

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

КУТОВА ОКСАНА ЮРІЇВНА



УДК 621.37, 621.389

**БИОМОЛЕКУЛЯРНІ І ХІМІЧНІ СЕНСОРИ НА ОСНОВІ КРЕМНІЄВИХ
ПОЛЬОВИХ СТРУКТУР**

Спеціальність 05.11.17 - біологічні та медичні прилади і системи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі електронної інженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, м. Київ.

Науковий керівник: доктор технічних наук, професор
Тимофєєв Володимир Іванович
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря
Сікорського», м. Київ,
завідувач кафедри електронної інженерії КПІ
ім. Ігоря Сікорського

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Сторчун Євген Володимирович
Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів,
професор кафедри електронних засобів інформаційно-
комп'ютерних технологій

кандидат фізико-математичних наук,
старший науковий співробітник
Мамілов Сергій Олександрович
Інститут прикладних проблем фізики і біофізики Національної
академії наук України, м. Київ,
вчений секретар

Захист відбудеться «__» _____ 2019 р. о 14.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.002.19 в Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» за адресою: 03056, Київ-56, проспект Перемоги, 37, корп. 12, ауд. 412.

З дисертацією можна ознайомитись у Науково-технічній бібліотеці ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» за адресою: 03056, Київ-56, проспект Перемоги, 37.

Автореферат розісланий «__» _____ 2019 р.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради


В. Б. Швайченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми роботи. У зв'язку з бурхливим розвитком технологічних можливостей визначення концентрації хімічних і біологічних речовин у різних середовищах набуло розвитку і є актуальним завданням як для медицини, фармакології, сільського господарства, так і при виробництві продуктів харчування і контролю стану навколишнього середовища.

Основна відмінність сенсорних технологій від традиційних підходів інструментального аналізу полягає у можливості проведення кількісного та якісного аналізу в режимі реального часу з мінімальною додатковою пробопідготовкою, оскільки у них процеси біохімічного перетворення досліджуваної речовини та вимірювання сигналу суміщені у часі та просторі.

Використання польових транзисторних структур для виготовлення біосенсорів різного призначення розширює можливі варіанти реалізації сенсорів. Одним із головних і актуальних завдань дисертаційного дослідження було удосконалення методів аналізу та розвиток нового покоління портативних біохімічних сенсорів, які використовуються у медичній практиці, включаючи клінічні маркерні і скринінгові експрес-дослідження людської крові та фізіологічних розчинів.

Прикладом перспективної біохімічної сенсорної системи є потенціометричні сенсори на основі польових транзисторів. Вони мають високе співвідношення сигнал-шум, забезпечують швидкодію вимірювання, компактність та портативність. Нова технологія компонування дозволяє отримувати на одному чипі компактні дешеві сенсори разом з системою обробки сигналу. Проте для таких сенсорів потрібно забезпечувати хорошу пасивацію між рідкою частиною сенсора та твердотільною. Також при виготовленні сенсорів на основі польових МДН-транзисторів (метал-діелектрик-напівпровідник) потрібно уникати складних операцій, таких як промивка сенсора від незв'язаних компонентів або розбавлення розчину для зменшення сил іонної взаємодії. Нова методологія використання польових транзисторів дозволяє детектувати білки у розчині з високою іонною силою, у тому числі натрій-фосфатний буфер, сироватку людини без втрати чутливості. Для вдосконалення параметрів та характеристик біосенсорів, покращення чутливості, зменшення порогу детектування та підвищення швидкодії на поверхню сенсора наносять додаткові специфічні біологічні шари, зокрема, мембрани. Проте в окремих випадках вони потребують додаткового процесу іммобілізації та закріплення на поверхні сенсора перед безпосереднім проведенням вимірювання. Широкого використання набули сенсори для визначення активності певного типу іонів на основі іон-селективних скляних електродів. Але вони габаритні та вимагають додаткового обладнання для інтерпретації отриманих результатів. Альтернативу таким пристроям становлять іон-селективні польові транзистори (ІСПТ), у яких чутливою поверхнею є оксид церію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася на кафедрі електронної інженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського у рамках програми відповідно до пріоритетного напрямку розвитку науки і техніки "Створення та застосування нанотехнологій і технологій наноматеріалів"

НДР “Дослідження новітніх напівпровідникових наноматеріалів і їх сполук для впровадження у технологіях виготовлення низькорозмірних електронних приладів” (№ 2630-п, номер державної реєстрації НДР: 0113U000389), пріоритетного тематичного напрямку “Найважливіші проблеми фізико-математичних і технічних наук” НДР “Дослідження наногетероструктур на потрійних сполуках $A^{III}B^V$ для моделювання їх електронних властивостей та ефектів” (№2871ф номер державної реєстрації НДР: 0115U000400), а також в рамках індивідуального гранту програми міжнародної мобільності Erasmus+ “Дослідження біосенсорів на основі польових структур для детектування білків” (2016-2017 рр., Université du Maine, Le Mans, Франція).

Мета і задачі дослідження. *Метою дисертаційної роботи є покращення характеристик твердотільних сенсорів для детектування хімічних та біомолекулярних сполук щодо чутливості, швидкодії, діапазону вимірювань, порогу детектування з використанням удосконалених методів, новітніх наноматеріалів та технологій, теоретичне обґрунтування, розроблення і експериментальне дослідження перспективних структур біохімічних сенсорів.*

Об’єкт дослідження – процеси в польових кремнієвих структурах для детектування хімічних і біомолекулярних сполук.

Предмет дослідження – фізико-хімічні процеси і характеристики біохімічних сенсорів, фактори впливу стану поверхні, різних наноматеріалів, особливостей структури на характеристики сенсорів та методи вимірювання електричних характеристик сенсорних структур.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Здійснити аналіз шляхів покращення характеристик чутливості, селективності, швидкодії, діапазону вимірювань та порогу детектування.
2. Удосконалити методи детектування і топології сенсорів на основі кремнієвих структур з використанням новітніх наноматеріалів для аналізу крові і фізіологічних розчинів біомедичного застосування.
3. Провести експериментальні дослідження рН-сенсора на основі іон-селективного польового транзистора для біомедичного застосування, запропонувати базову структуру сенсора, удосконалити процедуру вимірювань шляхом використання мікропотоккової системи.
4. Дослідити можливість збільшення чутливої поверхні сенсора та вплив наночастинок на роботу сенсора, розробити прототип біосенсора на базі МДН-транзистора з чутливою тильною стороною у вигляді шару пористого кремнію з іммобілізованими наночастинками каталізатора для детектування перекису водню.
5. Розробити та дослідити прототипи біосенсорів на базі ІСПТ з підзатворним діелектриком SeO_2 для детектування С-реактивного білка та бета-лактоглобуліну з удосконаленими характеристиками щодо чутливості і часу вимірювання.
6. Провести діагностичний аналіз поверхні сенсора різними методами мікроскопії.

Методи дослідження. Досягнення поставленої мети базувалось на системному опрацюванні та аналізі результатів експериментальних досліджень щодо використання польових кремнієвих структур для біохімічного застосування,

використовувалися методи фізики твердого тіла та біофізики, сучасні експериментальні методи формування наноструктурованих матеріалів та дослідження структури, морфології та складу поверхні; моделювання, аналіз і обробка отриманої інформації проводилася за допомогою ЕОМ з використанням пакетів програм «MatLab», «Origin», «LabVIEW». Для дослідження морфології поверхні сенсора, електричних, фізичних характеристик та чутливості використовувалися наступні методи: оптична (Планар МКІ-2М, КПІ ім. Ігоря Сікорського, ФЕЛ, Olympus BX53, Інститут фізики НАН України); скануюча (Seron Technology Aura 100, VEGA3 TESCAN, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, SEI, Université du Maine, Франція, ZEISS КПІ ім. Ігоря Сікорського, ІФФ) та атомно-силова (Flex-Axiom, Інститут фізики НАН України) мікроскопія; ІЧ-спектроскопія (Shimadzu IRAffinity-1S, College of Physics, Jilin University, China), вимірювання вольт-амперних характеристик (Kiethley 2410, КПІ ім. Ігоря Сікорського, ФЕЛ) та температурних залежностей опору. Комплексне використання отриманих експериментальних результатів в поєднанні з комп'ютерною обробкою результатів забезпечили можливість достовірної інтерпретації результатів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в отриманні та узагальненні нових наукових результатів:

1. Удосконалено метод аналізу рН фізіологічних розчинів на основі розробленої сенсорної структури на базі *p*-канального іон-селективного польового транзистора з шаром підзатворного діелектрика CeO_2 і адаптованої до неї мікропотоккової системи та вперше експериментально встановлено можливість досягнення теоретично можливих значень чутливості щодо рН.

2. Подальшого розвитку набув метод детектування перекису водню у фізіологічних розчинах для порогових концентрацій до 3% шляхом використання пористого кремнію з наночастинками платини діаметрами $18 \div 24$ нм, осадженими на тильну сторону МДН-транзистора з властивостями каталізаторів перекису водню, що підвищило чутливість сенсора порівняно з існуючими.

3. Удосконалено метод селективного виявлення С-реактивного білка у плазмі крові, як маркера гострої фази процесів запалення, шляхом іммобілізації антитіл та додаткового буферного шару меланіну на поверхню іон-селективного польового транзистора з підзатворним діелектриком CeO_2 та вперше експериментально виявлено властивості запропонованої структури, що підвищило селективність, чутливість, швидкодію та знизило поріг детектування у порівнянні з існуючими.

4. Розвинено метод динамічного аналізу білка бета-лактоглобуліну, використовуючи запропонований сенсор на основі МДН-транзистора з підзатворним діелектриком CeO_2 в умовах забезпечення постійного об'єму аналіту, що забезпечує зменшення часу дослідження до 10-15 хв. і дає можливість ефективного використання для експрес-аналізу.

Практичне значення одержаних результатів:

У результаті проведення комплексу досліджень:

1. Створено експериментальний зразок селективної малогабаритної сенсорної структури для біохімічних досліджень.

2. Вперше на основі модифікації тильної сторони МДН-транзисторів пористим кремнієм та використання наночастинок каталізатора H_2O_2 створено прототип сенсора з вищою практично на 30% чутливістю у порівнянні з структурою без використання наноматеріалів.

3. На основі експериментальних досліджень доведено переваги та виготовлено сенсор рН на основі МДН-транзистора з підзатворним діелектриком CeO_2 , отримано значення чутливості, близьке до теоретично можливого $\sim 58,5$ мВ/рН.

4. Проведено апробацію транзисторних сенсорних структур на основі ІСПТ для дослідження концентрації основного алергену молока – бета-лактоглобуліну та можливість його практичного застосування при виготовленні продуктів харчування.

5. Запропоновано та реалізовано удосконалену методику вимірювання рН, використовуючи мікропотоківу систему.

6. Вперше розроблено сенсорну структуру маркера гострої фази СРБ на основі ІСПТ *p*-типу з підзатворним діелектриком CeO_2 . Встановлено, що поріг детектування такого біосенсора становить на рівні 0,1 мг/л, діапазон вимірюваних концентрацій СРБ складає 0,1÷2,5 мг/л, тривалість вимірювань не перевищує однієї хвилини, необхідна кількість розчину для аналізу - 20 мкл. Практичне використання розробленого сенсора перевірено на реальних зразках плазми крові. Відхилення результатів від калібровочних для стандартного тестового набору концентрацій антигену СРБ (MyBioSource, USA) склало менше 18%.

Викладені у дисертації нові практичні результати досліджень знайшли застосування у навчальному процесі підготовки фахівців за спеціальностями 162 «Біотехнології та біоінженерія» та 153 «Мікро- і наносистемна техніка» КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Особистий внесок здобувача. Усі результати, наведені у дисертаційній роботі і винесені на захист отримані особисто автором або ж за його активної участі та опубліковано у спеціалізованих фахових виданнях. Здобувач приймав безпосередню участь в постановці завдання, аналізі літературних джерел, виготовленні та підготовці експериментальних зразків та проведенні експериментальних досліджень, а також їх обробці та аналізі [2-4], що разом зі співавторами узагальнено при написанні статей. Безпосередньо автором було проведено моделювання сенсорної структури [1], виконано вимірювання температурних залежностей опору [3], вольт-амперних характеристик сенсорних структур [2-6] та досліджено структуру чутливої поверхні методом оптичної спектроскопії [6]. Публікації по матеріалам роботи в цілому виконані автором самостійно. Інші співавтори приймали участь в розробці технології та виготовленні польових транзисторів, які являються базовою частиною сенсорних структур та проведенні вимірювання їх електричних характеристик, структури поверхні методами скануючої, атомно-силової, ІЧ – Фур'є спектроскопій. та удосконаленні методики проведення вимірювання концентрації антитіл СРБ в

плазмі крові. Автор дисертації особисто представляв результати досліджень на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційних досліджень, обговорювалися на 8 міжнародних та вітчизняних конференціях:

- IX міжнародна науково-технічна конференція молодих вчених “Електроніка – 2016”, Україна, м.Київ, 13 – 15 квітня, 2016.

- Вітчизняні інженерні розробки для охорони здоров’я, Україна, м.Київ, 21 – 22 квітня 2016 р.

- IX международная конференция “Функциональная база нанoeлектроники”, Україна, м.Одеса, 18 – 23 вересня 2017 р.

- VI міжнародна конференція “Медична фізика – сучасний стан, проблеми, шляхи розвитку. Новітні технології”, Україна, м. Київ, 28 – 29 вересня 2017 р.

- The 18th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science – SPO 2017, Ukraine, Kyiv, 26 – 29 October, 2017.

- V міжнародна науково-практична конференція “Напівпровідникові матеріали, інформаційні технології та фотовольтаїка”, Україна, м. Кременчук, 17 – 19 травня 2018 р.

- Конференція молодих вчених з фізики напівпровідників “Лашкарьовські читання 2018” з міжнародною участю, Україна, м. Київ, 4 – 6 квітня 2018 р.

- 2018 IEEE 38th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 2018, Ukraine, Kyiv, 24 – 26 April 2018.

Публікації. За результатами досліджень опубліковано у 14 наукових працях, у тому числі в 6 статтях у наукових фахових виданнях, з них 5 у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 8 тез доповідей у збірниках матеріалів конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 154 найменувань та 2 додатків. Робота містить 73 рисунки та 4 таблиці. Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 152 сторінки тексту.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність вибраної теми дисертаційної роботи, сформульовано мету й основні задачі дослідження, об’єкт, предмет дослідження, визначено наукову новизну та показана практична цінність отриманих результатів, відображено особистий внесок автора та відомості про апробацію результатів роботи, вказано кількість публікацій, в яких відображено результати досліджень.

У **першому розділі** на основі аналізу літературних джерел визначено стан досліджень та розробок щодо сучасних біосенсорів на основі кремнієвих структур для біохімічних застосувань. Показано масштабність сфер застосування біосенсорів на основі МДН-структур та ІСПТ, які містять різні біокомпоненти для біологічного аналізу.

Здійснено аналіз особливостей важливого компонента людської крові С-реактивного білка (СРБ) та наведено існуючі методи його детектування як з

використанням ІСПТ та МДН-транзисторів, так і інших сенсорів (оптичних, електрохімічних). Незважаючи на те, що кожен метод має свої переваги та недоліки, актуальною залишається проблема створення високочутливого сенсора для експрес діагностики СРБ. На основі літературного аналізу встановлено коло невирішених питань розроблення сенсорів на основі МДН-структур, зокрема, покращення їх характеристик шляхом використання новітніх наноматеріалів.

Відповідно до визначеної мети та завдання **другий** розділ присвячено дослідженню та вибору підзатворного діелектрика для виготовлення біосенсора на основі *p*-канального МДН транзистора. Основною робочою поверхнею у сенсорах на основі МДН-транзисторів є область підзатворного діелектрика. Тому для забезпечення їх високої чутливості найчастіше намагаються підвищити чутливість активного шару, зокрема, шляхом використання більш досконалих діелектриків. Сьогодні у сенсорах на основі МДН-транзисторів, чутливих до певного виду іонів, використовують оксиди – SiO_2 , Si_3N_4 , Al_2O_3 , Ta_2O_5 та інші. Для покращення чутливості сенсорів необхідно застосовувати нові чутливі матеріали, які повинні відповідати певним критеріям: висока діелектрична проникність, стійкість до переміщення іонів з розчину до об'єму діелектрика та якомога більша кількість чутливих центрів.

Цим вимогам відповідає діоксид церію CeO_2 . Він має підвищену діелектричну проникність $\epsilon = 26$, а ширина забороненої зони складає $E_g = 3,6$ еВ. Вказані особливості забезпечують кращу діелектричну ізоляцію структури і зменшують струми витоку через діелектрик. Розбіжність між сталою ґратки CeO_2 та Si $\Delta a/a=0,35\%$ сприяє низькій концентрації пасток на границі кремній-діелектрик (до 10^{20} cm^{-2}) та більшому коефіцієнту перекриття по ємності, ніж для оксиду кремнію. Така близькість сталої решітки для CeO_2 та Si покращує адгезію з кремнієм, який утворює провідний канал транзисторної структури. Унаслідок чого збільшується крутизна ВАХ, рН-чутливість та зменшується струм витоку через діелектрик. Також CeO_2 має високу термічну та хімічну стійкість. Діоксид церію у розроблених зразках сенсора формувався методом вибухового випаровування при температурі 200°C і має нанокристалічну структуру з характерним розміром нанокристалів $18\div 24$ нм (рис.1).

Результати моделювання за допомогою спрощеної аналітичної моделі сенсора на основі підзатворного діелектрика CeO_2 та його експериментальні характеристики наведено на рис.2.

З огляду на те, що широко використовувані діелектрики (SiO_2 , Si_3N_4 , Al_2O_3 , Ta_2O_5) не забезпечують рН чутливість, близьку до чутливості Нернста, запропоновано використовувати діоксид церію як підзатворний діелектрик для сенсорів рН та сенсорних структур для біомолекулярних сполук. Він має велику власну буферну ємність внаслідок високої щільності поверхневих станів $\approx 10^{20}$ cm^{-2} й тому значення ємності діелектрика не відіграє значної ролі, а значення рН-чутливості високе для різних значень рН - від 1 до 14.

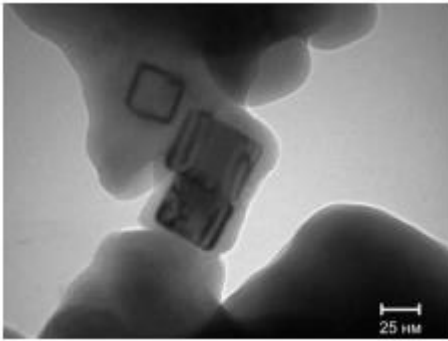


Рис. 1. Світлопольне зображення плівки CeO_2 , отриманої методом вибухового випаровування при $T=200^\circ\text{C}$.

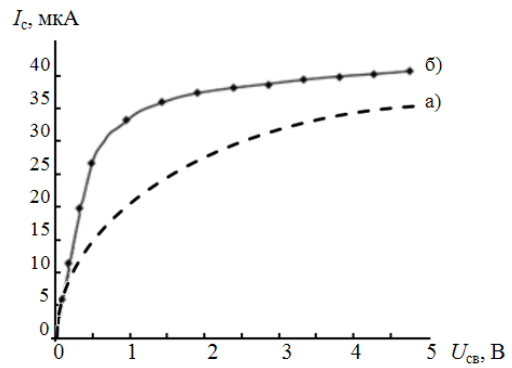


Рис. 2. ВАХ транзистора з підзатворним діелектриком CeO_2 : а) модельна та б) експериментальна.

Структура запропонованого рН-сенсора на основі ІСПТ з індукованим каналом показана на рис. 3. Вона має ширину каналу (W) – 5 мкм і довжину (L) – 50 мкм. Робочими напругами такого сенсора є: напруга зміщення затвор-витік ($U_{зв}$) – -9 В, напруга між стоком та витоком ($U_{св}$) $0 \div 5$ В. Однією з особливостей при виготовленні сенсорів на основі МДН- транзисторів є необхідність забезпечення вільного доступу до активної (робочої) області для нанесення біоселективних мембран та досліджуваної речовини. Саме тому конструкція сенсора була вибрана

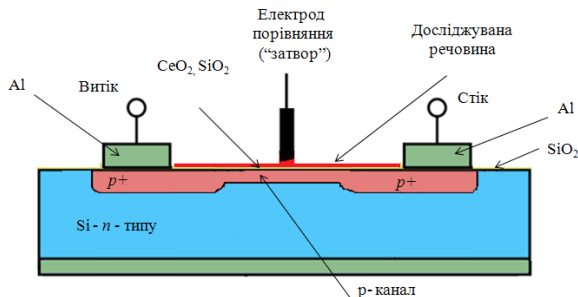


Рис. 3. Загальний вигляд структури ІСПТ у робочому режимі на основі CeO_2 .

CeO_2 можуть бути використані для виготовлення широкого кола біосенсорів, зокрема, С-реактивного білка.

Значення чутливості для структури з удосконаленою процедурою вимірювання складає 58,5 мВ/рН, що практично дорівнює максимально можливому значенню (чутливості Нернста 59 мВ/рН) для структур напівпровідник-діелектрик-рідина. Перевірку сенсора на стабільність було проведено як для еталонних значень (рис. 4.а), так і для розчинів, підготовлених самостійно (рис. 4.б). Рівень рН перевірявся за допомогою рН-метра SevenCompact™ рН/Іон S220. Результати вимірювань для одного й того ж сенсора, що спостерігаються через 24 години вимірювання, майже ідентичні і відрізняються менше ніж на 1 % (рис.5).

такою, що області стоку та витоку рознесені від затвору на різні сторони кристалу.

Процес вимірювання здійснювався з використанням удосконаленого методу на основі мікропотокової системи. Така система забезпечує фіксований об'єм досліджуваного розчину у чутливій області, а також виключає можливе його випаровування та нагрівання. Отримані результати дають можливість стверджувати, що сенсори з підзатворним діелектриком

виготовлення широкого кола біосенсорів,

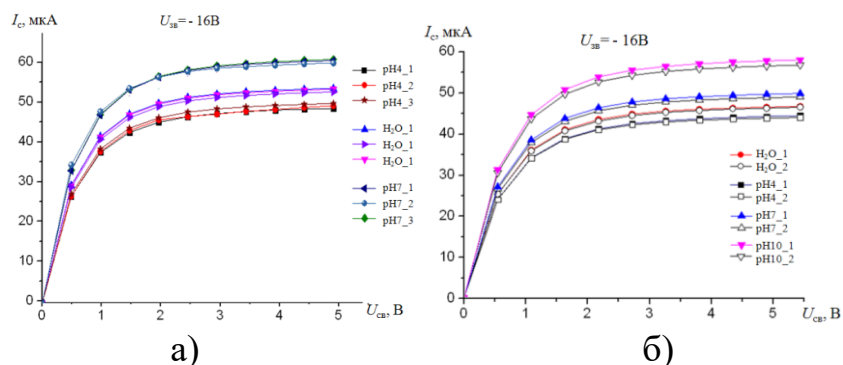


Рис. 4. Характеристики сенсора щодо вимірювання рН: а) еталонні значення рН; б) отримані самостійно розведенням H_2O з HCl , NaOH .

Розроблений сенсор протестовано для оцінки рівня забруднення навколишнього середовища, а саме, рівня чистоти морської води (рис. 6). При проведенні досліджень використано розчини, максимально близькі до реальної морської води, а саме відфільтрована від великого сміття морська вода, та штучно створена у лабораторії вода, яка за хімічним складом практично ідентична природній морській воді.

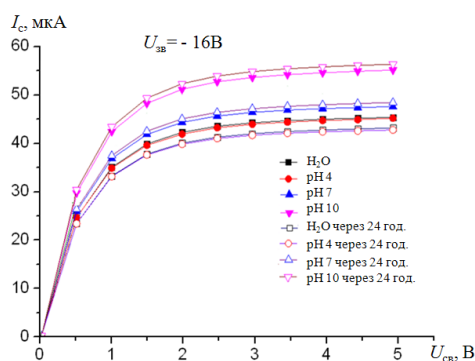


Рис. 5. Характеристики сенсора для еталонних розчинів рН.

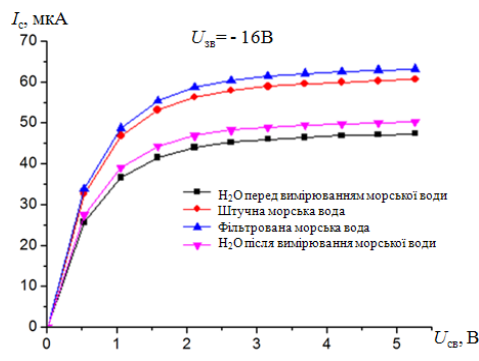


Рис. 6. ВАХ сенсора для різних проб морської води.

Запропонований сенсор експериментально досліджено для визначення концентрації солі NaCl , що є основою фізіологічного розчину. Оскільки для біологічних досліджень найчастіше використовують концентрацію солі $0,1\text{M}$ та 1M , можливість використання сенсора для детектування саме таких значень було перевірено. Як показують результати експериментів (рис. 7), сенсор реагує на зміну концентрації при зміщенні на затвор від -8V . Отримані результати щодо вихідного струму ІСПТ для різних концентрацій солі порівняно з H_2O дають можливість стверджувати, що найкращими умовами для проведення таких вимірювань є напруга $U_{\text{зв}} = -9,5\text{V}$.

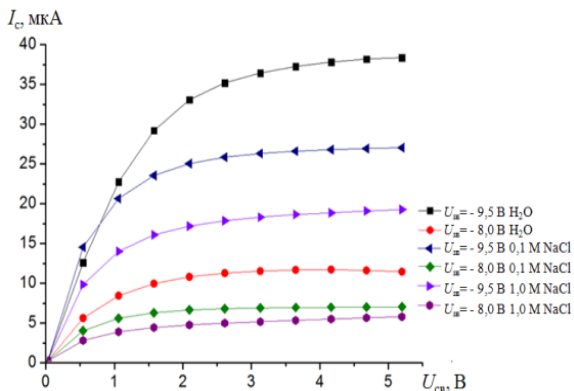


Рис. 7. ВАХ сенсора NaCl для різних концентрацій та напруг ІСПТ.

У третьому розділі описано результати розробки та дослідження сенсора з використанням новітніх наноматеріалів, а саме, пористого кремнію та наночастинок. Запропоновано аналітичну модель сенсора з квантовими точками, розміщеними у приповерхневій області напівпровідника між стоком та витокком. Оцінка характеристик сенсорної структури на основі МДН-транзистора була здійснена з використанням аналітичної моделі транзистора доповненої апроксимаціями рухливості носіїв заряду з урахуванням впливу фононних механізмів розсіювання внаслідок вбудовування системи квантових точок:

$$I_D = \begin{cases} \frac{K_1 K_B}{\sqrt{L^*}} \cdot f(U_B), & U_B < U_{\text{нас}}; \\ \frac{K_1 K_B}{\sqrt{L^*}} \cdot f(U_{\text{нас}}), & U_B \geq U_{\text{нас}}, \end{cases} \quad K_B = 0,5 \cdot \left[2 + \left(\sqrt{1 + \frac{2eL}{m\mu_0^2 E_K}} \right) \cdot \exp\left(-\frac{L}{L_{\text{cp}}}\right) \right];$$

$$f(U) = \left[\begin{aligned} & \left[\frac{U^3}{3} - \frac{8}{15} K_3 (U + K_4)^{5/2} + \frac{4}{3} K_3 (U + K_4)^{3/2} (U - K_2) \right]^{1/2} \\ & + \left(\frac{K_3^2}{2} - K_2 \right) U^2 + (K_2^2 + K_3^2 K_4) U \\ & + \frac{4}{3} K_2 K_3 K_4^{3/2} + \frac{8}{15} K_2 K_4^{5/2} \end{aligned} \right]; \quad L^* = L - \sqrt[3]{\frac{12\epsilon\epsilon_0}{eN^*} \cdot U_c};$$

$$K_1 = \mu W C_0 \sqrt{E_K}, \quad K_2 = U_3 - \varphi_{\text{мн}} - 2\varphi_{\text{Ф}} + Q / C_0, \quad K_3 = \sqrt{2eN\epsilon\epsilon_0} / C_0, \quad K_4 = 2\varphi_{\text{Ф}} - U_6,$$

де L , W - довжина і ширина каналу; m - маса електрона; L_{cp} - середньостатистична довжина балістичного прольоту електрона; C_0 , Q - питомі ємність і заряд діелектрика; e - заряд електрона; ϵ - діелектрична проникність напівпровідника; ϵ_0 - електрична стала; U_c , U_3 , U_6 - напруги стоку, затвора відносно витокку; $U_{\text{нас}}$ - напруга насичення; N - концентрація домішки в області підкладки; μ - рухливість вільних носіїв при нульовій напруженості електричного поля; E_K - критична напруженість електричного поля; T - температура; $\varphi_{\text{мн}}$ - контактна різниця потенціалів метал-напівпровідник; $\varphi_{\text{Ф}}$ - різниця між рівнем Фермі та серединою забороненої зони; K_B - коефіцієнт для врахування впливу балістичного прольоту.

Для врахування впливу фононних механізмів розсіювання була використана модель рухливості: $\mu = \frac{\mu_0}{1 + (E/E_{\text{нас}})^\alpha}$, де $E_{\text{нас}}$ - напруженість електричного поля у режимі насичення, α - коефіцієнт для врахування ступеня фононного розсіювання (приймає значення у межах $1,2 \div 1,8$), а також модель, яка окрім залежності від електричного поля, враховує концентрацію домішок:

$$\mu = 10^{-4} \times \left(65 + \frac{1265}{1 + \left(\frac{N}{8,5 \cdot 10^{16}} \right)^{0,72}} \times \left(\frac{1}{1 + \left| \frac{E}{8 \cdot 10^9} \right|^2} \right)^{1/2} \right),$$

Верифікацію аналітичної моделі проведено для експериментальної структури сенсора з підзатворним діелектриком CeO_2 для біомолекул сироватки бичачого альбуміну (СБА) (рис. 8), у результаті адсорбції якого на поверхні може акумулюватися максимальний питомий заряд $5 \times 10^{-2} \text{ см}^{-2}$.

Теоретично показано, що структура з КТ має чутливість 0,1 мкА/В, а без КТ – 0,05 мкА/В (рис. 9). Результати моделювання показали можливість практичної реалізації прототипу сенсора з наночастинками металу на поверхні чутливого шару, зокрема, для детектування перекису водню.

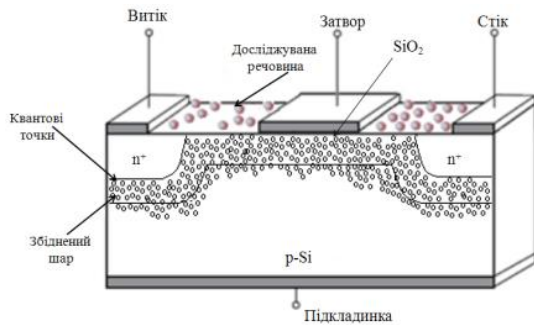


Рис. 8. Структура сенсора на основі МДН-транзистора з вбудованими КТ для моделювання.

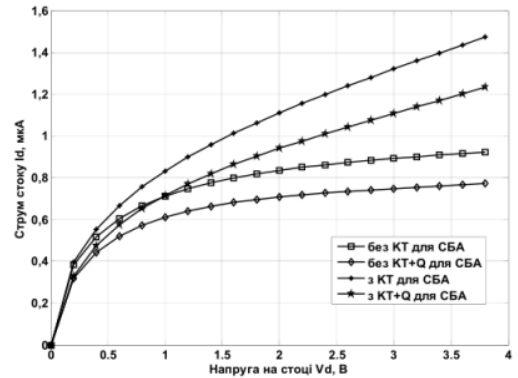
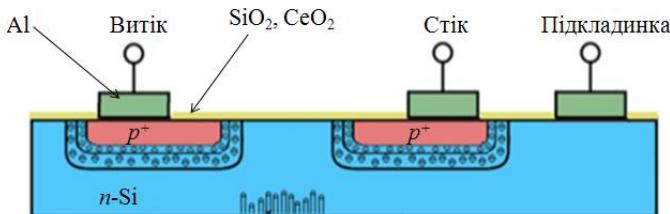


Рис. 9. ВАХ сенсора з КТ та без КТ з урахуванням впливу заряду сироватки бичачого альбуміну.

Особливістю такої структури на основі польової структури є реалізація робочої області з тильної сторони у поєднанні з пористим кремнієм та наночастинками Pt - каталізатора H_2O_2 . Пориста структура була реалізована методом метал-стимульованого хімічного травлення на основі p-канального польового транзистора (рис. 10).



Пориста структура з Pt наночастинками

Рис.10. Структура сенсора з пористим кремнієм в області підкладки.

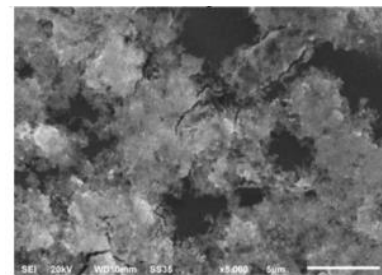


Рис. 11. СЕМ зображення активної поверхні з пористим Si та наночастинками Pt (JEOL, JEM 2100 HR, Le-Mans, France).

Сам транзистор було виготовлено на кремнієвій пластині, легованій фосфором (n-тип) з опором $4,5 \text{ Ом}/\square$, орієнтацією (111), товщиною 450 мкм. У якості підзатворного діелектрика використано комплекс « $\text{SiO}_2\text{-CeO}_2$ » ($d_{\text{SiO}_2}=10 \text{ нм}$, $d_{\text{CeO}_2}=50 \text{ нм}$), який отримано термічним окисленням при $T=400 \text{ }^\circ\text{C}$ та методом «окислення металевого дзеркала», відповідно.

Морфологія поверхні сенсора H_2O_2 з використанням пористого кремнію та наночастинок каталізаторів Pt досліджена за допомогою скануючого електронного мікроскопа (рис.11).

Сенсор з пористим кремнієм і платиновими наночастинами показав більш стабільну і чітко визначену залежність вихідного струму від концентрації перекису водню (рис.12) у діапазоні $0\div 3\%$. Робочими параметрами для запропонованих сенсорних структур є $U_{\text{св}}=3\div 5\text{В}$, $U_{\text{зв}}=-11,5\text{В}$.

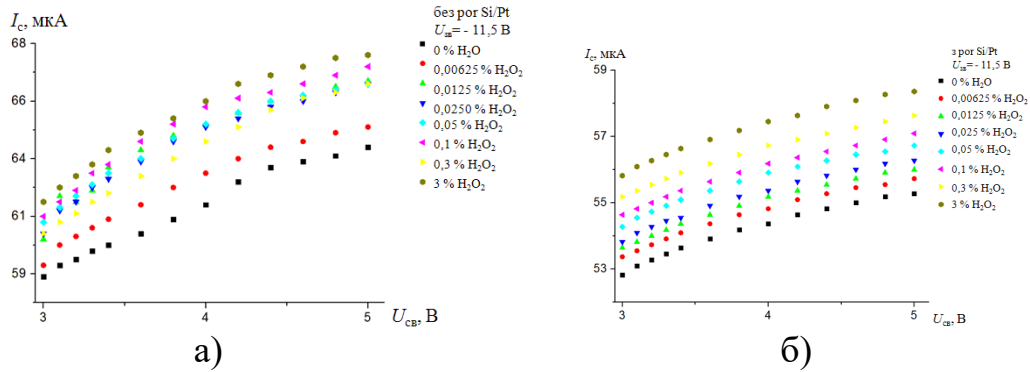


Рис. 12. ВАХ сенсорних структур для різних концентрацій H_2O_2 : а) без модифікованої області, б) з пористим кремнієм та Pt наночастинами.

Результати показників чутливості для розроблених сенсорів у діапазоні малих концентрацій $0\div 0,3\%$ H_2O_2 без пористої структури складає ~ 6 мкА/%, а для структури з пористим кремнієм та Pt наночастинами $\sim 8,3$ мкА/%. А чутливість сенсорів для всього досліджуваного діапазону концентрацій перекису водню складає ~ 103 мкА/% та ~ 135 мкА/%, відповідно.

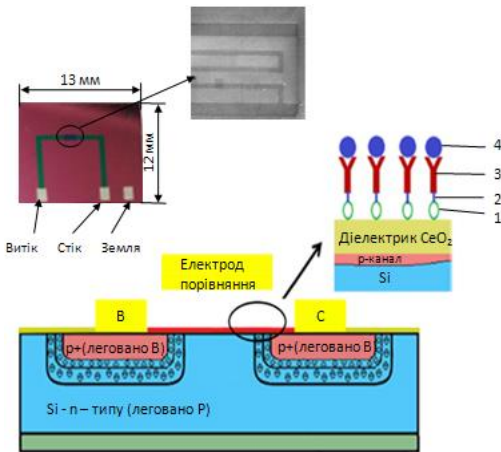


Рис. 13. Структура сенсора СРБ: 1 – стрептавідин, 2 – біотин, 3 – анти-СРБ, 4 – антиген.

Загалом використання пористої структури у поєднанні з наночастинами-каталізаторами підвищує чутливість сенсора майже на 30%.

Четвертий розділ присвячено удосконаленню методу аналізу, розробленню та дослідженню сенсора СРБ на основі МДН-транзистора з багатшаровою структурою і з CeO_2 у якості підзатворного діелектрика. Поверхня сенсора хімічно модифікувалася комплексом стрептавідин-антитіло (рис. 13), здатного до біохімічного зв'язування антигену з антитілом. Хімічна реакція утворення комплексу антиген-антитіло призводила до зміни електричного поля поблизу підзатворного діелектрика і, як результат, до зміни вихідного струму сенсора.

Значення чутливості розробленого сенсора визначається кутом нахилу характеристики $\Delta U_{\text{зв}} = 0,049-0,045 \cdot \exp(-6,45 \cdot C)$ і складає $\alpha = 292$ мВ/(мг/л). З

використанням методів спектроскопії (рис. 14-17) досліджено структуру сформованого на поверхні чутливого шару.

За результатами СЕМ зображень бокової сторони робочої області сенсора товщина стрептавідину становить 500 нм, а комплексу «стрептавідин – антитіло» 1230 нм (рис. 17). Дослідження потребує лише 20 мкл реагенту та близько 1 хв. часу. Використання додаткового буферного шару – меланіну підвищує чутливість практично на 61%. Розроблений сенсор показав хорошу стабільність протягом 30 днів з реальними зразками – плазмою крові, похибка вимірювань складає 18% порівняно з ІФА аналізом.

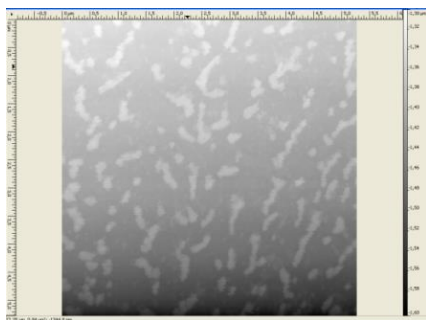


Рис. 14. Зображення чутливої поверхні сенсора з шаром стрептавідину (АСМ, Flex-Axiom).

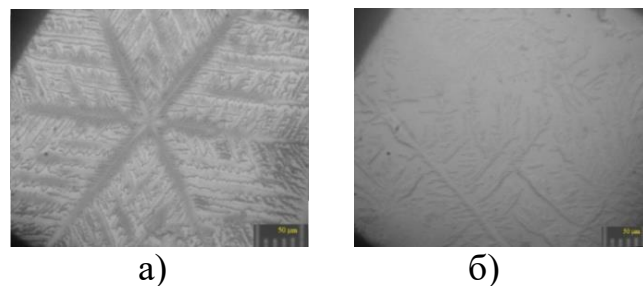


Рис. 15. Оптичні знімки поверхні сенсора покриті: а) стрептавідином та б) стрептавідин+антитіла (Olympus BX53).

Для перевірки селективності сенсора на утворення комплексу «антиген-антитіло» у присутності стрептавідину було здійснено ряд експериментів без стрептавідину. Отримані результати підтвердили чутливість сенсора до СРБ лише за наявності стрептавідину, оскільки за його відсутності не підтверджується залежність сигналу сенсору від концентрації СРБ (рис.18.а (залежність 2)).

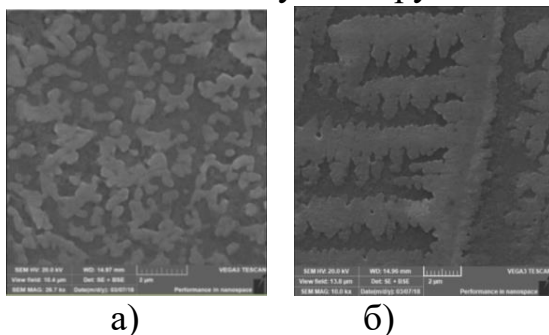


Рис. 16. Зображення чутливої поверхні сенсора за допомогою СЕМ зі збільшенням 2 мкм покритою: а) стрептавідином та б) стрептавідин-антитілом (VEGA3 TESCAN).

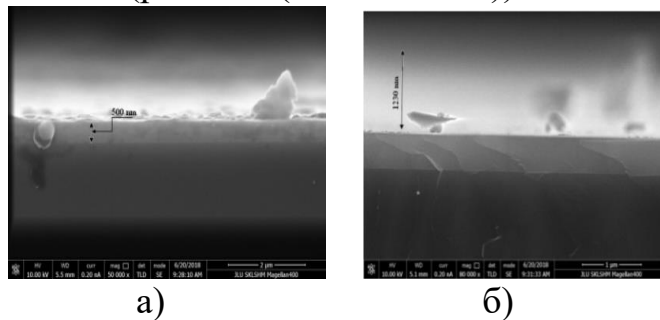


Рис.17. СЕМ зображення сколу робочої області сенсора з різним збільшенням: а) стрептавідин зі збільшенням 2 мкм та б) комплекс «стрептавідин-антитіло» зі збільшенням 1 мкм.

Проведено дослідження реальних проб сироватки крові людини, рівень СРБ у яких попередньо визначався за допомогою ІФА. Спостерігається певна кореляція результатів з тестовими розчинами: відгук сенсора на зразках сироватки крові був на 18% менше значень від калібровочних для стандартного тестового набору

концентрацій антигену СРБ (MyBioSource, USA) (рис.18.а (залежність 3)). Хоча запропонований біосенсор є селективним, вплив деяких елементів, які також є у сироватці крові (глюкоза, аскорбінова кислота), зменшують його відгук.

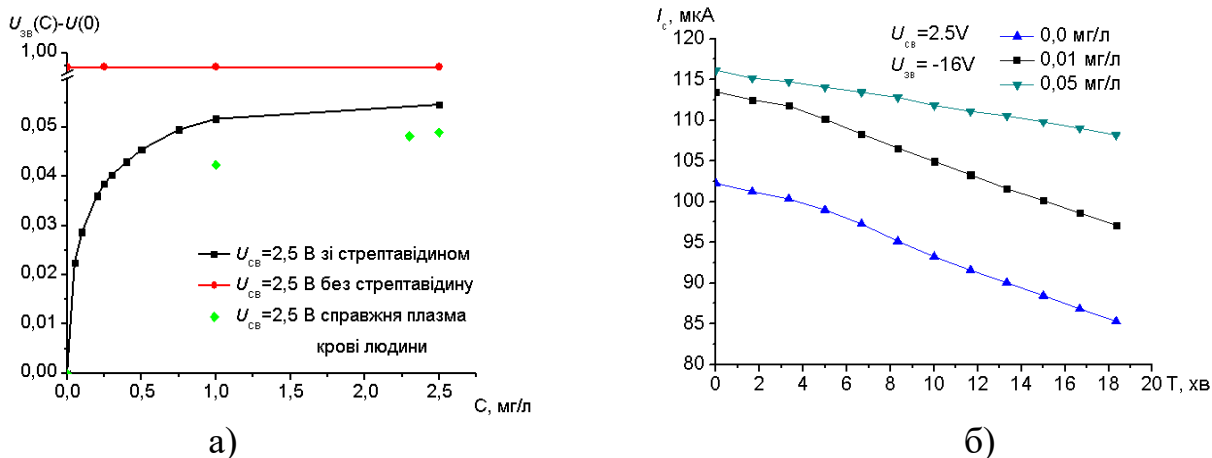


Рис. 18. Дослідження сенсора СРБ: а) залежність зміни відгуку сенсора від концентрації СРБ у випадку наявності (1) та відсутності шару стрептавідину (2). Точками показано відгук сенсора для концентрацій СРБ у плазмі крові (3); б) вплив ефекту осадження СРБ залежно від часу на струм сенсора для кількох концентрацій СРБ.

На продуктивність біосенсора переважно впливає концентрація антитіл і час осадження СРБ. У період осадження СРБ на поверхню значення струму зменшується і стабілізується через 20-30 хв. (рис. 18.б). Це вказує на формування імуноконплексу «СРБ-анти-СРБ». Для отримання оптимального відгуку сенсора інкубаційний час становить 30 хв.

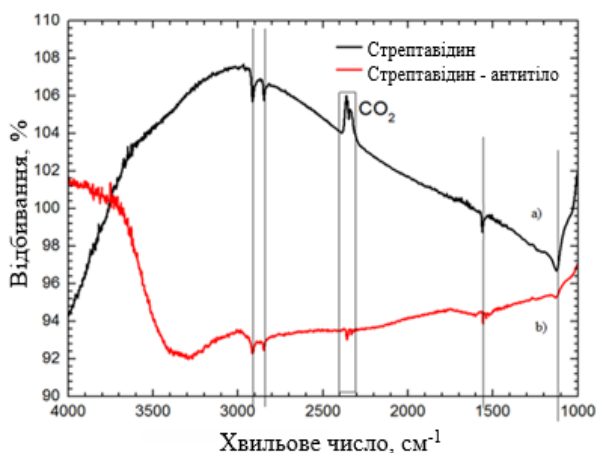


Рис. 19. Інтерферограми для досліджуваної поверхні: а) покритої стрептавідином та б) стрептавідином з антитілом (IRAffinity-1S, Shimadzu).

використання запропонованого сенсора у реальних клінічних дослідженнях, зокрема, для скринінгових досліджень у практиці сімейної медицини.

Результати ІЧ – спектроскопії – Фур'є (рис.19) демонструють адсорбцію стрептавідину та антитіла на чутливу поверхню сенсора шляхом наявності характерних піків для компонентів білка. Спектри мають піки поблизу 1560 cm^{-1} , характерні для (C–O), (–NH) та (–CONH–) груп стрептавідину, іммобілізованого на поверхнях CeO_2 . А коливання, що спостерігаються при 2914 та 2845 cm^{-1} , характерні для зв'язків C–H.

Крім того, піки відбивання поблизу 1100 cm^{-1} обумовлені коливанням фосфатів з буфера, що використовується для розчинення стрептавідину. Наведені результати показують перспективність

Доведено переваги використання розробленої структури сенсора з нанокристалічним оксидом церію та удосконаленого методу вимірювання для динамічного дослідження бета-лактоглобуліну – основного алергену молока.

На практиці часто використовують сенсори не для статичного вимірювання з почерговою реєстрацією відгуку сенсора на окремі досліджувані речовини, а динамічні – шляхом заміщення одного досліджуваного розчину іншим, структурно однаковим, але з іншою концентрацією.

Саме тому для сенсора бета-лактоглобуліну були проведені експерименти на можливість зміни відгуку сенсора на зміну складу (концентрації, рівня рН) розчину (рис. 20-21).

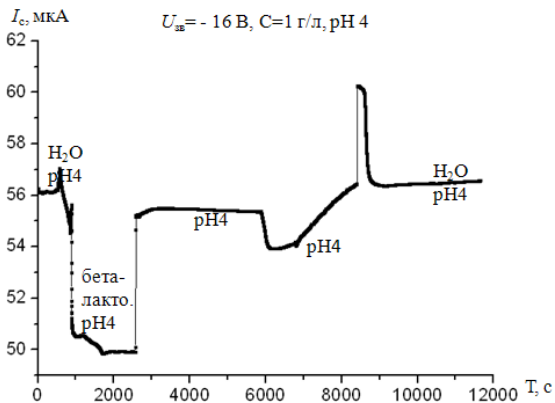


Рис. 20. Циклічні вимірювання розчину бета-лактоглобуліну з концентрацією 1 г/л та рН 4.

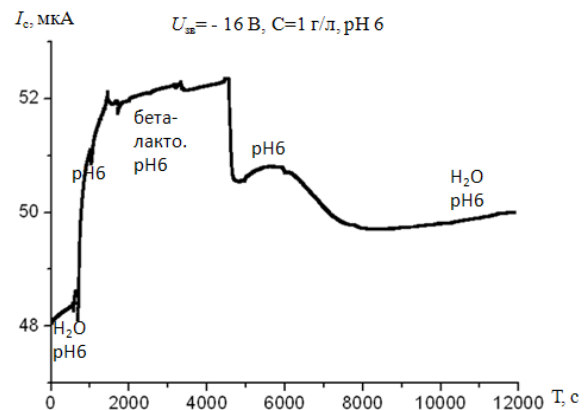


Рис. 21. Циклічні вимірювання розчину бета-лактоглобуліну з концентрацією 1 г/л та рН 6.

Проте для випадку розчину рН 6 та рН 8 спостерігається обернена залежність(рис. 22-33).

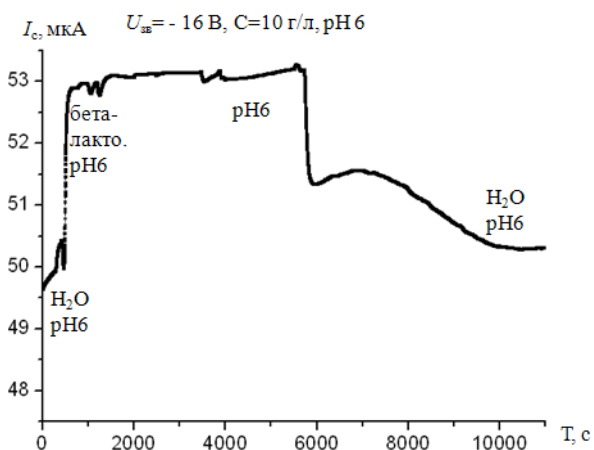


Рис. 22. Циклічні вимірювання для розчину бета-лактоглобуліну з концентрацією 10 г/л та рН 6.

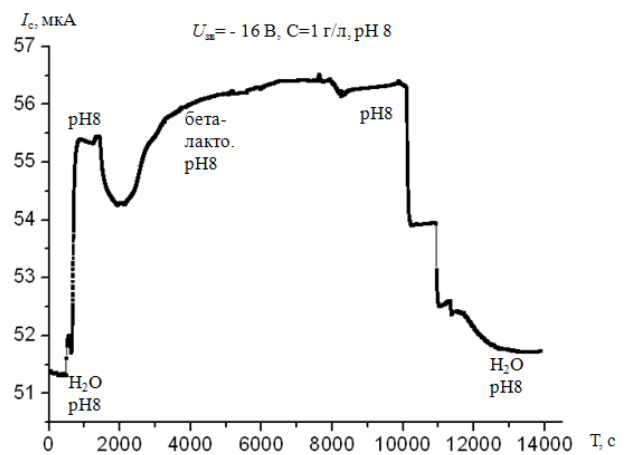


Рис. 23. Циклічні вимірювання для розчину бета-лактоглобуліну з концентрацією 1 г/л та рН 8.

Оскільки такі розчини призводять до негативного зарядження розчину білка, що еквівалентно додатковому негативному зміщенню на затворі, який призводить до збільшення товщини каналу провідності, а отже й до збільшення вихідного струму.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ

У представленій роботі вирішено важливе науково-технічне завдання – удосконалено низку методів детектування, розроблено і досліджено кремнієві сенсорні польові структури для виявлення біомолекулярних та хімічних сполук на основі нових технологій і наноматеріалів з метою покращення швидкодії, селективності, технологічності конструкції, що перевищують існуючі аналоги.

1. Вперше запропоновано сенсорні структури на базі *p*-канального іон-селективного польового транзистора з шаром підзатворного діелектрика CeO_2 та вперше експериментально з використанням удосконаленої методики на основі мікропотокової системи встановлено можливість досягнення чутливості на рівні 58,5 мВ/рН, максимально близької до теоретично можливої щодо рН.

2. Удосконалено метод аналізу рН фізіологічних розчинів та вперше запропоновано і розроблено сенсор перекису водню на основі МДН-транзистора з робочою тильною стороною з використанням новітніх наноматеріалів, а саме, пористого кремнію та наночастинок для порогових концентрацій до 3%. Створено прототип сенсора з вищою чутливістю (практично на 30%) у порівнянні з структурою без використання наноматеріалів.

3. Подальшого розвитку набув метод детектування перекису водню та розроблено сенсор на основі МДН-транзистора з робочою тильною стороною та експериментально встановлено, що для концентрацій перекису водню до 3% чутливість сенсора без пористої структури складає 6 мкА/%, а для сенсора з активною тильною областю з наночастинками платини чутливість становить близько 8,3 мкА/%. Використання пористого кремнію у поєднанні з наночастинками платини (каталізатора перекису водню) при виготовленні сенсорів H_2O_2 підвищує чутливість майже на 28% та зменшує час відгуку практично у 5 разів (від 550 с до 120 с) порівняно зі структурою без використання наноматеріалів. Аналіз поверхні сенсора здійснено з використанням різних методів спектроскопії.

4. Удосконалено метод селективного виявлення С-реактивного білка у плазмі крові, як маркера гострої фази процесів запалення та вперше розроблено сенсорну структуру для його детектування на основі ІСПТ *p*-типу з підзатворним діелектриком CeO_2 структура поверхні якого досліджена різними методами спектроскопії.

5. Вперше експериментально встановлено властивості сенсора СРБ на основі розробленої сенсорної структури ІСПТ з підзатворним діелектриком CeO_2 та з іммобілізованим антитілом і додатковим буферним шаром меланіну для визначення маркера гострої фази СРБ. Поріг детектування такого біосенсора становить 0,1 мг/л у діапазоні вимірюваних концентрацій СРБ 0,1÷2,5 мг/л; чутливість дорівнює 290 мВ/(мг/л); час проведення вимірювань становить близько 1 хв.; необхідна кількість розчину для аналізу - 20 мкл; підвищення чутливості на 61% з використанням додаткового буферного шару – меланіну, порівняно з сенсором без такого шару. Практичність розробленого сенсора перевірено на реальних зразках плазми крові. Відхилення результатів від калібровочних для стандартного тестового набору концентрацій антигену СРБ (MyBioSource, USA) склало менше 18%.

6. Удосконалено метод детектування білка бета-лактоглобуліну та вперше запропоновано і досліджено сенсорну структуру на основі МДН-транзистора з підзатворним діелектриком CeO_2 щодо проведення динамічних досліджень білка бета-лактоглобуліну та удосконалено методику проведення його вимірювання, яка полягала у забезпеченні постійного об'єму аналіту в умовах мінімізації впливу на вимірювання зовнішніх факторів.

7. Вперше запропоновано застосування сенсорної структури ІСПТ на основі CeO_2 для моніторингу стану забруднення морської води та рівня NaCl – основного компоненту фізіологічного розчину.

8. Запропоновано аналітичну модель сенсора з квантовими точками, розміщеними у приповерхневій області напівпровідника між стоком та виток, що теоретично прогнозує підвищення чутливості сенсора на 50%.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кутова О. Ю. Моделювання польових структур для біосенсорів з системами квантових точок / О. Ю. Кутова, В. І. Тимофєєв, О. І. Шуляк // *Electronics and Communications* – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 18 – 24. (Наукове фахове видання України, включено до баз Index Copernicus та Google Scholar). *(Особистий внесок: проведення моделювання та аналіз його результатів)*.

2. Kutova O. H₂O₂ sensor based on MOSFET with active layer in substrate area / O. Kutova, M. Dusheiko, T. Obukhova, N. Maksimchuk, T. Borodinova, V. Tymofeev // *Sensor Electronics and Microsystem Technologies*. -2017 – Т. 14, № 4, р. 5 – 12. (Наукове фахове видання України, включено до баз Index Copernicus). *(Особистий внесок: планування експерименту, вимірювання вольт-амперних характеристик сенсорних структур)*.

3. Кутова О. Ю. Зміна провідності структур «пористий кремній з наночастинками срібла – кремній» при детектуванні перекису водню / О. Ю. Кутова, М. Г. Душейко, Б. О. Лобода, Т. Ю. Обухова // *Технологія та конструювання в електронній апаратурі*, 2018, №4, с. 28- 32, DOI: 10.15222/ТКЕА2018.4.28. (Наукове фахове видання України, включено в бази даних DOAJ, Google Scholar та Ulrich's Periodicals Directory). *(Особистий внесок: підготовка зразків, вимірювання температурних залежностей опору, вольт-амперних характеристик сенсорних структур)*.

4. Kutova O. Hydrogen Peroxide Measurements by MISFET and LET Structures with Rear Porous Silicon Layer and Metallic Nanoparticles / Oksana Kutova, Mykhailo Dusheiko, Bogdan Loboda, Tetyana Obukhova, Tetyana Borodinova, Serhyi Tkach // *Microsystems, Electronics and Acoustics*, Т. 23, № 5, 2018. с.17 – 24, DOI: 10.20535/2523-4455.2018.23.5.141665. (Наукове фахове видання України, включено до баз Index Copernicus та Google Scholar). *(Особистий внесок: участь в плануванні експерименту, вимірювання вольт-амперних характеристик сенсорних структур)*.

5. Кутова О. Ю. Вплив додаткового буферного шару на чутливість сенсора СРБ на основі ІСПТ / О. Ю. Кутова, М. Г. Душейко, М. О. Семененко, Л. А. Столяр, В. І. Тимофєєв // *Вісник Вінницького політехнічного інституту*, 2018, №5, с. 98-104,

(Наукове фахове видання України, включено до баз Index Copernicus та Google Scholar). *(Особистий внесок: аналіз існуючих методів детектування СРБ, підготовка експериментальних зразків, проведення експериментів, дослідження структури чутливої поверхні методом оптичної спектроскопії).*

6. Кутова О.Ю. Швидкий аналіз СРБ з використанням біосенсора на основі ІСПТ / Кутова О. Ю., Душейко М. Г., Шкель К. О., Тимофєєв В. І. // Вчені записки Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського, серія «Технічні науки», Т.29 (68) № 4, 2018. с.176 – 180. (Наукове фахове видання України). *(Особистий внесок: аналіз літературних даних існуючих методів аналізу С-реактивного білка, постановка задачі, виготовлення експериментальних зразків, проведення експерименту).*

7. Кутова О. Ю. Біосенсори на МДН-транзисторах на основі SiO_2 та CeO_2 / О. Ю. Кутова // Електроніка – 2016: збірник тез ІХ міжнародної науково-технічної конференції молодих вчених, Україна, ФЕЛ НТУУ «КПІ», 13 – 15 квітня, 2016.– с. 162 – 165.

8. Кутова О. Ю. Біосенсори на основі МДН-транзисторів / О. Ю. Кутова, В. І. Тимофєєв // Вітчизняні інженерні розробки для охорони здоров'я: матеріали науково-практичної конференції біомедичних інженерів і технологів України, м.Київ, 21 – 22 квітня 2016 р., ФБМІ НТУУ «КПІ». – с. 66 – 67.

9. Кутова О. Ю. H_2O_2 сенсор на базі польового транзистора з модифікованими наночастками платини / О. Ю. Кутова, Т. І. Бородінова, Н. В. Максимчук, М. Г. Душейко // Функціональна база наноелектроніки: збірник наукових трудов ІХ міжнародної конференції, Україна, м.Одеса, 18 – 23 вересня 2017 р. Одеський національний університет ім. Мечникова. – с. 82 – 85.

10. Кутова О. Ю. ІСПТ рН-сенсор з підзатворним діелектриком нанокристалічного оксиду церію / О. Ю. Кутова, В. І. Тимофєєв // Медична фізика – сучасний стан, проблеми, шляхи розвитку. Новітні технології: збірник тез VI міжнародної конференції, Україна, м. Київ, 28 – 29 вересня 2017 р., Київський національний університет імені Тараса Шевченка. – с. 126 – 131.

11. Mamykin S. Plasmon polariton sensors based on HR – LIPSS for sensoric applications / S. Mamykin, O. Kutova, I. Gnilitskyi // The 18th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science – SPO 2017, 26 – 29 October, 2017, p. 200.

12. Kutova O.Y. Detection of the inflammation biomarker CRP using ISFET / O. Y. Kutova, M. G. Dusheiko, M. O. Semenenko, L. A. Stoliar // Напівпровідникові матеріали, інформаційні технології та фотовольтаїка, тези доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції, Україна, м. Кременчук, 17 – 19 травня 2018 р. / Кременчуцький національний університет імені Михайла Остроградського, с.115 – 117.

13. Кутова О. Ю. Сенсор С – реактивного білка на основі ІСПТ/ О. Ю. Кутова, М. Г. Душейко, М. О. Семененко, В. І. Тимофєєв // Конференція молодих вчених з фізики напівпровідників “Лашкарьовські читання 2018” з міжнародною участю м. Київ, 4 – 6 квітня 2018 р., с. 79 – 80.

14. Kutova O. Influence of Pt Nanoparticles in Porous Silicon on Performance of MISFET Sensor / O. Kutova, M. Dusheiko, B. Loboda, T. Obukhova, T. Borodinova, S.V. Tkach // 2018 IEEE 38th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 2018, 24 – 26 April 2018, Kyiv., pp. 168 – 173.

АНОТАЦІЯ

Кутова О. Ю. Біомолекулярні і хімічні сенсори на основі кремнієвих польових структур . – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 - біологічні та медичні прилади і системи. – Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню, аналізу характеристик, удосконаленню методів аналізу та розробленню сенсорних пристроїв на основі кремнієвих польових структур для детектування хімічних та біомолекулярних сполук.

Запропоновано кілька модифікацій сенсорів на основі кремнієвих польових структур для детектування водних розчинів органічного (С-реактивний білок, бета-лактоглобулін) та неорганічного походження (H_2O_2 , NaCl) та визначення рівня рН.

Для створення сенсора рН використано МДН-транзистор з підзатворним діелектриком SeO_2 . Удосконалено методику вимірювання рівня рН та встановлено чутливість розробленого сенсора на рівні 58,5 мВ/рН, а стабільність результатів ~98,65%. Для сенсора H_2O_2 у якості робочої поверхні використано тильну сторону МДН-транзистора з пористим кремнієм та наночастинками Pt, як каталізатора перекису водню, що дозволило підвищити його чутливість майже на 30%. Вперше запропоновано багат шарову структуру для детектування С-реактивного білка, використовуючи сенсор на базі ІСПТ з SeO_2 у якості підзатворного діелектрика та встановлено поріг детектування на рівні 0,1 мг/л, чутливість 290 мВ/(мг/л), а для дослідження необхідність лише 20 мкл реагенту та близько 1 хв. часу. Запропоновано сенсор з нанокристалічним SeO_2 з удосконаленою методикою вимірювання для динамічного аналізу білка бета-лактоглобуліну та ідентифікувати його наявність всього лише за кілька хвилин.

Ключові слова: біосенсор, кремній *n* – типу, мікроскопія, наноматеріали, наночастинки, пористий кремній, поріг детектування, чутливість, швидкодія.

АНОТАЦІЯ

Кутова О. Ю. Биомолекулярные и химические сенсоры на основе кремниевых полевых структур. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 - биологические и медицинские приборы и системы. - Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», Киев, 2019.

Диссертация посвящена комплексному изучению и анализу характеристик, усовершенствованию методов анализа и разработке сенсорных устройств на базе кремниевых полевых структур для детектирование химических и биомолекулярных соединений.

Предложено несколько модификаций сенсоров на основе кремниевых полевых структур для детектирования водных растворов органического (С-реактивный белок, бета-лактоглобулин) и неорганического происхождения (H_2O_2 , NaCl) и определения уровня pH.

Для создания сенсора pH было использовано полевой транзистор с изолированным затвором (МДП-транзистор) с подзатворным диэлектриком CeO_2 и установлено чувствительность разработанного сенсора на уровне - 58,5 мВ/pH, а стабильность результатов $\sim 98,65\%$. Для сенсора H_2O_2 в качестве рабочей поверхности использовалась тыльная сторона МДП-транзистора с пористым кремнием с наночастицами Pt, как катализатора перекиси водорода, что позволило повысить его чувствительность почти на 30%. Впервые предложена многослойная структура для детектирования С-реактивного белка, используя сенсор на базе ионоселективного полевого транзистора с CeO_2 в качестве подзатворного диэлектрика и установлен порог детектирования на уровне 0,1 мг/л, чувствительность 290 мВ/(мг/л), а для исследования необходимость только 20 мкл реагента и около 1 минуты времени. Предложено сенсор с нанокристаллическим CeO_2 с усовершенствованной методикой измерения для динамического анализа бета-лактоглобулина, который позволяет идентифицировать его наличие всего за несколько минут.

Ключевые слова: биосенсор, быстроедействие, кремний *n*-типа, микроскопия, пористый кремний, наноматериалы, наночастицы, порог детектирования, чувствительность.

SUMMARY

Kutova O. Yu. Biomolecular and chemical sensors based on silicon field effect structures. – Qualifying scientific work as the manuscript.

Ph.D. thesis on specialty for candidate's degree of technical science 05.11.17 – biological and medical devices and systems. – National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, 2019.

This work is dedicated to learning in complex, analyzing the characteristics of sensor's structures based on silicon field effect structures, improving the methods of analysis and fabrication of such structures for chemical and biomolecular compounds detections.

In this thesis important scientific and technical task was solved – a number of detection methods have been improved; sensor's structures based on silicon field effect structures for chemical and biomolecular compounds detections based on new technologies and nanomaterials were developed. Also, advantages in sensitivity, speed, selectivity, performance and constructions comparing to known sensors' analogues were proved.

The scope of usage was analyzed and the necessity of development of new biochemical sensors based on Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor (MOSFET) and Ion-Sensitive Field-Effect Transistor (ISFET) – structures, for analysis of human blood and physiological solutions was shown.

Several sensors modifications based on silicon field effect structures for the detection of aqueous solutions of organic (C-reactive protein, beta-lactoglobulin) and inorganic medium (H_2O_2 , NaCl) was proposed in this manuscript. Also, pH-sensor was proposed.

The structure and selection of the gate dielectric for the production of a biosensor based on a *n*-type field-effect transistor (FET) were described. The results of sensitivity of pH sensors based on CeO_2 and SiO_2 gate dielectric are presented. The advantages to use the CeO_2 for biological and chemical applications have been substantiated. To create a pH sensor, a MOSFET transistor with a subgate dielectric CeO_2 was used. The pH sensitivity of the sensor was practically close to the maximum possible – 58.5 mV/pH, and the stability of the results was $\sim 98.65\%$. The technique of measuring the pH level in the solution, using the microflow system that provides a stable volume of the analyte and excludes its reduction due to evaporation, has been improved.

The possibility of detection of different levels of salt concentration (NaCl) as the main component of the physiological solution has been checked. Based on those positive results, the structure of the sensor with nanomaterials for the detection of the above-mentioned liquids in biological systems was improved.

The sensor was developed and investigated using the modern nanomaterials, namely, porous silicon and nanoparticles. The analytical model of the sensor with quantum dots located in the near-surface area of the semiconductor between the drain and the source was improved. In the mathematical model, the influence of the quantum dots into transistor was described by taking into account the additional charge and reducing the effect of the scattering phonon mechanisms on the charge carriers motion in the transistor channel. It has been shown theoretically that the structure with quantum dots (QDs) has a sensitivity of $0.1 \mu\text{A}/\text{V}$, and without QDs it is $0.05 \mu\text{A}/\text{V}$. The simulation results showed the possibility of a practical implementation of the prototype of a sensor with metal nanoparticles on the sensitive layer, in particular, for detecting hydrogen peroxide. For the H_2O_2 sensor, the rear side of MOSFET in combination with the hydrogen peroxide catalyst was used as a working area. The use of a porous structure (was formed by metal-assisted chemical etching) in combination with Pt nanoparticles, as a catalysts of H_2O_2 , has allowed to increase sensitivity of the sensor by almost 30%.

For the first time, a multilayer structure for the C-reactive protein detection was proposed, using a sensor based on the CeO_2 ISFET as a subgate dielectric. The surface of the sensor was chemically modified by the streptavidin-antibody complex, capable of biochemical binding of the antigen to the antibody. The chemical reaction of forming an antigen-antibody complex resulted in a change in the electric field near the gate dielectric and it caused a change in the output current of the sensor. Using a variety of spectroscopy methods, the structure of the layer formed on the surface was studied. The developed sensor has the limit of detection at 0.1 mg/L and the sensitivity at $290 \text{ mV}/(\text{mg/L})$. For this analysis only $20 \mu\text{l}$ of the reagent and about 1 min of time are needed. To increase the

sensitivity the additional buffer layer, melanin, was used. Such layer increased the sensor sensitivity by almost 61%. The developed sensor showed good stability in work for 30 days. Another feature of this sensor is the ability to work with real samples - plasma, the measurement error is only 18% comparing to the enzyme-linked immunosorbent assay. Such results are the basis for using the sensor in real clinical trials, particularly for screening trials.

Sensor's structure with cerium dioxide gate dielectric with improving detection method for the dynamic investigation of beta-lactoglobulin, the main milk allergen, was proposed and developed. The existing method requires a long time (~1,5 hours), and the proposed method allows identifying the presence of beta-lactoglobulin in just a few minutes.

The future perspectives of widespread usage of developed prototypes of biochemical sensors CRP, beta-lactoglobulin, pH and H₂O₂ in medical trials and for biochemical investigations were shown.

Keywords: biosensor, limit of detection, microscopy, nanomaterials, nanoparticles, *n*-type Si, porous silicon, sensitivity, speed.

Підписано до друку 27.03.2019 р. Формат 60 x 84/16.

Папір офсетний. Друк цифровий.

Обсяг 0,9 обл.-вид. арк. Наклад 100 прим. Зам. № П-2019-540

Надруковано у ЦОП «Глобус» ФОП Кравченко Я.О.

Свідоцтво № ДК 6078 від 12.03.2018 р.

02100, м.Київ, вул. Будівельників, буд. 32/2

Тел. (044)-561-95-31, (067) 506-57-55, (050) 570-65-55.