

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАНОМЕДИЦИНЫ

Рожицкий Н.Н.

Харьковский национальный университет радиоэлектроники
61166, Харьков, пр. Ленина 14, каф. биомедицинских электронных приборов и систем,
лаборатория «Аналитической оптохемотроники» т. 38(057)7020-369, 38(057)7021-364,
e-mail: rzh@kture.kharkov.ua

Modern science has an astonishing tendency to variety, improvement, miniaturization, comprehensive utilization of results obtained in different fields. Medicine has not remained without attention. In the present work one of very actual and promising direction in clinical diagnostics – bionanophotonics was considered – the symbiosis of three scientific directions: biology (medicine, physiology, microbiology etc.), nanoelectronics and optics (fluorescence). The utilization of quantum dots for optochemotronic sensor creation with the purpose of early diagnostics of infection diseases is considered.

Введение. Современная наука обладает удивительной тенденцией к многогранности, усовершенствованию, миниатюризации, всеобъемлющем использовании результатов труда в разных областях науки. Не осталась без внимания и медицина. С самого начала существования человека на Земле, его основной задачей было сохранение жизни. Его всегда и повсюду подстерегали заболевания различной этиологии. Как же уберечься от таинственного врага, как вовремя выявить возбудителя, что нужно сделать для излечения? Эти вопросы задавало и задает человечество до сих пор.

Современная клиническая медицина обладает огромнейшим арсеналом диагностических методов и методик для постановки корректного диагноза. На помощь клиницистам приходят специалисты из разных областей науки: биохимики, биофизики, криминалисты, инженеры и т.д.



Рисунок 1 — Один из вариантов нанороботов в кровеносном русле

Свое триумфальное шествие по свету нанотехнология начала с всемирно известного доклада «There's Plenty of Room at the Bottom» «родоначальника» нанотехнологии Филлипа Фейнмана в Американском физическом обществе. За ним последовало введение Робертом Фрейтасом понятия «наномедицина» и разработка уникальных методов и устройств. Одними из ярких примеров в области наномедицины является создание наноботов (рис. 1) – нанороботов, использующих для диагностики большое количество разнообразных методов: измерение макроскопических параметров среды, измерение химических параметров, атомно-силовое сканирование поверхности клетки, оптическую и акустическую микроскопию, магнито-резонансную томографию, электромониторинг активности нейронов, мышечных клеток, химический мониторинг синапсов; а также разработка респироцитов (рис. 2) – гидropневмоаккумуляторов, так называемой автоматизированной искусственной красной кровеносной клетки, размер которой равен 1 микрон. Респироцит может нагнетать внутрь себя 9 миллиардов молекул кислорода и молекул диоксида углерода. Кроме того, свое широкое распространение получили лаборатории на чипе для исследований не только в области медицины, но и в экологии, химической, военной и пищевой промышленности, а также нейроэлектронные интерфейсы для визуализации окружающей среды при помощи веб-камеры и передача данной информации в головной мозг слепых людей.

Свое триумфальное шествие по свету нанотехнология начала с всемирно известного доклада «There's Plenty of Room at the Bottom» «родоначальника» нанотехнологии Филлипа Фейнмана в Американском физическом обществе. За ним последовало введение Робертом Фрейтасом понятия «наномедицина» и разработка уникальных методов и устройств. Одними из ярких примеров в области наномедицины является создание наноботов (рис. 1) – нанороботов, использующих для диагностики большое количество

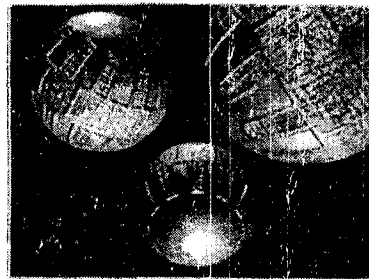


Рисунок 2 — Возможный вид респироцитов

Исследования и разработки в области материаловедения дали мощный толчок для создания современных наноматериалов к которым можно отнести: фуллерены, фуллериты, углеродные нанотрубки, сверхпрочные материалы, высокопроводящие материалы, нанокластеры (квантовые точки, квантовые ямы, квантовые нити и проволоки).

Сущность работы.

В данной работе рассмотрено одно из весьма актуальных и многообещающих направлений в клинической

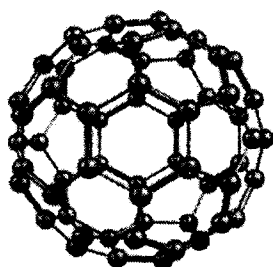


Рисунок 3 — Фуллерен C60

диагностике — бионанопотоника — симбиоз трех направлений в науке: биологии (медицины, физиологии, микробиологии и т.д.), нанозлектроники (оптохемотроники) и оптики. Одними из общих «детей» данных направлений являются полупроводниковые

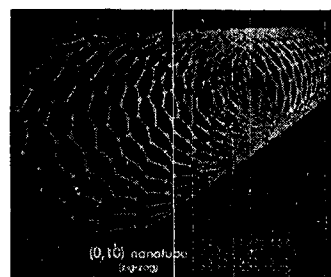


Рисунок 4 — Углеродная нанотрубка

квантоворазмерные структуры — квантовые точки, а также фуллерены (рис. 3) и их производные — фуллереновые нанотрубки (рис. 4).



Рисунок 5 — Процедура фотодинамической терапии

К основным направлениям использования квантовых точек можно отнести: фотодинамическая терапия рака (рис. 5); визуализации патологических областей в органах и тканях (рис. 6); выявление вирусной ДНК (прикрепление цепочки ДНК к наночастице и дальнейшее ее детектирование при помощи сканирующего микроскопа); выявление веществ, концентрация которых в исследуемом образце составляет 10^{-9} моль/л; разработка оптических сенсоров на базе квантоворазмерных структур.

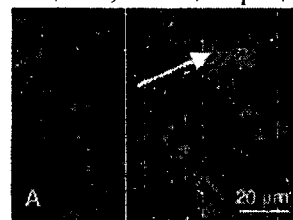


Рисунок 6 — Визуализация онкологических клеток

Молекулы фуллеренов и их производных создают механическое препятствие для проникновения вирусов в клетки зараженного организма; они обладают свойством связывать возникающие под действием

радиации свободные радикалы; на основе фуллеренов улучшают имплантаты; каркас из углеродных нанотрубок представляет собой идеальную опору для роста костной ткани и т.д. [1–3]. Квантовые точки предлагается использовать также для ранней диагностики инфекционных заболеваний [4], в частности для ранней диагностики туберкулеза легких.



Рисунок 7 — Mycobacterium tuberculosis

В процессе инфицирования организма человека *Mycobacterium tuberculosis* (рис. 7) происходит накопление бактериальных токсинов и других продуктов жизнедеятельности бактерий, а также продуктов разложения тканей.

Для туберкулезного заболевания характерно нарушение функционирования протеазной и антипротеазной систем, в результате активации протеолиза происходит накопление большого числа продуктов деградации белков с молекулярной массой 300+5000 Д. Химический состав молекул средней массы достаточно неоднороден и объединяет гетерогенную группу веществ. Он включает пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, аминокислоты и т.д. [4]. Содержание молекул средней

массы в крови коррелирует с тяжестью клинических проявлений интоксикации при туберкулезном заболевании и может быть своеобразным критерием оценки заболевания.

Выводы. Исходя из этого, нами предложен метод и методика диагностики туберкулеза, который базируется на создании сенсорного устройства (рис. 8) для определения молекул средней массы.

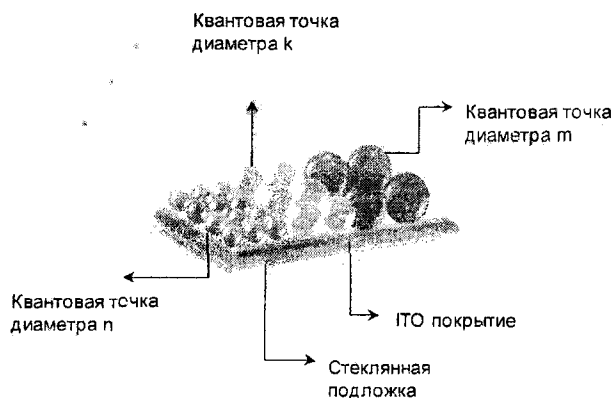


Рисунок 8 — Структурная схема предлагаемого сенсорного устройства

Отличительной особенностью рассмотренного метода и сенсорного устройства является высокая селективность и низкий предел обнаружения, что существенно для диагностических целей.

Данная работа выполняется в рамках проектов УНТЦ 4180 и 4495 (руководитель проекта д.ф.-м.н., проф. Рожицкий Н.Н.).

Литература. 1. Juewen Liu¹, Yi Lu. Colorimetric Biosensors Based on DNAzyme-Assembled Gold Nanoparticles // *J. Fluorescence*.—200.— V. 14.— No. 4.—P.343-354. 2. Yayoi Otsuka, Ken-ichi Hanaki, Jizi Zhao and et. Detection of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin Using Quantum Dot Immuno-Conjugates // *Jpn.J.Infect.Dis.*— 2004.— №57. — P. 183–184. 3. Yayoi Otsuka, Ken-ichi Hanaki, Jizi Zhao et all. *Jpn.J.Infect.Dis.* —2004.— V. 5.— P. 183–184 4. Galaichenko O.M., Rozhitskii M.M. Investigation of the Interaction of Amino Acids with Nanoparticles in Electrochemiluminescence Sensor // 3rd ECGEMS Meeting Electrochemistry in “Nanosystems and Molecules at Work” – Czech Republic.—2007.— pp. 40 (P 7).

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ МИКРОСХЕМ

Суслов А. А.¹, Чижик С. А.², Кузнецова Т. А.², Пилипенко В. А.³, Петлицкая Т. В.³

¹ ОДО «Микротестмашины», ул. Тельмана 44-6, г. Гомель, Беларусь

² Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь

³ НПО «Интеграл», пл. Казинца, г. Минск, Беларусь

The work compares methods of integrated circuit control with optical, scanning electron and atomic force microscopy. High efficiency of atomic force microscopy in measurements of lateral and height parameters of the integrated circuit elements has been demonstrated. Full 3-D data obtained by atomic force microscope at the sample topography measurement simplify statistical analysis of the element heights.

Введение. Повышение технологических норм при изготовлении микросхем вызывает потребность перехода на новые нетрадиционные методы контроля микро- и нанодетектов, измерения размеров элементов. Метод атомно-силовой микроскопии (АСМ) позволяет проводить контроль конфигурации профиля топологии с субмикронными размерами и разрешением от 1 до 10 нм в плане

(латеральное) и от 0,1 до 0,5 нм по вертикали [1-4]. Это метод в отличие от РЭМ неразрушающего контроля, не требует специальной подготовки образцов, использования вакуума и может применяться в условиях «чистых зон». Поэтому применение методов контроля на базе АСМ в комплексе с оптической позволяет обеспечить достоверность, информативность, производительность и снижение расходов при межоперационном контроле.

Например, одна из ключевых операций, в которой для контроля качества перспективно применение метода АСМ, – контроль профиля травления. В настоящее время он возможен только при использовании специальных тестовых структур с формированием на них скола и с последующим исследованием скола с применением РЭМ. Трудоемкость такого контроля затрудняет принятие решения о правильности технологических режимов, формирующих нужный профиль. Это относится также и к мониторингу технологических процессов, основанному на анализе повторяющихся структур.

Методика эксперимента. Для исследования топологических слоев были выбраны специальные тестовые матрицы, изготовленные по технологическим маршрутам серийно выпускаемых интегральных микросхем (ИМС). Исследовались два вида тестовых матриц с гребенками из шин поликристаллического кремния и с гребенками из шин металлизации алюминием. Шины шириной 0,5, 0,55, 0,6, 0,65 мкм и зазорами между ними 0,5, 0,6, 0,7 и 5 мкм располагались на рельефах SiO_2 (ширина 0,7, 1 и 2 мкм, зазоры 0,7, 1 и 2 мкм соответственно). Таким образом, каждая тестовая матрица содержала 48 образцов и различных комбинаций топологических слоев – всего 92.

Топография топологических слоев ИМС оценивалась методами оптической, растровой электронной и атомно-силовой микроскопии. АСМ-исследования проводились с использованием атомно-силовой микроскоп NT-206 (ОДО «Микротестмашины», Беларусь), комплектовавшегося стандартными кремниевыми зондами производства NT-MDT и Micromash Co. (Россия).

Результаты эксперимента и их обсуждение. Оптическая микроскопия дает изображение ИМС, по которому возможно контролировать лишь грубые нарушения техпроцесса: неразрывность шин, отдельные крупные дефекты микросхемы.

РЭМ является высокоразрешающим методом контроля качества структур ИМС. Он позволяет определять точность изготовления контуров элементов ИМС в горизонтальной плоскости. Однако для оценки нижележащего рельефа требуется перефокусировка и повторная съемка того же участка ИМС, при этом высота элементов ИМС остается не измеренной. При РЭМ-исследовании скола ИМС также возможны ошибки по причине неперпендикулярности плоскости случайного скола поверхности подложки, и кроме того возникают трудности с расположением плоскости скола в камере электронного микроскопа таким образом, чтобы не искажался вертикальный размер шины. Так, по РЭМ-изображениям, вертикальный размер шин составляет более 1000 нм. Достоверным при анализе этого скола является факт, что шины имеют трапециевидальное сечение.

При использовании метода АСМ появляется возможность получить полное изображение трехслойной топографии «подложка – рельеф – шина» ИМС (рис. 1) с точной оценкой высоты элементов. Реальная форма шин поликристаллического кремния в плане отличается от идеальной полосы, что соответствует данным РЭМ. В середине выступающего рельефа SiO_2 шина имеет наименьшую ширину, а по границам рельефа и в промежутках между полосами рельефа – наибольшую. Кроме того, наблюдается сужение от основания шины к ее верхней поверхности: вертикальное сечение шин поликристаллического кремния, полученное методом АСМ, имеет форму трапеции.

Размер поля АСМ сканирования определяется задачами исследования: для

контроля дефектности шин, точности контура, их непрерывности следует использовать поля сканирования порядка от 40x40 до 100x100 мкм². Для измерения вертикальных и горизонтальных размеров единичной шины предпочтительнее выбирать поля сканирования 10x10 мкм² и менее.

АСМ дает возможность контролировать как латеральные размерные параметры элементов, так и их высоту. Хотя в ряде случаев латеральный размер элементов точнее контролировать с помощью РЭМ, вертикальные размеры шин – с помощью АСМ. Как показали измерения, на поле 17x17 мкм отклонения высоты различных шин на одном рельефе от максимальной (760 нм) достигают от 240 до 60 нм.

Обнаружено, что перетравливание шин, заметное по нарушению правильных очертаний контура шины, может снижать ее высоту почти в два раза. По АСМ-изображению фрагментов поликремниевых шин правильной формы с параллельными краями высота составила 600 и 620 нм, а высота шин с искаженными очертаниями – 360 и 310 нм. Высота шин в промежутках рельефов колебалась от 630 до 830 нм.

Неоднородность высот шин обнаруживалась при переходе на другие участки в пределах десятка микрометров. Так, высота двух поликремниевых шин на одном участке составила 470 и 700 нм, а на соседнем 640 и 600 нм. Чем больше отклонения латеральной формы шин от правильных параллельных контуров, тем больше и отклонения вертикальных размеров. Высоты шин неправильной формы составили 370 и 580 нм на одном рельефе изображения и 300 и 380 на соседнем рельефе. У шин правильной геометрической формы отклонения высот значительно меньше, например, у шин высотой 640 и 513 нм на одном рельефе зафиксирована высота 610 и 590 нм на соседнем рельефе изображения.

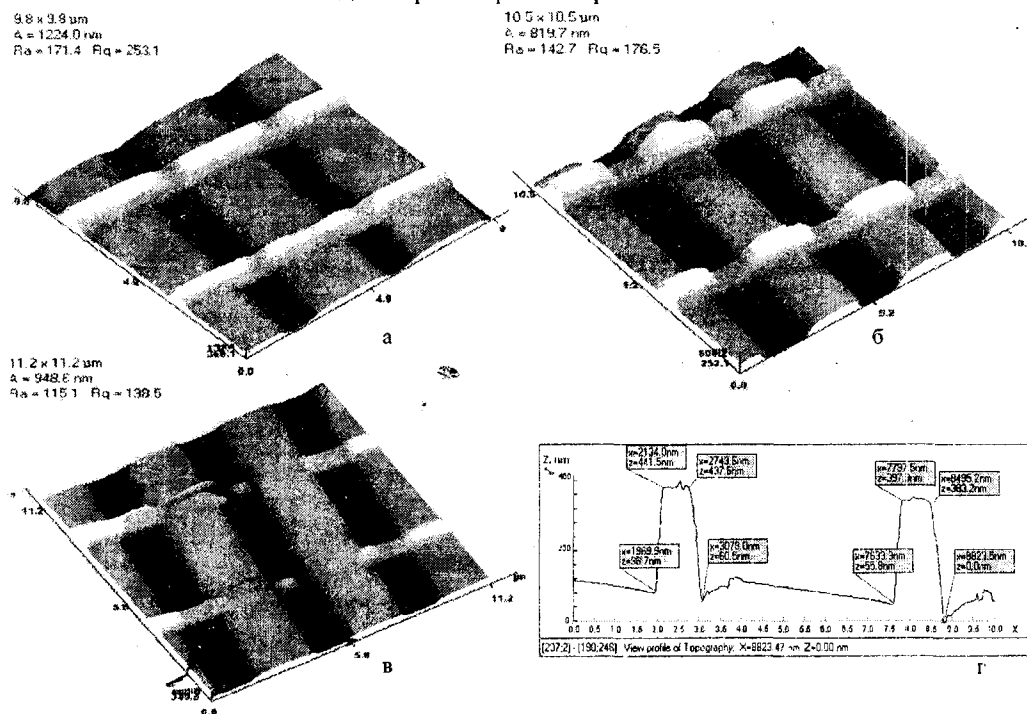


Рисунок 1 — Трехмерные АСМ-изображения топографии ИМС с шинами и нижележащими рельефами: фрагмент с поликремниевыми шинами, поле сканирования 10x10 мкм² (а); фрагмент с алюминиевыми шинами, поле сканирования 10x10 мкм² (б); участок разрывов алюминиевых шин (в); профиль поперечного сечения изображения «б» через середины алюминиевых шин по центру рельефа (г)

Одновременное с измерением геометрических размеров шин исследование нижележащего рельефа SiO_2 показало, что на образцах может иметь место отклонение его латеральных размеров от проектных норм.

Образец ИМС с гребенками из шин поликристаллического кремния использовался для отработки методического подхода к АСМ-исследованию топологии ИМС, который затем применялся на образце с металлизацией алюминием.

Сравнительный анализ АСМ-изображений образца микросхемы с алюминиевыми шинами выявил их меньшую высоту и большую точность формы по сравнению с образцом микросхемы с кремниевыми шинами. У алюминиевых шин края в плане параллельны друг другу, не сужаются в центре рельефа. Ширина алюминиевой шины в верхней плоскости практически равна ширине у основания (рис. 1, б, 2, б). Высота алюминиевых шин, определенная по соседним профилям, составила 355 и 347 нм для шин на одном профиле изображения и 345 и 342 нм для тех же шин на соседнем профиле изображения. Таким образом, для алюминиевых шин кроме меньшей высоты характерна большая стабильность размеров. Высота рельефов SiO_2 , на которых расположены шины в этом образце, также ниже и составляет 280 нм. Кроме того, в данном образце точнее выдержан интервал размеров «полоса – промежуток». Он ближе к заданной величине $2 \times 2 \text{ мкм}^2$, чем у первого образца. Методом АСМ хорошо фиксируются разрывы шин и дефекты их формы (рис. 1, в).

Совмещение АСМ-изображения контраста, например, латеральных сил, регистрируемого параллельно с измерением топографии, с трехмерным изображением топографии дает возможность помимо определения высот топологических слоев проанализировать структуру их поверхности: зеренное строение материала шин, в частности алюминиевых (рис. 2).

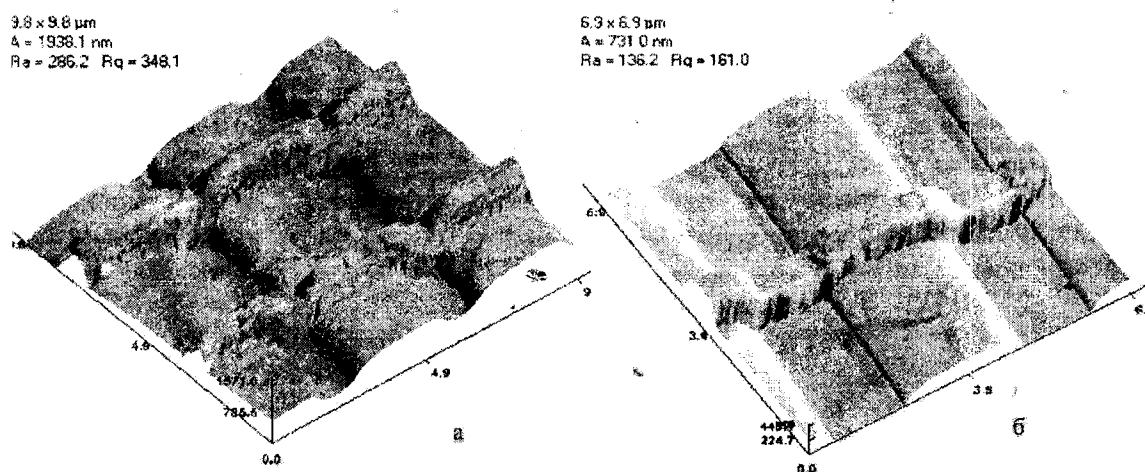


Рисунок 2 — Совместное АСМ-изображение: трехмерный каркас, отображающий топографию поверхности ИМС, окрашен в соответствии с данными о локальном трении зонда по поверхности: фрагмент с поликремниевыми шинами, поле $10 \times 10 \text{ мкм}^2$ (а); фрагмент с алюминиевыми шинами (б)

Следует также отметить возможность анализа распределения высот рельефа, с помощью вычислительных процедур программного обеспечения «SurfaceView» АСМ «NT-206» (ОДО «Микротестмашины», Беларусь). На поле сканирования $10 \times 10 \text{ мкм}^2$ (рис. 1, б) интегральная высота рельефов в рассматриваемой микросхеме составляет 280 нм, а высота шин 340 нм.

Гистограмма высот АСМ-изображения участка микросхемы с алюминиевыми шинами на поле $30 \times 30 \text{ мкм}^2$, демонстрирует три пика: 740, 396 и 123 нм. Разность между первым и вторым 344 нм составляет высоту шин, а разность между вторым и третьим, равная 273 нм, – высоту рельефа, что согласуется с анализом профильных сечений для обширного набора элементов. Таким образом, с помощью анализа распределения высот рельефа можно оперативно получать статистически усредненные данные по высоте элементов микросхем.

Выводы. Методами оптической, растровой и атомно-силовой микроскопии проведены исследования топографии поверхности тестовых матриц с шинами из поликристаллического кремния и алюминиевыми, изготовленных по технологическим маршрутам серийно выпускаемых ИМС. Показана эффективность метода АСМ в осуществлении метрологических измерений топологических слоев серийно выпускаемых ИМС, его неоспоримое преимущество перед оптической микроскопией и незаменимость в измерении высот. Для определения латеральных размеров шин целесообразны дополнительные использования РЭМ.

Показана эффективность автоматического анализа распределения высот рельефа при определении среднеквадратической толщины топологических слоев ИМС.

Литература. 1. Суслов А.А., Чижик С.А. Сканирующие зондовые микроскопы // Материалы, технологии, инструменты.- 1997.- №3.- С.78-89. 2. Миронов В. Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии. Учебное пособие для студентов старших курсов высших учебных заведений. – Нижний Новгород: Институт физики микроструктур РАН, 2004. – 110 с. 3. Арутюнов П. А., Толстихина А. Л. Атомно-силовая микроскопия в задачах проектирования приборов микро- и нанoeлектроники. Часть I // Микроэлектроника. 1999. Т. 28. № 6. С. 405–414. 4. Арутюнов П. А., Толстихина А. Л. Атомно-силовая микроскопия в задачах проектирования приборов микро- и нанoeлектроники. Часть II // Микроэлектроника. 2000. Т. 29. № 1. С. 13–22.

БИОИНЖЕНЕРИЯ В ИЗУЧЕНИИ И ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРЫ ВОДЫ

Новиков А.А.

Херсонский национальный технический университет

Херсон, Бериславское шоссе, 24, каф. Физической и биомедицинской электроники,

E-mail: gingary@yandex.ru; тел. (0552) 32-69-44

The studying of water's clustering structures of the different nature of an origin has lead. The interrelation pH with water structure is defined.

Введение. Прогресс современности привел к тому, что перед человечеством встали вопросы поиска новых энергоресурсов, восстановления и обновления экосреды, регулирование социального и экономического состояния общества. Во главе всех вышеперечисленных проблем стоит здоровье и трудоспособность индивидуума. Решение вышеперечисленных вопросов необходимо для создания комфортности проживания и функционирования человека. Методы решения задач и средства для их достижения могут быть разные, однако, учитывая опыт исследований и разработок 20-го века, которые дали как положительные эффекты, так и создали множество отрицательных и даже практически необратимых ситуаций, необходимо использовать наиболее приемлемые и близкие человеку как единицы окружающей среды методы. Из сказанного следует, что такими возможностями обладает биоинженерия и биотехнологии, которые позволяют воздействовать на клеточном уровне биосовместимыми информационными и энергетическими полями.

Основу всего живого на Земле составляет вода, которая как и любой орган человека должна иметь фрактальную (самоподобную) структуру. Фрактальность воды