

Техника корпусирования мультиэлектродных матриц с помощью технологий 3D-печати

© Н.А. Бойцова,¹ А.А. Абелит,¹ Н.А. Верлов,² Д.Д. Ступин¹

¹ Академический университет им. Ж.И. Алфёрова РАН,
194021 Санкт-Петербург, Россия

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра
„Курчатовский институт“,
188300 Гатчина, Ленинградская обл., Россия
E-mail: natab2002@yandex.ru

Поступило в Редакцию 2 марта 2026 г.

В окончательной редакции 10 июля 2026 г.

Принято к публикации 10 июля 2026 г.

Предложена оптимизированная технология для ручного корпусирования мультиэлектродных матриц — ключевого звена большинства биоэлектронных приборов. Разработанная технология заключается в использовании методов 3D-печати для изготовления колец чашек Петри матриц, а также для создания специальных направляющих рамок для них, которые упрощают установку самих колец на мультиэлектродные массивы и снижают таким образом риск их повреждения. Рассмотрены как основные артефакты, возникающие при установке колец на матрицы с помощью их приклеивания полидиметилсилоксаном, так и методы борьбы с ними. Дополнительно в представлен метод долгосрочного хранения смеси полидиметилсилоксана с отвердителем, который заключается в охлаждении заполненного ею шприца до -80°C . Полученные результаты позволяют снизить стоимость производства биоэлектронных приборов и тем самым расширить область их применения как в практической медицине, так и в прикладной биоинженерии.

Ключевые слова: мультиэлектродные матрицы, кольца чашек Петри, 3D-печать, полидиметилсилоксан.

DOI: 10.61011/JTF.2026.11.63775.58-26

Введение

Многие технологии, которые изначально могли быть использованы только в специализированных лабораториях, теперь получили широкое распространение по всему миру и стали широко доступны. Например, компьютерные задачи, для решения которых в начале 1950-х годов требовались вычислительные центры, теперь можно выполнять на смартфонах; для производства пластиковых изделий сегодня не обязательно иметь завод по производству пластмасс, поскольку существуют технологии 3D-печати; для изготовления электронных устройств сегодня достаточно приобрести недорогие радионаборы для самостоятельной сборки. Такая тенденция доступности технологий открывает новые пути для экономически эффективных решений многих научных проблем. В частности, она может быть использована для решения проблемы высокой себестоимости производства биоэлектронных устройств [1–3], которая является препятствием для распространения биоэлектроники в практической медицине и экспериментальной биологии [4,5].

Основным блоком большинства биоэлектронных устройств на основе живых клеток *in vitro* является интерфейс „клетки/электроника“, который часто представляется в виде мультиэлектродной матрицы (МЭМ) [6]. МЭМ представляет собой массив микроэлектродов, размещенных внутри чашки Петри, позволяющей куль-

тивировать клетки на них стандартным способом по классическим протоколам. Электроды МЭМ обычно изготавливаются с использованием процесса микролитографии, после чего на этапе постобработки к электродам приклеивается кольцо чашки Петри [5]. В частности, в работах [5,7] предлагается использовать полидиметилсилоксан (ПДМС, PDMS) для прикрепления стеклянных колец к МЭМ. Применение ПДМС является перспективной техникой и для изготовления самодельных МЭМ и других биоприборов благодаря доступности коммерческих наборов ПДМС [8]. В то же время стекло является сложным в обработке материалом из-за высокой хрупкости и высокой температуры плавления. По этим причинам в настоящей работе мы предлагаем заменить стеклянные кольца чашек Петри МЭМ на кольца, изготовленные из 3D-пластиков, что не только упростит процесс их производства, но и откроет путь к созданию сложных, специализированных МЭМ. Применение современных 3D-принтеров с разрешением менее $200\text{ }\mu\text{m}$ для изготовления колец чашек Петри МЭМ также позволит решить задачу миниатюризации биоэлектронных приборов, которая является естественным шагом в разработке любого электронного устройства, снижающим его стоимость и повышающим эффективность, особенно когда миниатюризация используется в сочетании с увеличением плотности активных элементов (электродов в случае МЭМ). В то же время, когда чашка Петри МЭМ становится маленькой, а

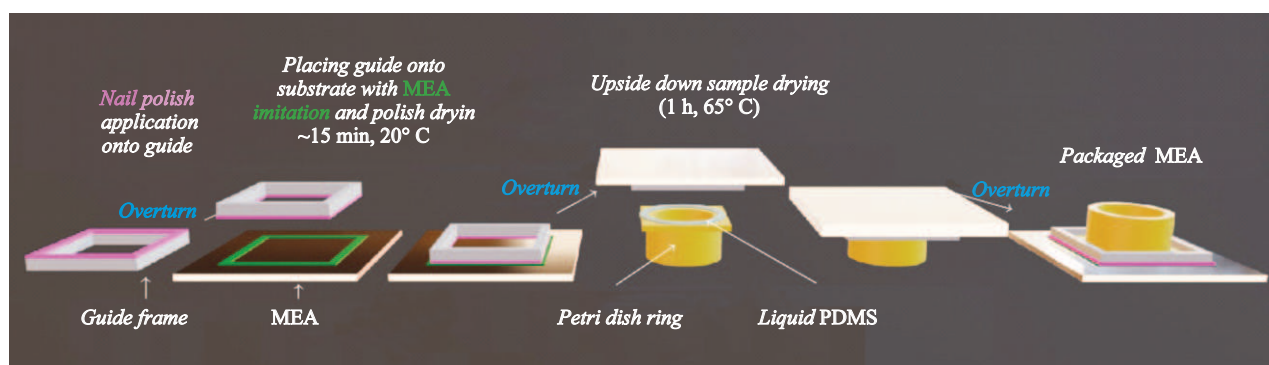


Рис. 1. Технология корпусирования МЭМ (слева направо). Сначала на направляющую рамку наносится детский лак для ногтей, после чего она приклеивается к подложке и позиционируется в правильное положение. Затем, после 15 min высыхания лака при комнатной температуре, подложка с направляющей помещается на перевернутое кольцо чашки Петри, на основание которой предварительно наносится ПДМС. Направляющая рамка позволяет точно позиционировать кольцо чашки Петри относительно МЭМ и, кроме того, предотвращает его „плавание“ в ПДМС. Перевернутый (вверх ногами) способ сушки ПДМС также снижает риск его затекания на электроды МЭМ. Наконец, после 1 h полимеризации при 65 °С процесс приклеивания кольца МЭМ завершается, и направляющую рамку можно удалить пинцетом, растворяя при необходимости лак теплой водой. Здесь MEA — multielectrode array (мультиэлектродная матрица, МЭМ), а PDMS — polydimethylsiloxane (полидиметилсилоксан, ПДМС).

плотность электродов — высокой (что типично для устройств „лаборатория-на-чипе“), проблема установки кольца МЭМ становится критически важной, поскольку несоответствие положения кольца и электродов или утечка клея на электроды может привести к сбоям в работе МЭМ. Для решения этой проблемы мы представляем метод установки кольца МЭМ, который позволяет снизить себестоимость производства данных приборов за счет уменьшения риска их неправильного корпусирования и который подробно описан в следующем разделе.

1. Материалы и методы

Разработанный метод надежной установки колец МЭМ основан на использовании специальных направляющих рамок (рис. 1), которые изготавливаются вместе с кольцами с использованием технологий 3D-печати. Такие рамки могут быть отрегулированы под размеры колец и затем использованы для прецизионной установки кольца на МЭМ. Для проверки этой концепции мы использовали следующую экспериментальную схему. Сначала мы напечатали небольшие чашки Петри с квадратным основанием 14×14 mm и направляющими для них. Данный размер основания был выбран как компромисс между совместимостью МЭМ с неинвертированным микроскопическим мониторингом клеток с высоким увеличением на непрозрачных электродах и совместимостью МЭМ со стандартами 96-луночных культуральных планшетов. Затем мы подготовили стеклянные подложки с изображенными с помощью зеленого перманентного маркера квадратами, имитирующими положение мультиэлектродной матрицы.

Далее мы прикрепили кольца к стеклянным подложкам с помощью ПДМС тремя различными способами: просто разместив кольца на подложке; разместив

подложку на перевернутом кольце; путем размещения подложки на перевернутом кольце, используя направляющие рамки в качестве „рельсов“. Во всех трех методах мы наносили ПДМС с помощью шприца на юбку колец снизу и использовали пинцет для манипулирования и позиционирования образцов. В третьем методе, показанном на рис. 1, мы предварительно приклеивали направляющую рамку к подложке с помощью детского лака для ногтей на водной основе (Lukky, Китай). Поскольку детский лак для ногтей имеет высокую вязкость, хорошую адгезию к стеклу, может высохнуть при комнатной температуре и легко удаляется, его использование позволяет точно выровнять направляющую рамку с изображением, имитирующим МЭМ. Полученный образец „подложка—направляющая рамка“ позволяет легко совместить кольцо чашки Петри с изображением, имитирующим МЭМ. 3D-модели колец чашек Петри и направляющих рамок были разработаны в бесплатной программе Blender 4.3.0 (ссылка <https://cults3d.com/ru/3d-model/instrument/small-mea-ring-with-guide-frame> может быть использована для получения файлов в формате STL). Модели были напечатаны на 3D-принтере Flying Bear S1 (Zhejiang FlyingBear 3D Technology Co., Ltd, Китай) с использованием PLA-пластика (Guangzhou Zhiwen Technology, Китай). Для приклеивания колец к подложке использовался PDMS (Sylgare, Dow Silicons, США, соотношение основы и отвердителя 10 : 1). Для оценки влияния человеческого фактора на выравнивание кольца относительно подложки мы разработали симулятор этого процесса с использованием пакета MatLab. Симулятор рисует черный полый квадрат (41×41 пиксель) с шириной ребра в 1 пиксель на белом экране (512×512 пикселей), после чего пользователь должен с помощью мыши закрыть его серым квадратом тех же размеров, но шириной

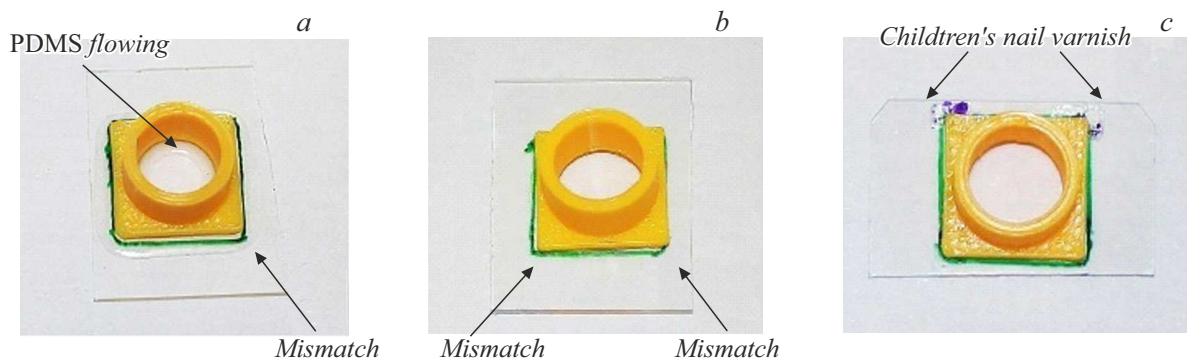


Рис. 2. Результаты корпусирования МЭМ с использованием различных техник. *a* — МЭМ, изготовленная с использованием простого размещения кольца на подложке; *b* — МЭМ, изготовленная с использованием перевернутого способа [9], при котором подложка помещается на перевернутое кольцо, и вся полученная конструкция высушивается в перевернутом состоянии; *c* — МЭМ, изготовленная с использованием как перевернутого способа, так и с помощью направляющих рамок (рис. 1). Из данной фотографии следует, что последняя техника исключает рассогласование положения кольца с подложкой и затекание PDMS в ее рабочую область.

ребра в 8 пикселей. Размер квадрата 41×41 пиксель использовался для соответствия размеров виртуального кадра размерам чашки Петри в реальном мире, а ширина в 8 пикселей использовалась для имитации особенностей перспективного человеческого зрения. Тесты проводились на мониторе 17.3" с разрешением 1920×1080 . После выравнивания квадратов компьютер вычисляет разницу между их центрами в качестве показателя качества выравнивания.

2. Результаты и обсуждение

Образцы, полученные с использованием различных стратегий установки колец на МЭМ, показаны на рис. 2. Из полученных данных видно, что во время этого технологического процесса могут возникать такие артефакты, как затекание PDMS в область гипотетического расположения электродов (рис. 2, *a*) и рассогласование положения кольца и гипотетического расположения электродов (рис. 2, *b*). Затекание PDMS является наиболее опасным артефактом, поскольку оно может значительно уменьшить рабочую площадь МЭМ, покрывая ее электроды и блокируя, тем самым, их проводимость. Такой эффект может происходить из-за растекания PDMS под действием силы тяжести во время его отверждения или из-за его размазывания по поверхности МЭМ вследствие неаккуратного размещения кольца на ней. Для предотвращения первого типа артефакта (затекания) полезно использовать небольшое количество PDMS, нанесенного на кольцо, и применять технику отверждения „вверх ногами“, которая позволяет блокировать его растекание под действием силы тяжести в нижнюю часть мультиэлектродной матрицы [9]. Также для предотвращения затекания PDMS мы рекомендуем удалять его излишки с кольца чашки Петри, касаясь им перед установкой ненужных стеклянных или пластиковых поверхностей.

Артефакт рассогласования можно наблюдать как в обычном, так и в перевернутом режимах сборки МЭМ. Это несоответствие можно объяснить как человеческим фактором, так и „плаванием“ кольца в PDMS. Результаты компьютерного моделирования соединения колец с подложкой показывают, что человеческий фактор может вносить 2% погрешность в размещение кольца, что приводит к потере 4% полезной площади МЭМ (скрипты для пакета MatLab доступны по запросу). Такое несоответствие может оказаться критически для применения МЭМ в системах „лаборатория-на-чипе“. Визуальный анализ образцов с несоответствием положения кольца и рабочей области прототипа МЭМ (рис. 2, *a, b*) подтверждает гипотезу о влиянии человеческого фактора на природу рассогласования положения кольца относительно подложки. Для предотвращения этого типа артефакта, а также для предотвращения размазывания PDMS из-за неточного размещения кольца МЭМ, можно использовать направляющие рамки, которые не только исключают человеческий фактор, но и предотвращают плавание кольца в PDMS во время этапа его отверждения (рис. 2, *c*). Таким образом, использование направляющих рамок при корпусировании МЭМ снижает риск этого сбоя процесса сборки МЭМ, что повышает экономическую эффективность их изготовления.

Поскольку для изготовления одной небольшой МЭМ требуется около $100 \mu\text{l}$ PDMS, мы также обнаружили, что штучное изготовление МЭМ с использованием стандартного процесса отверждения PDMS не является экономически эффективным, поскольку, с одной стороны, очень сложно приготовить раствор PDMS с отвердителем объемом $100 \mu\text{l}$, а с другой стороны, экономически нецелесообразно готовить миллилитры PDMS, когда для работы требуется всего $100 \mu\text{l}$, поскольку смесь PDMS-отвердителя нельзя хранить более суток при комнатной температуре. Для решения этой проблемы в настоящей работе мы разработали метод хранения раствора PDMS,

который заключается в его замораживании в шприце при -80°C . Для этой цели мы использовали холодильник U410 (New Brunswick, США). Низкая температура останавливает процесс отверждения PDMS, а стенки шприца препятствуют образованию водного конденсата на PDMS при нагревании до комнатной температуры. Предложенный метод позволяет хранить миллилитры жидкой смеси PDMS и отвердителя без их деградации в течение года. Для использования PDMS, сохраненного таким образом, необходимо медленно нагреть шприц с ним до комнатной температуры, нанести нужное количество раствора PDMS на МЭМ, выпустить избыток воздуха из шприца, из шприца избыток воздуха, чтобы предотвратить конденсацию влаги из него при разморозке, и поместить шприц обратно в морозильную камеру.

Выводы и заключение

В данном исследовании мы протестировали технику корпусирования МЭМ с помощью применения методов 3D-печати и PDMS и предложили пути для оптимизации этого процесса. Мы показали, что основными проблемами при использовании PDMS в качестве клея являются эффект его затекания на электроды и эффект рассогласования кольца и подложки. Для снижения риска возникновения первой проблемы необходимо использовать небольшие количества PDMS, а также дополнительно можно применять режим отверждения PDMS „вверх ногами“ для блокировки растекания PDMS на микроэлектродах под действием силы тяжести. Вторая проблема связана с человеческим фактором и способностью кольца МЭМ „плавать“ и скользить в PDMS. Для устранения этих проблем мы предлагаем использовать направляющие рамки, которые можно аккуратно разместить на подложке с помощью детского лака для ногтей. Приклеенные таким образом направляющие рамки не только позволяют установить кольца в нужное место на МЭМ во время их крепления, но и блокируют их „плавание“ во время отверждения PDMS. Наконец, для повышения экономической эффективности изготовления отдельных МЭМ мы разработали метод хранения смеси PDMS-отвердителя с использованием морозильной камеры при -80°C и шприца в качестве герметичного контейнера для хранения PDMS. Такой подход позволяет хранить PDMS в течение года без его деградации и использовать полученную смесь PDMS многократно. Мы надеемся, что результаты нашего исследования позволят распространить биоэлектронные технологии за пределы дорогостоящих технологических центров в каждую лабораторию и простимулируют таким образом решение актуальных биомедицинских проблем.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.С. Букатину, Н.А. Филатову и М.В. Дубине за всестороннюю помощь.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание FSRM-2024-0001).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] D.D. Stupin, E.A. Kuzina, A.A. Abelit. ACS Biomater. Sci. Engineer., **7** (6), 1962 (2021).
- [2] V.V. Neroev, Yu.S. Astakhov, M.M. Lobanova, D.D. Stupin. Russ. Ophthalmological J., **11** (3), 3 (2018).
- [3] W.G. Jiang (editor). *Electric cell-substrate impedance sensing and cancer metastasis* (Springer Science & Business Media, 2012), v. 17.
- [4] A. Tanwar, H.A. Gandhi, D. Kushwaha, J. Bhattacharya. Mater. Today Chem., **26**, 101153 (2022).
- [5] M.O. Heuschkel, C. Wirth, E.-M. Steidl, B. Buisson. *Development of 3-D Multi-Electrode Arrays for Use with Acute Tissue Slices*. In M. Taketani, M. Baudry (editors) *Advances in Network Electrophysiology: Using Multi-Electrode Arrays* (Springer, 2006), p. 69–111.
- [6] M. Bisio, A. Pimashkin, S. Buccelli, J. Tessadori, M. Semprini, T. Levi, I. Colombi, A. Gladkov, I. Mukhina, A. Averna, V. Kazantsev, V. Pasquale, M. Chiappalone. *Closed-loop systems and in vitro neuronal cultures: Overview and applications*. In M. Chiappalone, V. Pasquale, M. Frega (editors). *In Vitro Neuronal Networks: From Culturing Methods to Neuro-Technological Applications* (Springer, 2019), p. 351–387.
- [7] A. Nouran, S. Weidlich, S. Seyock, F. Brings, A. Yakushenko, A. Offenhäusser, B. Wolfrum. NPJ Flexible Electron., **2** (1), 15 (2018).
- [8] N.A. Filatov, A.A. Evstrapov, A.S. Bukatin. Micromachines, **12**, 662 (2021). DOI: 10.3390/mi12060662
- [9] D.D. Stupin, N.A. Boitsova, P.M. Dubina, N.A. Verlov, A.A. Abelit. St. Petersburg Polytechnic University J.: Phys. Mathem., **75** (3.1), 320 (2024).