

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет Електронної та біомедичної інженерії
(повна назва)

Кафедра Фізичних основ електронної техніки
(повна назва)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
Пояснювальна записка

рівень вищої освіти другий (магістерський)
ПЛАЗМОННИЙ БІОСЕНСОР ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ
ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
(тема)

Виконав:
здобувач 2 курсу, групи ФТОІМ-23-1
Степанов А.І.
(прізвище, ініціали)

Спеціальність 175 Інформаційно-вимірювальні
технології
(код і повна назва спеціальності)

Тип програми освітньо-професійна
(освітньо-професійна або освітньо-наукова)

Освітня програма «Фотоніка та
оптоінформатика»
(повна назва освітньої програми)

Керівник проф. каф. ФОЕТ Одаренко Є.М.
(посада, прізвище, ініціали)

Допускається до захисту

Зав. кафедри _____
(підпис)

Гнатенко О.С.
(прізвище, ініціали)

2025 р.

Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет Електронної та біомедичної інженерії
(повна назва)
Кафедра Фізичних основ електронної техніки
(повна назва)
Рівень вищої освіти другий (магістерський)
Спеціальність 175 Інформаційно-вимірювальні технології
(код і повна назва)
Тип програми освітньо-професійна
(освітньо-професійна або освітньо-наукова)
Освітня програма «Фотоніка та оптоінформатика»
(повна назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Зав. кафедри _____

(підпис)

«_____» _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ

здобувачеві Степанову Артему Ігоровичу
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Плазмонний біосенсор для діагностики онкологічних захворювань

затверджена наказом університету від «22» листопада 2024 р. № 1230 Ст

2. Термін подання студентом роботи до екзаменаційної комісії 28 січня 2024 р.

3. Вихідні дані до роботи Фізичні властивості фотонно-кристалічних структур та пристроїв, побудованих на їх основі; властивості поверхневих плазмонних хвиль; принципи побудови фотонно-кристалічних та плазмонних сенсорів; методи моделювання та чисельного аналізу плазмонних та фотонно-кристалічних структур; літературні джерела, що містять інформацію про сучасні плазмонні сенсори, їх структуру, характеристики та застосування.

4. Перелік питань, що потрібно опрацювати в роботі _____

1 Огляд та аналіз сучасних плазмонних сенсорів: їх різновиди, характеристики та області застосування. 2 Вивчення фізичних принципів роботи плазмонних хвилеводів та їх застосування у сенсорних системах. 3 Дослідження характеристик взаємодії двох варіантів біосенсора зі зразками аналіту.

5. Перелік графічного матеріалу із зазначенням креслеників, схем, плакатів, комп'ютерних ілюстрацій _____
Демонстраційний матеріал – 17 слайдів. _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № | Назва етапів роботи | Терміни виконання етапів роботи | Примітка |
|---|--|---------------------------------|----------|
| 1 | Інформаційно-тематичний пошук та огляд літературних джерел про плазмонні сенсорні системи та галузі їх застосування. | 02.09.24–30.09.24 | Виконано |
| 2 | Створення розрахункового проекту для обчислення характеристик біосенсора. | 01.10.24–20.10.24 | Виконано |
| 3 | Виконання чисельних розрахунків характеристик плазмонного біосенсорного пристрою. | 21.10.24–12.11.24 | Виконано |
| 4 | Аналіз результатів розрахунків характеристик сенсорного пристрою. | 13.11.24–28.11.24 | Виконано |
| 5 | Оформлення пояснювальної записки | 29.11.24–18.12.24 | Виконано |
| 6 | Оформлення демонстраційних матеріалів | 19.12.24–05.01.25 | Виконано |
| 7 | Проходження нормоконтролю та перевірки на академічний плагіат | 06.01.25–15.01.25 | Виконано |
| 8 | Отримання відгуку та рецензії | 18.01.25–20.01.25 | Виконано |
| 9 | Підготовка та захист кваліфікаційної роботи | 21.01.25–29.01.25 | Виконано |

Дата видачі завдання 02 вересня 2024 р.

Здобувач _____
(підпис)

Керівник роботи _____ проф. каф. ФОЕТ Одаренко Є.М.
(підпис) (посада, прізвище, ініціали)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка кваліфікаційної роботи: 55 с., 34 рис., 1 табл., 1 додаток, 46 джерел.

БАЗАЛЬНОКЛІТИННИЙ РАК, БІОСЕНСОР, МАТРИЧНИЙ МЕТОД, ПЛАЗМОННИЙ ХВИЛЕВІД, ФОТОННИЙ КРИСТАЛ.

Об'єкт дослідження – гібридний біосенсорний пристрій на основі плазмонних хвилеводів та фотонно-кристалічної структури для визначення зразків з ознаками онкологічних захворювань.

Мета роботи – визначення основних експлуатаційних характеристик двох модифікацій плазмонного біосенсора з фотонно-кристалічною структурою.

Метод дослідження – чисельний метод скінченних різниць в часовій області та аналітичний матричний метод.

У роботі розглянуто дві модифікації гібридних біосенсорів, що містять відрізки плазмонних хвилеводів та одновимірну фотонно-кристалічну структуру. Сенсори призначені для детектування аналітів, заражених базальноклітинним раком. На основі матричного методу створено розрахунковий проєкт для моделювання біологічного сенсора. Додсліджено вплив параметрів структури сенсорного пристрою на його основні експлуатаційні характеристики.

ABSTRACT

Explanatory note of the qualification work: 55 pp., 34 figures, 1 table, 1 appendices, 46 sources.

BASAL CELL CANCER, BIOSENSOR, MATRIX METHOD, PLASMON WAVEGUIDE, PHOTONIC CRYSTAL.

The object of the study is a hybrid biosensor device based on plasmonic waveguides and a photonic crystal structure for determining samples with signs of oncological diseases.

The purpose of the work is to determine the main operational characteristics of two modifications of a plasmonic biosensor with a photonic crystal structure.

The research method is a numerical finite difference method in the time domain and an analytical matrix method.

The work considers two modifications of hybrid biosensors containing segments of plasmonic waveguides and a one-dimensional photonic crystal structure. The sensors are designed to detect analytes infected with basal cell cancer. Based on the matrix method, a computational design for modeling a biological sensor is created. The influence of the structural parameters of the sensor device on its main operational characteristics was investigated.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Вступ | 7 |
| 1 Плазмонні оптичні біологічні сенсори..... | 9 |
| 1.1 Виявлення <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> | 9 |
| 1.2 Розробки в галузі плазмонних сенсорів у біосенсорних додатках | 12 |
| 1.2.1 Біосенсори на основі поверхневого плазмонного резонансу | 13 |
| 1.2.2 Датчики на основі локалізованого поверхневого плазмонного резонансу..... | 16 |
| 1.2.3 Інші плазмонні сенсори | 16 |
| 1.2.4 Конфігурування сенсорів і плазмонні сенсори | 17 |
| 1.3 Висновки та перспективи розвитку плазмонних сенсорів..... | 20 |
| 2 Дослідження плазмонного біосенсора | 22 |
| 2.1 Початкова структура пристрою та її властивості..... | 25 |
| 2.2 Результати дослідження біосенсора | 31 |
| 2.3 Дослідження модифікованого біосенсора | 40 |
| 2.4 Застосування біосенсорів | 47 |
| Висновки | 50 |
| Перелік джерел посилання | 51 |
| Додаток А Демонстраційний матеріал | 56 |

ВСТУП

З появою нових видів захворювань та пандемій охорона здоров'я стала дуже важливою та складною у всьому світі. Отже, існує абсолютна необхідність у дослідженні та розробці нових методів раннього виявлення та лікування, які є швидкими, високочутливими, портативними та економічно ефективними [1]. Щоб задовольнити ці потреби, навіть у слаборозвинених країнах спостерігається значне зростання в біомедичній промисловості, яка наголошує на дослідженнях і розробках [2, 3]. Завдяки кільком перевагам та застосуванням наноструктурованих нанофотонних біомедичних пристроїв наступного покоління, існують великі можливості для передових досліджень у цій цікавій галузі біосенсорної технології [4].

Різні типи оптичних датчиків по різному використовують плазмони. Металеві наноструктури (НС) з використанням алюмінію (Al), золота (Au), срібла (Ag), оксиду цинку (ZnO), міді (Cu) та оксиду міді (CuO) мають широке застосування для покращення сприйняття, що стосується плазмоніки [5]. В принципі плазмонного сприйняття поверхневі плазмони (ПП), що підтримуються металевими плівками або поверхнями наночастинок (ПН), є колективними коливаннями вільних електронів на межі розділу метал-діелектрик [6].

Плазмоніка, яка використовує взаємодію світла і речовини над металевими НС, є областю досліджень, що швидко розвивається. Контрольоване маніпулювання видимим світлом у нанометровому масштабі можна досягти за допомогою цілеспрямованої розробки плазмонних сенсорів, що забезпечують безліч ефективних додатків, таких як розробка мініатюрних та інтегрованих форм електронних пристроїв та аналітичних пристроїв з високою чутливістю [7]. Більшість металів мають плазмонні сенсорні програми завдяки плазмонним властивостям в ультрафіолетовій (УФ) області [8]. Незважаючи на свою дешевизну, ПН на основі Cu та Al мають серйозні обмеження через порівняно низький коефіцієнт посилення та легкого окислення [9]. На

сьогоднішній день плазмонні НС на основі Au та Ag демонструють відносно вищі коефіцієнти посилення та плазмонні резонанси у видимій та ближній інфрачервоній областях і, отже, залишаються найбільш традиційними НС у використанні [10, 11].

Плазмонні датчики на поверхневому плазмонному резонансі (ППР) [12] і локалізованому ППР (ЛППР) [13], а також кілька інших плазмонних методів, таких як поверхнево-посилене Раманівське розсіювання [14], поверхнево-посилене інфрачервоне поглинання [15] та поверхнево-посилена флуоресценція [16], мають широке застосування в біосенсориці [17].

На межі розділу метал-діелектрик колективні коливання вільних електронів називаються поверхневим плазмонним резонансом [18]. Для визначення положення та інтенсивності ППР діелектричні властивості довкілля, а також склад, розмір та форма наноструктур є визначальними [19]. Через поглинання ППР відбитий промінь виглядає як темна лінія, коли вхідний оптичний сигнал, відбитий металевою плівкою, проходить через призму [20, 21]. В умовах локалізованого ППР падаюче електромагнітне поле концентрується навколо наноструктури і воно значною мірою залежить від показника заломлення (ПЗ) навколишнього середовища [22]. Плазмонні оптичні датчики мають застосування для виявлення аналітів з наслідками в різних секторах від навколишнього середовища до біосенсорики [23]. Охоплення дослідження оптико-плазмонних датчиків для виявлення *in vivo* та *in vitro* стане важливим завданням, беручи до уваги вищезазначені досягнення та проблеми [24].

В даному розділі проведено огляд літератури з оптоплазмонних біосенсорів, основ виявлення *in vivo* та *in vitro*, різних методів плазмонного зондування, виявлення елементів *in vivo* та *in vitro*, а також розробок з упаковки датчиків і сенсорів, що будуються на основі плазмоніки.

1 ПЛАЗМОННІ ОПТИЧНІ БІОЛОГІЧНІ СЕНСОРИ

1.1 Виявлення *in vitro* та *in vivo*

Розробка ліків – дуже складний і тривалий процес, який стає все більш складним та критично важливим з появою нових захворювань. Всі потенційні аспекти ліків з факторами ризику і побічними ефектами, що лежать в основі, повинні бути розглянуті за допомогою великих досліджень, перш ніж воно потрапить на ринок. Нові діагностичні та терапевтичні методи тестування для ідентифікації конкретного патогену, оцінки прогнозу захворювання, реакції та дії ліків мають життєво важливе значення для покращення клінічних результатів у всьому світі. Для покращення клінічної інтеграції методів діагностики та розробки ліків дослідники постійно використовують різні моделі тестування у фармацевтичних та біомедичних дослідженнях [25]. Моделі тестування *in vivo* та *in vitro* є невід'ємною частиною сучасних біомедичних досліджень та розробок. Знання подібностей і відмінностей між ними необхідне найкращого використання цих систем. Тестування *in vivo*, що стосується «у всьому організмі», включає активне тестування на живих суб'єктах, таких як тварини, рослини та цілі клітини. Тестування на тваринах та клінічні випробування становлять основу розробки ліків.

Найбільш часто використовуваними моделями *in vivo* у фармацевтичних дослідженнях є мишачі моделі [26] через їхню анатомічну та фізіологічну схожість з людьми. Крім того, вони кращі, ніж інші моделі *in vivo*, такі як кролики, поросята і мавпи, через їх короткий життєвий цикл, невеликий розмір і простоту обслуговування. Тестування *in vivo* пов'язане з низкою проблем у вигляді суворих питань прийняття та регулювання, відстеження зразків, високої вартості догляду за тваринами, а також часу та накладних витрат [27].

Точність, послідовність та управління даними є найважливішими факторами для досліджень *in vivo*. Але вони залишаються незамінними для досліджень з відкриття ліків, оскільки дають більш глибоке уявлення про

метаболізм ліків у всьому організмі з впливом на анатомію та фізіологію, даючи краще розуміння того, як ліки діятиме у людей.

Перед випробуваннями *in vivo* перспективного кандидата на ліки важливо провести ретельну оцінку за допомогою тестування *in vitro*, тобто того, як поєднання поводитиметься «на клітинному рівні». Тестування *in vitro* дає попередню оцінку складності препарату, механізму та всіх ранніх питань. Як тільки з'єднання показує переконливі результати у тестуванні *in vitro*, відкривається шлях для тестування *in vivo*, за яким йдуть клінічні випробування на людях. Тестування *in vitro* широко використовується для відбору найбільш перспективних та потенційних лікарських сполук під час відкриття ліків та прокладає шлях для тестування *in vivo*.

Таким чином, обидві моделі доповнюють одна одну і є невід'ємною частиною біомедичних досліджень [28]. Модель *in vitro*, така як модель пухлини для вивчення кандидатів на ліки проти раку, може розкрити величезний обсяг інформації про механістичні аспекти ракових захворювань та реакцію на ліки [29]. Однак результати мають обмежену інтерпретацію порівняно з дослідженнями *in vivo*, де біологічні процеси цілісного живого організму діють як єдине ціле.

Таким чином, для передового підходу до відкриття ліків моделі *in vivo* використовуються після успішних результатів *in vitro* для подальшого обґрунтування отриманих результатів з точки зору безпеки, ефективності, способу дії та доставки лікарської сполуки. Дослідження *in vitro* надають недорогу платформу з дослідженнями клітинних культур для розуміння процесу захворювання та терапевтичного та діагностичного потенціалу сполук.

На рисунку 1.1 показано основні особливості цих методів. Таким чином, дослідження як *in vivo*, так і *in vitro* мають життєво важливе значення для біомедичних досліджень та мають свої власні набори переваг та обмежень. Для ефективного розуміння метаболізму ліків та виконання фармакокінетичної характеристики потрібна узгоджена дослідницька програма, що включає обидва підходи.



Рисунок 1.1 – Короткий огляд випробувань *in vitro* та *in vivo* у біомедичних дослідженнях

Існує попит, що постійно зростає, на розробку недорогих і швидких біологічних діагностичних інструментів для розширення можливостей медичних досліджень [30]. Поява пристроїв синтетичної біології призвела до появи нових інноваційних технологій у молекулярній діагностиці, які розширюють наші можливості у біомедичних дослідженнях [31].

Створення динамічних біосенсорів сприяє трансляційним біомедичним дослідженням з акцентом на прагматичні діагностичні інструменти, що розширюють дослідження *in vitro* до досліджень *in vivo* [32]. Використання синтетичної біології, що включає проектування клітин ссавців та середовища ссавців *in vivo*, а також впровадження схем для біосенсорів, відкриває великі можливості для спостереження за захворюваннями з моніторингом у реальному часі. Перехід від сучасних методів дослідження до реальніших додатків має важливе значення для вирішення невирішених завдань персоналізованої медицини. При ранньому виявленні фізіологічних змін у пацієнтів пристрої, що

носяться на біологічній основі, можуть функціонувати як інтерфейс для діагностики *in vivo*.

1.2 Розробки в галузі плазмонних сенсорів у біосенсорних додатках

Різні дослідження доступні у відкритому доступі, опубліковані іншими дослідниками на основі оптико-плазмонного явища для виявлення *in vitro* та *in vivo*. Оптимізація технологічних методів, що використовуються для виявлення біомаркерів *in vivo*, дуже важлива і створює численні проблеми через їхнє розташування [33]. Декілька публікацій демонструють новий оптико-плазмонний феномен, заснований на виявленні *in vivo*, а саме:

- (i) – нейронний записуючий пристрій на основі оптико-плазмонного явища [34];
- (ii) – розробка нового оптико-плазмонного імуносенсора з діагностичним потенціалом для раку легень шляхом оцінки відповідного діагнозу біомаркера цитокератину 17 (СК17) [35].

Надійність датчиків на основі плазмоніки багато в чому залежить від ключових змінних, таких як чутливість, межа виявлення (LoD), лінійність, коефіцієнт кореляції (CC) та динамічний діапазон. Чутливість (S) є основним параметром оцінки, який слід враховувати під час проектування датчика. Вона визначається з використанням зміни вихідної величини (Y) та вимірюваного параметра (зазвичай $RI(n)$), як зазначено нижче:

$$S = \frac{dY}{dn}. \quad (1.1)$$

Тут S може бути зазначено одиницях RIU^{-1} . Інший важливий параметр, роздільна здатність або LoD , визначається шумом вихідного оптичного сигналу (σ) і чутливістю (S), і визначається як:

$$LoD = \frac{\sigma}{S}. \quad (1.2)$$

Ця величина може бути зафіксована сенсором при дуже малих змінах показника заломлення досліджуваного середовища. Таким чином, сенсори можуть досягти високої роздільної здатності. Динамічний і лінійний діапазони – це інші важливі параметри, окрім вищезазначених параметрів, що суттєво впливають на стабільність плазмонних сенсорів.

1.2.1 Біосенсори на основі поверхневого плазмонного резонансу

Біосенсори на основі поверхневого плазмонного резонансу відносяться до технології без міток, що демонструється оптичними біосенсорами. Метод поверхневого плазмонного резонансу заснований на оптичному вимірі змін у показнику заломлення [36]. Враховуючи його інертну природу та стійкість до окислення, Au є найчастіше використовуваним та бажаним металом для поверхневого плазмону при роботі з біологічними зразками, на відміну від інших відповідних металів, таких як Ag, Cu та Al [37].

Конфігурація датчика на основі поверхневого плазмонного резонансу представлена на рисунку 1.2. Хвиля поверхневого плазмону експоненційно зменшується в обох середовищах з піком на межі розділу [38]. Біосенсори на основі поверхневого плазмонного резонансу широко використовують так звану конфігурацію Кречмана, де призматичні з'єднувачі використовують ослаблене повне внутрішнє відбиття для збудження поверхневих плазмонів.

Постійна розповсюдження хвилі поверхневого плазмону змінюється зі змінами показника заломлення діелектричного середовища та визначається за допомогою оцінки характеристик світла, що взаємодіє з цією хвилею. Отже, сенсори на основі поверхневого плазмонного резонансу загалом класифікуються як датчики з кутовою довжиною хвилі та диференціальною інтенсивністю.

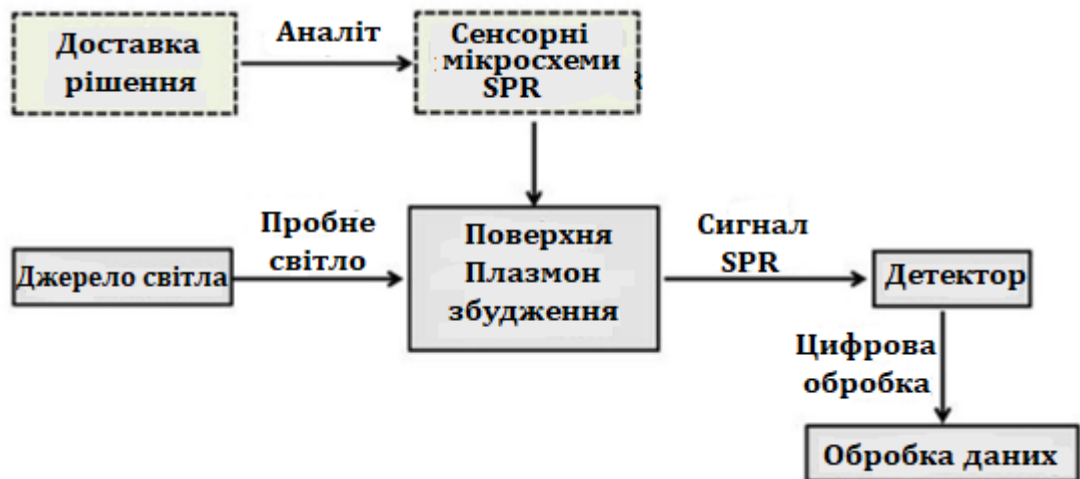


Рисунок 1.2 – Схема побудови сенсорного пристрою на основі поверхневого плазмонного резонансу

Поверхневий плазмонний резонанс – це оптичний метод з максимальною чутливістю до зміни показника заломлення, що виявляє навіть найменші зміни у ньому. Він складається з джерела світла, призми, плівки золота та детектора, як показано на рисунку 1.3.

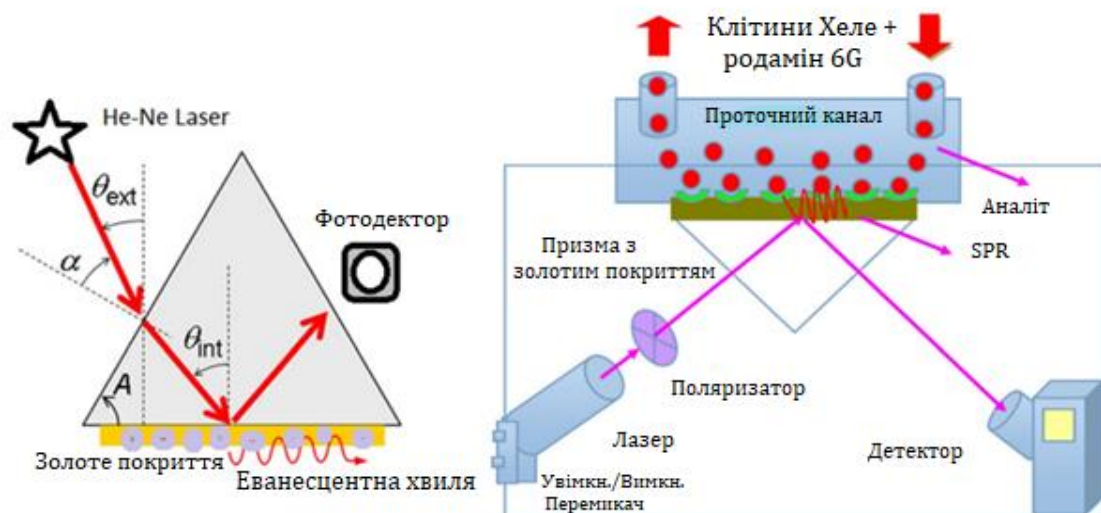


Рисунок 1.3 – Схема вимірювальної установки для зондування на основі поверхневого плазмонного резонансу

Крім того, такі сенсори широко застосовуються у таких галузях, як діагностика захворювань, моніторинг навколишнього середовища та безпека

харчових продуктів з виявленням хімічних та біологічних компонентів. Ці біосенсори також широко використовуються для виявлення різних бактерій [39]. Для виявлення бактерій в основному використовували так звані імуносенсори на поверхневому плазмонному резонансі, що використовують зв'язок антитіла з перетворювачем. Порівняльні дослідження нещодавно опублікованих біосенсорів на поверхневому плазмонному резонансі представлені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Характеристики відомих біосенсорів

| Об'єкт | Використаний матеріал | Лінійний діапазон | Межа виявлення | Чутливість |
|----------------------------------|----------------------------|--|---|------------------------|
| Глюкоза | Срібна (Ag) плівка | 3–8 нм | – | 0,5 дБ/нм |
| Глюкоза | Золото | 0,01нм–30 нм | 80 нм | – |
| Глюкоза | Золото та оксид графену | – | – | 2,899 нм дБ% |
| Глюкоза | Золото | 1 мкм–500 мкм | Н.Р | 2,61 дБ/мкм |
| Глюкоза | Золото | – | – | ~2180 нм/RIU |
| Псевдомонади | BaTiO ₃ -Графен | – | 101,3 RIU ⁻¹ | 220 град/RIU |
| E. Coli | Срібло та GO | $1,0 \times 10^3$ – $5,0 \times 10^7$ CFU/мл | $5,0 \times 10^2$ CFU/мл | 5489 нм/RIU |
| IgG | Золота плівка | – | 37 нг/мл | 3915 нм/RIU |
| Цитокератинові клітини | Золота плівка | – | 1 pM | – |
| Денге | Золота плівка | 0,0001–0,01 нм | – | 39,96 нм ⁻¹ |
| Вірус пташиного грипу підтипу H6 | Золота плівка | – | $5,14 \times 10^5$ EID ₅₀ / 0,1 мл | – |

1.2.2 Датчики на основі локалізованого поверхневого плазмонного резонансу

Локалізований поверхневий плазмонний резонанс є перспективним кандидатом для використання явища поверхневого плазмонного резонансу у високочутливих плазмонних біосенсорах. У таких сенсорах резонансне електромагнітне поле дуже чутливе до зміни показника заломлення у навколишньому середовищі та залишається обмеженим металевими наноповірхнями [40]. Ефекти розсіювання та поглинання більш поширені в колоїдних та інших металевих наноповірхнях. Розробка цих сенсорів включає виготовлення металевих наноповірхонь, таких як наносфери, нанострижні, нанооболонки, нанодроти, нанопризми тощо, які посилюють явище поверхневого плазмонного резонансу в пристроях.

Локалізований поверхневий плазмонний резонанс має широкий спектр застосування та сумісний з кількома явищами, такими як раманівська та інфрачервона спектроскопія, флуоресценція та багато іншого [41].

1.2.3 Інші плазмонні сенсори

Плазмонні методи, такі як поверхнево-посилене Раманівське розсіювання, поверхнево-посилене інфрачервоне поглинання та поверхнево-посилена флуоресценція, демонструють значні додатки та актуальність у хімічних та біологічних сенсорах. Як потенційний аналітичний метод поверхнево-посиленого Раманівського розсіювання використовує плазмоніку для визначення конфігурації молекул і молекулярних ансамблів, прикріплених до металевих повірхонь наноструктур. Поліпшення сигналу Рамана включає електромагнітне посилення і хімічне посилення. Електромагнітне посилення досягається шляхом збудження поверхневих плазмонів на повірхнях благородних металів. Молекула Рамана, що розсіює світло, при впливі глибоких електромагнітних полів, що виникають на металевих повірхнях, набуває більш

високого індукованого дипольного моменту через підвищену напруженість електричного поля з підвищеною поляризацією молекули, яка пропорційна інтенсивності раманівського розсіяного світла.

Завдяки своїй високій чутливості поверхнево-посилене Раманівське розсіювання є широко використовуваним методом із застосуваннями в діагностиці захворювань, біовізуалізації з ідентифікацією та кількісною оцінкою конкретних біомолекул та клітин, тим самим розкриваючи структурні аспекти біологічних аналітів. В одному з таких досліджень Віра Дугандзич та ін. [42] повідомляють про новий молекулярний датчик на основі поверхнево-посиленого Раманівського розсіювання для виявлення та кількісної оцінки іонів міді.

Метод поверхнево-посиленої флуоресценції забезпечує такі функції, як покращену межу виявлення та скорочує час аналізу. У цьому методі колективні коливання поверхневих плазмонів значно посилюються, що добре підходить для зондування на основі плазмонів. Завдяки покращенню чутливості та часу аналізу метод поверхнево-посиленої флуоресценції використовується для оцінки біохімічних аналітів. Біосенсори на основі цього методу дають посилення інтенсивності флуоресценції на 10^2 , використовуючи металеві наноструктури.

1.2.4 Конфігурування сенсорів і плазмонні сенсори

Поява плазмонних сенсорів для виявлення газу, заснованих на структурі Отто та структурі Кречмана, призвела до їх широкого застосування в галузях хімічної та біологічної сенсоріки [43]. Розглянемо кілька недавніх досліджень, що визначають розробки в області конфігурування плазмонних датчиків, які призвели до комерціалізації цих пристроїв. В одному з таких досліджень повідомляють про волоконно-оптичний біосенсор на поверхневому плазмонному резонансі для виявлення IgG, побудований із застосуванням смартфона (як показано на рис. 1.4). На рис. 1.5 представлена фотографія такого пристрою.

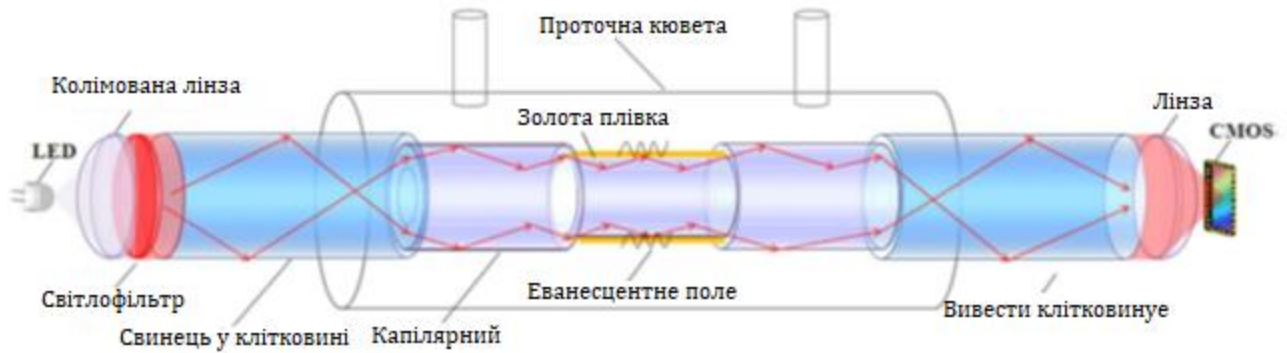


Рисунок 1.4 – Схема сенсору із застосуванням камери смартфона



Рисунок 1.5 – Фотографія сенсорного пристрою

На рис. 1.6 – зображення елементів конструкції власне сенсора. Крім того, запропоновано портативний оптоволоконний біосенсор на поверхневому плазмонному резонансі, який виявляє потенційні терапевтичні антитіла в сироватці людини [44].

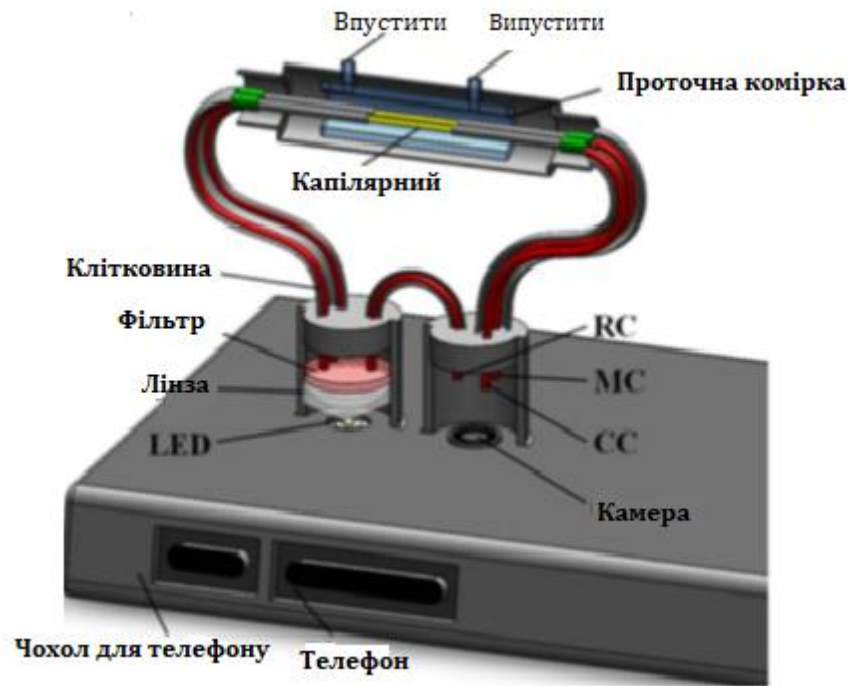


Рисунок 1.6 – Конструкційна побудова сенсора

Завдяки поєднанню нових інноваційних технологій з'являться нові можливості та досягнення в галузі застосування сенсорів на основі плазмоніки на додаток до їх поточних застосувань. Технологія сенсорів, які можуть переноситися людиною, є інноваційним рішенням для охорони здоров'я в досягненні мети персоналізованої медицини. Однак необхідно, але складно відстежувати кілька аналітів зі специфічністю всередині тіла одночасно, щоб отримати узгоджене уявлення про здоров'я людини. Більшість досліджень сенсорів на основі плазмоніки були опубліковані в основному останнім часом. У недавньому дослідженні було повідомлено про датчик плазмонної метаповерхні для виявлення молекулярного відбитка пальців на біоінтерфейсах. Ці сенсори, таким чином, забезпечують універсальний чутливий підхід молекулярного відстеження для оцінки здоров'я людини, одночасно усуваючи основні прогалини в технології сенсорів такого типу. Одночасне відстеження кількох аналітів, стане наступним вирішальним моментом для модернізації сенсорів. Потрібні подальші дослідження та інновації у неінвазивних методах

відстеження молекул для глибокого розуміння молекулярної динаміки людського тіла, щоб доповнити досягнення фізичних носимих датчиків.

1.3 Висновки та перспективи розвитку плазмонних сенсорів

Більшість оптоплазмонних датчиків, описаних у цьому розділі, демонструють чудову чутливість, низьку межу виявлення, відтворюваність, можливість повторного використання та селективність. З цього дослідження випливає, що плазмонні датчики мають великий потенціал для біосенсорних додатків. До загальних переваг відносяться швидкий відбір проб, нижча межа виявлення, висока чутливість, висока селективність та широкий лінійний діапазон.

Плазмонні платформи, такі як поверхневий плазмонний резонанс, локалізований поверхневий плазмонний резонанс, поверхнево-посилена флуоресценція, поверхнево-посилене Раманівське розсіювання і поверхнево-посилене інфрачервоне поглинання зі специфічністю в сенсорних технологіях, мають відмінні риси в кореляції з їх застосуванням. Оцінка різних біохімічних аналітів, таких як ДНК, білки, лікарські препарати та мікроорганізми стала можливою завдяки технології біосенсорів на поверхневому плазмонному резонансі. Імуносенсори на основі поверхневого плазмонного резонансу забезпечують швидке безміткове виявлення з високою чутливістю та специфічністю шляхом аналізу реакції антиген-антитіло для кількісної оцінки бактерій. Використання біосенсорів на основі плазмоніки в мобільних пристроях поки що недостатньо вивчене з точки зору їх застосування для виявлення вірусних захворювань. Отже, необхідні подальші дослідження та розробки для комерціалізації та готовності цих сенсорних технологій у реальному світі.

Нещодавні розробки у галузі колоїдних структур сприяють поліпшенню плазмонної активності порівняно зі структурами датчиків. Колоїдні суспензії наночастинок є властивостями, які найкраще використовуються для

поверхневого плазмонного посилення. Плазмонне посилення пояснюється зміною розміру, форми та складу колоїдних структур. Колоїдні наночастинки можна фізично налаштовувати для досягнення більш високих факторів плазмонного поверхневого посилення за рахунок складу матеріалу. Металеві сплави, такі як AuAg, CuAu та AuFe, мають плазмонну активність, що сильно залежить від складу та співвідношення біметалічного сплаву. З них металеві сплави AgNP, покриті золотом (Ag@Au) або AuNP, покриті сріблом (Au@Ag), показали велику поверхневу активність плазми в порівнянні з їх однометалічних аналогами. Слід також відзначити, що колоїдні структури/біометалеві наночастинки завдяки своєму діапазону фізичних властивостей широко пропонуються для додатків біосенсорики на основі плазмоніки.

Серед металевих наноструктур, наночастинки продемонстрували широке застосування в оптичних вимірювальних системах оскільки їх поверхня легко модифікується за допомогою синтетичних методів з використанням хімічного підходу. Крім того, розмір наночастинок є гнучким і легко піддається включенню до досліджень *in vivo*. Для найкращого використання їх плазмонного застосування потрібні подальші дослідження, що аналізують стабільність, сумісність та однорідність цих наночастинок. В цілому, потрібні нові методи для покращення роздільної здатності та чутливості оптичної сенсорної технології.

2 ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЗМОННОГО БІОСЕНСОРА

Електронні пристрої нездатні задовольнити всі зростаючі потреби у збільшенні швидкості передачі та обробки різноманітної інформації та зниження втрат потужності у лініях передачі та пристроях. В результаті фотонні інтегральні схеми, такі як фотонні кристали (ФК) можуть бути підходящими кандидатами для заміни електронних інтегральних схем через їх більш високі обчислювальні швидкості, більш високу щільність інформації і менший шум. Одновимірні ФК структури складаються з багат шарового стеку діелектричних або інших матеріалів. Поява фотонної забороненої зони (ФЗЗ) – це одна із найважливіших властивостей цих структур. Динамічний зсув краю ФЗЗ в ФК може бути використаний для проектування різних структур, таких як оптичні датчики, перемикачі, модулятори тощо. Але через дифракційну межу світла ФК пристрої не є відповідними структурами для реалізації високоінтегрованих оптичних схем.

Поверхневі плазмонні поляритони (ППП) можна використовувати для вирішення цієї проблеми шляхом подолання дифракційної межі та керування світлом у субхвильовому масштабі [45]. ППП – це електромагнітні поверхневі хвилі, які розповсюджуються по поверхні металу та діелектричних матеріалів. У низькочастотному діапазоні метал сприймається як ідеальний провідник. В оптичному діапазоні метал більше не може розглядатися як ідеальний провідник. Це відбувається через колективне збудження електронів, яке називається плазмоном. У цьому діапазоні частот метал все ще може бути використаний для створення металевого хвилеводу з низькими втратами або хвилеводу метал-ізолятор. У цих випадках електромагнітне поле набуває форми загасаючого поля. Комплексна діелектрична проникність благородних металів, таких як золото та срібло, має відносно більшу дійсну частину, ніж її уявна частина. Крім того, її дійсна частина зазвичай є великим негативним числом у ближній інфрачервоній області та видимій області. Ця оптична властивість

металу призводить до того, що поверхнева плазмова хвиля може поширюватися поверхнею металу.

Крім того, плазмонні структури мають можливість інтеграції з іншими електричними і мікрохвильовими компонентами. Тому наразі вже розроблені різноманітні плазмонні пристрої метал-ізолятор-метал (МІМ). Такі пристрої включають фільтри, датчики, демультіплексори, світлові хвилеводи, перемикачі, перетворювачі, модулятори тощо. Основним недоліком плазмонних структур в порівнянні з фотонними кристалами є їх вище значення поглинання, що призводить до нижчого Q-фактору. В результаті комбінація плазмонних і ФК структур використовується для отримання компромісу між різними параметрами проектування.

Оптичні сенсори привертають зараз великий інтерес, оскільки мають широкий спектр застосування [46]. Одне з найбільш значних застосувань оптичних датчиків – в області біомедицини. Наприклад, такі датчики можуть використовуватися для виявлення ракових клітин і вимірювання складу компонентів крові. До цього часу для проектування оптичних сенсорів використовувалися різні підходи, засновані на різних конфігураціях, таких як плазмоніка, фотонні кристали, графен, оптичне волокно тощо.

Оскільки поверхневі плазмони чутливі до змін показника заломлення металевої поверхні, це явище можна використовувати як інструмент оптичного зондування. Датчики, розроблені з використанням плазмонних структур, є чутливими до змін показника заломлення, тому при наближенні досліджуваної частинки до поверхні можна буде виявити зміни показника заломлення. У цьому методі з'єднання частинки з поверхнею перетворюється безпосередньо на сигнал і не вимагає маркування, у той час як у звичайних оптичних датчиках потрібні спеціальні кольори. Недавній прогрес в області сенсорів на основі плазмонів дозволив подолати обмеження звичайних оптичних сенсорів, завдяки чому використання таких структур підвищить чутливість, оптичну стабільність, настроюваність та зручність використання цих сенсорів у живому середовищі.

Традиційні конфігурації для проектування оптичних датчиків засновані на плазмонному інтерферометрі Маха-Цендера, плазмонному квадратному кільцевому резонаторі, плазмонному перехресному резонаторі, прямокутному плазмонному інтерферометрі, плазмонному ФК-датчику, нанострічці графена у формі крісла тощо. Усі вищезгадані структури сенсорів створюють традиційні спектри, такі як спектри Лоренца, резонансу Фано та електромагнітно-індукованої прозорості.

У цій роботі розглядається дві топології, засновані на поєднанні одновимірних фотонних кристалів та МІМ плазмонних конфігурацій. У цих структурах ФК топології використовувалися у центральній частині сенсорних структур (між двома МІМ плазмонними хвилеводами) до створення фотонної забороненої зони у спектрах пропускання з різкими перехідними краями. Ці різкі краї підвищують чутливість запропонованих датчиків. Відповідно, цей тип спектра є сприятливим вибором для сенсорних механізмів. Крім того, у другій топології була використана техніка звуження для покращення узгодження між плазмонними та ФК секціями. Розроблені датчики можуть використовуватися для виявлення базальноклітинного раку. Сьогодні рак поширився у всьому світі на стільки, що привернув серйозну увагу дослідників. Швидка та своєчасна діагностика раку є одним із способів визначення найкращого варіанту лікування. Рак зростає сьогодні через забруднення навколишнього середовища, спосіб життя та харчування. З іншого боку, через високу вартість, тривалість і складність лікування раку раннє виявлення раку має велике значення для лікування.

Як металевий матеріал підкладки в цих структурах передбачається срібло, яке характеризується відомою моделлю Друде. Крім того, в якості діелектричних матеріалів використовуються повітря ($\epsilon = 1$) і GaAs (модель Паліка). Для чисельного дослідження розроблених структур використовувався метод скінченних різниць у часовій області (FDTD). Для перевірки FDTD моделювання запропоновані аналітичні формули, засновані на методі матриць переносу.

2.1 Початкова структура пристрою та її властивості

Як показано на рисунку 2.1, для проектування початкової структури пропонується використовуватися прямокутний резонатор, з'єднаний з двома плазмонними МІМ хвилеводами. Геометричні параметри початкової структури включають довжину ($L = 3980$ нм) та ширину ($W_2 = 250$ нм) прямокутного резонатора та ширину МІМ-хвилеводу ($W_1 = 100$ нм). Ізоляційний шар – це повітря з $\epsilon_{d1} = 1$, а металеві шари – це срібло. Комплексна відносна діелектрична проникність срібла характеризується моделлю Друде:

$$\epsilon_m(\omega) = \epsilon_\infty - \frac{\omega_p^2}{\omega(\omega + j\gamma)}, \quad (2.1)$$

де $\epsilon^\infty = 3,7$ – діелектрична проникність середовища для нескінченної частоти;

$\omega_p = 1,38 \times 10^{16}$ Гц – об'ємна плазмова частота;

$j = 2,73 \times 10^{13}$ Гц – частота зіткнень електронів;

ω – кутова частота падаючого світла.

Метод FDTD зазвичай використовується для моделювання плазмонних структур на основі хвилеводів МІМ. Іншим методом моделювання таких структур є метод матриць переносу. Друга модель, яка є аналітичним методом, зазвичай використовується для плазмонних структур із лінійними ізоляційними матеріалами. З іншого боку, метод FDTD більш трудомісткий.

Після введення початкової структури розглянемо аналітичну модель опису поведінки цієї структури. Оскільки ширина прямокутного резонатора (W_2) близька до ширини хвилеводів МІМ (W_1) і $L \gg W_2$, початкову структуру можна розглядати як комбінацію трьох каскадних хвилеводів із ширинами W_1 , W_2 та W_1 відповідно. На рис. 2.1_показано двовимірну топологію початкової структури

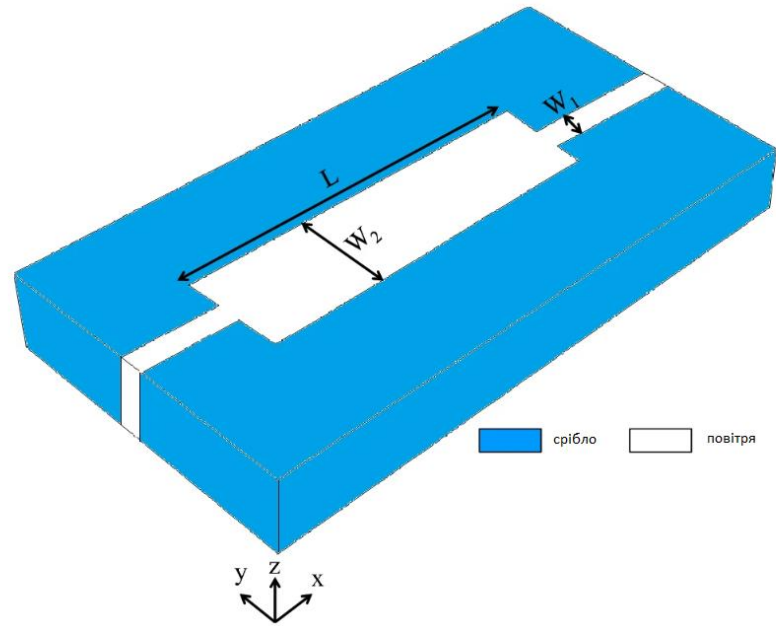


Рисунок 2.1 – Тривимірна топологія досліджуваної структури

Також схема сполук МІМ між трьома послідовними хвилеводами та еквівалентна схема вихідної структури показані на рисунках (2.2–2.4) відповідно.

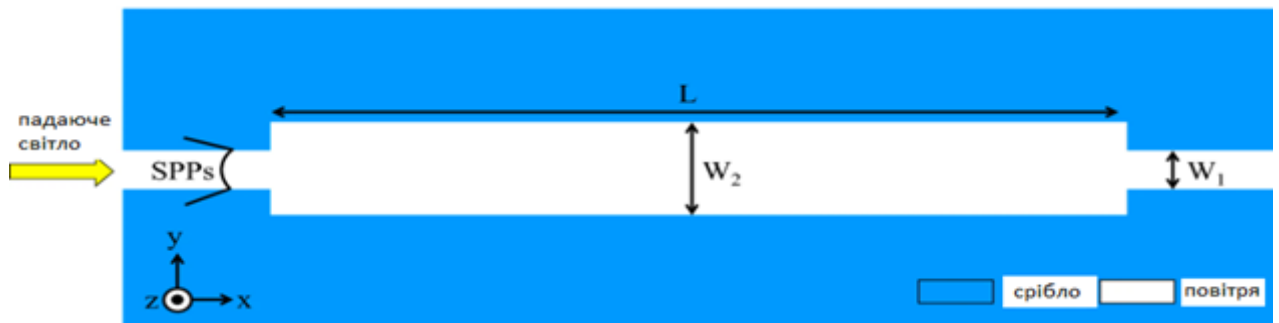


Рисунок 2.2 – Двовимірна схема початкової структури.

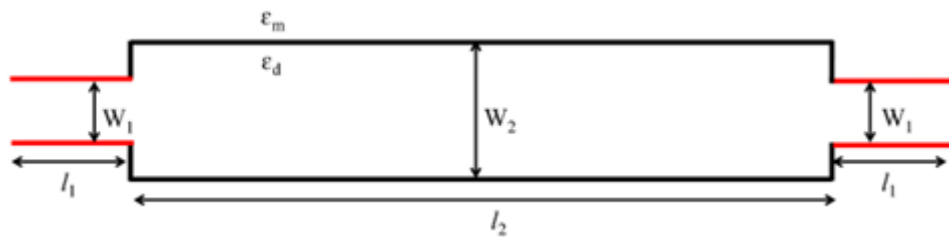


Рисунок 2.3 – Схема МІМ-переходів між трьома хвилеводами

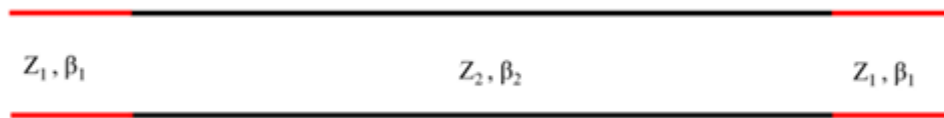


Рисунок 2.4 – Еквівалентна схема лінії передачі вихідної структури

Як видно з еквівалентної схеми лінії передачі (рис. 2.4), МІМ хвилеводи моделюються напівнескінченими лініями передачі. У цій моделі характеристичні опори Z_1 та Z_2 відносяться до хвилеводів шириною W_1 та W_2 відповідно. Для отримання значень характеристичних опорів може бути використана теорія НВЧ ланцюгів. Відповідно, вони апроксимуються ставленням напруги до струму:

:

$$Z_j = \frac{V_j}{I_j} = \frac{\beta(W_j)W_j}{\omega \varepsilon_0 \varepsilon_1} j = 1,2, \quad (2.2)$$

де W_j – ширина хвилеводів;

ω – частота падаючого світла;

ε_0 – діелектрична проникність;

ε_1 – відносна діелектрична проникність ізолятора;

β – постійна поширення, розрахована за рівнянням:

$$\beta(w_j) = k \cdot n_{eff}(W_j) j = 1,2, \quad (2.3)$$

де k може бути встановлено наступним рівнянням:

$$k = \frac{2\pi}{\lambda}, \quad (2.4)$$

де довжина хвилі λ визначається за допомогою виразу:

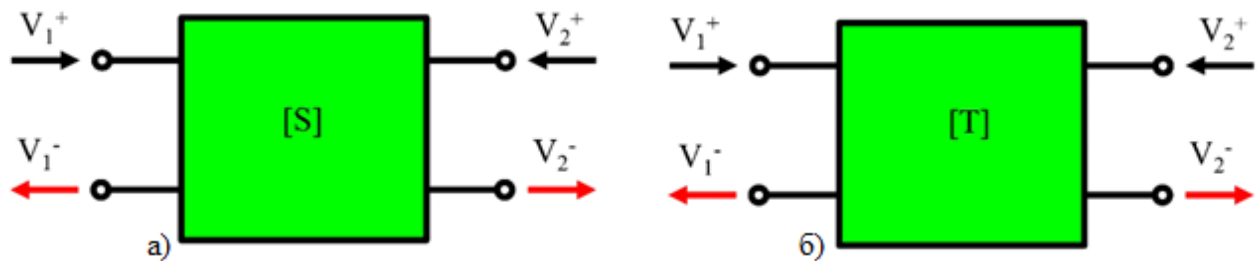
$$\lambda = \frac{2\pi c}{\omega}, \quad (2.5)$$

де c – швидкість світла у вакуумі.

Варто зазначити, що n_{eff} у рівнянні (2.3) можна апроксимувати таким рівнянням:

$$n_{eff} = \sqrt{\varepsilon_1} \left(1 + \frac{\lambda}{\pi h \sqrt{-\varepsilon_2}} \sqrt{1 + \frac{\varepsilon_1}{-\varepsilon_2}} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (2.6)$$

Метод матриці переносу використовується для розрахунку передавальної функції ланцюга лінії передачі (див. рис. 2.4). Тому вводиться матриця розсіювання плазмонного МІМ-переходу (рис. 2.5).



а) через матрицю розсіювання; б) через матрицю переносу.

Рисунок 2.5 – Схема зв'язків між входами та виходами схеми

Вхідні та вихідні напруги рис. 2.5 ($V_1^+, V_2^+, V_1^-, V_2^-$) визначаються рівняннями:

$$V_1(x) = V_1^+ e^{i\beta x} + V_1^- e^{-i\beta x}, \quad (2.7)$$

$$V_2(x) = V_2^+ e^{i\beta x'} + V_2^- e^{-i\beta x'}, \quad (2.8)$$

де x – відстань від вхідного порту,

x' – відстань від вихідного порту.

Крім того, $x + x'$ являє собою загальну відстань від вхідного порту до вихідного порту. Напруги на вхідному та вихідному портах лінії пов'язані один з одним матрицею розсіювання S_- :

$$\begin{bmatrix} V_1^- \\ V_2^- \end{bmatrix} = S \begin{bmatrix} V_1^+ \\ V_2^+ \end{bmatrix}. \quad (2.9)$$

У цій формулі матриця розсіювання прямого хвилеводу визначається наступним чином:

$$S_{MIM} = \begin{bmatrix} 0 & e^{-i\beta L} \\ e^{i\beta L} & 0 \end{bmatrix}, \quad (2.10)$$

де L – довжина прямого хвилеводу.

Крім того, матриця розсіювання прямого переходу на рис. 2.4 визначається так:

$$S_{jun} = \begin{bmatrix} \Gamma & 1 - \Gamma \\ 1 + \Gamma & -\Gamma \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

У цій формулі коефіцієнт відбиття Γ розраховується за формулою:

$$\Gamma = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (2.12)$$

Вводячи $V_1^{+,-} = \sqrt{Z_1} V_1^{*,+,-}$ і $V_2^{+,-} = \sqrt{Z_2} V_2^{*,+,-}$, нормалізовану матрицю розсіювання можна задати так:

$$S_{11} = -S_{22} = \Gamma, \quad S_{12} = S_{21} = \frac{2\sqrt{Z_1 Z_2}}{Z_1 + Z_2}. \quad (2.13)$$

Тут $V_1^{+,-}$ і $V_2^{+,-}$ – нормалізовані вхідна та вихідна напруги відповідно. Після цього матриця передачі структури на рис. 2.5, б може бути розрахована з використанням отриманих параметрів розсіювання:

$$\begin{bmatrix} V_1^+ \\ V_1^- \end{bmatrix} = S \begin{bmatrix} V_2^+ \\ V_2^- \end{bmatrix}, \quad (2.14)$$

де T визначається за формулою:

$$T = \frac{1}{s_{21}} \begin{bmatrix} 1 & -S_{22} \\ S_{11} - \text{Det}(S) & \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} t_{11} & t_{12} \\ t_{21} & t_{22} \end{bmatrix}. \quad (2.15)$$

У цій формулі елементи матриці визначаються таким чином:

$$t_{11} = \frac{1}{2} \left(\sqrt{\frac{z_2}{z_1}} + \sqrt{\frac{z_1}{z_2}} \right) t_{12} = \frac{1}{2} \left(\sqrt{\frac{z_2}{z_1}} - \sqrt{\frac{z_1}{z_2}} \right). \quad (2.16)$$

Тепер є всі дані для розрахунку повної матриці передачі еквівалентної схеми вихідної структури. Ця функція передачі може бути задана як:

$$T = T_1(l_1) T_{jun1} T_2(l_2) T_{jun2} T_1(l_1). \quad (2.17)$$

Тут матриці переносу $T_j(l_j)$ та T_{jun_j} визначаються таким чином:

$$T_j(l_j) = \begin{bmatrix} e^{-i\beta_j l_j} & 0 \\ 0 & e^{i\beta_j l_j} \end{bmatrix}; j = 1, 2, \quad (2.18)$$

$$T_{jun_j} = \begin{bmatrix} t_j^+ & t_j^- \\ t_j^- & t_j^+ \end{bmatrix}, \quad t_j^\pm = \frac{\sqrt{\frac{z_{s(j+1)}}{z_{sj}}} \pm \sqrt{\frac{z_{sj}}{z_{s(j+1)}}}}{2}. \quad (2.19)$$

Нарешті, передатну функцію можна розрахувати, реалізуючи загальну передатну матрицю:

$$T = \left| \frac{V_2^+}{V_1^+} \right|^2. \quad (2.20)$$

Після побудови аналітичної моделі спектр пропускання досліджуваної структури отримано з використанням цього методу і порівняно з методом *FDTD*. Рисунок 2.6 показує ці спектри пропускання. Як бачимо на цьому рисунку, між двома методами зазвичай існує непогана відповідність. Є причина, через яку ці дві криві не збігаються повністю. Ця невелика похибка виникає тому, що для розрахунку n_{eff} використовується наближена формула (2.6).

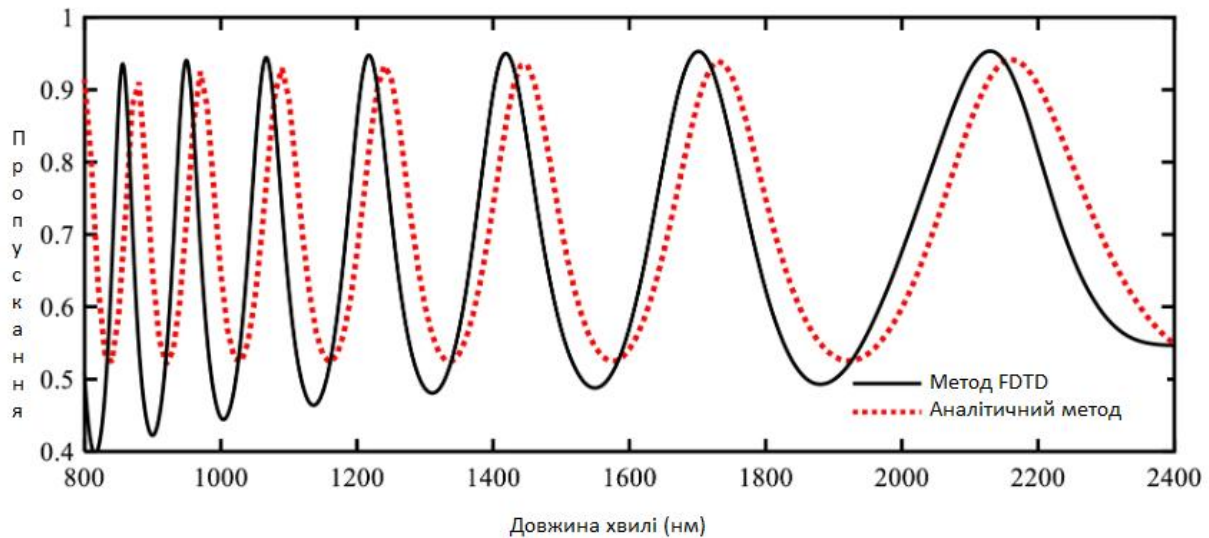


Рисунок 2.6 – Спектри пропускання структури з використанням FDTD моделювання та матричного методу

2.2 Результати дослідження біосенсора

Структура досліджуваних біосенсорів представлена у попередньому підрозділі. Основними проблемами цієї структури є її багатомодовий спектр та моди з низькою добротністю. Відповідно, така структура не підходить для сенсорної системи і має бути покращена. У цьому підрозділі періодичні шари діелектрика GaAs вставлені у прямокутний резонатор для покращення вихідної структури. На рис. 2.7_показано цю структуру. На цьому рисунку значення геометричних параметрів a_1 і a_2 рівні 80 і 330 нм. Варто зазначити, що геометричний параметр « a » є періодом структури і він дорівнює: $a = a_1 + a_2$.

Відповідно до рис. 2.7, вставка шарів GaAs формує одновимірну фотонно-кристалічну структуру в центральній частині пристрою. Отже, очікується, що в спектрі пропускання цієї структури буде наявна фотонна заборонена зона. На рис. 2.8 показано спектри пропускання та відбиття такої структури біосенсора.

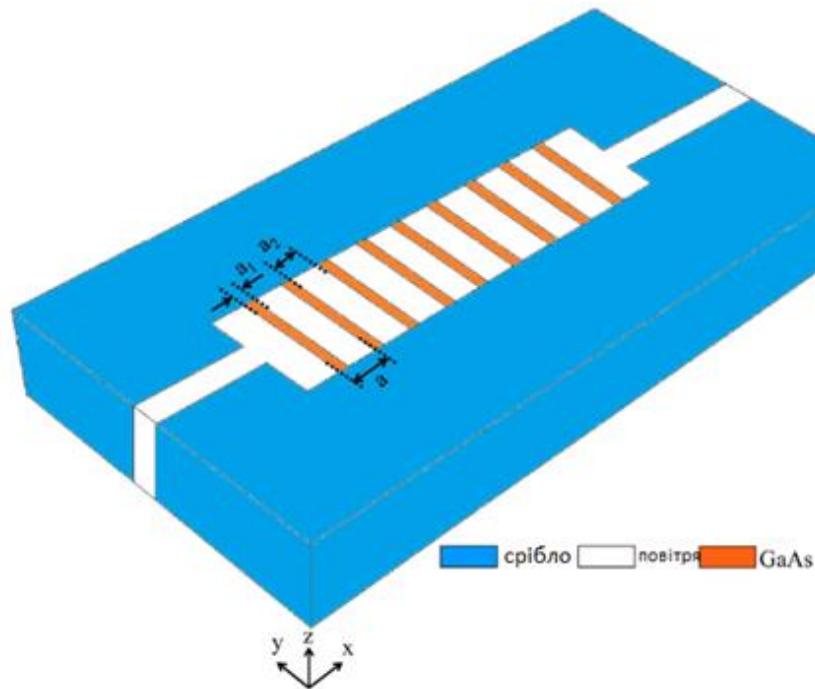


Рисунок 2.7 – Схема біосенсора

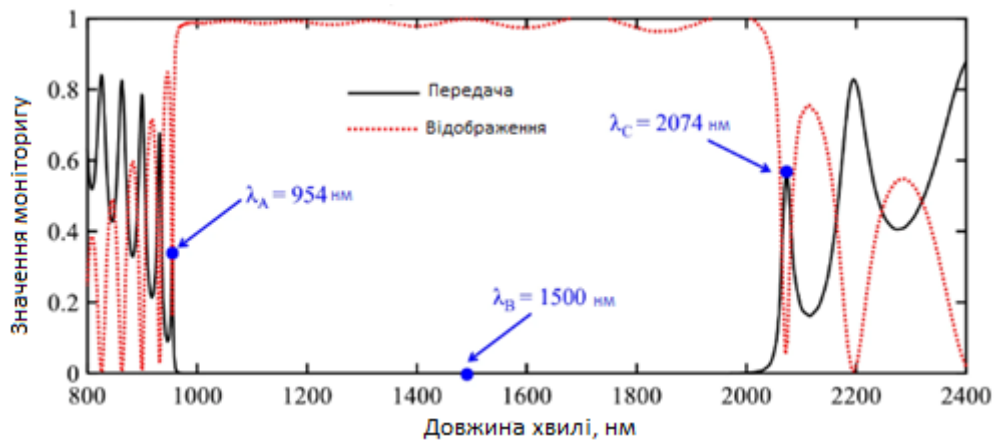


Рисунок 2.8 – Спектри пропускання та відбиття

Як видно, цей рисунок доводить твердження про існування фотонної забороненої зони. Вона існує в діапазоні довжин хвиль від 954 нм до 2074 нм з

різкими краями. Максимальні значення пропускання країв забороненої зони дорівнюють 33,8% та 56,1% відповідно. Отже, ці краї можуть бути використані в чутливих сенсорних системах. Розглянемо тепер профіль поля в досліджуваній структурі, що може дати уявлення про механізм функціонування такої системи. Профіль поля магнітної компоненти $|H_z|$ для цієї структури показано на рисунку 2.9. На рисунку 2.9 показаний профіль поля в досліджуваному біосенсорі на довжинах хвиль $\lambda_A = 954$ нм, $\lambda_B = 1500$ нм, $\lambda_C = 2074$ нм. Як бачимо на рисунку 2.9, (а, в) довжини хвиль λ_A та λ_C (довжини хвиль країв фотонної забороненої зони) з'явилися в структурі і передаються у вихідний порт. Також пропонується структура не передає довжину хвилі λ_B розташований в області фотонної забороненої зони (рис. 2.9, б). Це тому, що фотонні кристали можуть діяти як ідеальне дзеркало та обмежувати світло в області фотонної забороненої зони.

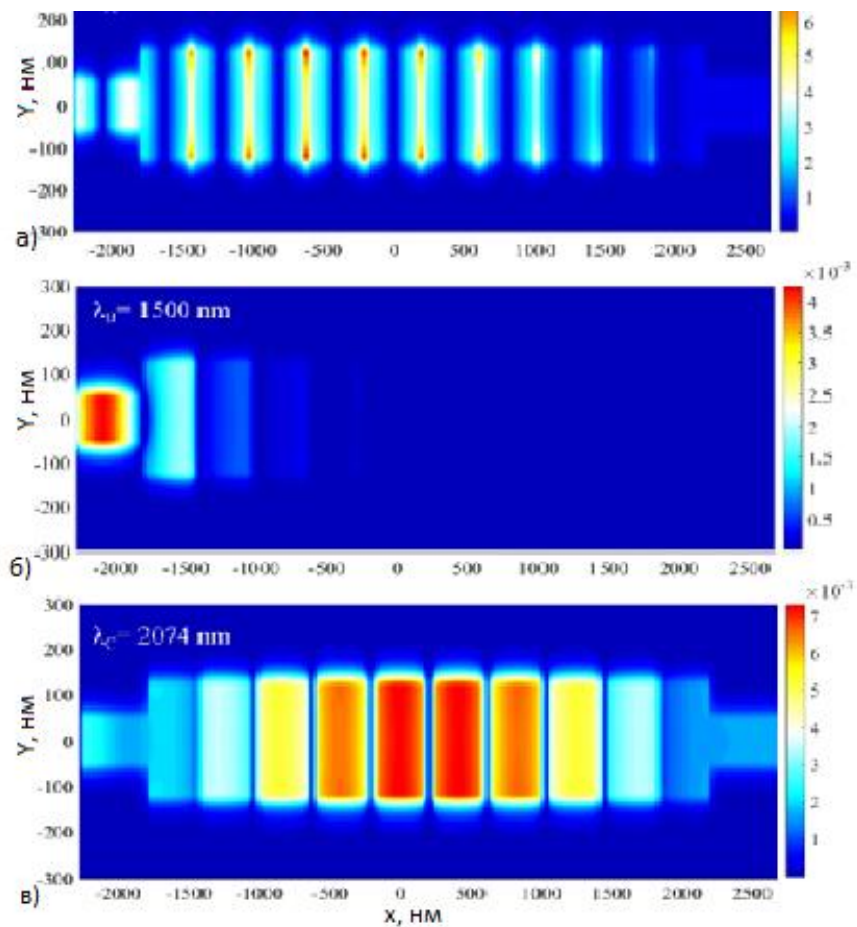


Рисунок 2.9 – Профіль поля $|H_z|$ для досліджуваного біосенсора на довжині хвилі: а) λ_A ; б) λ_B ; в) λ_C .

Після проектування структури біосенсора будемо досліджувати його роботу. Зміна спектра пропускання цієї структури при зміні показника заломлення аналіту (у разі повітря) на 0,01 показана на рисунку 2.10, а. Як видно, спектр пропускання зміщується у бік більших довжин хвиль за рахунок зміни показника заломлення аналіту. Крім того, збільшені зображення високочастотного та низькочастотного країв фотонної забороненої зони показані на рис. 2.10, б, відповідно. Як бачимо на цих рисунках, зсув довжини хвилі високочастотного краю забороненої зони більший, ніж низькочастотного. З іншого боку, різкість високочастотного краю фотонної забороненої зони більша, ніж низькочастотного краю. Таким чином, високочастотна частина фотонної забороненої зони більше підходить для сенсорних додатків.

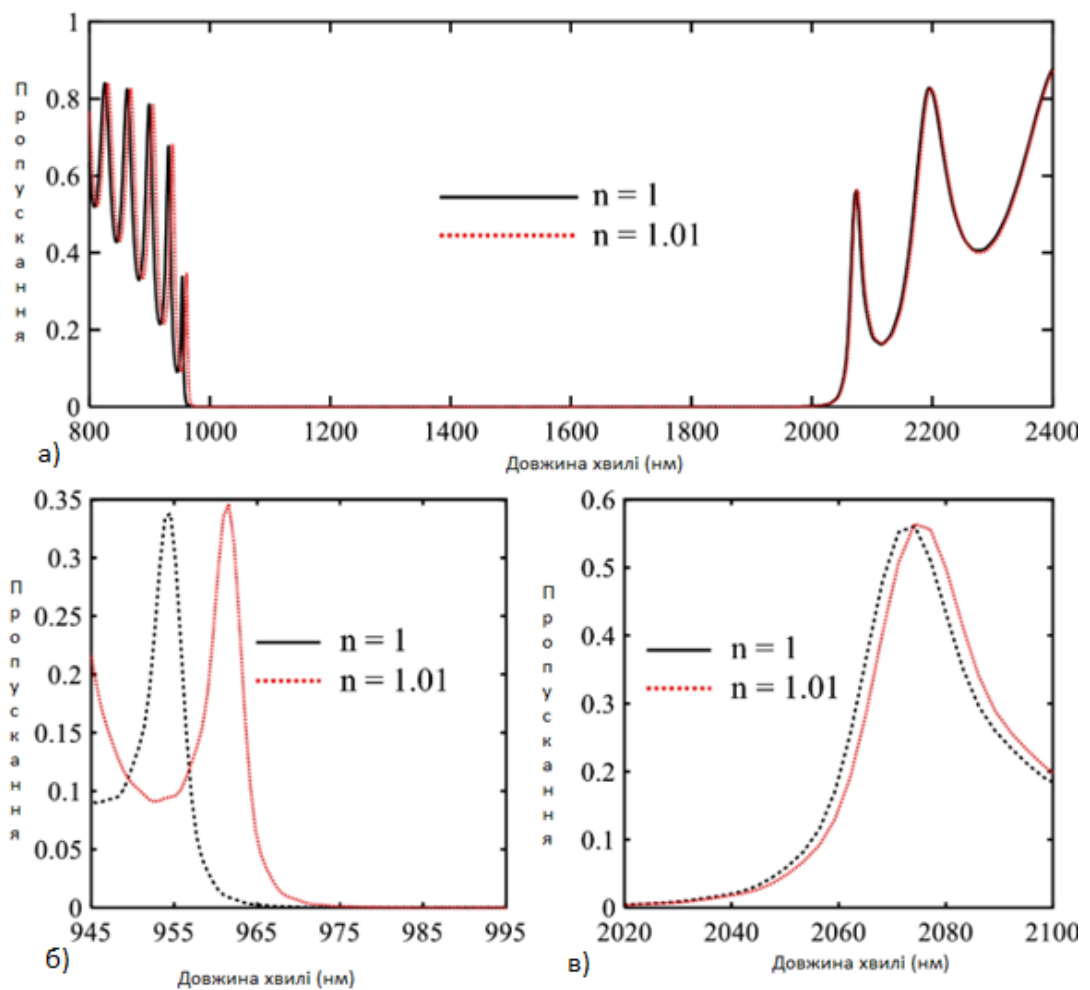


Рисунок 2.10 – Спектри пропускання біосенсора для $n = 1$ та $n = 1,01$ у різних діапазонах довжин хвиль

Щоб забезпечити краще уявлення про ефективність біосенсора, ця структура моделюється при зміні показника заломлення аналіту на 0,001. Цей випадок показано на рисунку 2.11. Як видно, зрушення кривої пропускання для кроку зміни показника заломлення на 0,001 досить чіткі, так що цього може бути достатньо для виявлення.

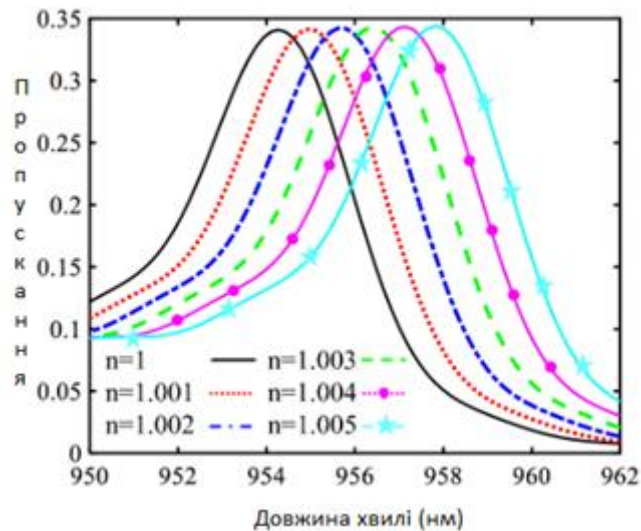


Рисунок 2.11 – Спектри пропускання біосенсораI для зміни показника заломлення від 1 до 1,005 з кроком 0,001

Крім того, лінійна функція Крім того, лінійна функція підганяється до точок даних, щоб кількісно оцінити зв'язок між збільшенням показника заломлення та зсувом резонансної довжини хвилі (рис. 2.12).

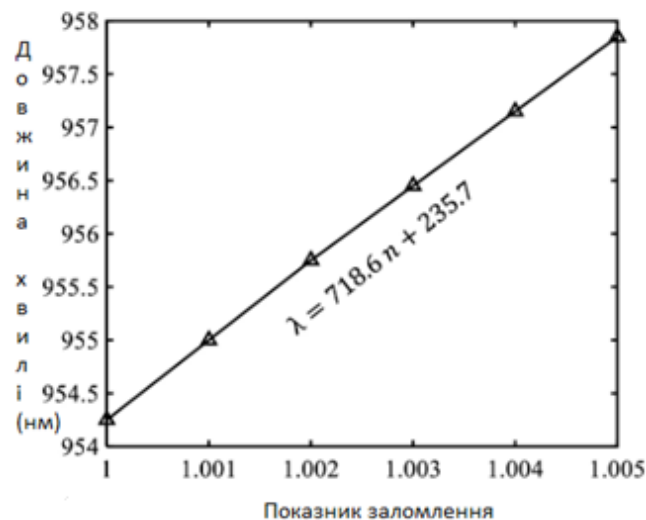


Рисунок 2.12 – Залежність між довжиною хвилі високочастотного краю забороненої зони та різними значеннями показника заломлення

Як видно з цього рисунку, значення нахилу цієї кривої є досить значним (рівним 718,6 нм/RIU). Оскільки це значення показує чутливість досліджуваного сенсора, то ця структура є досить високочутливою. Слід зазначити, що значення чутливості можна розрахувати за формулою:

$$S_{\lambda}(\lambda) = \frac{\Delta\lambda}{\Delta n} \left(\frac{nm}{RIU} \right). \quad (2.21)$$

На основі теорії збурень, що існують два параметри, які можуть підвищити чутливість сенсорів. Один із них – висока частка енергії резонансної моди σ , а інший – високе значення фактора якості (Q -фактора). Частина енергії резонансної моди для досліджуваного біосенсора може бути визначена з рис. 2.9, а, де представлено профіль поля. В результаті бажано розрахувати Q -фактор структури. Q -фактор можна розрахувати за таким рівнянням:

$$Q = \frac{\lambda_{res}}{\Gamma}, \quad (2.22)$$

де λ_{res} – резонансна довжина хвилі; Γ – резонансна смуга пропускання.

Для резонансної довжини хвилі високочастотного краю фотонної забороненої зони у біосенсорі розрахунковий Q -фактор дорівнює 207,4. Найбільш повним параметром, який можна використовувати для порівняння роботи сенсорів є показник якості (FOM). Це пов'язано з тим, що в цьому параметрі враховано обидва фактори і Q -фактор. Параметр FOM можна розрахувати за наступним рівнянням:

$$FOM = \frac{S_{\lambda} \lambda}{\Gamma} (RIU^{-1}). \quad (2.23)$$

На підставі рівняння (2.23) розраховане значення FOM для досліджуваного біосенсора становить 156,217 RIU⁻¹.

Після вивчення роботи біосенсора розглянемо деякі важливі питання, такі, як кут падіння вихідного світла та плазмонний ефект, на роботу сенсора. Як показано на рис. 2.2 (вихідна структура), вхідне ТМ-поляризоване світло

опромінює одну сторону структури сенсора під кутом падіння $\theta = 0$ градусів. Розглянемо вплив зміни кута падіння на ефективність сенсора. На рисунку 2.13 показані спектри пропускання досліджуваного біосенсора для різних значень кута падіння світла. Як видно на цьому рисунку, при відхиленні кута падіння від нуля градусів область фотонної забороненої зони зміщується у бік більших довжин хвиль. Крім того, ця зміна знижує значення пропускання високочастотного краю забороненої зони та значення чутливості сенсора. На рисунках (2.14, 2.15) показані ці випадки. Відповідно, найкращим вибором для кута падіння є $\theta = 0^\circ$, тобто нормальне падіння.

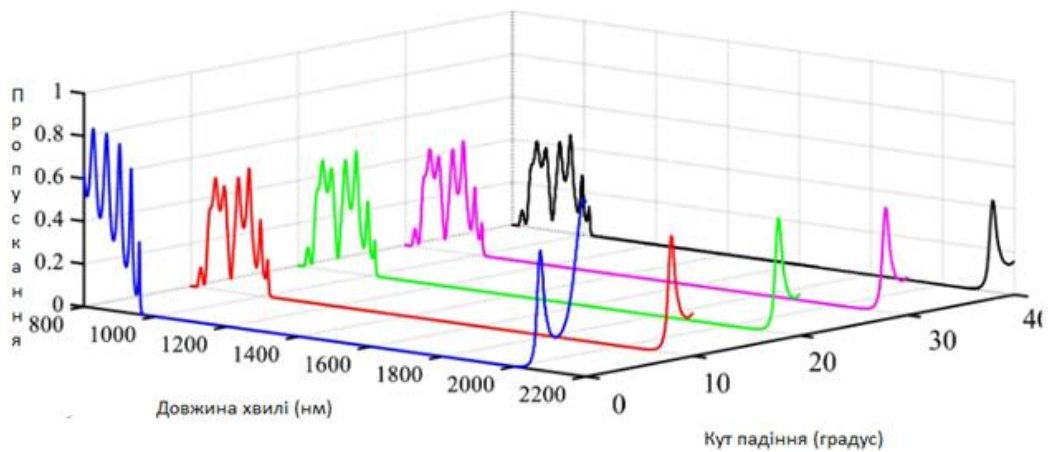


Рисунок 2.13 – Спектри пропускання біосенсора для різних кутів падіння

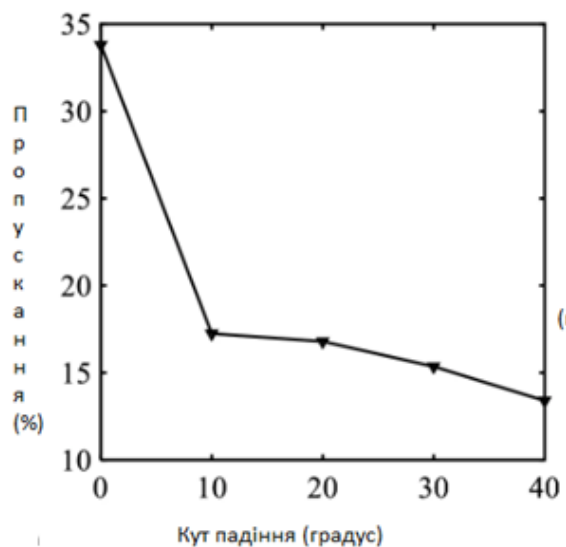


Рисунок 2.14 – Залежність між максимальним значенням пропускання високочастотного краю ФЗЗ і різними значеннями кута падіння

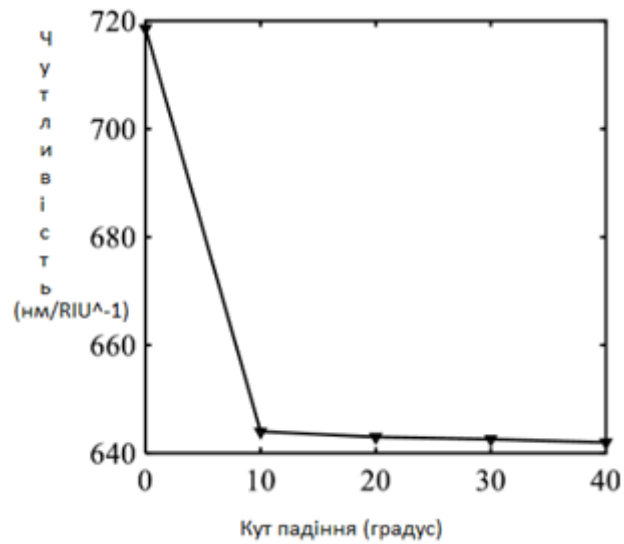


Рисунок 2.15 – Залежність між значенням чутливості та різними значеннями кута падіння

Для того, щоб дослідити вплив плазмонного ефекту на фотонну заборонену зону і чутливість структури, була розглянута структура без плазмонної секції. В цьому випадку залишається лише одновимірна фотонно-кристалічна структура, схема якої представлена на рисунку 2.16.

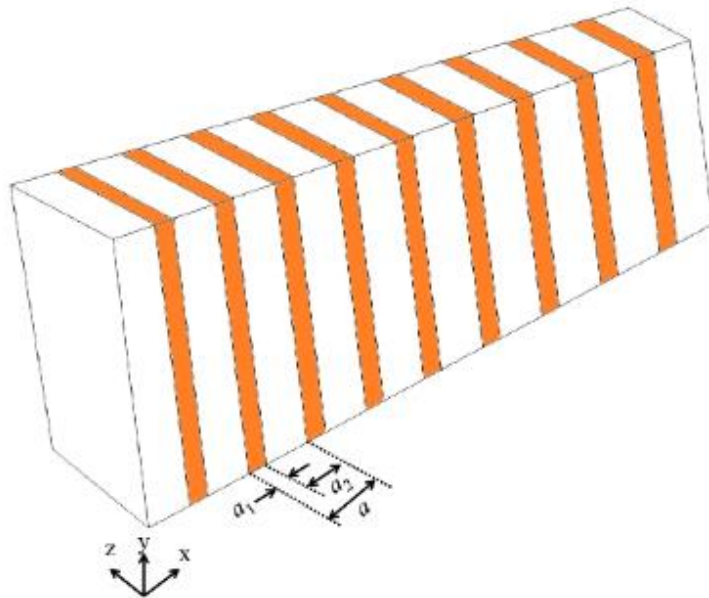


Рисунок 2.16 – Схема структури ФК у біосенсорі

На рисунку 2.17 представлено спектр пропускання такої структури, отриманий з використанням методу FDTD, який порівнюється зі спектром пропускання всієї топології датчика.

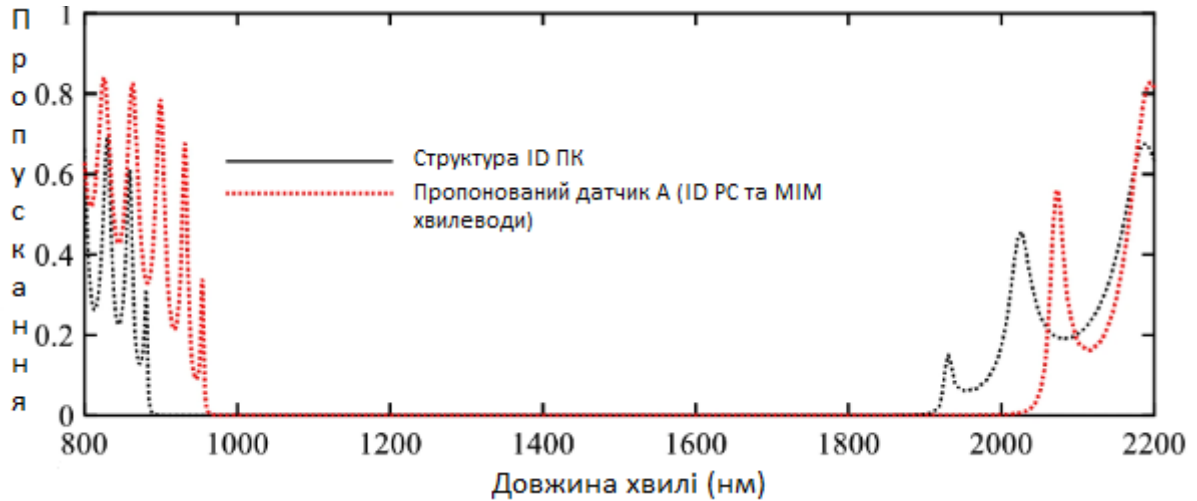


Рисунок 2.17 – Спектри пропускання ФК структури та біосенсора

Змінюючи показник заломлення шарів повітря від 1 до 1,01 також досліджувалося зміщення його кривої пропускання. На рис. 2.18 показано цей випадок.

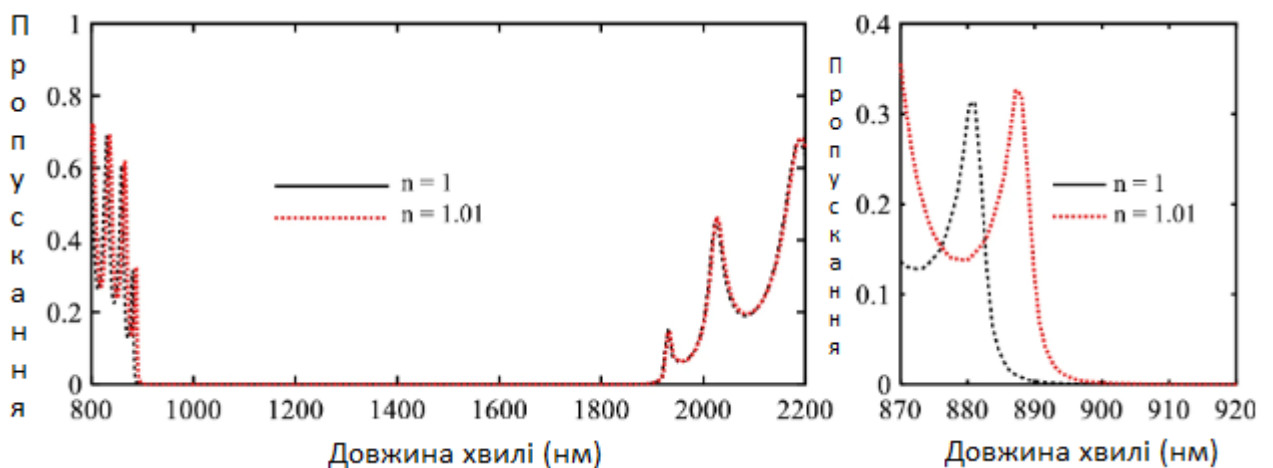


Рисунок 2.18 – Спектри пропускання біосенсора для $n = 1$ та $n=1,01$ в різних діапазонах довжин хвиль

Як видно, зсув високочастотного краю фотонної забороненої зони дорівнює 6,1 нм. На основі отриманих результатів значення чутливості для одновимірного фотонного кристалу дорівнює 610 нм/RIU. З отриманих результатів можна дійти висновку, що плазмонна структура збільшує значення чутливості запропонованого датчика.

2.3 Дослідження модифікованого біосенсора

Для досягнення вищих значень пропускання на краях фотонної забороненої зони до схеми дослідженого біосенсора додаються конічні резонатори. Топологія такого модифікованого біосенсора показано на рис. 2.19. Значення геометричного параметра « d » дорівнює 265 нм. Для досягнення вищих значень пропускання на краях фотонної забороненої зони до схеми дослідженого біосенсора додаються конічні резонатори. Топологія такого модифікованого біосенсора показано на рисунку 2.20 і він також порівнюється зі спектром пропускання попередньої схеми біосенсора. Інші параметри вже було пояснено. На рисунку 2.20 показано, що значення пропускання на високочастотному краю фотонної забороненої зони (952,4 нм) збільшується (з 33,8% до 60,6%).

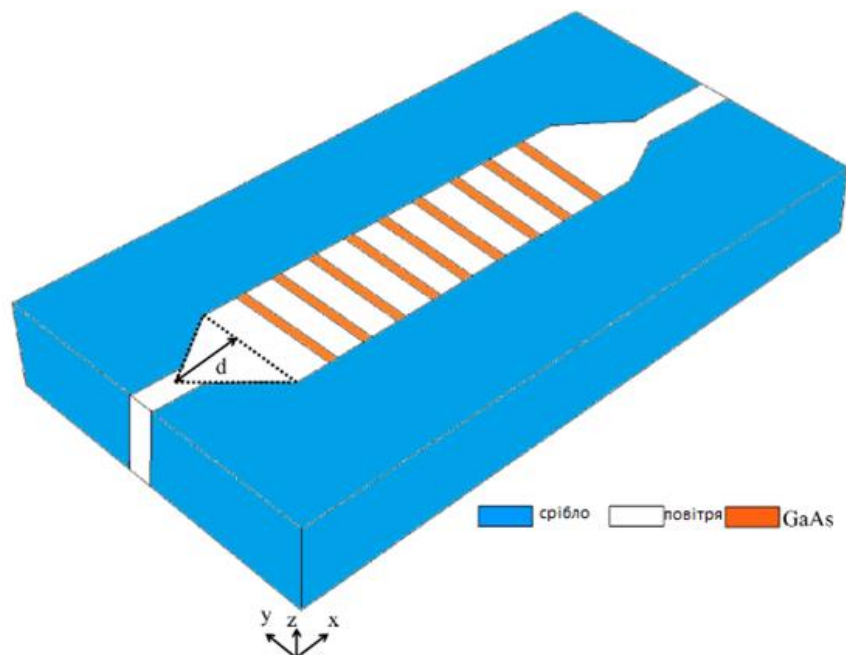


Рисунок 2.19 – Схема модифікованого біосенсора

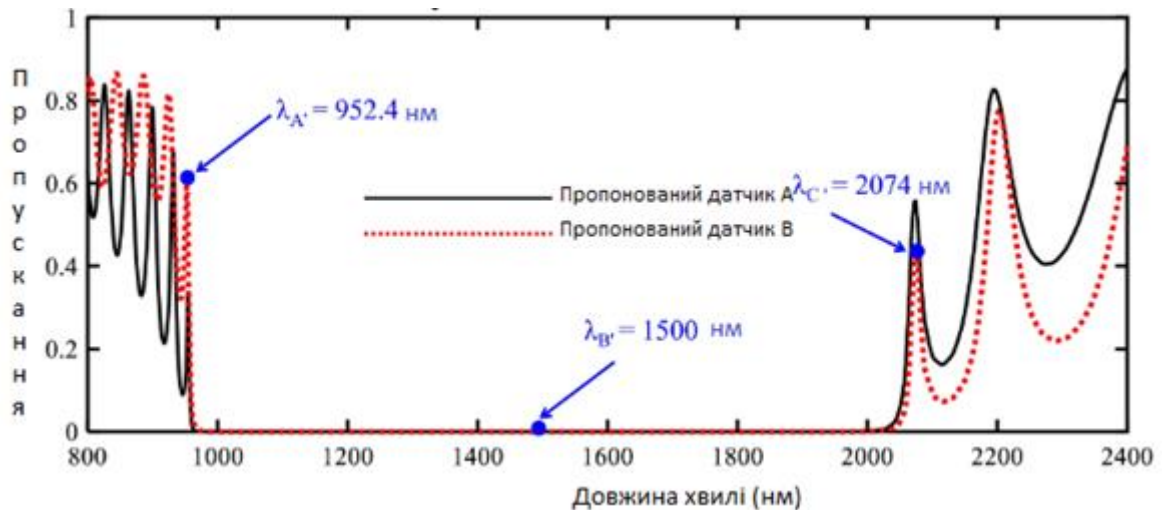


Рисунок 2.20 – Спектри пропускання двох біосенсорів

Збільшення значення пропускання цьому краю фотонної забороненої зони забезпечує біосенсору більше значення пропускання. Це відбувається через більшу силу зв'язку між плазмонними МІМ хвилеводами і центральною ФК структурою в цій модифікованій схемі. Як відомо, існує певний компроміс між параметрами проектування структур сенсора. Збільшення ефекту зв'язку між плазмонними МІМ хвилеводами та фотонним кристалом призводить до повільнішого переходу від максимального пропускання до мінімального пропускання. Відповідно, це може бути причиною того, що чутливість модифікованого біосенсора трохи нижча за чутливість вихідної схеми біосенсора.

У зв'язку з відповідним поданням величини H_z , також було досліджено профіль поля $|H_z|$ для модифікованого біосенсора. Рисунок 2.21 показує цей випадок. Як бачимо на рис. 2.21, (а, в), світло, що падає на структуру, на довжинах хвиль країв забороненої зони ($\lambda_{A'} = 952,4$ нм та $\lambda_{C'} = 2074$ нм) може проходити через структуру. Також на рис. 2.21, б показаний профіль поля $|H_z|$ для $\lambda_{B'} = 1500$ нм, яка не може бути передана на вихідний порт. Це обумовлено тим, що ця довжина хвилі перебуває у області фотонної забороненої зони.

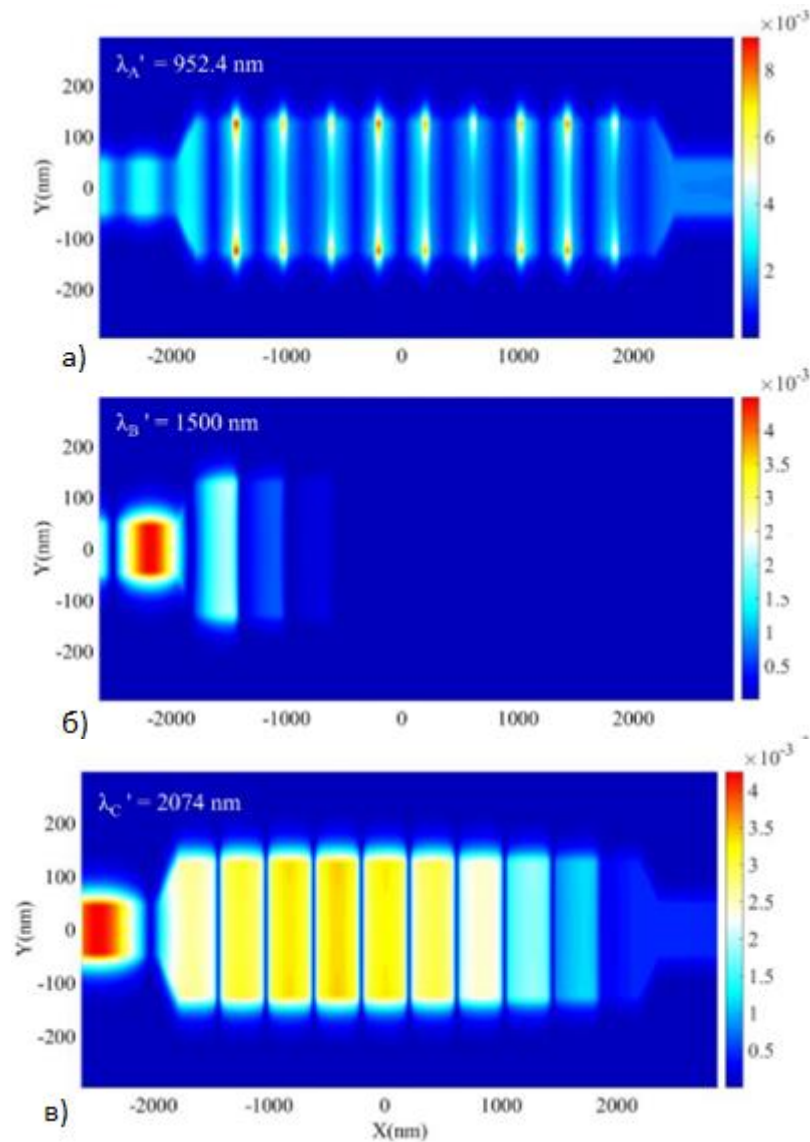


Рисунок 2.21 – Розподіли поля $|H_z|$ для модифікованого біосенсора на довжині хвилі: а) λ_A' ; б) λ_B' ; в) λ_C'

Для перевірки механізму роботи модифікованого біосенсора також було досліджено зсув кривої його пропускання шляхом зміни показника заломлення аналіту з 1 до 1,01. На рисунку 2.22, а показано цю зміну кривої пропускання біосенсора. Як і очікувалося, помітний зсув відбувається на високочастотному краї ФЗЗ, у той час як низькочастотний край ФЗЗ показує невеликий частотний зсув. Збільшений вигляд характеристики на високочастотному краї ФЗЗ показаний рисунку 2.22, б. Як видно на цьому рисунку, зсув дорівнює 7,14 нм. Варто зазначити, що отримані значення чутливості, добротності та FOM для

модифікованого біосенсора становлять $714,3 \text{ нм/RIU}$, $80,16$ та $60,1 \text{ RIU}^{-1}$ відповідно.

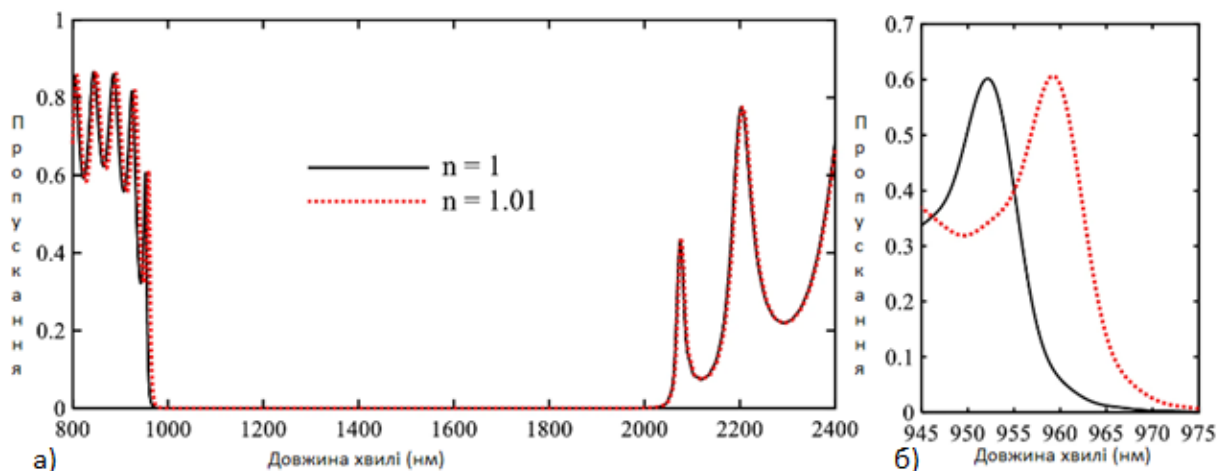


Рисунок 2.22– Спектри пропускання модифікованого біосенсора для $n = 1$ та $n = 1,01$ у різних діапазонах довжин хвиль

Подібно до попередньої структури сенсора, зсув кривої пропускання для модифікованого біосенсора розглядається шляхом зміни показника заломлення його аналіту від 1 до 1,01 з кроком 0,001. Рисунок 2.23 показує ці зміни. Зв'язок між збільшенням показника заломлення та усуненням резонансної довжини хвилі також показано на рисунку 2.24. Але ця різниця не надто велика.

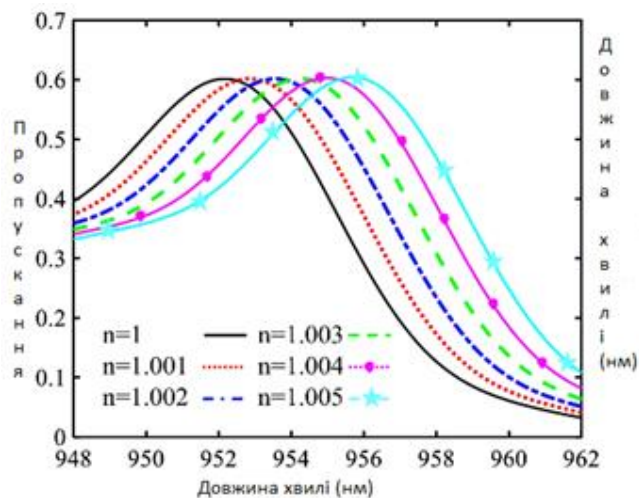


Рисунок 2.23 – Спектри пропускання модифікованого біосенсора для зміни показника заломлення від 1 до 1,005 з кроком 0,001

Підігнана лінійна функція на точках даних цього рисунку показує, що нахил цієї кривої нижче, ніж у попередньому випадку (див. рис. (2.11, 2.12)). Але ця різниця не надто велика.

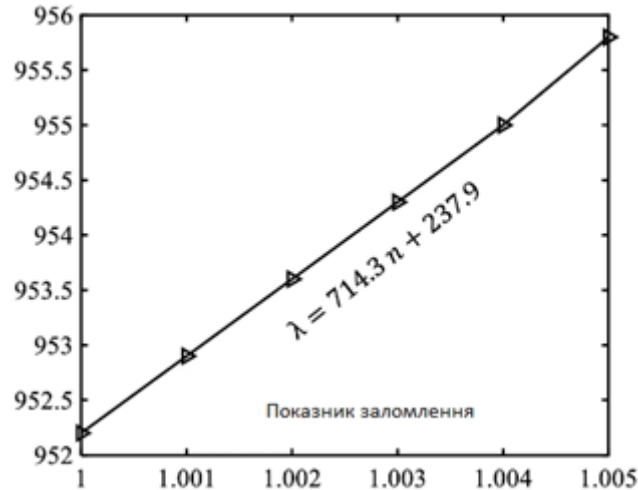


Рисунок 2.24 – Залежність між довжиною хвилі високочастотного краю ФЗЗ та різними значеннями показника заломлення

Для дослідження впливу деяких геометричних параметрів модифікованого біосенсора на його спектр пропускання були обрані параметри « a_1 », « W_2 », кількість шарів GaAs (N) і параметр « d ». Перші три параметри пов'язані зі структурою одновимірного фотонного кристалу, а останній параметр пов'язані з конічними резонаторами. Як бачимо на рисунку 2.25, а, при збільшенні значення « a_1 » з 78 нм до 82 нм високочастотний край забороненої зони зміщується у бік більших довжин хвиль. Отже, через зміну геометричного параметра « a_1 » можна налаштувати довжину хвилі цього краю забороненої зони. Спектри пропускання модифікованого біосенсора як функція W_2 також показано на рисунку 2.25, б. Як видно на цьому рисунку, збільшення W_2 відповідає нижчій довжині хвилі зондування (довжина хвилі високочастотного краю забороненої зони). Після цього кількість шарів GaAs змінюється від 7 до 11 шарів (рис. 2.25, в). Видно, що збільшення N зміщує низький край забороненої зони у бік більших довжин хвиль. Також на рисунку 2.25, б

показані спектри пропускання біосенсора для різних значень « d ». Як видно на цьому рисунку, при збільшенні значення « d » розташування високочастотного краю забороненої зони майже не змінюється.

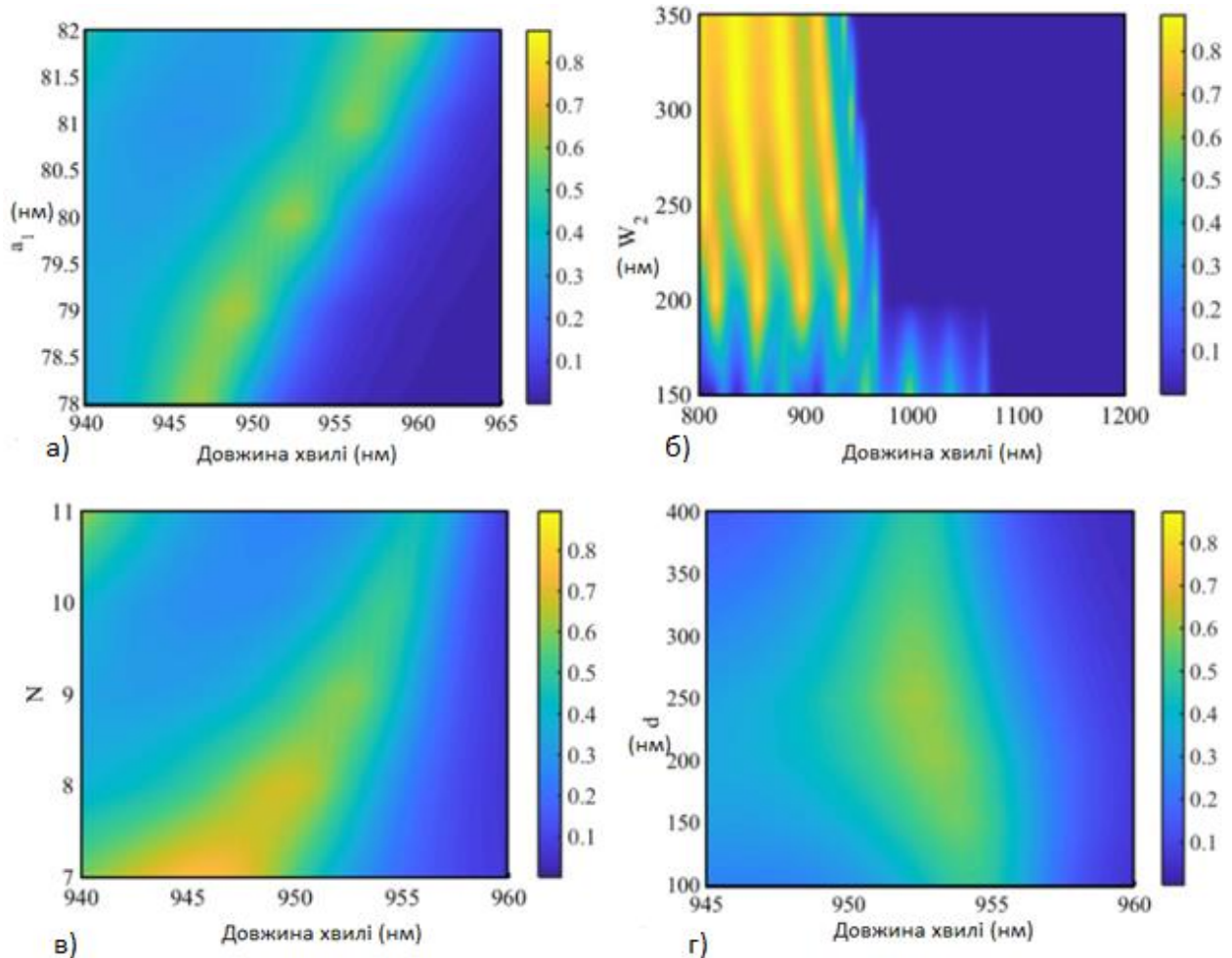
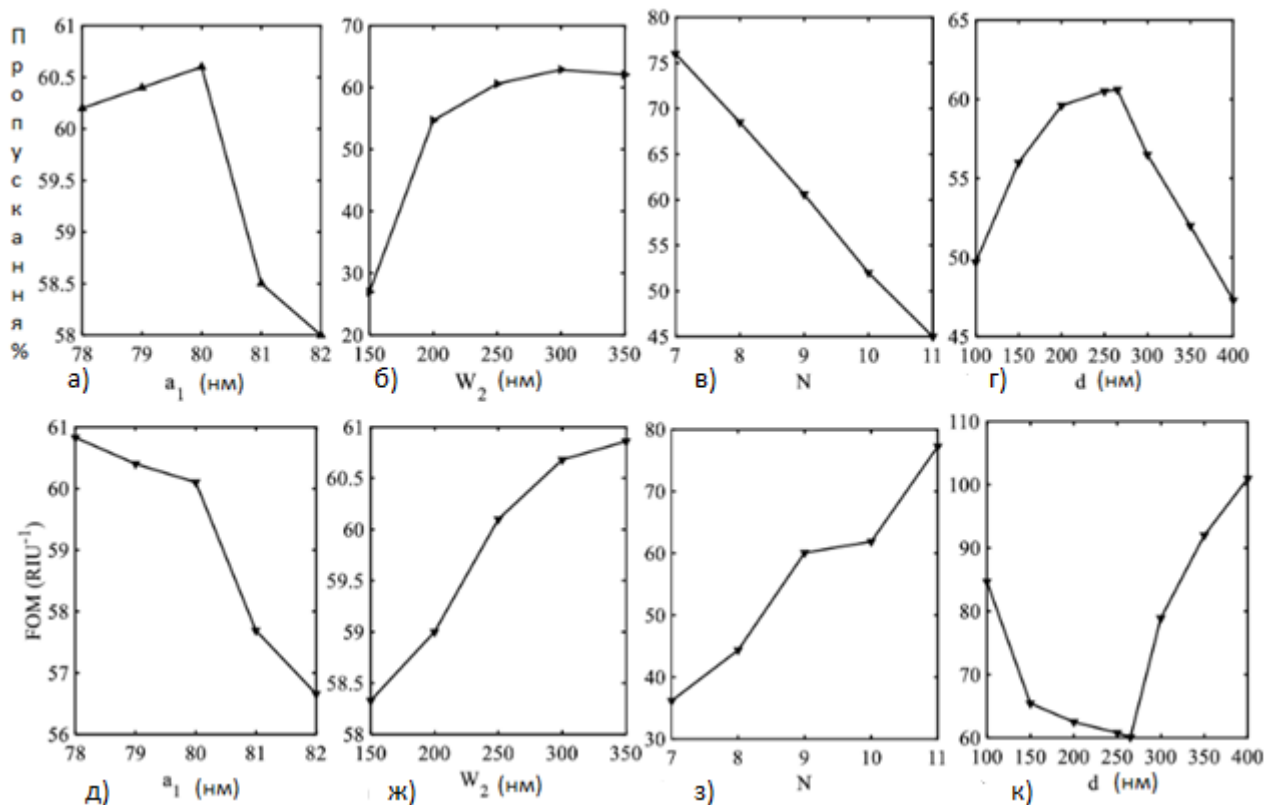


Рисунок 2.25 – Спектри пропускання модифікованого біосенсора для різних значень параметрів: а) « a_1 »; б) « W_2 »; в) « N »; г) « d »

На наступному етапі роботи було досліджено важливі характеристики модифікованого біосенсора (значення пропускання на високочастотному краю забороненої зони і FOM) для різних значень параметрів « a_1 », « W_2 », « N » і « d », щоб забезпечити краще уявлення про те, як зміни геометричних параметрів впливають на роботу біосенсора. Рисунок 2.26 показує ці зміни. Рисунок 2.26 (а, г) показує, що зі збільшенням значення « a_1 » значення пропускання

спочатку збільшується, а потім зменшується, а значення FOM майже постійно від $a_1 =$ від 78 нм до 80 нм, а потім зменшується. Відповідно, значення 80 нм (з найвищим значенням пропускання та відносно високим значенням FOM) є найкращим вибором. Іншим параметром, зміна якого було досліджено, є параметр W_2 (рис. 2.26, (б, д)). Як видно, збільшення значення W_2 відповідає більш високим значенням пропускання і FOM. З іншого боку, загальний розмір біосенсора збільшується зі збільшенням значення W_2 . Можна припустити, що існує певний компроміс між параметрами проектування структури сенсора. Отже, для параметра W_2 було вибрано середнє значення 250 нм.



а) « a_1 », б) « W_2 », в) « N », г) « d »;

д) « a_1 », ж) « W_2 », з) « N », к) « d ».

Рисунок 2.26 – Залежності між максимальним значенням передачі на високочастотному краю ФЗЗ та різними значеннями (а ,б, в, г) та між значенням FOM модифікованого біосенсора (д, ж, з, к) та різними значеннями

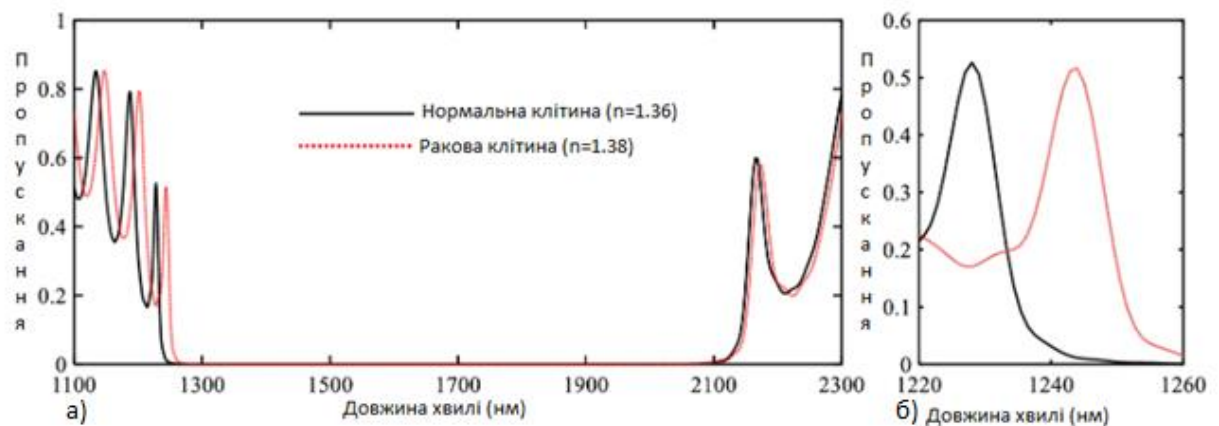
Наступний параметр – кількість шарів GaAs (рис. 2.26, (в, з)). Як видно, при збільшенні параметра N значення пропускання і FOM зменшуються і збільшуються відповідно. Подібно до попереднього параметра (« W_2 »), збільшення « N » призводить до збільшення загального розміру біосенсора. Відповідно для створення компромісу між різними параметрами конструкції було вибрано значення $N = 9$.

Нарешті, останній параметр – « d » (рис. 2.26, (г, к)). Як бачимо на рисунку 2.26, г, зі збільшенням « d » значення пропускання спочатку збільшується, а потім зменшується. Найбільше значення пропускання досягається при « d » = 265 нм. З іншого боку, такі зміни параметра « d » призводять до того, що значення FOM спочатку зменшується, а потім збільшується. Як було обговорено раніше, мета додавання конічних резонаторів – збільшити значення пропускання. Початкова схема біосенсору має найвище значення FOM. Тому для проектування модифікованого біосенсора було обрано значення 265 нм, що відповідає найбільшому значенню пропускання

2.4 Застосування біосенсорів

Після огляду продуктивності розроблених сенсорних структур, що використовують повітря як ізолюючий матеріал аналіту, їх поведінка також досліджується для спеціального застосування. Одним із можливих застосувань сенсорів у біооптиці є вимірювання показника заломлення тканин. Розглянемо застосування досліджених структур для виявлення базальноклітинного раку. Це пов'язано з тим, що робочі довжини хвиль сенсорів розташовані в ближньому інфрачервоному діапазоні. З іншого боку, показник заломлення людських клітин всебічно вимірний і зареєстрований в цьому діапазоні частот. Тканину шкіри людини можна моделювати з використанням суміші води та органічних сполук, оскільки ця тканина складається приблизно з 70% води та 30% білка. Показники заломлення різних ділянок клітини оцінюються так: цитоплазма: 1,36–1,375, позаклітинна рідина: 1,35–1,36, ядро: 1,38–1,41 і меланін: 1,6–1,7.

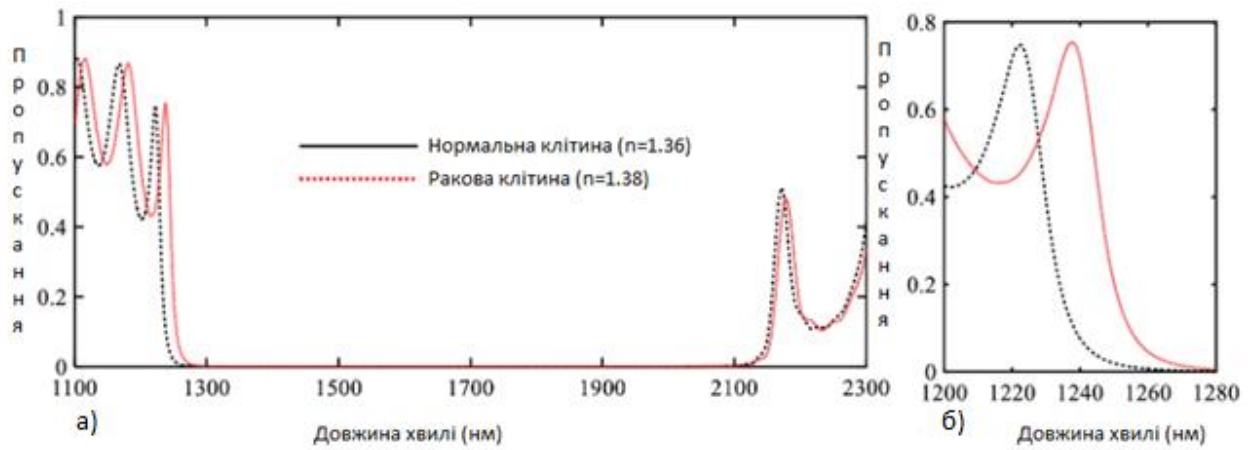
Оскільки ракові клітини мають більше білка у своїй цитоплазмі, вони мають більш високе значення показника заломлення. Показники заломлення цитоплазми для нормальних та ракових базальних клітин дорівнюють 1,36 та 1,38, відповідно. На рис. 2.27 та рис. 2.28 показано спектри пропускання біосенсорів для цих показників заломлення (показники заломлення нормальних та ракових клітин). Як видно на рис. 2.27, довжини хвиль високочастотних країв забороненої зони стали розташовані в ближньому інфрачервоному діапазоні для показників заломлення нормальних і ракових клітин. Отже, запропоновані структури можна успішно використовувати для виявлення базальноклітинного раку. Крім того, достатній контраст між нормальними та раковими клітинами в обох випадках призводить до того, що досліджені сенсори можуть бути хорошими кандидатами для цього застосування.



а) для нормальних клітин ($n = 1,36$);

б) ракових клітин ($n = 1,38$).

Рисунок 2.27 – Спектри пропускання біосенсора у різних діапазонах довжин хвиль



а) для нормальних клітин ($n = 1,36$);

б) для ракових клітин ($n = 1,38$).

Рисунок 2.28 – Спектри пропускання модифікованого біосенсора у різних діапазонах довжин хвиль

Слід відзначити, що результати розрахунків показують деяку перевагу вихідної конфігурації біологічного сенсора в детектуванні ракових клітин. Це стосується величини зсуву резонансу уздовж частотної осі. Але модифікована конфігурація біологічного сенсора забезпечує досить суттєве підвищення коефіцієнту пропускання, що є також важливим експлуатаційним параметром системи.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі зроблено аналітичний огляд науково-технічної літератури з питань, які стосуються основних принципів побудови плазмонних сенсорів для детектування біологічних об'єктів.

Розглянуто два варіанти побудови гібридної структури біологічного сенсора, яка містить одновимірну фотонно-кристалічну структуру та два плазмонні хвилеводи. Проаналізовано можливість модифікації системи шляхом додавання узгоджувальних елементів.

На основі застосування матричного методу побудовано розрахунковий проєкт для визначення основних характеристик досліджуваних схем біологічного сенсора.

Проведені розрахунки спектральних характеристик гібридного сенсора, на основі яких визначено робочий діапазон пристрою, який знаходиться біля високочастотного краю фотонної забороненої зони.

Розраховані експлуатаційні характеристик для двох модифікацій біологічного сенсора та проаналізовано вплив на них параметрів системи.

Проведено моделювання біологічного сенсора при детектуванні аналітів, що містять клітини з базальноклітинним раком, результати якого дозволяють зробити висновок про придатність розглянутих схем біосенсорів для виконання таких задач.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Budd J., Miller B.S., Manning E.M., Lampos V., Zhuang M., et al. Digital technologies in the public-health response to COVID-19 // *Nat Med*. 2020 Vol. 26. Issue 8. P. 1183–1192.
2. Harris E., Tanner M. Health technology transfer // *BMJ (clinical Research Ed)* Vol. 321(7264). P. 817–820.
3. Rahman M.M., Ghoshal U.C., Ragnath K., Jenkins G. et al. Taylor-Robinson SD Biomedical research in developing countries: Opportunities, methods, and challenges // *Indian J Gastroenterol*. 2020. Vol. 39. Issue 3. P. 292–302.
4. Jeevanandam J., Barhoum A., Chan Y.S., Dufresne A. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations // *Beilstein J Nanotechnol*. 2018. Vol. 9. P. 1050–1074.
5. Alsawafta M., Wahbeh M., Truong V.V. Plasmonic modes and optical properties of gold and silver ellipsoidal nanoparticles by the discrete dipole approximation // *J Nanomater*. 2012. 457968.
6. Garcia M.A. Surface plasmons in metallic nanoparticles: fundamentals and applications // *J Phys D Appl Phys*. 2011. Vol. 44. P. 283001.
7. Aberasturi D., Serrano A., Danquah M.K., Danquah M.K. et al Modern applications of plasmonic nanoparticles: from energy to health // *Adv Opt Mat*. 2015. Vol. 3. P. 602–617.
8. McMahon J.M., Schatz G.C., Gray S.K. Plasmonics in the ultraviolet with the poor metals Al, Ga, In, Sn, Tl, Pb, and Bi // *Phys Chem Chem Phys*. 2013. Vol. 15. Issue 15. P. 5415–5423.
9. Khan I., Saeed K., Khan I. Nanoparticles: properties, applications and toxicities // *Arabian J Chem*. 2019. Vol. 12. Issue 7. P. 908–931.
10. Ding X., Liow C., Mengxin Z., Huang R., Li C. et al. Surface Plasmon resonance enhanced light absorption and photothermal therapy in the second near-infrared window // *J Am Chem Soc*. 2014. P. 136.

11. Genc A., Patarroyo J., Sancho-Parramon J., Bastu's N.G., Puentes V., Arbiol J. Hollow metal nanostructures for enhanced plasmonics: synthesis, local plasmonic properties and applications // *Nanophotonics*. 2017. Vol. 6. Issue 1. P. 193–213.
12. Shpacovitch V., Hergenroder R. Surface Plasmon Resonance (SPR)-based biosensors as instruments with high versatility and sensitivity // *Sensors (basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 20. Issue 11:3010.
13. Kazuma E., Tatsuma T. Localized surface plasmon resonance sensors based on wavelength-tunable spectral dips // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6. Issue 4. P. 2397–2405.
14. Srichan C., Ekpanyapong M., Horprathum M., Eiamchai P. et al. Highly-sensitive surface-enhanced raman spectroscopy (SERS)-based Chemical Sensor using 3D Graphene foam decorated with silver nanoparticles as SERS substrate // *Sci Reports*. 2016. Vol. 6. Issue 1:23733.
15. Chong X., Zhang Y., Li E., Kim K-J, Ohodnicki P.R., Chang C-h al. Surface-enhanced infrared absorption: pushing the frontier for on-chip gas sensing // *ACS Sensors*. 2018. 3(1). P. 230–238.
16. Šubr M., Praus P., Kuzminova A., Koc'is'ova' E., Kyla'n O. et al. Magnetron-sputtered polytetrafluoroethylene-stabilized silver nanoisland surface for surface-enhanced fluorescence // *Nanomaterials*. 2020. Vol. 10. Issue 4. P. 773.
17. Hossain M.K., Kitahama Y., Huang G.G., Han X., Ozaki Y. Surface-enhanced Raman scattering: realization of localized surface plasmon resonance using unique substrates and methods // *Anal Bioanal Chem*. 2009. Vol. 394. Issue 7. P. 1747–1760.
18. Shrivastav A.M., Cvelbar U., Abdulhalim I. A comprehensive review on plasmonic-based biosensors used in viral diagnostics // *Commun Biol*. 2021. Vol. 4. Issue 1. P. 70.
19. Agrawal N., Zhang B., Saha C., Kumar C., Kaushik B.K., Kumar S. (2020) Development of dopamine sensor using silver nanoparticles and PEG-functionalized tapered optical fiber structure // *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020. Vol. 67. Issue 6. P. 1542–1547.

20. Kim S-H, Koh K. Chapter 5–Functional dyes for surface plasmon resonance-based sensing system. In: Kim S-H (ed) *Functional dyes* // Amsterdam: Elsevier Science 2006. P. 185–213.
21. Wang D., Loo J.F.C., Chen J., Yam Y., Chen S-C., He H. et al. Recent advances in surface plasmon resonance imaging sensors // *Sensors* (basel, Switzerland). 2019. Vol. 19. Issue 6. P. 1906–1266.
22. Szunerits S., Boukherroub R. Sensing using localised surface plasmon resonance sensors // Cambridge, EnglandL: *Chem Commun*. 2012. Vol. 48. P. 8999–9010.
23. Agrawal N., Zhang B., Saha C., Kumar C., Pu X., Kumar S. Sensitive cholesterol sensor using gold and zinc-oxide nanoparticles immobilized core mismatch MPM/SPS probe // *J Lightwave Technol*. 2020. Vol. 38. Issue 8. P. 2523–2529.
24. Oyarzún M.P., Tapia-Arellano A., Cabrera P., Jara-Guajardo P., Kogan M.J. Plasmonic nanoparticles as optical sensing probes for the detection of Alzheimer's disease // *Sensors* (Basel). 2021. Vol. 21. Issue 6. P. 2067.
25. Paul D., Sanap G., Shenoy S., Kalyane D., Kalia K., Tekade R.K. Artificial intelligence in drug discovery and development // *Drug Discovery Today*. 2021. Vol. 26. Issue 1. P. 80–93.
26. Vandamme T.F. Use of rodents as models of human diseases // *J Pharmacy Bioallied Sc*. 2014. Vol. 6. Issue 1. P. 2–9.
27. Xing D., Chen J., Yang J., Heng B.C., et al. Perspectives on animal models utilized for the research and development of regenerative therapies for articular cartilage // *Curr Molecular Biol Reports*. 2016. Vol. 2. Issue 2. P. 90–100.
28. Atanasov A.G., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E-M, Linder T., Wawrosch C, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review // *Biotechnol Adv*. 2015. Vol. 33. Issue 8. P.1582–1614.
29. Lovitt C.J., Shelper T.B., Avery V.M. Advanced cell culture techniques for cancer drug discovery // *Biology*. 2014. Vol. 3. Issue 2. P. 345–367.

30. Caliendo A.M., Gilbert D.N., Ginocchio C.C., Hanson K.E., May L., Quinn T.C. et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases // *Clin Infect Diseases*. 2013. Vol. 57. Issue suppl 3. P. 139–170.
31. Singhal J., Verma S., Kumar S., Mehrotra D. Recent advances in nano-bio-sensing fabrication technology for the detection of oral cancer // *Molecular Biotechnol*. 2021. Vol. 63. Issue 5. P. 339–362.
32. Shi S., Ang E.L., Zhao H. In vivo biosensors: mechanisms, development, and applications // *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2018. Vol. 45. Issue 7. P. 491–516.
33. McDermott J.E., Wang J., Mitchell H., Webb-Robertson B-J, Hafen R., et al. Challenges in Biomarker discovery: combining expert insights with statistical analysis of complex omics data // *Expert Opin Med Diagn*. 2013. Vol. 7. Issue 1. P. 37–51.
34. Kim S.A., Kim S.J., Moon H., Jun S.B. In vivo optical neural recording using fiber-based surface plasmon resonance // *Optics Lett*. 2012. Vol. 37. Issue 4. P. 614–616.
35. Ribaut C., Loyez M., Larrieu J-C, Chevineau S., Lambert P. et al. Cancer biomarker sensing using packaged plasmonic optical fiber gratings: towards in vivo diagnosis // *Biosensors Bioelectronics*. 2017. Vol. 92. P. 449–456.
36. Agrawal N., Saha C., Kumar C., Singh R., Zhang B., et al. Detection of L-cysteine using silver nanoparticles and graphene oxide immobilized tapered sms optical fiber structure // *IEEE Sensors*. 2020. Vol. 20. Issue 19. P. 11372–11379.
37. Hinman S.S., McKeating K.S., Cheng Q. Surface plasmon resonance: material and interface design for universal accessibility // *Anal Chem*. 2018. Vol. 90. Issue 2. P. 19–39.
38. Zhu J., Qin L., Song S., Zhong J., Lin S. Design of a surface plasmon resonance sensor based on grating connection // *Photonic Sensors*. 2015. Vol. 5. Issue 2. P. 159–165.
39. Zhu G., Agrawal N., Singh R., Kumar S., Zhang B. et al. A novel periodically tapered structure-based gold nanoparticles and graphene oxide – Immobilized

- optical fiber sensor to detect ascorbic acid // *Optics & Laser Technology*. 2020. Vol. 127. Issue 5. P. 106–156.
40. Hong Y., Huh Y-M, Yoon D.S., Yang J. Nanobiosensors based on localized surface Plasmon resonance for biomarker detection // *Journal of Nanomaterials*. 2012. Article number 759830.
41. Zhang J., Kolhatkar G., Ruediger A. Localized surface plasmon resonance shift and its application in scanning near-field optical microscopy // *J Mater Chem C*. 2021. Vol. 9. Issue 22. P. 6960–6969.
42. Dugandz'ic' V., Kupfer S., Jahn M., Henkel T. et al. SERS-based molecular sensor for selective detection and quantification of copper (II) ions // *Sensors Actuators B Chem*. 2019. Vol. 279. P. 230–237.
43. Li L., Liang Y., Guang J., Cui W. Dual Kretschmann and Otto configuration fiber surface plasmon resonance biosensor // *Optics Express*. 2017. Vol. 25. Issue 22. P. 26950–26957.
44. Zeni L., Perri C., Cennamo N., Arcadio F., D'Agostino G. et al. A portable optical-fibre-based surface plasmon resonance biosensor for the detection of therapeutic antibodies in human serum // *Sci Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 111–154.
45. Shmat'ko A. A., Kazanko A. V., Mizernik V. N., Odarenko E. N. Surface Plasmon Polariton Resonances of Diffraction Metamaterial Grating: 9th International Conference on Ultrawideband and Ultrashort Impulse Signals. 2018. September 4–7. Odessa. Ukraine. P. 190–193.
46. Shmat'ko A. A., Odarenko E. N., Vertiy A. A. Sensor-Polarimeter Based on Anisotropic Photonic Crystal for Solids and Liquids // 2020 IEEE Ukrainian Microwave Week Kharkiv, Ukraine, September 21 – 25. P. 897–901.