сопротивлением для меди - $2,65 \cdot 10^{-8}$ Ом·м, серебра - $2,41 \cdot 10^{-8}$ Ом·м. Разработанный метод формирования металлических мембран позволяет изготавливать эластичные электроды для электропорации, которые обеспечивают повышение площади поверхности обрабатываемой живой ткани минимум в 1,3 раза по сравнению с жесткими электродами из алюминия.

Abstract Porous metallic membranes were fabricated by chemical immersion deposition of copper and silver on porous silicon. The membranes are characterized by Young module that is 3 – 5 orders of magnitude less than that of bulk polycrystalline metals, specific resistivity for copper – $2,65 \cdot 10^{-8}$ Ω·m, silver –

$2,41 \cdot 10^{-8} \Omega \cdot \text{m}$. The fabrication method developed in this work allows to produce elastic electrodes for electroporation, which provide minimal 1,3 times increase of the treating area of living tissue in comparison with rigid aluminum electrodes.

Введение

Одной из важных задач биомедицины является коррекция и лечение патологических состояний живой ткани. В течение последнего десятилетия в качестве одного из перспективных методов решения этой задачи стали рассматривать трансдермальный перенос веществ в организм человека путем электропорации (аквафорез, неинвазивная мезотерапия, безыгольная мезотерапия, безинъекционная мезотерапия), которая позволяет вводить в живые клетки макромолекулы активных веществ, лекарственных препаратов и генетических материалов.

Методика электропорации заключается в том, что на клетки, находящиеся в растворе с макромолекулами, на короткий период времени (от нескольких микросекунд до нескольких миллисекунд) накладывается высоковольтное электрическое поле. При этом в клеточной мембране открываются поры (диаметром 40 – 120 нм) на такой период времени (до 30 с), которого достаточно для проникновения в клетку вводимого материала [1].

Для обеспечения эффективного воздействия электрод должен контактировать с большой площадью поверхности пораженной живой ткани, то есть представлять собой проводящую эластичную пленку. В настоящее время для биомедицинской электропорации в основном используют жесткие алюминиевые электроды. Это существенно ограничивает площадь поверхности и качество обработки живой ткани, подвергаемой лечению.

Решением проблемы могли бы стать эластичные электроды на основе металлических мембран, нанесенных на полимерную подложку. Важным требованием к металлическим составляющим таких мембран является их подобие живым тканям, то есть обладание пористой структурой, за счет которой во многом обеспечивается жизнедеятельность организма. Для обеспечения оптимальных условий электропорации металлические мембраны должны иметь толщину в несколько десятков микрон и диаметр пор нанометрового диапазона. Поэтому наилучшим кандидатом в материалы для таких электродов являются пористые металлические пленки. Принципиальный интерес представляют пористые пленки меди и серебра, так как эти металлы обладают высокой электропроводностью, антибактериальной активностью и достаточно доступны.

В настоящей работе для формирования таких пленок предложен оригинальный подход, который заключается в химическом контактно-обменном осаждении металлов на пористый кремний. При этом атомы кремния в скелете исходной пористой подложки замещаются атомами металлов и в результате появляется возможность создания пористого слоя металла, структурные параметры которого можно задавать путем управления режимами формирования пористого кремния и осаждения металла.

Методика проведения экспериментов

В качестве подложек для формирования пористого кремния были использованы пластины монокристаллического кремния дырочного типа проводимости диаметром 100 мм с ориентацией поверхности (100). Удельная проводимость кремния дырочного типа проводимости составляла 0,03 Ом·см.

Химическая очистка пластин монокристаллического кремния производилась путем их помещения на 15 мин в нагретый до 75 °С перекисно-аммиачный раствор, состоящий из NH_4OH (25 %), H_2O_2 (30 %) и H_2O , смешанных в соотношении 1 : 1 : 5 (объемные части, об. ч.). После этого пластины в течение 5 мин промывались в дистиллированной воде, высушивались на центрифуге в атмосфере воздуха и нарезались на образцы размером 3×3 см. Перед формированием пористого кремния каждый образец погружался на 30 – 40 с в водный раствор фтористоводородной кислоты HF (5 %) для удаления с поверхности естественного слоя оксида кремния SiO_2 . Затем образец размещался в двухэлектродной фто-

ропластовой ячейке. После закрепления образца в ячейке она заполнялась раствором для анодной обработки.

При формировании пористого кремния был использован раствор, состоявший из HF (46 %), $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ и $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$, смешанных в соотношении 1 : 3 : 1 (об. ч.). Плотность тока и время анодной обработки составляли 7 мА/см² и 85 мин соответственно.

После формирования пористого кремния раствор для анодной обработки удалялся из ячейки. Затем ячейка с образцом тщательно промывалась дистиллированной водой в течение 30 – 40 с и заполнялась растворами для осаждения меди ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, H_2O , HF и $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$) и серебра (AgNO_3 , H_2O , HF и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Продолжительность выдержки образцов в растворах составляла 2 – 8 ч. После этого раствор удалялся, а ячейка последовательно промывалась в дистиллированной воде и изопропиловом спирте по 30 – 40 с. Затем образец извлекался из ячейки.

Структура образцов была изучена методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием микроскопа Hitachi S-4800 (производство Японии). Эта модель микроскопа обеспечивает увеличение до 300-500 тысяч крат и разрешение 1 нм. Элементный состав пленок металлов определялся на энергодисперсионном рентгеновском спектроанализаторе (ЭДС) Link Analytical AN 10000 (производство США), встроенным в электронный микроскоп Cambridge Instruments Stereoscan-360 (производство Великобритании). Электронный луч диаметром около 1 мкм при энергии 20 кэВ обеспечивает глубину анализа 1,3 – 1,5 мкм.

Пленки металлов, сформированные в результате полного замещения пористого кремния, самопроизвольно отделялись от подложки при достижении критической толщины, которая варьировалась в пределах 5 – 100 мкм. Они представляли собой эластичные свободные пористые мембраны меди и серебра. Поэтому была возможность измерить модуль упругости Юнга таких пленок. Для измерений была использована установка PerkinElmer DMA8000 (производство США), при помощи которой образцы мембран подвергались воздействию синусоидальной силы при температурах от –100 до 100 °С. Установка оснащена программным обеспечением, которое интерпретирует результаты измерений как температурные зависимости модуля упругости Юнга в плоскости и поперечном сечении образцов мембран.

Исследование электрических свойств образцов проводилось при помощи измерительного комплекса, который включал в себя устройство для измерения характеристик полупроводниковых приборов Л2-56 (производство России), измерительную установку, где размещался образец, и потенциостат ПИ-50-1 для задания напряжения (тока) и регистрации сигналов, который был подключен к персональному компьютеру через ЦАП/АЦП National Instruments PCI-6221. Л2-56 при необходимости быстрого визуального наблюдения вольт-амперных характеристик (ВАХ). Управление потенциостатом и запись электрических параметров производились с помощью программы, написанной в пакете Lab VIEW 8.0. Измерительная установка представляла собой столик для размещения образцов и четырех металлических зондов. Столик был выполнен из меди, поэтому его можно было использовать в качестве контакта ко всей тыльной стороне образца. Схема соединения зондов с измерительным оборудованием менялась в зависимости от задач исследования. Таким образом, можно было проводить измерения электрических свойств при направлении измерительного тока как в плоскости, так и в поперечном сечении образца. Для определения удельного сопротивления металлических мембран из них нарезались полоски размером 2×20 мм. Задавался постоянный ток 100 мА и фиксировалось напряжение, после чего и рассчитывалось удельное сопротивление.

Для того чтобы изготовить экспериментальные образцы электродов для электропитания, было проведено предварительное моделирование их конструкции. Для этого было использовано программное обеспечение COMSOL Multiphysics (v3.5). При моделирова-

нии учитывалось, что для электропорации макромолекул в живую ткань на глубину 1 см необходимо преодолеть порог напряженности электрического поля в 27 кВ/м [2].

Для формирования прототипа электрода были проведены эксперименты по нанесению на нижнюю сторону (сторона соединения с исходной подложкой) металлических мембран расплавленного полимера и выдержки полученной структуры под давлением 0,5 МПа до охлаждения до 25°C. В качестве полимера был использован этиленвинилацетат.

Результаты и их обсуждение

Пример формирования пористой металлической пленки методом контактно-обменного осаждения представлен в работе [3], где были использованы пористый кремний, изготовленный на пластине слабо легированного кремния дырочного типа проводимости, и фторсодержащий щелочной раствор сульфата никеля. В результате была сформирована пленка пористого никеля, повторяющего структуру исходного пористого кремния с нанометровыми размерами пор и элементов остова. Для формирования пленок меди и серебра мы использовали кремниевую подложку аналогичного типа и растворы солей этих металлов с добавками фтористоводородной кислоты. Полученные пленки металлов отделялись от кремния после полного замещения исходного пористого скелета. Процесс формирования и морфология пористого кремния детально описаны в работе [4]. Пористый кремний состоял из массива макро- и мезопор. Причем верхние части кремниевых кристаллитов, разделяющих макропоры, были растравлены до такой степени, что составляли пористый кремний типа губки. Поперечные размеры кремниевых кристаллитов между крупными порами уменьшались по направлению от внешней поверхности пористого кремния к дну пор от 70 до 20 нм. Кремниевые кристаллиты мезопористого кремния имели размеры не более 5 нм.

На рисунке 1 представлены СЭМ изображения мембран меди (а) и серебра (б), отделившихся после осаждения в течение 2 ч.

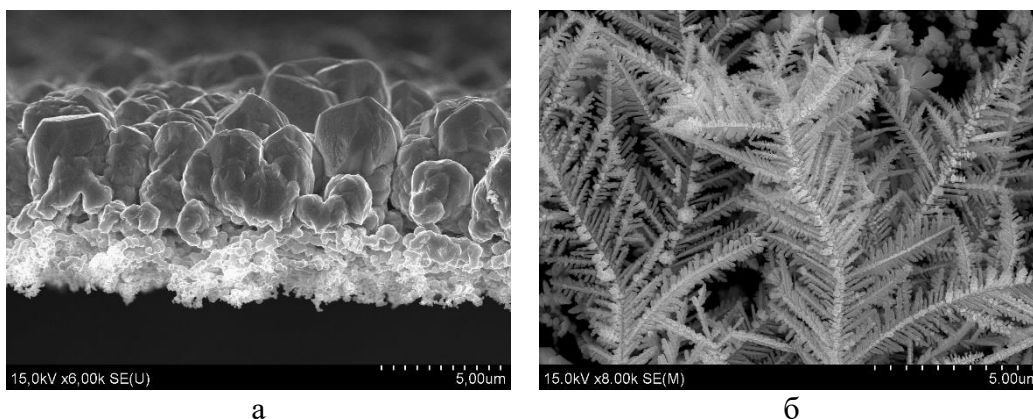


Рисунок 1. СЭМ изображения поперечного скола мембраны меди (а) и поверхности мембраны серебра (б), сформированных путем замещения пористого кремния

Видно, что мембрана меди состоит из двух слоев. Нижний слой этой мембраны и исходный пористый кремний имеют одинаковые толщины около 2,5 – 3 мкм. Верхний слой мембраны толщиной около 5 мкм представляет собой упорядоченный массив из крупных агломератов меди, которые по форме напоминают вытянутые вверх сферы. В случае серебра структура мембраны также была двухслойной, но верхний слой состоял из разветвленных дендритов. Установлено, что толщиной мембран металлов можно варьировать в пределах 10 – 100 мкм путем изменения концентрации добавляемых реагентов. При этом увеличение толщины металлической пленки до момента ее отслаивания происходит за счет роста агломератов или дендритов в размерах. ЭДС-анализ на верхней, нижней по-

верхностях и на сколе металлических мембран показал, что они полностью состоят из меди или серебра во всех точках анализа.

Установлено, что при химическом контактно-обменном осаждении меди/серебра на пористый кремний, сформированный на монокристаллическом кремнии дырочного типа проводимости, кремниевые кристаллиты полностью замещаются металлами. Это приводит к образованию свободных металлических мембран, которые представляют собой сеть из островков и агломератов меди или дендритов серебра. Пористость мембран, установленная гравиметрически, составляла 65 % для меди и 70 % для серебра. Среднее удельное сопротивление свободных пленок меди составляла $2,65 \cdot 10^{-8}$ Ом·м, серебра - $2,41 \cdot 10^{-8}$ Ом·м, что практически совпадает с удельным сопротивлением алюминия, который является основным материалом электродов для электропорации в настоящее время. Изучение модуля Юнга металлических мембран показало, что они обладают повышенной по сравнению с объемными металлами эластичностью. Вариации модуля Юнга при изменении температуры мембран в диапазоне 20 – 30 °С (температура максимального нагрева, разрешенного для неразрушающей обработки живой ткани) не превышала 20 %.

Таким образом, полученные свободные пленки меди и серебра представляют собой подходящий материал для создания электродов для электропорации. В связи с этим были проведены эксперименты по нанесению на нижнюю сторону мембран расплавленного полимера и выдержки полученных структур под давлением 0,5 МПа до охлаждения до 25°С. В результате были получены эластичные образцы пленок металлов на полимерной основе (Рисунок 2). В качестве полимера был использован этиленвинилацетат, который хорошо пропитывает нижний слой мембран. Пленки металлов обладали высокой адгезией к полимеру и не разрушались при многократном сгибании и растягивании образца.



Рисунок 2. Фотографии металлической пористой мембраны, на которую нанесен слой полимера

Для того, чтобы изготовить экспериментальный образец электрода для электропорации, было проведено моделирование, которое показало, что наиболее эффективна следующая конструкция электрода. Полоска из пленки металла 39 раз огибает по спирали квадрат с длиной сторон 300 мкм. Ширина полоски и расстояние между краями каждой петли спирали составляют по 250 мкм. 25 внутренних петель находятся под напряжением 1000 В, а 14 внешних – 0 В. Толщина мембраны должна составлять 80 мкм, а толщина полимера – 9 мм. Моделирование распределения напряженности электрического поля на глубине 1 см в живой ткани показало, что поле, созданное внутренними петлями электрода, достигает значений выше 30 кВ/м.

Методика электропорации приводит не только к полезному эффекту, но и к разогреву электрода и окружающей его живой ткани. Для того чтобы оценить риски разрушения электрода или термического ожога живой ткани, было произведено моделирование распределения температуры в условиях воздействия электрическим полем напряженностью 30 кВ/м в течение 100 мкс. Исходная температура электрода составляла 21 °С. Показано, что максимальная температура в процессе воздействия электрическим полем достигает 30 °С. Спустя 1 мс после прекращения воздействия электрическим полем температура снижается до исходного значения. По результатам моделирования можно сделать вывод о том, что риски разрушения электрода или термического ожога живой ткани отсутствуют.

При использовании методики формирования металлических мембран был изготовлен экспериментальный образец электрода для электропорации, фотография которого представлена на рисунке 3.

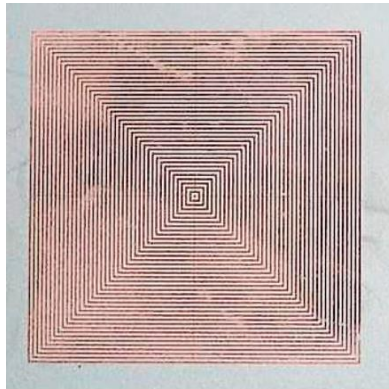


Рисунок 3. Фотография экспериментального образца электрода для электропорации на основе металлической пористой мембраны

Площадь электрода ограничивается только площадью исходной кремниевой пластины, так как увеличение количества петель из полосок металла способствует увеличению глубины проникновения электрического поля в живую ткань. Например, использование пластины диаметром 100 мм позволяет изготовить квадратный электрод общей площадью около 50 см². Площадь живой ткани, которую можно обработать, при учете площади неактивных полосок электрода, составляет 20 см². Это на 5 см² больше, чем площадь жестких электродов из алюминия, которыми в настоящее время пользуются при электропорации [5]. Более того, применение жестких электродов крайне неудобно, так как для обеспечения непрерывного воздействия на живую ткань требуется закрепить жесткую пластину на теле пациента при помощи повязки (клеякой основы). Эластичный электрод на полимерной основе с этой точки зрения более удобно использовать.

Заключение

Установлено, что пористые мембраны меди и серебра, сформированные в процессе химического осаждения этих металлов полным замещением кремниевых кристаллитов пористого кремния, полученного на основе сильно легированного монокристаллического кремния дырочного типа проводимости, характеризуются модулем Юнга, уменьшенным по сравнению с модулем Юнга поликристаллических металлов на 3 – 5 порядков, и удельным сопротивлением для меди - $2,65 \cdot 10^{-8}$ Ом·м, серебра - $2,41 \cdot 10^{-8}$ Ом·м.

Разработанный метод формирования металлических мембран позволяет получать материал для изготовления эластичных электродов для электропорации, которые обеспечивают повышение площади поверхности обрабатываемой живой ткани минимум в 1,3 раза по сравнению с жесткими электродами из алюминия.

Список литературы

1. What is (still not) known of the mechanism by which electroporation mediates gene transfer and expression in cells and tissues / J.M. Escoffre [et al.] // *Molecular Biotechnology*. – 2009. – Vol. 41. – P. 286–295.
2. Numerical optimization of gene electrotransfer into muscle tissue / A. Zupanic [et al.] // *Biomedical Engineering*. – 2010. – Vol. 9. – P. 66–86.
3. Nickel displacement deposition of porous silicon with ultrahigh aspect ratio / C. Xu [et al.] // *J. Electrochem. Soc.* – 2007. – Vol. 154, № 3. – P. D170–D174.
4. Nanostructured Metal Films Formed onto Porous Silicon Template / H. Bandarenka [et al.] // *Journal of Nano Research*. – 2016. – Vol. 39. – P. 235-255.
5. Электроды для процедур RF-лифтинга или электропорации : каталог продукции // Компания «Медиолан» [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа : <http://mediolan.org/katalog>. – Дата доступа : 02.11.2018.