

Учреждение образования
«Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники»

УДК 621.396.6.011.4:621.372.512.23

ЛОБАН
Валерий Александрович

АППАРАТНО-ПРОГРАММНЫЕ СРЕДСТВА
ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА
НА ОСНОВЕ МЕМБРАННЫХ И ЕМКОСТНЫХ СЕНСОРОВ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Минск 2011

Работа выполнена в Белорусском государственном университете

Научный руководитель: **Драпеза Александр Иванович**, кандидат технических наук, заведующий лабораторией биоаналитических систем кафедры биофизики, физического факультета Белорусского государственного университета

Официальные оппоненты: **Мухуров Николай Иванович**, доктор технических наук, доцент, заведующий лабораторией микроэлектроники, механики и сенсорики государственного научного учреждения «Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси»
Осипов Анатолий Николаевич, кандидат технических наук, доцент, первый проректор учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Оппонирующая организация: Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО)

Защита состоится 13 октября 2011 г. в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 02.15.06 при учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 6, корп. 1, ауд.232, тел. 293-89-89, e-mail: dissovet@bsuir.by.

КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ

Развитие современного общества ставит перед исследователями, занимающимися медико-биологической проблематикой, широкий круг задач. Среди них важное место занимают контроль над состоянием окружающей среды, разработка высокоэффективных, обладающих минимальным побочным действием лекарств, поиск и выявление среди вновь синтезируемых веществ полезных и опасных биологически активных веществ, разработка быстрых, высокочувствительных, недорогих методов диагностики заболеваний человека и животных, методов оценки эффективности антивирусных и антимикробных препаратов.

При решении перечисленных выше разноплановых задач исследователи сталкиваются с рядом общих проблем, обусловленных сложностью объектов исследования и наукоемкостью информационных технологий, которые необходимы для эффективного решения таких задач. Наиболее важными из них представляются необходимость одновременного определения большого количества параметров, характеризующих биологические объекты, необходимость работы с низкими концентрациями анализируемых объектов на фоне сравнительно высоких концентраций посторонних, нестабильность объектов исследования, их малые микро- и наноразмеры, необходимость проведения большого количества экспериментальных исследований.

Анализ литературы показывает, что диагностические комплексы, предлагаемые на мировом рынке товаров и услуг, имеют существенное различие в принципах их построения и используют различные методы выделения информационного сигнала, даже при решении одних и тех же задач. При этом зарубежные фирмы производители проектируют и разрабатывают уникальные специализированные аппаратно-программные средства для повышения эффективности диагностики. Такая диагностика основывается на междисциплинарных научных исследованиях, требующих значительных интеллектуальных, временных и материальных затрат, стоит достаточно дорого.

Вследствие этого проблема создания аппаратно-программных средств для биомедицинского эксперимента на основе микро- и нанотехнологий изготовления массивов датчиков и выделения информационного сигнала электрофизическими методами становится все более актуальной в мире. Данное направление исследований открывает широкие возможности для повышения чувствительности, избирательности и производительности проводимых анализов, снижения трудоемкости и себестоимости, что в совокупности позволяет значительно улучшить эффективность

биомедицинской диагностики в самых различных областях, включая и области изучения различных свойств биологических мембран и иммунохимической диагностики различного типа антигенов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Различные этапы данной работы выполнялись в рамках заданий: Государственной научно-технической программы «Передовые информационные технологии» на 2001–2005 гг. «Разработать информационно-аналитический комплекс для иммунологического и микробиологического анализа» (регистрационный номер № 20014105); Государственных комплексных программ научных исследований: «Современные технологии в медицине» на 2006–2008 гг. «Разработка биочипов на основе иммунохимических реакций для дифференцированной экспресс-диагностики вирусов гриппа» (регистрационный номер № 20064407); «Наноматериалы и нанотехнологии» на 2005–2010 гг. «Разработать измерительные преобразователи на основе наноструктурированных ЛБ-пленок и нанопористого оксида алюминия» (регистрационный номер № 20063206); «Биологическая инженерия и биобезопасность» «Изучение возможностей использования микрообъемов культуральных сред для информационных технологий ускоренного контроля микробиологического загрязнения» (регистрационный номер № 20063390).

Цель и задачи исследования

Цель работы – разработать методы и устройства, основанные на мембранных и емкостных сенсорах, для повышения эффективности биомедицинского эксперимента при иммунохимической диагностике и установления механизмов функционирования биологических мембран.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать и исследовать поддерживающие платформы биосенсоров мембранного типа, позволяющие формировать наноструктурированный чувствительный элемент в виде бислойной мембраны толщиной 6–8 нм.
2. Разработать и изучить иммунохимические биосенсоры емкостного типа с электродами, изготавливаемыми на основе индий-олово-оксидной технологии и технологии анодирования алюминия.

3. Разработать и исследовать аппаратно-программные средства для биомедицинского эксперимента на основе массивов датчиков, изготавливаемых с использованием микро- и нанотехнологий.

4. Разработать и исследовать принципы выделения информационных сигналов электрофизическими методами.

5. Изучить функциональные возможности разработанных комплексов при решении актуальных медико-биологических задач.

Объектом исследования и разработки являются аппаратно-программные средства для биомедицинского эксперимента в области иммунохимической диагностики и изучения различных свойств биологических мембран.

Предметом исследования и разработки являются иммунохимические мембранные биосенсоры нефарадеевского типа с нанокompозитными чувствительными элементами, методы выделения информационных сигналов при иммунохимической диагностике и изучении функционирования биомембран, информационные технологии для дифференцированной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, технические решения для автоматизации информационных технологий.

Положения, выносимые на защиту

1. Способ создания поддерживающей платформы из алюминиевой фольги, основанный на её электрохимической полировке и анодировании поверхности с целью получения пленок высокоупорядоченного нанопористого и плотного анодных оксидов алюминия для защиты поверхности алюминиевой фольги от электролиза, ионно-плазменном травлении барьерного алюмооксидного слоя для создания области сквозной нанопористости, используемой при формировании бислойных мембран, позволяющий в десятки раз увеличить время пробоя мембраны при изучении механизмов функционирования биологических мембран.

2. Методика создания емкостных иммунохимических биосенсоров с электродами из индий-олово-оксида и алюминия, покрытого пленкой нанопористого оксида алюминия, на основе 2 %-ного спиртового раствора силанового соединения типа 3-(триметоксиэтил) пропиладегид для дифференцированной диагностики вирусных инфекций.

3. Расчеты и моделирование, с помощью которых показано, что для контроля изменений сопротивления биосенсоров нефарадеевского типа в области значений сопротивления 1,0...300,0 ГОм можно использовать ВАХ, а для оценки изменений поляризационных свойств поверхности биосенсоров

иммунохимического типа – коэффициент отношения зарядов, значения которых получают в условиях вынужденной разнополярной поляризации.

4. Аппаратно-программные средства для биомедицинского эксперимента, отличающиеся повышенной помехоустойчивостью и чувствительностью ($\alpha=95\%$, $n \geq 9$) при обнаружении и идентификации вирусов гриппа А (H1N1) и В по параметру в виде коэффициента отношения зарядов $+Q/-Q$, получаемого в условиях вынужденной квазичастотной и разнополярной поляризации, и вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В на основе «фазовых портретов», получаемых на пространстве информативных признаков {АЧХ–ФЧХ; АЧХ– Q/Q_+ ; ФЧХ– Q/Q_+ }.

5. Электрофизические свойства БЛМ, полученные экспериментально при медикаментозных воздействиях, представляющие значительный научно-практический результат для биомедицинской диагностики.

Личный вклад соискателя

Содержание диссертации отражает личный вклад автора. Он заключается в научном обосновании подхода к исследованию механизмов функционирования или обнаружения сложных биологических объектов, имеющих нано- и/или микро размеры, по фазовым портретам, получаемым на пространстве электрофизических параметров. Автор принимал участие в разработке методов расчета и проведении расчетов, участие в разработках конструкций интегральных сенсоров и их экспериментальных исследованиях, участие в разработках методов и устройств детектирования иммунохимических сигналов.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертационного исследования докладывались и обсуждались на Международной научно-практической конференции «Вузовская наука, промышленность, международное сотрудничество» (Минск, 2000 г.), на международных научно-технических конференциях: «Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, «Медэлектроника-2006», «Медэлектроника-2008», «Медэлектроника 2010»), «Современные средства связи» (Минск, 2008 г.), «Технические средства защиты информации» (Минск, 2010 г.), «Проблемы проектирования и производства радиоэлектронных средств» (Новополоцк: ПГУ, 2004г.), на международных научных конференциях: «Нанотехнологии-2010» (Дивноморское, Россия, 2010г.), «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем» (Минск, 2008, 2010 гг.),

«NanobioEurope -2008» (Barcelona, Spain, 2008г.), «Готовность к пандемии гриппа: международная оценка» (С.-Петербург, Россия, 2007 г.), «Молекулярная диагностика инфекционных болезней» (Минск, 2007 г.), «Актуальные проблемы физики твердого тела» (Минск, ФТТ-2007, ФТТ-2009), «Информационные технологии в медицине (ITMED-2007)» (Белосток, Польша, 2007 г.), «СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии» (Севастополь, Украина, 2009, 2010 гг.), «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии» (Судак, Украина, 2008 г.).

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 34 научных работы, из которых 8 статей в редактируемых научно-технических журналах, 1 статья в редактируемом сборнике научных трудов, 17 статей в редактируемых сборниках материалов конференций, 6 тезисов докладов в сборниках тезисов конференций. Получено 2 патента Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, четырех глав с краткими выводами по каждой главе, заключения, библиографического списка и пяти приложений. В первой главе проведен анализ литературы, отражающей проблемы создания аппаратно-программных средств (комплексов) для изучения различных свойств биологических мембран и иммунохимической диагностики различного типа антигенов. Обоснованы преимущества создания комплексов аппаратно-программного типа, информация для которых извлекается мембранными и/или емкостными биосенсорами нефарадеевского типа и электрофизическими методами. Вторая глава содержит результаты разработок и исследований биосенсоров с нанокompозитными чувствительными элементами. Приведены технологические режимы и условия изготовления поддерживающих платформ и емкостных измерительных преобразователей различного типа. В третьей главе представлены результаты разработок и исследований аппаратно-программных средств для биомедицинского эксперимента в области изучения биологических мембран и иммунохимической диагностики методами вольтамперометрии и импедансной электрохимической спектроскопии. Приведены результаты математических расчетов отдельных узлов и компьютерного моделирования их работы, методики расчета информационных параметров и методы их получения, результаты

исследования технических характеристик разработанных аппаратно-программных средств. В четвертой главе представлены результаты применения разработанных комплексов в различных областях прикладного биомедицинского эксперимента. Объем диссертационной работы составляет 168 страниц, из которых 92 машинописного текста. Она включает 62 рисунка на 30 страницах, 9 таблиц на 5 страницах, библиографию из 129 источников на 10 страницах, включая список из 34 собственных публикаций автора на 5 страницах, 5 приложений на 25 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации и определены направления исследований в области разработки аппаратно-программных средств (комплексов) для биомедицинских экспериментов, связанных с изучением различных свойств биологических мембран и иммунохимической диагностики различного типа антигенов.

В **первой главе** проведен анализ литературных данных и патентной информации в области создания аппаратно-программных средств для биомедицинского эксперимента при изучении различных свойств биологических мембран и иммунохимической диагностики различного типа антигенов.

Проанализированы функциональные возможности поликлональных антител при создании иммунохимических биосенсоров, информационный сигнал с которых выделяется электрофизическими методами. Показаны диагностические возможности иммунохимических биосенсоров емкостного типа с индий-олово-оксидными и алюмооксидными электродами при обнаружения ократоксина-А и стафилококкового энтеротоксина В.

Проанализированы поддерживающие платформы для формирования бислойных мембран (БМ) на основе амфифильных молекул, входящих в состав различного типа мембранных биосенсоров. Показано, что все известные типы платформ базируются на твердых подложках из различных материалов без сквозных отверстий с буферными полимерными системами или гидрофильными прокладками, со сквозными отверстиями (толщиной 5...25 мкм и диаметром отверстий 0,1...1 мм) или сквозными наноструктурированными отверстиями (толщиной 10...30 мкм и диаметром пор 60...150 нм). Показано, что сквозные нанопористые структуры (площадь 88 мм²) анодного оксида алюминия, изготовленные на кварцевой пластине, имеют на частотах 0,1 Гц, 1 Гц и 10 Гц значение импеданса соответственно 46,25 ГОм, 14,02 ГОм и 1,67 ГОм. В силу этих электрофизических свойств

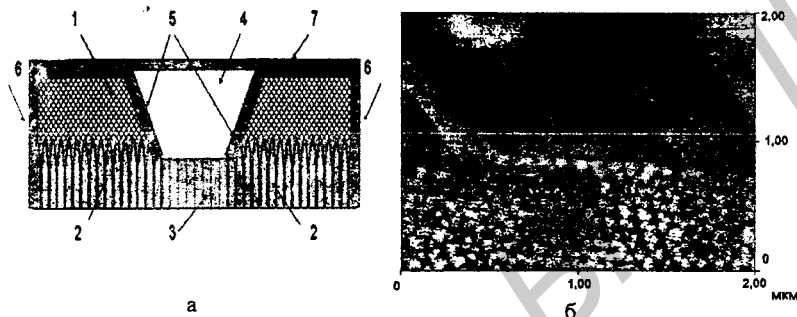
БМ, сформированные на таких структурах, устойчивы к механическим воздействиям, имеют более длительное время существования и пригодны для создания чипов для модельных исследований транспортных, рецепторных и электрофизических функций плазматических мембран. Однако эти платформы малоприменимы с точки зрения одноразовых применений и стоимости.

Рассмотрены принципы построения комплексов, применяемых для исследования приграничных областей электрод/раствор и редокс процессов на поверхности рабочего электрода, помещенного в раствор. Показано, что для этих целей могут быть использованы методы потенциометрии, вольтамперометрии и импедансной электрохимической спектроскопии, с помощью которых, управляя поляризующим напряжением по величине, диапазону и скорости, получаем информацию об изменении электрофизических свойств исследуемой нанокompозитной мембраны. Показано также, что для этих целей может быть использована двухэлектродная электрохимическая измерительная ячейка нефарадеевского типа, при условии, что диэлектрическое покрытие электродов имеет гомогенные поляризационные свойства, а для измерений используется дифференциальный метод.

Проанализированы принципы построения аппаратно-программных средств для проведения биомедицинских экспериментов в области иммунодиагностики на основе использования иммунохимических реакций антиген-антитело. Показано, что различные модели комплексов используют чипы для обнаружения антигенов, основанных на системах захвата и/или взаимодействия, а также системах совместимых с методом масс-спектрометрии для идентификации антигенов. Анализ литературных источников показывает, что повышение чувствительности, избирательности, производительности, снижение трудоемкости и себестоимости анализов в различных биомедицинских экспериментах, включая исследования проводимые в данной диссертационной работе, связано с применением микро- и нанотехнологий по созданию массивов датчиков и использования электрофизических методов для выделения информационных сигналов.

Во **второй** главе представлены результаты разработки и исследования биосенсоров с нанокompозитными чувствительными элементами. Разработан способ создания поддерживающей платформы (рисунок 1) для мембранного биосенсора нефарадеевского типа из алюминиевой фольги (толщина 200 мкм, размер 14x14 мм), основанный на её электрохимической полировке (не менее 13 класса чистоты) в смеси раствора этилового спирта и хлорной

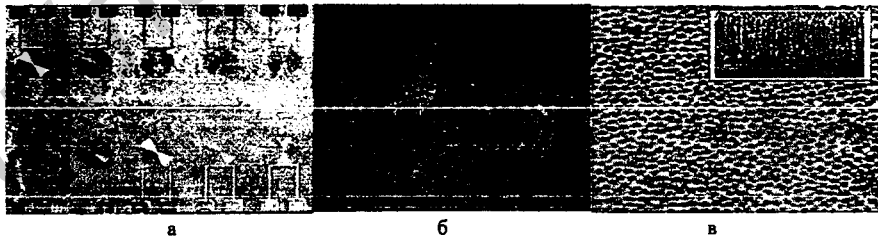
кислоты в соотношении 5:1, двухэтапном методе анодирования с целью получения высокоупорядоченного нанопористого анодного оксида алюминия (диаметр пор 63 нм, расстояние между порами 155 нм) толщиной более 10 мкм с одной стороны алюминиевой фольги, ионно-плазменном травлении рабочего окна (диаметр 500 мкм) с другой стороны алюминиевой фольги до получения области сквозной нанопористости толщиной 10 мкм, покрытия



а - поперечный разрез, б - АСМ – изображение скола в сквозной области

Рисунок 1 – Схематическое представление разработанной поддерживающей платформы

всей поверхности алюминиевой фольги со стороны травления рабочего окна плотным анодным оксидом алюминия толщиной 10 мкм. Проведены расчёты координат фотошаблона для изготовления методами микроэлектроники емкостного измерительного преобразователя. Разработано программное обеспечение, позволяющее генерировать файл с набором управляющих команд, по которым автоматически строится чертёж отдельного фотошаблона с заданными типоразмерами. Изготовлены емкостные измерительные преобразователи (ЕИП) для создания биосенсоров иммунохимического типа на основе алюминиевых электродов на ситале (рисунок 2), покрытые тонкой пленкой нанопористого анодного оксида



а- общий вид, б- топологический рисунок, в- СЭМ-изображение фронтальной проекции и поперечного скола в области электрода

Рисунок 2 – ЕИП с алюминиевыми электродами, пассивированными тонкими пленками НАОА

алюминия (НАОА), и ИТО-электроды на стекле (рисунок 3). Разработан



а- массив, б- отдельные ЕИП

Рисунок 3 – Общий вид ЕИП с ИТО-электродами на стеклянной подложке

способ предварительной отбраковки ЕИП при выборе массива датчиков для проведения исследований, основанный на вычислении коэффициента, характеризующего изменение проводимости между электродами ЕИП на единицу изменения его емкости. Установлено, что значение данного коэффициента равно $1,62$ практически не зависит и не изменяется от топологии рисунка и типоразмеров ЕИП, а также от композиции материала электродов на основе алюминия, нанесенных на ситалловую подложку. Показано, что время $3...3,5$ мин является оптимальным при создании пассивирующего алюмооксидного покрытия электродов толщиной 400 нм. При этом изменение значения коэффициента $1,62$ лежит в диапазоне $\pm 0,005$. Отмечено, что значения данного коэффициента отражают электрофизические свойства материала подложки и электродов. Разработана поддерживающая платформа для создания нефарадеевского биосенсора мембранного типа на основе фторопласта. Она состоит из двухкамерной ячейки, выполненной монолитно с перегородкой толщиной 20 мкм, содержащей сквозное отверстие диаметром $0,8$ мм, на котором формируют бислойные липидные мембраны (БЛМ). Наблюдение за формированием осуществляют оптически с помощью видеокамеры через прозрачные окна ячейки и электрически с помощью неполяризующихся электродов. Научно обоснована и разработана методика функционализации ЕИП при создании биосенсоров иммунохимического типа на основе 2 %-ного спиртового раствора силанового соединения типа 3 - (триметоксизиллил) пропилальдегид.

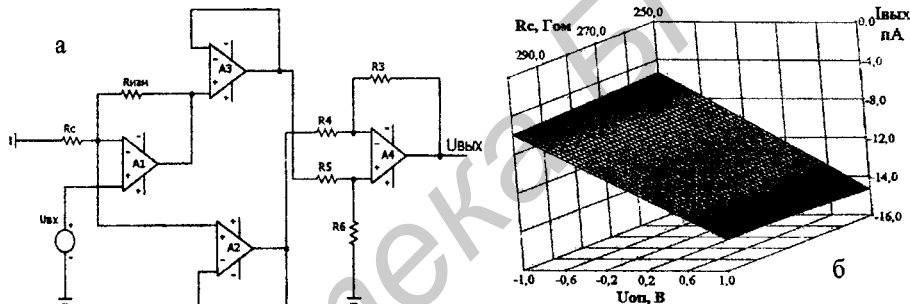
В третьей главе представлены результаты разработок и исследований аппаратно-программных средств биомедицинского эксперимента для изучения биологических мембран и иммунохимической диагностики методами вольтамперометрии и импедансной электрохимической спектроскопии. Научно обоснован выбор схемного решения для регистрации изменений сопротивления и поляризационных свойств поверхности

нефарадеевского биосенсора в условиях разнополярной квазичастотной вынужденной поляризации. Для таких условий расчеты показывают, что изменение тока ΔI представляет собой функцию независимых переменных $R_{изм}, R_c, U_{оп}$:

$$\Delta I (R_{изм}, R_c, U_{оп}) = U_{оп} \lim_{R_{\Delta} \rightarrow 0} \frac{d}{dR_{\Delta}} \left(\frac{\pm R_{изм} R_{\Delta}}{R_c (R_c \pm R_{\Delta})} \right) = \pm U_{оп} \frac{R_{изм}}{R_c^2}$$

Для выделения изменений тока при изменении сопротивления нефарадеевских датчиков в диапазоне 1,0...300 ГОм разработано устройство принципиальная электрическая схема которого, представлена на рисунке 4,а.

Фрагмент результатов моделирования работы устройства в программной среде Micro-Cap для значений сопротивления R_c , лежащих в диапазоне 250,0...300,0 ГОм, показан на рисунке 4,б.



а – схема измерения, б - фрагмент результата моделирования

Рисунок 4 – Моделируемый узел аппаратной части

Анализ результатов моделирования показывает, что текущие значения сопротивления биосенсоров нефарадеевского типа могут быть определены по наклону ВАХ. При этом для измерения изменений в поляризационных свойствах их поверхности целесообразно использовать отношение зарядов Q_+/Q_- . Разработаны методика вычисления отношения зарядов и алгоритм автоматизированного расчета данного отношения для малых и больших значений постоянных времени нефарадеевских биосенсоров. Структурная схема аппаратно-программных средств для проведения биомедицинского эксперимента на основе метода вольт-амперометрии представлена на рисунке 5. Она включает схемы измерения параметров вынужденной поляризации 1, модуль для подключения датчиков 2, функциональный генератор 3, аналого-цифровой преобразователь 4, микро-контроллер 5, набор оптопар 6 для гальванической развязки аналогового мультимплексора А7, преобразователь последовательного интерфейса RS232 в USB 7, персо-

нальный компьютер с принтером 8, источник постоянного напряжения 9. Схема измерения параметров вынужденной поляризации 1 включает

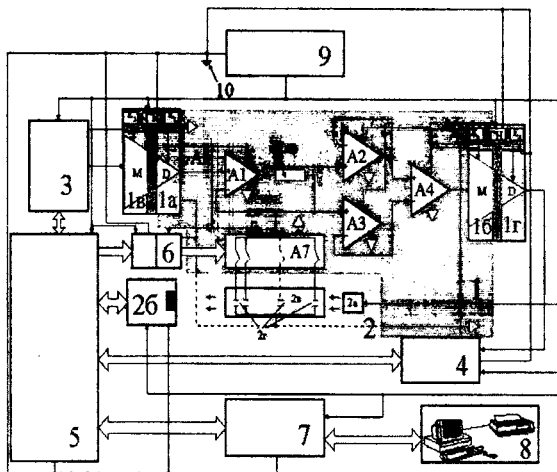


Рисунок 5 – Структурная схема аппаратно-программных средств на основе метода вольт-амперометрии

цифровые и аналоговые устройства: высокоточные операционные усилители А1–А4, изолирующие операционные усилители А5–А6, аналоговый мультиплексор А7, измерительное сопротивление $R_{изм}$. Модуль для подключения датчиков 2 включает в себя светодиодный излучатель 2а, видеокамеру 2б и разъем 2в для подключения датчиков 2г. Повышенная помехоустойчивость схемы измерения параметров вынужденной поляризации 1 обеспечивается гальванической развязкой входных и выходных сигналов данной схемы от внешнего источника питания 9 с помощью входного А5 и выходного А6 изолирующих усилителей и принципом «модуляции-демодуляции» функциональных преобразований. При этом гальваническая развязка цепей управления аналоговым мультиплексором А7 осуществляется на основе набора оптоэлектронных пар 6. Все элементы внутри схемы измерений 2 подключены к гальванически развязанным источникам питания Е1 и Е2, а также к виртуальной общей шине 1-1.

Метод импедансной электрохимической спектроскопии реализован на основе дискретного преобразования Фурье (ДПФ). Для этого использована микросхема прецизионного конвертора импеданса типа AD5933, в которой алгоритм ДПФ получения кодовых значений $X(f)$ активной и мнимой составляющих импеданса для каждой точки частоты f в задаваемом частотном диапазоне на основе дискретных сигналов $x(n)$, получаемых с выхода АЦП, представляется в следующем виде:

$$X(f) = \sum_{n=0}^{1023} (x(n)(\cos(n) - j \sin(n))).$$

Структурная схема разработанного комплекса приведена на рисунке 6.

При реализации схемы измерения использовали микроконтроллер AtMega и SMD-компоненты. Многоканальные режимы измерений и калибровки реализованы путем использования в схеме аналоговых мультиплексоров типа AD707 и набора калибровочных резисторов. Схема

позволяет измерять только коды реальной и мнимой составляющих импеданса в безразмерных единицах. В связи с этим разработана методика получения параметров импедансного спектра непосредственно в физических единицах размерности, расчет которых осуществляют по формулам:

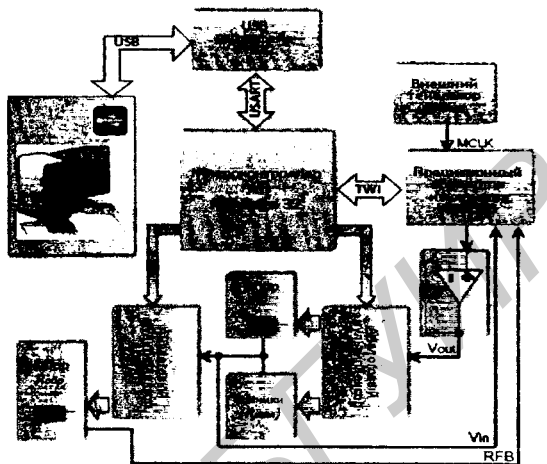


Рисунок 6 – Структурная схема аппаратно-программных средств на основе метода импедансной электрохимической спектроскопии

методика получения параметров импедансного спектра непосредственно в физических единицах размерности, расчет которых осуществляют по формулам:

$$I_{R_n}(f, U_{\text{вмх}}) = \frac{1}{G(f, U_{\text{вмх}}) \cdot I_{Z_n}(f, U_{\text{вмх}}) \sqrt{1 + K^2(f, U_{\text{вмх}})}} [\text{Om}],$$

$$I_{M_n}(f, U_{\text{вмх}}) = \frac{K(f, U_{\text{вмх}})}{G(f, U_{\text{вмх}}) \cdot I_{Z_n}(f, U_{\text{вмх}}) \cdot \sqrt{1 + K^2(f, U_{\text{вмх}})}} [\text{Om}],$$

где G и K – коэффициенты, рассчитываемые по результатам кодовых и калибровочных измерений параметров импеданса.

Функциональные возможности рассмотренных выше аппаратно-программных средств биомедицинского эксперимента обеспечены разработанным программным обеспечением.

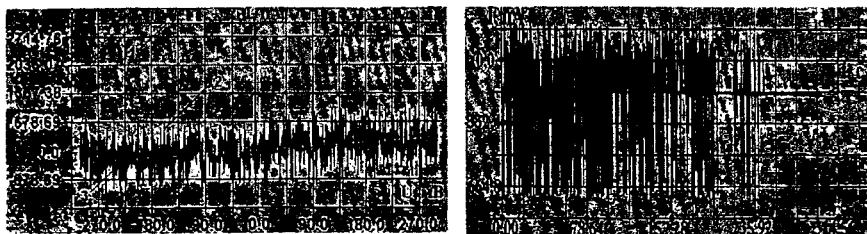
Результаты исследований автора показывают, что сигналы от иммунохимических биосенсоров нефарадеевского типа имеют значительный разброс в физиологических средах ($\epsilon \cong 80$), что вызвано неоднородными поляризационными свойствами диэлектрического покрытия всех датчиков в массиве. Для исключения данного разброса был разработан метод

помехоустойчивого выделения информационных сигналов, в котором процесс измерения разделен на несколько этапов. Вначале биосенсоры иммунохимического типа инкубируют в среде с антигенами. После чего датчики промывают, сушат и получают биологическую пленку типа антитело-антиген. Измерение электрофизических параметров пленки проводилось в стандартных условиях температуры и влажности при $\epsilon \approx 1$.

На основе разработанных аппаратно-программных средств (см. рисунки 5 и 6) создан комплекс типа биочип для биомедицинских экспериментов, связанных с дифференцированной диагностикой антигенов. Комплекс обладает повышенной эффективностью, за счет разделения процесса дифференцированной диагностики на этапы калибровки и измерения. В каждом из этапов калибровки и измерения используется набор емкостных иммунохимических биосенсоров нефарадеевского типа. В каждом из наборов содержатся поликлональные антитела только против определенного антигена. На выбранном пространстве электрофизических параметров для известных антигенов на этапе калибровки получают информацию об иммунохимических реакциях специфического и неспецифического типа, которую обрабатывают с целью создания «фазовых портретов» антигенов. «Фазовые портреты» неизвестных антигенов в исследуемых образцах на этапе измерения получают аналогичным образом, которые используются для идентификации неизвестных антигенов.

В четвертой главе представлены результаты применения разработанных аппаратно-программных средств в различных областях прикладного биомедицинского эксперимента. Установлено, что при использовании наноструктурированной поддерживающей платформы (см. рисунок 1) и комплекса (см. рисунок 5) формируются бислойные мембраны технологиями Ленгмюра – Блоджетт из амфифильных молекул стеариновой кислоты, сопротивление которых составляет приблизительно 1 ГОм (см. рисунок 7,а). Показано, что при формировании мембраны в течение времени (25 ± 6) мин самосборкой из капли объемом 2 мкл 8,7 %-ного раствора лецитина в нонане получают мембраны, имеющие значения удельной емкости и сопротивления $(0,64 \pm 0,15) \text{ мкФ/см}^2$ и $(3,0 \pm 0,5) \text{ ГОм}$ соответственно, что соответствует электрическим параметрам липидного бислоя. Также установлено, что происходит образование ионных каналов в БЛМ при следующих условиях модификации: 28-минутной выдержки БЛМ при потенциале формирования +20 мВ в 0,9 %-ном растворе NaCl, содержащем 0,16 мМ ремантадина; добавлении 10 мкл 1мМ раствора хлористого кальция в обе камеры ячейки и 20-минутной выдержки БЛМ при

тех же условиях; изменение потенциала с 20 до 0 мВ и 15-минутной выдержки (рисунок 7,б).



а - БЛМ из стеариновой кислоты 1-нет БМ; 2-БМ; 3- резистор 1Гом,
 б - ионные каналы в БЛМ при 0 мВ в присутствии ремантадина и хлористого кальция
Рисунок 7 – Электрофизические характеристики бислойных мембран

Считается, что антивирусные свойства ремантадина в отношении вируса гриппа связаны с его воздействием на функционирование мембранного белка М2 вируса, обеспечивающего «разделение» вирусного нуклеопротеида путем образования протонных каналов в липидной оболочке вириона. Это позволяет расширить представление о механизмах антивирусных свойств ремантадина в отношении вирусов гриппа.

Используя ЕИП с алюмооксидными электродами, представленными на рисунке 2, и комплекс для биомедицинского эксперимента, измеряющий отношения зарядов $+Q/-Q$, было изучено изменение данного информационного параметра от исследуемой структуры поверхности датчиков и времени иммобилизации к ним антител (таблица 1). Полученные

Таблица 1 – Изменение информационного параметра $+Q/-Q$ от исследуемой структуры поверхности и времени иммобилизации антител

Исследуемая структура поверхности	Иммобилизуемый агент	Время иммобилизации, мин	$+Q/-Q$
НАОА	-	-	$0,96 \pm 0,01$
НАОА	силан	2% спиртовой раствор 30	$0,99 \pm 0,01$
НАОА+силан	антитела А(Н3N2)	15	$0,57 \pm 0,09$
НАОА+силан	антитела А(Н3N2)	30	$1,12 \pm 0,32$
НАОА+силан	антитела А(Н3N2)	60	$1,25 \pm 0,18$

Таблица 2 – Иммунохимические биосенсоры для обнаружения вирусов гриппа А (H1N1) и В

Тип иммуносенсора (антитела)	Информационный параметр $+Q/-Q$	
	Тип поверхности	
	(Al ₂ O ₃) (P = 0,2; n = 9)	(Al ₂ O ₃ +силан) (P = 0,05; n = 10)
Детекция вируса А (H1N1)		
А(H1N1)	$0,65 \pm 0,13$	$0,38 \pm 0,21$
В	$1,25 \pm 0,25$	$1,05 \pm 0,11$
Детекция вируса В		
А(H1N1)	$1,9 \pm 0,46$	$1,12 \pm 0,16$
В	$0,93 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,15$

результаты использованы при создании емкостных иммунохимических

биосенсоров для обнаружения и идентификации вирусов гриппа А (H1N1) и В. Установлено, что более высокой эффективностью диагностики ($\alpha = 95\%$, $n \geq 9$), обладают иммунохимические биосенсоры, нанопористая аллюмооксидная поверхность которых покрыта соединением силана 3-(trimethoxysilyl) propylaldehyde (таблица 2). На основе поддерживающей платформы из фторопласта и комплекса для изучения электрофизических характеристик ПБЛМ установлено, что уровень содержания холестерина в мембране в концентрации 20 моль % существенно изменяет её информационные параметры (сопротивление, напряжение пробоя, предпробойное напряжение, суммарную длительность существования метастабильных одиночных пор) и функциональную активность воздействия ацетилсалициловой кислоты на мембрану, что следует учитывать при управлении свертываемостью крови с помощью аспирина у людей, имеющих сердечно-сосудистые и церебральные заболевания. Установлено также, что встраивание катионного PAMAM G5 дендримера в БЛМ в области микромолярных концентраций 0...15 мкМ приводит практически к линейному снижению сопротивления БЛМ более чем на 80 % относительно исходного значения и существенному снижению числа одиночных каналов в предпробойной области с повышением значения концентрации в указанной области. Полученный результат может найти широкое применение в биотехнологии и медицине при создании микроаналитических систем на основе мембранных биосенсоров. Разработанный комплекс для дифференцированной диагностики с набором различных емкостных иммунохимических биосенсоров, электроды которых изготовлены по индий-олово-оксидной технологии (см. рисунок 3), использовался для обнаружения и идентификации вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В. В пространстве информативных признаков {АЧХ-ФЧХ; АЧХ-Q/Q₊; ФЧХ-Q/Q₊} для иммунохимических реакций специфического и неспецифического типа показана возможность повышения эффективности дифференцированной диагностики вирусных инфекций. В процессе дифференцированной диагностики установлено, что «фазовый портрет» для вируса гриппа типа А (H1N1) характеризуется отсутствием 3-х перекрытий в пространстве выбранных информативных признаков для специфических и неспецифических иммунохимических реакций. Для вируса гриппа типа А (H3N2) значение этого показателя равно двум, а для вируса гриппа типа В равно пяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработана методика создания тонкопленочных иммунохимических преобразователей емкостного типа для контроля вирусных и бактериальных инфекций на основе ИТО-технологий [1-А, 8-А, 9-А] и технологий

анодирования алюминия [3–А, 15–А, 23–А], к чувствительной области которых привязку антител осуществляют с использованием 2 %-ного спиртового раствора силанового соединения типа 3-(триметоксиэтил) пропилальдегида посредством реакции 10...100 мкг/мл антител в 10 мМ фосфатном буферном растворе с рН 8,0, содержащем 4 мМ цианоборгидрида натрия [21–А, 22–А].

2. Разработаны поддерживающие платформы на основе тефлона [5–А, 7–А, 10–А] и нанопористого оксида алюминия [14–А, 18–А, 24–А] для формирования бислойных биосенсоров мембранного типа из амфифильных молекул, улучшающие эффективность биомедицинского эксперимента при изучении механизмов функционирования биологических мембран.

3. Разработаны принципы построения аппаратно программных средств для повышения эффективности обнаружения и идентификации бактериальных и вирусных инфекций, информационные технологии в которых основаны на выделении информационных параметров методами вольтамперометрии и импедансной электрохимической спектроскопии [2–А, 4–А, 6–А, 11–А, 12–А, 13–А, 20–А, 25–А.] и построении на пространстве данных параметров «фазовых портретов» диагностируемых инфекций.

4. Установлены закономерности, представляющие значительный научно-практический интерес для диагностики и лечения в кардиологии [7–А], дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций в иммунологической и микробиологической практике [8–А, 16–А], создания микроаналитических систем доставки лекарств на основе дендримеров [5–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

1. Разработанные аппаратно-программные средства могут найти широкое применение в различных областях биологии и медицины, имеющих отношение к обнаружению инфекций и изучению рецепторных и каталитических функций биологических мембран, изучению переноса лекарств через мембраны, оценке эффективности вновь синтезируемых лекарственных средств, созданию биосенсоров и микроаналитических систем различного типа [5–А, 7–А, 8–А, 17–А, 19–А, (26-32)–А, 33–А, 34–А].

Список публикаций соискателя

Статьи в научных журналах

1–А. Drapeza, A.I. Information elements for devices on the basis of chemiluminescence and impedance technology methods / A.I. Drapeza, V.A. Loban, C.N. Cherenkevich // *Clinical Laboratory*. – 2000. – V. 46, № 7+8. – P. 406.

2–А. Драпеза, А.И. Информационные технологии при проведении микробиологических исследований / А.И. Драпеза, В.А. Лобан, А.Н. Лисиченко, М.В. Паркун // *Доклады БГУИР*. – 2003. – Т. 1. – № 2/2. – С. 26–36.

3–А. Паркун, М.В. Тонкопленочные интегральные емкостные сенсоры для биомедицинского контроля / М.В. Паркун, В.А. Лобан, В.А. Сокол // *Известия Белорусской Инженерной Академии*. – 2004. – №1(17)/3. – С. 157–159.

4–А. Лисиченко, А.Н. Калибровка сенсоров загрузочного модуля в импедансных информационных технологиях экспресс-контроля микробиологического загрязнения / А.Н. Лисиченко, В.А. Лобан, А.И. Драпеза, М.В. Паркун, Ю.М. Судник // *Известия Белорусской Инженерной Академии*. – 2004. – №1(17)/4. – С.242–244.

5–А. Shcharbin, D. The breakdown of bilayer lipid membranes by dendrimers / D. Shcharbin, A. Drapeza, V. Loban, A. Lisichenok and M. Bryshevskaya // *Cellular & Molecular Biology Letters*. – 2006. – V. 11. – P. 242–248.

6–А. Драпеза, А.И. Электрофизические методы детекции иммунохимических реакций вирус-антитело как основа информационной технологии биочипа для обнаружения и идентификации вирусов / А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, В.А. Лобан, А.Н. Лисиченко, Н.В. Грибкова. // *Здравоохранение*. – 2007. – №11. – С. 4–9.

7–А. Watala, C. Effect of acetylsalicylic acid on the current-voltage characteristics of planar lipid membranes / C. Watala, A. Drapeza, V. Loban, M. Asztemborska, D. Shcharbin // *Biophysical Chemistry*. – 2009. – №142. – P. 27–33.

8–А. Драпеза, А.И. Биочип для дифференцированной экспресс-диагностики вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В / А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, Н.В. Грибкова, В.А. Лобан, В.А. Лабунов // *Сборник достижений медицинской техники*. – 2010. – Вып. 14. – С. 66–67.

Статьи в сборнике научных трудов

9–А. Дραπεза, А.И. Information elements for devices on basis of methods chemiluminescence and impedance technologies / А.И. Дραπεза, В.А. Лобан, С.Н. Черенкевич // Chemiluminescence at the Turn of Millennium edited by S. Albrecht, T. Zimmermann, H. Brandl. – Dresden: Schweda-Werbedruk GmbH, Druckerei & Verlag. – 2001. Part 1. – P. 47–52.

Статьи в сборниках материалов конференций

10–А. Дραπεза, А.И. Автоматизированный информационно-измерительный комплекс для изучения электрофизических характеристик бислойных липидных мембран / А.И. Дραπεза, В.А. Лобан, А.И. Хмельницкий, С.Н. Черенкевич // Вузовская наука, промышленность, международное сотрудничество: материалы 3-й междунар. науч.-практ. конф., Минск, 25–27 окт. 2000г.: в 2 ч. / БГУ; редкол.: Ю.В. Сидоренко (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2000. – Ч. 2. – С. 160–164.

11–А. Лобан, В.А. Помехоустойчивый измеритель электрофизических параметров биологических структур / В.А. Лобан, А.И. Дραπεза, А.Н. Лисиченок, М.В. Паркун // Проблемы проектирования и производства радиоэлектронных средств: сб. материалов III Междунар. науч.-техн. конф., Новополоцк, 2004г.: в 2 т. / ПГУ; редкол.: А.П. Достанко [и др.]. – Новополоцк, 2004. – Т.1. – С. 275–277.

12–А. Воробьева, А.И. Композитные материалы на основе нанопористого оксида алюминия для чувствительных элементов биочипов / А.И. Воробьева, А.И. Дραπεза, Ю.М. Судник, В.А. Лобан, А.М. Лисиченок, М.В. Паркун // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: материалы IV Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 12–13 дек. 2006 г. / БГУИР; редкол.: Л.М. Лыньков [и др.]. – Минск, 2006. – С. 140–142.

13–А. Дραπεза, А.И. Информационные возможности электрофизических методов детекции иммунохимических реакций вирус-антигенов / А.И. Дραπεза, Ю.М. Судник, В.А. Лобан, А.Н. Лисиченок, Н.В. Грибкова // Молекулярная диагностика инфекционных болезней: материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17–18 мая 2007 г. / УП «Услуга»; редкол.: Л.П. Титов [и др.]. – 2007. – С. 17–18.

14–А. Лобан, В.А. Сквозные нанопористые структуры из оксида алюминия для информационных технологий мембранной биологии / В.А. Лобан, А.И. Дραπεза, А.Н. Лисиченок, Т.И. Ореховская, Э.В. Лобко // Актуальные проблемы физики твердого тела: сб. докл. Междунар. науч.

конф., Минск, 23–26 окт. 2007 г.: в 3 т. / Изд. центр БГУ; редкол.: Н.М. Олехнович [и др.]. – Минск, 2007. – Т. 2. – С. 135–137.

15–А. Лобан, В.А. Иммунохимические емкостные сенсоры на основе нанопористого оксида алюминия для обнаружения вирусов гриппа / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, В.А. Лабунов, Т.И. Ореховская // Молекулярные мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: материалы междунар. науч. конф., Минск, 25–27 июня, 2008 г.: в 2 ч. / Изд. центр БГУ; редкол.: И.Д. Волотовский [и др.]. – Минск, 2008. – Ч. 2. – С. 319–321.

16–А. Лобан, В.А. Система типа биочип для дифференцированной диагностики вирусных инфекций / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, В.А. Лабунов, М.В. Паркун // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: материалы V Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 11–12 дек. 2008 г. / БГУИР; редкол.: Л.М. Лыньков [и др.]. – Минск, 2008. – С. 126–130.

17–А. Драпеза, А.И. Нанопористый оксид алюминия для биосенсорных систем контроля жизнедеятельности бактерий в культуре / А.И. Драпеза, В.А. Лабунов, Ю.М. Судник, В.А. Лобан, Т.И. Ореховская, Э.В. Лобко // Актуальные проблемы физики твердого тела: сб. докл. Междунар. науч. конф., Минск, 20–23 окт. 2009 г.: в 3 т. / Минск: Вараксин А.Н.; редкол.: Н.М. Олехнович [и др.]. – Минск, 2009. – Т. 3. – С. 217–219.

18–А. Лобан, В.А. Поддерживающие платформы для мембранных биосенсоров на основе алюминиевой фольги и нанопористого оксида алюминия / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, В.А. Лабунов, Ю.М. Судник, Т.И. Ореховская, Э.В. Лобко // Актуальные проблемы физики твердого тела: сб. докл. Междунар. науч. конф., Минск, 20–23 окт. 2009 г.: в 3 т. / Минск: Вараксин А.Н.; редкол.: Н.М. Олехнович [и др.]. – Минск, 2009. – Т. 3. – С. 233–235.

19–А. Драпеза, А.И. Нефарадеевские импедансные сенсоры для детекции бактерий / А.И. Драпеза, В.А. Лобан, Ю.М. Судник, В.А. Лабунов, Т.И. Ореховская, М.В. Паркун // СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии: сб. докладов 19-й междунар. науч. конф., Севастополь, 14–18 сент. 2009 г.: в 2 т. / СНТУ; редкол.: А.Ф. Яненко [и др.]. – Севастополь – Т. 2. – С. 867–868.

20–А. Лобан, В.А. Моделирование схемы измерения параметров поляризации высокоомных биосенсоров / В.А. Лобан // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: материалы

междунар. науч. конф., Минск, 23–25 июня 2010 г.: в 2 ч. / Изд. центр БГУ; редкол.: И.Д. Вологовский [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 323–325.

21–А. Лобан, В.А. Улучшение гомогенности электрофизических свойств емкостных сенсоров нефарадеевского типа для детекции бактерий / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, М.В. Паркун // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: материалы междунар. науч. конф., Минск, 23–25 июня 2010 г.: в 2 ч. / Изд. центр БГУ; редкол.: И.Д. Вологовский [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 311–313.

22–А. Драпеза, А.И. Разработка биосенсоров на основе емкостных нефарадеевских датчиков с нанокompозитными биочувствительными структурами / А.И. Драпеза, В.А. Лабунов, В.А. Лобан, Ю.М. Судник, Т.И. Ореховская // Нанотехнологии-2010: материалы междунар. конф., Дивноморское, Россия, 19–24 сент. 2010 г.: в 2т. / ТИ ЮФУ, Таганрог; редкол.: Б.Г. Коноплев [и др.]. – Дивноморское, Россия, 2010. – Т. 2. – С. 257–260.

23–А. Драпеза, А.И. Нефарадеевские емкостные сенсоры на основе пассивирующих пленок нанопористого оксида алюминия / А.И. Драпеза, В.А. Лобан, Ю.М. Судник, В.А. Лабунов, Т.И. Ореховская, М.В. Паркун // СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии: сб. докладов 20-й междунар. науч. конф., Севастополь, 13–17 сент. 2010 г.: в 2 т. / СНТУ; редкол.: А.Ф. Яненко [и др.]. – Севастополь, 2010 – Т. 2. – С. 1163–1164.

24–А. Лобан, В.А. Электрофизические свойства модифицированных бислойных липидных мембран, сформированных на сквозной нанопористой структуре / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, Т.И. Ореховская, С.Н. Черенкевич // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: материалы VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 8–9 дек. 2010 г. / БГУИР; редкол.: Л.М. Лыньков [и др.]. – Минск, 2010. – С. 58–60.

25–А. Лобан, В.А. Методика и алгоритм автоматизированного расчета отношения наведенных зарядов в емкостных биосенсорах нефарадеевского типа / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, В.А. Лабунов // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: материалы VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 8–9 дек. 2010 г. / БГУИР; редкол.: Л.М. Лыньков [и др.]. – Минск, 2010. – С. 55–57.

26–А. Лобан, В.А. Изучение электрофизических параметров иммунохимических емкостных сенсоров нефарадеевского типа в процессе иммобилизации на них антител / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии:

материалы VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 8–9 дек. 2010 г. / БГУИР; редкол.: Л.М. Лыньков [и др.]. – Минск, 2010. – С. 61–63.

Тезисы докладов на научных конференциях

27–А. Грибкова, Н.В. Разработка технологии создания биочипов для экспресс-диагностики вирусов гриппа на основе электрофизических параметров реакции вирус-антитело / Н.В. Грибкова, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник, В.А. Лобан, А.Н. Лисиченко // Готовность к пандемии гриппа: международная оценка: междунар. конф., СПб., 15–17 марта 2007 г. / – СПб., 2007. – С. 140.

28–А. Drapeza, A Rapid information technologies for applied microbiology on basis of hardware and software system and new type of disposable modules / A. Drapeza, Yu. Sudnik, V. Loban, A. Lisichenok // ITMED–2007, Bialystok (Poland), 29–31 May 2007. – P. 12.

29–А. Лобан, В.А. Аппаратно-программный комплекс для изучения электрофизических характеристик липидных мембран в условиях окислительного стресса / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, Ю.М. Судник // Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии: материалы 4-й крымской конф., Судак, Крым, Украина, 31 мая – 9 июня, 2008 г. / ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий», Москва; редкол.: В.З. Ланкин [и др.]. – Судак, Крым, Украина, 2008. – С. 17.

30–А. Драпеза, А.И. Изучение избирательности нанокompозитной структуры на основе нанопористого оксида алюминия / А.И. Драпеза, М.В. Паркун, В.А. Лобан, Ю.М. Судник // Современные средства связи: материалы XIII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 24–26 сент. 2008 г. / ВГКС; редкол.: М.А. Баркун [и др.]. – Минск, 2008. – С. 89.

31–А. Лобан, В.А. Обеспечение информационной защищенности биоаналитических систем / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, М.В. Паркун, Ю.М. Судник // Технические средства защиты информации: Тезисы докладов VIII Белорусско-российской науч.-техн. конф., Минск–Нарочь, 24–28 мая 2010 г. / БГУИР; редкол.: Л.М. Лыньков [и др.]. – Минск, 2010. – С. 108.

32–А. Лобан, В.А. Повышение качества переноса ЛБ-монослоев на поверхность твердых подложек / В.А. Лобан, А.И. Драпеза, А.Н. Лисиченко, М.В. Паркун // Материалы XII Междунар. науч.-техн. конф. «Современные средства связи», Минск, Беларусь, 24–28 сент. 2007 г. – С. 45.

Патенты

33–А. Биочип для дифференцированной экспресс-диагностики вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В: пат. 4799 Респ. Беларусь, МПК(2006) C12Q 1/68 С 12М 1/36 G 01N 5/00 С 07Н 21/04 C07К 5/00 / А.И. Драпеза, В.А. Лобан, Ю.М. Судник, Н.В. Грибкова, В.А. Лабунов; заявители: Бел. гос. ун-т; Гос. уч. «научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии». – № и 20080282. заявл. 07.04.08; опубл. 30.10.08 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 5. – С. 196.

34–А. Поддерживающая платформа для формирования липидного бислоя в мембранных биосенсорах : пат. 6049 Респ. Беларусь, МПК(2009) В 81В 1/00 В82В 1/00 G 01N33/543 С 12М 3/00 / А.И. Драпеза, В.А. Лабунов, В.А. Лобан, Т.И. Ореховская, Э.В. Лобко; заявители: Бел. гос. ун-т; Бел. гос. ун-т информатики и радиоэлектроники – № и 20090620. заявл. 15.07.09; опубл. 28.02.10 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. –2010. – № 1. – С. 177.



РЭЗІЮМЭ

Лобан Валерый Аляксандравіч

Апаратна-праграмныя сродкі для біямедыцынскага эксперыменту на аснове мембранных і ёмістных сэнсараў

Ключавыя словы: апаратна-праграмныя сродкі, біслойныя ліпідныя мембраны, мембранныя і ёмістныя біясэнсары.

Мэта работы: распрацоўка апаратна-праграмных сродкаў, прызначаных для біямедыцынскага эксперыменту на аснове мембранных і ёмістных сэнсараў нефарадэўскага тыпу, якія выкарыстоўваюцца ў галіне вывучэння розных уласцівасцей біялагічных мембран і імунахімічнай дыягностыцы антыгенаў рознага тыпу электрафізічнымі метадамі.

Метады даследавання і абсталяванне: патэнцыяметрыя, вольтампераметрыя і імпедансная спектраметрыя, атамна-сілавая мікраскапія, растравая электронная мікраскапія.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацавана падтрымліваючая платформа для фарміравання ліпіднага біслоя на выснове навывлетных нананорыстых структур аноднага аксиду алюмінію. Распрацаваны ёмістныя імунахімічныя біясэнсары і комплексны падыход для ідэнтыфікацыі розных антыгенаў на аснове «фазавых партрэтаў» спецыфічных і неспецыфічных рэакцый антыген-антыцела, пабудаваных у прасторы выбраных электрафізічных параметраў. На аснове гэтага падыходу распрацаваны комплекс тыпу біячып, які выкарыстоўвае ёмістныя імунахімічныя біясэнсары нефарадэўскага тыпу с індый-волава-аксіднымі і алюмініевымі электродамі, пасівіраванымі тонкай пленкай нананорыстага аноднага аксиду алюмінію, дазваляючы праводзіць дыферэнцыраваную дыягностыку трох тыпаў віруса грыпу на аснове «фазавых партрэтаў», пабудаваных у прасторы каардынат $\{I_{R_n} - I_{M_n}; I_{R_n} - Q/Q_+; I_{M_n} - Q/Q_+\}$.

Ступень выкарыстання: вынікі даследаванняў выкарыстаны пры выкананні гранта 510018 6-й Еўрапейскай рамачнай праграмы, гранта PBZ-KBN-101/T09/2003/9 Польскага дзяржаўнага камітэта па навуковым даследаванням, у навукова-даследчай працы Дзяржаўнай установы «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр эпідэміялогіі і мікрабіялогіі» і ў навучальным працэсе Беларускага дзяржаўнага ўніверсітэту.

Вобласць ужывання: мадэляванне і вывучэнне транспартных, рэцэптарных і электрычных уласцівасцей плазматычных мембран клетак, дыягностыка розных захворванняў з выкарыстаннем імунасэнсараў, эксперыментальная мікрабіялогія.

РЕЗЮМЕ

Лобан Валерий Александрович

Аппаратно-программные средства для биомедицинского эксперимента на основе мембранных и емкостных сенсоров

Ключевые слова: аппаратно-программные средства (комплексы), бислойные липидные мембраны, мембранные и емкостные биосенсоры.

Цель работы: разработка аппаратно-программных средств для биомедицинского эксперимента на основе мембранных и емкостных сенсоров нефарадеевского типа, применяемых в области изучения различных свойств биологических мембран и иммунохимической диагностике различного типа антигенов электрофизическими методами.

Методы исследования и оборудование: потенциометрия, вольтамперометрия и импедансная спектроскопия, атомно-силовая микроскопия, растровая электронная микроскопия.

Полученные результаты и их новизна: разработана поддерживающая платформа для формирования липидного бислоя на основе сквозных нанопористых структур анодного оксида алюминия. Разработаны емкостные иммунохимические биосенсоры и комплексный подход для идентификации различных антигенов на основе «фазовых портретов», построенных в выбранном пространстве электрофизических параметров, для специфических и неспецифических реакций антиген-антитело. На основе этого подхода разработан комплекс типа биочип, использующий емкостные иммунохимические биосенсоры нефарадеевского типа с индий-олово-оксидными и алюминиевыми электродами, которые пассивированы тонкой пленкой нанопористого анодного оксида алюминия, позволяющий проводить дифференцированную диагностику вирусов гриппа на основе «фазовых портретов» в пространстве координат $\{I_{R_n} - I_{M_n}; I_{R_n} - Q/Q_+; I_{M_n} - Q/Q_+\}$.

Степень использования: результаты исследований использованы при выполнении гранта 510018 6-й Европейской рамочной программы, гранта RBZ-KBN-101/T09/2003/9 Польского государственного комитета по научным исследованиям, в научных исследованиях Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» и в учебном процессе Белорусского государственного университета.

Область применения: моделирование и изучение транспортных, рецепторных и электрических свойств плазматических мембран клеток, диагностика различных заболеваний с использованием иммуносенсоров, экспериментальная микробиология.

RESUME

Loban Valery Aleksandrovich

Hardware and software for biomedical experiments on the base of membranous and capacitive sensors

Keywords: hardware and software for biomedical experiments, bilayer lipide membranes, membranous and capacitive biosensors.

The operation purpose: the development of complexes on the base of membranous and capacitive sensors nonfaraday type applicable in the range of studying different properties biological membranes and immunochemical diagnostic of different type antigens by electrophysical methods.

Research techniques and the equipment: a potentiometry, voltamperometry and impedance spectrometry, atomic-powered microscopy, a raster-type submicroscopy.

The received results and their novelty: the sustaining platform for formation lipide bilayer on the basis of nanoporous through holes of the anodic oxide aluminium acceptable for manufacturing of membranous biosensors is developed. Capacitive immunochemical biosensors for carrying out of measuring's $\varepsilon \approx 1$ are developed. Comprehensive approach for identification of various antigens in terms of «phase portraits» in chosen space of electrophysical parameters for specific and nonspecific interactions of the antigen-antibody is developed. Complex of the biochip type on the basis of this approach is developed. Complex use the capacitive immunochemical biosensors nonfaraday type with indium-tin-oxide and aluminium electrodes passivated nanoporous anodic oxide aluminium thin film and allow to carry out differentiated diagnostics of an influenza virus in terms of «phase portraits» in space of the coordinates $\{I_{R_n} - I_{M_n}; I_{R_n} - Q_-/Q_+; I_{M_n} - Q_-/Q_+\}$.

Efficiency: the results of researches were used in realization of the grant 510018 6th European framework programme, grant PBZ-KBN-101/T09/2003/9 of Polish State Committee for Scientific Research, in research works of Public institution «Republic scientific-practical centre of epidemiology and microbiology» and in the educational process of the Belarusian State University.

Range of application: modeling and studying of transport, receptor and electric properties of plasma membranes, diagnostics of various diseases with use of immunosensors, the experimental microbiology.

Научное издание

Лобан Валерий Александрович

АППАРАТНО-ПРОГРАММНЫЕ СРЕДСТВА
ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА
НА ОСНОВЕ МЕМБРАННЫХ И ЕМКОСТНЫХ СЕНСОРОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук

по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Подписано в печать 31.08.2011.	Формат 60x84 ¹ / ₁₆ .	Бумага офсетная.
Гарнитура «Таймс».	Отпечатано на ризографе.	Усл. печ. л. 1,86.
Уч.-изд. л. 1,5.	Тираж 60 экз.	Заказ 579.

и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Государственный университет информатики и радиоэлектроники»
№0/0494371 от 16.03.2009. ЛП №02330/0494175 от 03.04.2009
220013, Минск, П. Бровки, 6