

Наличие в России работающего механизма по сбору и оценке дерматоскопических изображений в рамках общественного проекта –врачебного сообщества – делает возможным следующий шаг: разработку открытых алгоритмов автоматизированного анализа, в первую очередь меланоцитарных новообразований.

Работа выполнена при поддержке РФФИ по проекту № 19-11-00176.

Список литературы:

1. *Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю.* Опыт удаленной оценки дерматоскопических изображений / Сб. тезисов XI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Под редакцией А.В. Самцова, Е.В. Соколовского, К.И. Разнатовского. 2017. С. 89-91.
2. *Ferrándiz L., Ojeda-Vila T. et al.* Internet-based skin cancer screening using clinical images alone or in conjunction with dermoscopic images: A randomized teledermoscopy trial // *Journal of American Academy of Dermatology*. 2017. Vol. 76. № 4. PP. 676-682.
3. *Rotin D.L., Petrovichev N.N., Pavlovskaya A.I., Nikitaev V.G., Berdnikovich E. Yu., Pronichev A.N., Popov D.A.* Expert system for histological diagnosis of thyroid tumors // *Arkhiv Patologii*. 2004. Vol. 66. № 2. PP. 47-51.
4. *Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V., Govorov A.V., Glotov A.V., Vasilyev A.O., Kolontarev K.B., Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Pushkar D.Yu.* Possibilities of automated image analysis in pathology // *Arkhiv Patologii*. 2016. Vol. 78. № 1. PP. 51-55.
5. *Nikitaev V.G.* Modern measurement principles in intellectual systems for a histological diagnosis of oncological illnesses // *Measurement Techniques*. 2015. Vol. 58. № 4. PP. 68-70.
6. *Davydov M.I., Selchuk V.Yu., Nikitaev V.G., Nagornov O.V., Pronichev A.N., Dmitrieva V.V., Polyakov E.V., Rasulov A.O., Kononets V.P., Melikhov S.A., Akimov I.S., Aidunbekov Z.M., Kadashev V.I., Lavrova A.A., Golovanova V.K., Pashmuk A.A., Strigin V.E.* Physical research methods in expert systems of oncological disease diagnostics // *Bulletin of the Lebedev Physics Institute*. 2015. Vol. 42. № 8. PP. 237-239.
7. *Nikitaev V.G., Nagumanova Yu.R., Pronichev A.N., Chistov K.S.* Characteristics of the design of systems for the recognition of shapes for the diagnostics of acute leukoses using methods of

- computer microscopy // *Measurement Techniques*. 2012. Vol. 55. № 5. PP. 583-588.
8. *Weber Ph., Tschandl Ph., Sinz C., Kittler H.* Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions // *Current Treatment Options in Oncology*. 2018. Vol. 19. № 11. P. 56.
9. *Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю.* От видеомикроскопии кожи к российскому цифровому дерматоскопу // *Дерматология в России*. 2017. № S1. С. 83-84.
10. *Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю.* День диагностики меланомы в 2017 / Сб. тезисов XI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Под редакцией А.В. Самцова, Е.В. Соколовского, К.И. Разнатовского. 2017. С. 87-89.
11. *Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В.* Скрининг рака кожи в амбулаторных условиях // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018. № 1. С. 84-88.
12. *Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю.* Возможна ли удаленная диагностика новообразований кожи? / Сб. тезисов X Международного форума дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2017. С. 120.

Василий Юрьевич Сергеев,
канд. мед. наук, доцент, директор,
Научно-исследовательский центр дерматологии,
Юрий Юрьевич Сергеев,
председатель правления,
Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи,
Ольга Борисовна Тамразова,
д-р мед. наук, профессор,
Российский университет дружбы народов,
Валентин Григорьевич Никитаев,
д-р тех. наук, профессор,
зав. кафедрой компьютерных медицинских систем,
Александр Николаевич Проничев,
канд. тех. наук, доцент,
Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»,
г. Москва,
e-mail: vgnikitayev@mephi.ru

А.Г. Гудков, С.В. Агасиева, В.Г. Тихомиров, В.В. Жердева, Д.В. Клинов, В.Д. Шашурин

Перспективность разработки биосенсоров на основе AlGaN/GaN НЕМТ

Аннотация

Разработка и исследование биосенсоров для ранней и быстрой диагностики широкого спектра заболеваний, обеспечивающей существенное снижение смертности и потерь рабочего времени за счет своевременного лечения, является актуальной задачей во многих странах. Активным продвижению биосенсорники способствует и то обстоятельство, что это междисциплинарная область, использующая достижения самых разных сфер знаний: от физиологии до нанотехнологий и электроники.

Введение

По данным государственной статистики, в России фиксируются высокие показатели смертности от ряда болезней. Основная причина такого положения дел – неоперативное, эпизодическое освидетельствование и, как следствие, позднее выявление заболеваний, лечение которых на данной стадии малоэффективно и требует больших финансовых затрат.

Потребность в высокочувствительных методах определения ключевых метаболитов, ферментов, продуктов обмена веществ в живом организме в норме и патологии определяет вектор исследований в области биосенсорной диагностики.

Классическое представление о биосенсоре базируется на следующих элементах: детектор (биоэлемент), обеспечивающий узнавание специфического аналита; преобразователь, преобразующий биологическое событие в измеряемый сигнал, плюс система амплификации и визуализации сигнала в соответствующем формате [1], [2].

Биосенсоры можно классифицировать по следующим критериям: области применения (для использования *in vitro* или *in vivo*); механизму передачи биологического сигнала, в основе которого может лежать взаимодействие антиген-антитело, субстрата и фермента, взаимодействие комплементарных участков ДНК, метаболизм живых клеток, использование биосенсоров-биомиметиков и т. д.; способу преобразования сигнала (оптический, электрохимический, масс-чувствительный, тепловой) [1], [2]. Основные наиболее часто используемые типы измеряемых сигналов – оптический и электрический. Электрическая детекция используется в электрохимических биосенсорах (основанных на методе циклической вольтамперии) и в активно разрабатываемых в последние годы биосенсорах на основе транзисторов.

Электрохимические биосенсоры разрабатываются с 1980-х годов. Основу большинства электрохимических биосенсоров составляет окислительно-восстановительный фермент, преобразующий детектируемую молекулу-аналит. Детекция

аналита производится за счет тока, возникающего при переносе заряда либо с электрода на фермент, либо с фермента или продукта реакции на электрод. Наибольшее распространение получили электрохимические биосенсоры для определения глюкозы, основанные на ферментах, преобразующих глюкозу: глюкозооксидазе или глюкозо-1-дегидрогеназе [2], [3]. С помощью электрохимических биосенсоров можно анализировать ферменты, различные метаболиты, отравляющие вещества, гербициды и пестициды [2], [3].

На сегодняшний день биосенсоры применяются не только в виде портативных устройств, но и в миниатюризованном формате с возможностью подкожной имплантации и определения, например, глюкозы в интерстициальной жидкости [1], [2]. Очевидно, что для инвазивных биосенсоров перспективным является подход по созданию мультипараметрических основ диагностики, чтобы с помощью вживленных в ткань биосенсоров можно было диагностировать набор требуемых параметров.

Основная часть

Многими группами ведется разработка биосенсоров на основе полевых транзисторов (HEMT), наиболее перспективными из которых в силу своей устойчивости к химическим воздействиям и отсутствию токсичности являются транзисторы на основе AlGaIn/GaN. Кроме того, использование GaN позволяет создать на одной микросхеме не только целую диагностическую лабораторию, но и посредством системы радиочастотной идентификации осуществлять передачу данных на стационарный компьютер. Нанесение образцов биологических жидкостей на 2-мерные проводники вызывает в последних изменение оптических, электрических, механических и химических характеристик.

В настоящее время появляются отдельные работы по неинвазивным биосенсорам на основе AlGaIn/GaN-HEMT, но пока они широко не применяются ввиду отсутствия стабильной технологии изготовления [4]-[12].

Адсорбция биологических молекул на подзатворной области приводит к новому зарядовому состоянию поверхности, что влияет на протекание тока в двумерном канале HEMT. Таким образом, адсорбция молекул управляет током сток-исток аналогично классическому затвору. Для избирательной адсорбции биологических молекул на подзатворной области предлагаются различные покрытия (платина, золото и др.) в виде микрокапель или сплошных пленок. В целом, на сегодняшний день достоверное подтверждение управляемого влияния параметров гетероструктуры и состояния ее поверхности на работу мультипараметрических биосенсоров на основе HEMT без затвора продолжает оставаться сложной, трудоемкой и затратной процедурой [13]-[16].

Чувствительность характеристик беззатворных транзисторов на основе AlGaIn/GaN-гетероструктур к изменению pH была отмечена многими исследователями. Поскольку pH -чувствительность практически не зависела от толщин эпитаксиальных слоев, предположили, что она является чисто поверхностным эффектом. Точный состав поверхностного слоя также не влияет на pH -чувствительность, поскольку она одинакова для любого $Al_xGa_{1-x}N$ -покрытия при $0 \leq x \leq 1$ (где x – молярная доля алюминия в составе) и отсутствии легирования кремнием. Образование гидроксильных групп на поверхности находящегося в растворе полупроводника приводит к присутствию pH -зависимого заряда на поверхности, влияющего на падение напряжения на границе между жидкостью и полупроводником.

В работе [17] Кангом с соавторами показано, что нанесение 10 нм слоя оксида скандия на затворную область AlGaIn/GaN-HEMT на основе 2 мкм слоя GaN, покрытого 25 нм слоем нелегированного $Al_{0,25}Ga_{0,75}N$, приводит к увеличению разрешения pH сенсора до 0,1 pH при изменении тока $I_{cu} = 37$ мкА на единицу pH ($U_{cu} = 0,25$ В) по сравнению с чувствительностью 0,4 pH для аналогичного транзистора без Sc_2O_3 покрытия. Кроме того, для транзистора без покрытия затворной области наблюдалась задержка ответа в 10...15 с после

изменения pH , которая отсутствовала у транзистора с покрытием из оксида скандия. Поэтому в настоящее время для pH сенсоров на основе AlGaIn/GaN-HEMT наиболее распространенным является использование покрытия Sc_2O_3 .

Несмотря на огромное количество работ, опубликованных на тему как амперометрических биосенсоров, так и биосенсоров на основе HEMT для детекции глюкозы с помощью глюкозооксидазы, проблема иммобилизации глюкозооксидазы на различных поверхностях остается не до конца решенной. Один из самых распространенных сегодня методов иммобилизации глюкозооксидазы для применения в биосенсорах на основе HEMT был изначально предложен для амперометрического сенсора Кангом с соавторами [18]. Метод заключался в использовании синтезированных на поверхности золота ZnO-нанотрубок. Поскольку изоэлектрическая точка ZnO 9,5, ZnO идеально подходит для иммобилизации отрицательно заряженных белков или ДНК за счет электростатического взаимодействия. Изоэлектрическая точка глюкозооксидазы – 4.2, что позволяет ей также электростатически связываться с поверхностью оксида цинка. В [19] описан трехпараметрический биосенсор для определения глюкозы, pH и ионов Cl^- . Для определения pH использовалась поверхность AlGaIn/GaN, покрытая 10 нм слоем Sc_2O_3 ; для определения глюкозы – поверхность AlGaIn/GaN с выращенными на ней наностержнями ZnO длиной 2 мкм, а для детекции Cl^- пленка хлорида серебра, полученного из слоя Ti (10 нм)/Ag (100 нм) анодированием в растворе соляной кислоты. Лактацидоз (повышение уровня лактата крови вследствие его гиперпродукции или снижения элиминации) как клинический синдром был впервые описан в 1961 году. Лактацидоз типа А, наиболее часто встречающийся в клинической практике, является следствием снижения оксигенации тканей, т. е. тканевой гипоксии (все виды шока, отравление монооксидом углерода, отек легких, острая асфиксия, застойная сердечная недостаточность и др.). Лактацидоз типа В не сопровождается тканевой гипоксией и может встречаться при диабете, болезнях печени и почек, некоторых инфекциях, неопластических процессах, судорожном синдроме [20].

В работе [21] представлен биосенсор на основе AlGaAs/GaAs-HEMT с лактатоксидазой, иммобилизованной на выращенных в подзатворной области ZnO-наностержнях. Непосредственно под ZnO-наностержнями находится тонкий слой Si-легированного арсенида галлия. В частности, показано, что полученный биосенсор позволяет определять лактат в широком диапазоне концентраций (от 0,03 нМ до 300 мМ). Однако данный биосенсор не может быть использован в качестве имплантируемого устройства в силу невысокой стабильности GaAs при физиологических концентрациях солей.

Основными проблемами иммобилизации биомолекул на подзатворной области биосенсоров на основе транзисторов являются, во-первых, прочное связывание их с поверхностью затвора, а во-вторых – достижение оптимального расстояния между затвором и дополнительными зарядами, получающимися в результате связывания аналита с иммобилизованной ловушкой или в результате преобразования аналита иммобилизованным ферментом.

Одним из часто используемых методов является ковалентная иммобилизация белка на поверхности GaN, обработанной аминопропилтриметоксисиланом, с помощью ковалентной пришивки. Пример такой иммобилизации описан в [22] и [23], причем первым этапом была обработка поверхности AlGaIn кислородной плазмой мощностью 75 Вт при давлении 700 мТорр в течение 30 с. Целью данной обработки является образование гидроксильных групп на поверхности полупроводника, которые затем могут быть использованы для ковалентного связывания белков с поверхностью. Вторым этапом является обработка поверхности раствором аминопропилтриметоксисилана (APTES) или аминопропилдиметилэтоксисилана (APDMES) из 2..5%-ного раствора силана в ацетоне или спирте. В ряде случаев после обработки раствором силана поверхности подвергались термической обработке (700 °С, 30 мин) для увеличения количества ковалентных связей внутри силиановой пленки, что приводит к возрастанию ее прочно-

сти и стабильности. Используется несколько способов ковалентной иммобилизации белка на силанизированной поверхности AlGaIn. Поскольку обработка APTES или ADMES приводит к образованию NH₂-групп на поверхности полупроводника, к ней могут применяться любые стандартные протоколы ковалентной пришивки белка к аминированной поверхности. Один из вариантов состоит в том, что поверхность полупроводника, модифицированная аминопропилтриэтоксисиланом, обрабатывается водным раствором глутарового альдегида, после чего на нее наносится раствор белка с цианоборгидридом или без него. Второй вариант предполагает использование аминокреактивных линкеров на основе N-гидрохисукцинимиды (N-hydroxysuccinimide, NHS) различной длины с последующим добавлением иммобилизуемого белка.

Сложный метод прямой иммобилизации пептидов на поверхности GaN показан в [24]. Результатом многоступенчатой обработки является ковалентная пришивка пептида или белка на расстоянии примерно 2 нм от поверхности. Основной проблемой при создании многопараметрических биосенсоров на основе AlGaIn/GaN-транзисторов является совмещение различных агрессивных воздействий в разных областях полупроводника и выбор стратегии, позволяющей провести различные виды обработки на областях биосенсора, отстоящих друг от друга на несколько миллиметров.

Сенсор на основе AlGaIn/GaN-транзистора с иммобилизованным в подзатворной области пептидом позволил провести титрование и выявить наличие у белка-мишени двух различных сайтов связывания для данного пептида [25]. Авторы работы [26] использовали AlGaIn/GaN-транзистор с иммобилизованными в подзатворной области наночастицами золота, функционализированными ингибитором SRC-протеинкиназы, для детекции этого белка при физиологической концентрации солей с чувствительностью 1 пмоль.

Наиболее активной группой в области разработки биосенсоров на основе AlGaIn/GaN-HEMT является группа Университета Огайо в г. Коламбусе (США). В их работе [27] показана возможность детекции аттомолярных концентраций белка. Наиболее интересные результаты представлены в текущем году в работе [28]; подробнее проблема ионной силы раствора описана в [29].

Весьма перспективной оказалась технология секвенирования ДНК при помощи матриц полевых транзисторов. Идея была реализована с использованием технологии чипов фирмой «Ion Torrent» [30]. Суть идеи заключается в том, чтобы выполнять последовательный синтез ДНК с электрохимическим детектированием протонов H⁺, продуцируемых в результате синтеза, и каждое такое детектирование связано со своим собственным датчиком, а датчики, в свою очередь, организованы в массивно-параллельную матрицу датчиков на CMOS-чипе. Химическими побочными продуктами синтеза ДНК с участием полимеразы являются выделение пирофосфата, расщепленного из встроенного нуклеотида [31], а также высвобождение иона водорода (H⁺). Таким образом, датчик, способный обнаруживать либо пирофосфат, либо H⁺, будет достаточно для непосредственного обнаружения акта включения нуклеотида. Транзисторное обнаружение ионов H⁺ является хорошо зарекомендовавшей себя технологией и функциональным компонентом широко используемых твердотельных pH-метров. Это классическое транзисторное устройство известно как pHFET (pH-чувствительный полевой транзистор) и является наиболее предпочтительным выбором.

В простейшей концепции локальная концентрация ионов H⁺ создает положительное поле вблизи области затвора транзистора, что приводит к изменению тока, протекающего через транзистор. Это основной процесс обнаружения, который, в свою очередь, может быть преобразован в сигнал напряжения, например путем сбора связанного тока.

В ионочувствительном (ISFET) режиме напряжение затвора задано исследуемым ионным раствором, а не электронным входом [32]. Для секвенирования этот базовый датчик ISFET работает в качестве pHFET на дне микроколодца, который применяется для осаждения образца конкретного фрагмента

ДНК, используемого для секвенирования. Чип заполняется буфером-носителем, который содержит клонированную амплифицированную последовательность ДНК, полученную методом эмульсионной ПЦР. Каждая микросфера-носитель обычно содержит сотни тысяч копий одного и того же короткого фрагмента ДНК, чтобы усилить химический сигнал при детекции на чипе. На практике для создания матрицы датчиков используется процесс изготовления CMOS. Это требует осуществления серии этапов обработки, которые изначально были выбраны для обеспечения оптимальности при создании крупномасштабных логических схем и которые предусматривают размещение слоев полупроводников и металлических материалов в определенной последовательности [33].

Заключение

Проведенный обзор показывает широкий интерес к биосенсорам на основе AlGaIn/GaN-HEMT. Выбор данного материала является перспективным в силу его особых характеристик: устойчивости к химическим воздействиям и отсутствию токсичности, а также совокупности физико-химических свойств, делающих их пригодными для выращивания полупроводниковых слоев и дальнейшего инвазивного использования, и относительной дешевизны, поскольку стоимость биосенсоров является одним из главных факторов при их массовом внедрении в практическую медицину. При этом стоимость изготовления постоянно снижается.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-75-30064).

Список литературы:

1. Наноструктуры в биомедицине / Под ред. К.Е. Гонсалес, К.Р. Хальберштадт, К.Т. Лоренсин, Л.С. Наир. Пер. с англ. – М.: Бином, Лаборатория знаний, 2012. 519 с.
2. Гудков А.Г., Жердева В.В., Тихомиров В.Г. и др. Современные направления биосенсорной диагностики in vivo // Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век. 2016. № 2. С. 20-28.
3. Варфоломеев С.Д., Евдокимов Ю.М., Островский М.А. Сенсорная биология, сенсорные технологии и создание новых органов чувств человека // Вестник Российской академии наук. 2000. № 2 (70). С. 99-108.
4. Гудков А.Г., Шашурин В.Д., Агасиева С.В. и др. Применение резонансно-туннельных нанодиодов для повышения эффективности преобразователя электромагнитной энергии инвазивных биосенсорных систем на базе технологии радиочастотной идентификации // Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век. 2014. № 2. С. 15-20.
5. Агасиева С.В., Зыбин А.А., Тихомиров В.Г. и др. Концепция построения биосенсора на основе HEMT // Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век. 2017. Т. 9. № 2. С. 13-18.
6. Агасиева С.В., Вьюгинов В.Н., Тихомиров В.Г. и др. Увеличение стойкости GaN HEMT к воздействию повышенной температуры // Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век. 2017. Т. 9. № 2. С. 19-21.
7. Вьюгинов В.Н., Гудков А.Г., Зыбин А.А. и др. Выбор схемотехнических, конструкторских и технологических решений при разработке инвазивного транзисторного биосенсора // Электромагнитные волны и электронные системы. 2014. Т. 22. № 4. С. 66-70.
8. Гудков А.Г., Агасиева С.В., Петров В.И. и др. Исследование возможностей радиочастотной идентификации с пассивными метками в инвазивной биосенсорике // Медицинская техника. 2015. № 2. С. 26-29.
9. Гудков А.Г., Тихомиров В.Г., Агасиева С.В. и др. Изучение выходных характеристик гетероструктурных транзисторов для биосенсоров методом математического моделирования // Медицинская физика. 2017. № 5. С. 82-86.
10. Agasieva S.V., Gudkov A.G., Ivanov Y.A. et al. Prospects for application of radio-frequency identification technology with

- passive tags in invasive biosensor systems // *Biomedical Engineering*. 2015. Vol. 49 (2). PP. 26-29.
11. *Tikhomirov V.G., Gudkov A.G., Agasieva S.V. et al.* The sensitivity research of multiparameter biosensors based on HEMT by the mathematic modeling method // *Journal of Physics: Conference Series*. 2017. Vol. 917. P. 042016.
 12. *Yinghui Sun, Rongming Wang, Kai Liu* Substrate induced changes in atomically thin 2-dimensional semiconductors: Fundamentals, engineering, and applications // *Applied Physics Reviews*. 2017. Vol. 4 (1). P. 011301.
 13. *Kang B.S., Wang H.T., Pearton S.J. et al.* Electrical detection of biomaterials using AlGaIn/GaN HEMTs // *J. Appl. Phys.* 2008. Vol. 104 (8). P. 031101.
 14. *Hung S.C., Wang Y.L., B. Hicks S.J. et al.* Integration of Selective Area Anodized AgCl Thin Film with AlGaIn/GaN HEMTs for Chloride Ion Detection // *Electrochemical and Solid-State Letters*. 2008. Vol. 11 (9). PP. H241-H244.
 15. *Тихомиров В.Г., Малеев Н.А., Кузьменков А.Г. и др.* Исследование влияния параметров затворной области на статические характеристики полевых СВЧ-транзисторов на основе псевдоморфных гетероструктур AlGaAs-InGaAs-GaAs // *Физика и техника полупроводников*. 2011. Т. 45. Вып. 10. С. 1405.
 16. *Tikhomirov V., Zemlyakov V., Volkov V. et al.* Optimization of the parameters of HEMT GaN/AlN/AlGaIn heterostructures for microwave transistors using numerical simulation // *Semiconductors*. 2016. Vol. 50. № 2. PP. 244-248.
 17. *Kang B.S., Wang H.T., Gila B.P. et al.* pH sensor using AlGaIn/GaN high electron mobility transistors with Sc₂O₃ in the gate region // *Applied Physics Letters*. 2007. Vol. 91. P. 012110.
 18. *Tao Kong, Yang Chen, Yiping Ye et al.* An amperometric glucose biosensor based on the immobilization of glucose oxidase on the ZnO nanotubes // *Sensors and Actuators B*. 2009. Vol. 138. PP. 344-350.
 19. *Chu B.H., Kang B.S., Hung S.C. et al.* Aluminum Gallium Nitride (GaN)/GaIn High Electron Mobility Transistor-Based Sensors for Glucose Detection in Exhaled Breath Condensate // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2010. Vol. 4 (1). PP. 171-179.
 20. *Fall P.J., Szerlip H.M.* Lactic Acidosis: From Sour Milk to Septic Shock // *J. Intensive Care Med*. 2005. Vol. 20. PP. 255-271.
 21. *Ma S., Liao Q., Liu H. et al.* An excellent enzymatic lactic acid biosensor with ZnO nanowires-gated AlGaAs/GaAs high electron mobility transistor // *Nanoscale*. 2012. Vol. 4. PP. 6415-6418.
 22. *Baur B., Howgate J., Eickhoff M. et al.* Catalytic activity of enzymes immobilized on AlGaIn/GaN solution gate field-effect transistors // *Applied Physics Methods*. 2006. Vol. 89. P. 183901.
 23. *Gupta S.K., Wu H.H., Kwak K.J. et al.* Interfacial design and structure of protein/polymer films on oxidized AlGaIn surfaces // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2011. Vol. 44. P. 034010.
 24. *Foster C.M., Collazo R., Sitar Z. et al.* Cell Behavior on Gallium Nitride Surfaces: Peptide Affinity Attachment versus Covalent Functionalization // *Langmuir*. 2013. Vol. 29. PP. 8377-8384.
 25. *Chih-Cheng Huang, Geng-Yen Lee, Jen-Inn Chyi et al.* Study of Protein- Peptide Binding Affinity Using AlGaIn/GaN High Electron Mobility Transistors // *ECS Trans*. 2013. Vol. 50 (6). PP. 223-232.
 26. *Makowski M.S., Bryan I., Sitar Z. et al.* Kinase detection with gallium nitride based high electron mobility transistors // *Appl. Phys. Lett.* 2013. Vol. 103. P. 013701.
 27. *Wang Y., Casal P., Lu W. et al.* Toward single molecule detection in physiological buffer using planar FET biosensors / *Proceedings of the 71st Annual Device Research Conference (DRC 2013)*. IEEE Catalog Number: CFP13DRC-POD. 2013. P. 6.
 28. *Sarangadharana I., Regmia A., Yen-Wen Chena et al.* High sensitivity cardiac troponin I detection in physiological environment using AlGaIn/GaN High Electron Mobility Transistor (HEMT) Biosensors // *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 100. PP. 282-289.
 29. *Chia-Ho Chu, Sarangadharan I., Regmi A. et al.* Beyond the Debye length in high ionic strength solution: direct protein detection with field-effect transistors (FETs) in human serum // *Springer Nature. Scientific Reports*. 2017. Jul. 12. Vol. 7 (1). P. 5256.
 30. *Arden W., Brillouet M., Copez P. et al.* ITRS More-than-Moore Whitepaper / *The International Technology Roadmap for Semiconductors Consortium*. 2010 / <http://www.itrs.net>, <http://www.itrs.net/Links/2010ITRS/IRC-ITRS-MtM-v2%203.pdf>.
 31. *Leamon J.H., Rothberg J.M.* Cramming More Sequencing Reactions onto Microreactor Chips // *Chem. Rev.* 2007. Vol. 107. PP. 3367-3376.
 32. *Bergveld P.* Thirty Years of ISFETOLOGY – What Happened in the Past 30 Years and What May Happen in the Next 30 Years // *Sens. and Actuat. B: Chem.* 2003. Vol. 88. PP. 1-20.
 33. *Bausells J., Carrabina J., Errachid A., Merlos A.* Ion-sensitive field-effect transistors fabricated in a commercial CMOS technology // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 1999. Vol. 57. Iss. 1-3. PP. 56-62.

Александр Григорьевич Гудков,
д-р техн. наук, профессор,
ФГБУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)»,
Светлана Викторовна Агасиева,
канд. техн. наук, доцент,
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»,
г. Москва,
Владимир Геннадьевич Тихомиров,
канд. техн. наук, доцент,
Санкт-Петербургский государственный
электротехнический университет «ЛЭТИ»
им. В.И. Ульянова (Ленина),
г. С.-Петербург,
Виктория Вячеславовна Жердева,
канд. биолог. наук, доцент,
ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ,
Дмитрий Владимирович Клинов,
канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией,
лаборатория медицинских нанотехнологий,
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА,
Василий Дмитриевич Шацури,
д-р техн. наук, профессор,
зав. кафедрой,
кафедра «Технологии приборостроения»,
ФГБУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)»,
г. Москва,
e-mail: ooo.giperion@gmail.com