

## 2.1. ОТДЕЛЕНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ И ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

УДК 543.07; 543.08; 543.51; 621.384.8

DOI/10.48612/spbrc/1fvz-e8f1-a125

### **Институт аналитического приборостроения Российской академии наук: основные достижения в 2021-2022 годах**

*А.А. Евстапов, А.П. Щербаков*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ИАП РАН)  
198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, дом 31-33, литера А

В середине прошлого века, на волне бурного развития отечественной науки, было основано СКБ аналитического приборостроения Академии наук СССР. Широкий спектр задач научного и производственного характера, которые требовали оснащения современным оборудованием, предопределил то, что аналитическое приборостроение тех лет по разнообразию аппаратуры превосходило любую другую область приборостроения. Поэтому, будучи преемником СКБ АП, с момента своего образования в 1977 году, Институт аналитического приборостроения РАН формировался как исследовательский центр, ориентированный на разработку новых методов и средств анализа структуры и свойств вещества и создание уникальной аппаратуры для научных исследований. На сегодняшний день ИАП РАН является одной из ведущих научно-исследовательских организаций в области научного приборостроения. Институт обладает уникальным опытом разработки методов и приборов по следующим направлениям:

- разработка макетов и опытных образцов масс-спектрометров; исследования ионно-оптических свойств масс-анализаторов, транспортирующих систем, источников ионов;
- разработка хемосенсорных микро- и наночиповых аналитических систем и создание на их основе аналитических приборов («лаборатория на чипе») для исследований биологических проб;
- экспериментальные и теоретические исследования физических явлений и процессов, происходящих при молекулярно-пучковой эпитаксии напряженных гетероструктур;
- научные исследования и опытные разработки в области сканирующей зондовой микроскопии, спектроскопии и нанолитографии;

– разработка и создание аналитических методов и приборов для медико-биологических и экологических исследований;

– теоретические и экспериментальные исследования методов обработки сигналов; компьютерное моделирование электронно- и ионно-оптических элементов и систем; создание программного обеспечения для приборов, разрабатываемых в Институте.

Масс-спектрометрическое направление в Институте в течение многих лет возглавляет доктор физико-математических наук профессор Галль Лидия Николаевна, удостоенная в 2022 г. престижной международной награды – золотой медали им. Дж.Дж. Томсона, высшей награды мирового масс-спектрометрического сообщества.

Одним из важнейших достижений Л.Н. Галль и возглавляемого ею коллектива исследователей явилось создание нового метода масс-спектрометрического анализа нелетучих органических, неорганических веществ и биополимеров – экстракция ионов из растворов при атмосферном давлении (ЭРИАД, в англоязычной литературе «Electrospray»). Метод нашел широкое применение и стал основой современной масс-спектрометрии для биологических и медицинских приложений.

В плане расширения области применения этого метода следует прежде всего отметить масс-спектрометрию ЭРИАД-И – принципиально новый метод изотопно-элементного анализа. Он основан на электрораспылении с атомизацией ионов в газодинамическом интерфейсе и пригоден для решения задач анализа элементного состава материалов на всех этапах технологического цикла: от исходного сырья до конечного продукта, и позволяет создавать приборы по всем основным параметрам, как аналитическим, так и экономическим, превышающие наиболее используемые в настоящее время в мире масс-спектрометры для элементного анализа с ионизацией в индуктивно-связанной плазме (ICP). Аналитические возможности метода ЭРИАД-И подтверждены на большом числе элементов, их соединений и смесей, включая элементы первой, второй и третьей групп, переходные металлы, редкие земли, уран и трансураны. Метод ЭРИАД-И позволяет решать задачи Росатома на ранее недоступном уровне чувствительности (проба на уровне 1-4 нг) и без контакта оператора с радиоактивными пробами, что особенно важно для выполняемой сейчас атомной отраслью программы «Прорыв». В рамках метода предложена группа инновационных технических решений, позволивших существенно увеличить точностные параметры анализов в большом диапазоне концентраций и при этом создавать линейку компактных специализированных масс-спектрометров, включающую в себя приборы для решения задач элементно-изотопного анализа от урана и трансуранов (лабораторный компактный прибор – рис. 1) до настольного прибора для анализа лития, бериллия, бора и других легких элементов (рис. 2) с

чувствительностью на уровне единиц ppb, что соответствует лучшим мировым достижениям.

Значимым достижением Института является создание уникального хромато-масс-спектрометрического комплекса, основанного на прорывном техническом решении, позволившем не только напрямую, без промежуточных устройств, связать жидкостной хроматограф и масс-спектрометр с электрораспылением, но и уникально расширить диапазон многокомпонентных растворов и элюэтов анализируемых веществ: потоки от 5 мкл/мин до 1 мл/мин с предельной концентрацией веществ до 1М, концентрации кислоты 1-2 % и стабильным током распыления  $10^{-7}$ А. Это решение, реализованное в масс-спектрометре MX5310 (рис. 3) с российским времяпролётным масс-анализатором, существенно превосходит мировые результаты в разработке масс-спектрометров для биохимии и биомедицины.

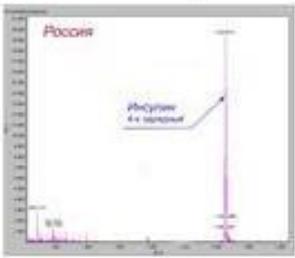


Рис. 1. Лабораторный прибор для анализа трансурановых элементов



Рис. 2. Настольный прибор для анализа лёгких элементов

АНАЛИЗ РАСТВОРОВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ

Анализ чистоты инсулина

MX53-10 – источник ионов электроспрей  
MX53-11 – источник ионов наноэлектроспрей

**Решаемые задачи**

- Диагностика заболеваний на ранней стадии
- Контроль производства и хранения лекарственных препаратов
- Разработка новых лекарств
- Контроль чистоты продуктов
- Криминалистика

**Параметры**

Чувствительность —  $10^{-12}$  М  
Разрешающая способность на уровне 50% высоты пика — 7000

Отечественные аналоги отсутствуют  
Патент РФ № 2295797

Рис. 3. Настольный времяпролётный масс-спектрометр MX-5310(11)



Квадрупольный масс-спектрометр MS7-100 предназначен для анализа состава газовых смесей, в том числе для определения концентраций компонентов выдыхаемого воздуха и их идентификации в процессе дыхательного цикла.

Решаемые задачи:

- исследование процессов дыхания человека, животных;
- оценка состояния окружающей среды;
- контроль газовыделения в технологических процессах на производстве.

Рис. 4. Малогабаритный квадрупольный масс-спектрометр для анализа газовых смесей MS7-100

Малогабаритный квадрупольный масс-спектрометр MS7 (рис. 4) предназначен для анализа молекулярного состава газовых смесей при атмосферном давлении. Масс-спектрометр имеет прямой ввод пробы и позволяет: измерять концентрации компонентов дыхания человека и животных и производить их идентификацию в режиме реального времени (в процессе дыхательного цикла), оперативно оценивать экологическое состояние окружающей среды, осуществлять контроль газовыделения и динамики состава газов в технологических процессах на производстве. Конструктивное исполнение масс-спектрометра и его относительно малые габариты позволяют использовать прибор в передвижных контрольно-аналитических лабораториях.

Разработан, создан и экспериментально опробован многоотражающий времяпролётный масс-спектрометр нового поколения со сверхвысокой разрешающей способностью, превышающей 100 000, массовой точностью порядка  $10^{-6}$  и чувствительностью, в несколько раз превышающей чувствительность существующих времяпролётных приборов. Теоретической основой разработки является ионно-оптическая схема с многократным отражением ионов от бессеточных планарных ионных зеркал, позволяющая увеличить длину пролёта ионов до нескольких десятков метров. Указанные зеркала разработаны впервые и обладают уникальным качеством фокусировки ионов по времени пролёта и малыми искажениями формы временного импульса. Прибор работает в неограниченном диапазоне масс ионов, с непрерывными ионными источниками «ЭРИАД», источниками с электронным ударом, и другими. Для повышения чувствительности масс-спектрометра в нем использованы принципиально новые газонаполненные и вакуумные транспортирующие интерфейсы между ионным источником и масс-анализатором. Созданы варианты прибора с преобразователями непрерывного ионного пучка в

импульсный на основе линейной ионной ловушки и ортогонального ускорителя. Разработанный масс-спектрометр не имеет зарубежных и отечественных аналогов. Разработка открывает путь к созданию нового класса приборов для биомедицинских исследований, в том числе для решения задач метаболомики, метабономики и посттрансляционной модификации.

На основе технологий микросистемной техники и микроэлектроники разработаны и изготовлены экспериментальные образцы микрофлюидных чипов для метода молекулярных колоний, позволяющего обнаруживать одиночные молекулы целевых нуклеиновых кислот при избытке посторонних ДНК или РНК. Образцы микрочипов протестированы: а) при определении маркера острого миелоидного лейкоза мРНК AML1-ETO; б) при диагностике ДНК микобактерий туберкулёза. Разработанные устройства высокочувствительной молекулярной диагностики могут быть использованы как для биологических исследований, так и для медицинской диагностики.

С применением таких же технологий разработаны планарные микрофлюидные устройства, реализующие стадии подготовки биологической пробы и последующей амплификации для молекулярно-генетического анализа. В устройстве для пробоподготовки (рис. 5а) осуществляется химический лизис биологической пробы с выделением и концентрированием нуклеиновых кислот на магнитных частицах в автоматическом режиме. К этому устройству может присоединяться микрофлюидный чип для амплификации нуклеиновых кислот, который может быть создан в различном конструктивном исполнении (рис. 5б). На микрочипах продемонстрирована успешная постановка различных методов: хеликаза-зависимой амплификации, петлевой изотермической амплификации, амплификации с применением методов «цифровой» капельной микрофлюидики. Разработанные технологии позволяют создавать принципиально новые приборы с уникальными возможностями для биологических исследований и высокочувствительных методов медицинской диагностики, в том числе для экспресс-методов анализа в полевых условиях.

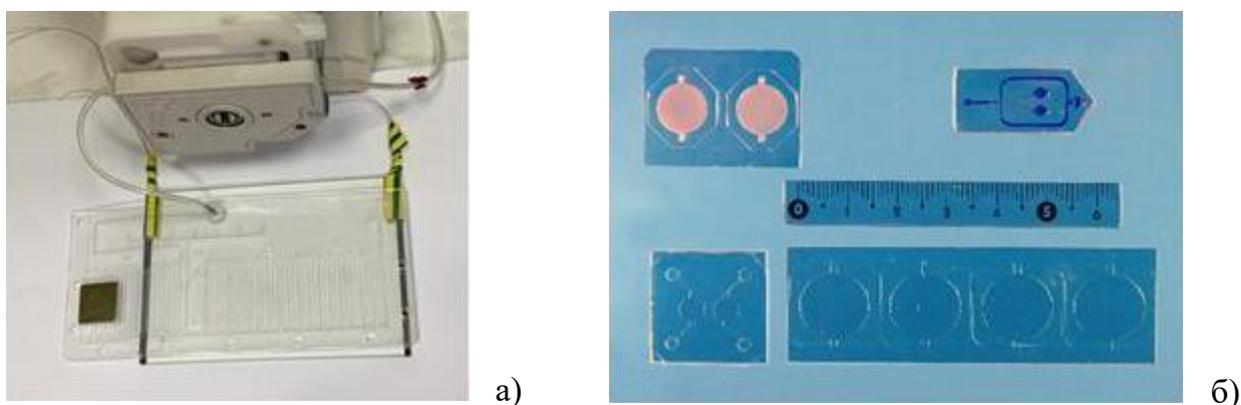


Рис. 5. Микрофлюидные устройства: а) для лизиса, выделения, очистки и концентрирования нуклеиновых кислот; б) для амплификации нуклеиновых кислот

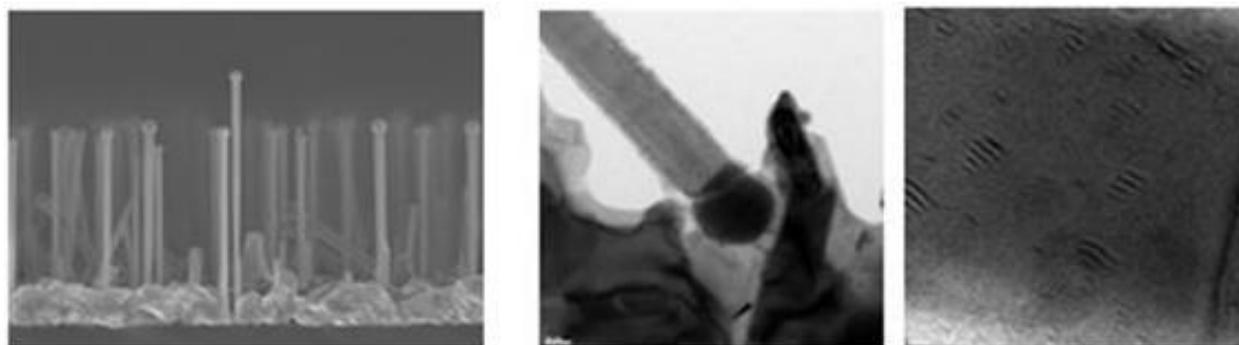
Начиная с 1994 г. В Институте проводился комплекс исследований, посвященных разработке методов создания нуль- и одномерных наноструктур (квантовые точки (КТ) и нитевидные нанокристаллы (ННК), соответственно) с помощью молекулярно-пучковой эпитаксии (МПЭ) на основе эффектов самоорганизации. В результате выполненных работ разработаны принципиально новые подходы к формированию подобных наноструктур. Были предложены и реализованы методы пространственного упорядочения КТ на vicинальных поверхностях и в многослойных структурах. Разработана модификация метода МПЭ – субмонослойная миграционно-стимулированная эпитаксия, позволяющая получить более высокую однородность по размерам КТ по сравнению с МПЭ и дано теоретическое объяснение наблюдаемого эффекта. Разработана технология получения докритических КТ, позволяющая контролируемо выращивать массивы КТ в широком диапазоне поверхностной плотности ( $10^6 - 10^{10}$ ) см<sup>-2</sup> и длины волны излучения (1,05 – 1,40) эВ. Определен основной механизм формирования ННК – диффузионно-контролируемый рост. С помощью комбинированного метода с использованием электронной литографии и МПЭ созданы регулярные массивы GaAs ННК. Получены гетероструктурные ННК, содержащие КТ в ННК для системы InP/InAsP/InP, обладающие сверхузкими линиями излучения (менее 100 микроэВ), что является мировым рекордом для подобных систем. Разработан метод получения когерентных АЗВ5 ННК на поверхности кремния.

Продемонстрирована возможность создания гибридной нанокompозитной структуры на основе интеграции полупроводниковых материалов разной размерности – массива квазиодномерных GaAs ННК, сформированных методом молекулярно-пучковой эпитаксии на подложке Si(111) и нульмерных коллоидных PbS квантовых точек. Исследованы морфологические и спектральные свойства полученной системы. Полученная гибридная система может оказаться перспективной для применения в оптоэлектронике на кремниевой платформе (рис. 6).

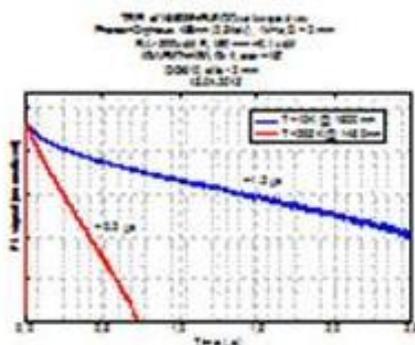
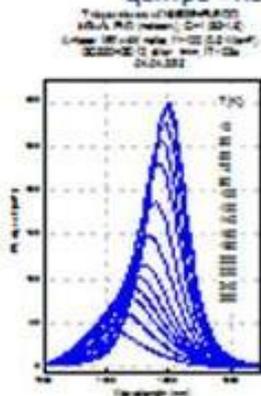
Обнаружен аномальный пьезоэлектрический эффект в нитевидных нанокристаллах GaAs (коэффициент пьезоэлектрического преобразования  $d_{33} \approx 26 \times 10^{-12}$  Кл/Н), связанный с наличием вюрцитной (гексагональной) кристаллической фазы в нанокристаллах, отсутствующей в объёмных материалах типа цинковой обманки. Полученный результат является основой технологии получения новых наноматериалов и создания микро- и наносистем на их основе, например, нанопьезодатчиков.

Весьма актуальным и востребованным направлением, которое успешно развивается в Институте, является создание методов и приборов для молекулярно-генетического анализа, аналитических методик для капиллярного электрофореза, разработка и усовершенствование оптических методов детектирования. Значимым достижением Института в этой области стали приборы для анализа нуклеиновых

кислот серии АНК, предназначенные для обнаружения и измерения исходного количества специфической ДНК (РНК) в исследуемом образце в широком динамическом диапазоне методом ПЦР в реальном времени. Эти приборы выпускаются серийно и находят широкое применение в таких областях, как практическое здравоохранение, биологическая безопасность, сельскохозяйственная и пищевая промышленность, криминалистика, в научных исследованиях.



Микроскопические изображения композитной системы. Слева – РЭМ массива GaAs/Si(111) ННК, в центре – ПЭМ одиночного ННК с КТ, справа – ПЭМ высокого разрешения этого же ННК.



Слева - спектры фотолюминесценции композитной системы, снятые при разных температурах, справа – временные зависимости композитной системы при гелиевой и комнатной температурах.

Рис. 6. Гибридная нанокompозитная система на основе массива GaAs ННК на подложке Si(111) и коллоидных PbS квантовых точек

В рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)» в Институте был разработан комплект молекулярно-биологических тест-систем (КМТС). КМТС – комплекс современных реагентных средств выявления, идентификации и генетического типирования возбудителей различных инфекционных заболеваний: чумы, сибирской язвы, холеры, брюшного тифа, бруцеллеза, лихорадки Эбола, клещевого энцефалита и многих других методом ПЦР-РВ. В состав КМТС входит четырехканальный комплекс для выделения нуклеиновых кислот (КВНК), разработанный с применением технологии использования герметичных картриджей с необходимыми реагентами (рис. 7). А в 2020 году, в связи с обострившейся санитарно-эпидемиологической обстановкой, НПК «ООО Синтол»

(Москва), с которой Институт плодотворно сотрудничает многие годы, были оперативно разработаны реагенты для выявления новой коронавирусной инфекции COVID-19.



Рис. 7. Комплекс КВНК для выделения нуклеиновых кислот

На текущий момент времени Институт является единственной организацией в России, где были разработаны секвенаторы 1-ого и 2-ого поколений (рис. 8 и 9). Серийно выпускается генетический анализатор «Нанофор-05» – секвенатор 1-ого поколения (прибор восьмикпиллярного электрофореза с пятицветной лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией), который используется в медицине, при санитарно-эпидемиологическом контроле, в сельском хозяйстве, криминалистике, биотехнологиях, фундаментальных исследованиях в области анализа нуклеиновых кислот.

В 2020 году завершена разработка аппаратно-программного комплекса «НАНОФОР СПС» (рис. 9), предназначенного для расшифровки последовательности нуклеиновых кислот патогенных микроорганизмов и основанного на высокопроизводительной технологии массового параллельного секвенирования. Успешно проведены Государственные приемочные испытания. Подтверждена возможность быстрого и эффективного секвенирования, в том числе и на примере генома коронавируса SARS-CoV-2. Ожидается, что аппаратно-программный комплекс «НАНОФОР СПС» будет востребован для полногеномного секвенирования и обеспечения биологической безопасности и независимости Российской Федерации от импортного оборудования.



Рис. 8. Генетический анализатор НАНОФОР® 05



Рис. 9. Полногеномный секвенатор ДНК НАНОФОР СПС

Институт аналитического приборостроения РАН уверенно развивается, сохраняя свой научный потенциал и традиции отечественного научного приборостроения.