

## ОПТИЧНІ БІОСЕНСОРИ НА ОСНОВІ ГІБРИДНИХ НАНОСТРУКТУР І МЕТАМАТЕРІАЛІВ

К. В. Костюкевич, Є. А. Крючина<sup>2</sup>,  
А. А. Крючин<sup>1</sup>, С. О. Костюкевич

*Інститут фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарьова НАН України*

<sup>1</sup>*Інститут проблем реєстрації інформації НАН України*

<sup>2</sup>*Київська міська клінічна лікарня № 10*

Роботу присвячено дослідженню методів удосконалення оптичних біосенсорних приладів на основі поверхневого плазмонного резонансу та поверхнево-посиленому комбінаційному розсіюванні (SERS) при застосуванні гібридних наноструктур і метаматеріалів. Розглянуто схеми використання гібридних магнітно-плазмонних наночастинок, біметалевих і діелектричних багатoshарових плівок, дифракційних структур, CD дисків і Фано-резонансних метаматеріалів.

**Ключові слова:** поверхневий плазмонний резонанс, поверхнево-посилене комбінаційне розсіювання, багатoshарові плівки, наночастинок, гібридні та метаматеріали, рельєфні наноструктури.

## OPTICAL BIOSENSORS BASED ON HYBRID NANOSTRUCTURES AND METAMATERIALS

K. V. Kostyukevych, Ye. A. Kryuchyna<sup>2</sup>,  
A. A. Kryuchyn<sup>1</sup>, S. O. Kostyukevych

*V. Ye. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics, National Academy of Sciences of Ukraine*

<sup>1</sup>*Institute of Problems of Information Registration, National Academy of Sciences of Ukraine*

<sup>2</sup>*Kyiv City Clinical Hospital № 10*

**Background.** The work is devoted to the study of methods for improving optical biosensor devices based on surface plasmon resonance (PPR) and surface-enhanced Raman scattering (SERS) using hybrid nanostructures and metamaterials. The aim of the study was to analyze the current state, problems and prospects of increasing the sensitivity of optical biosensors using hybrid nanomaterials and embossed nanostructures.

**Materials and methods.** Theoretical analysis and generalization, systematization of research results using such leading scientometric databases as ScienceDirect, PubMed, Emerald, IEEE Xplore, Taylor & Francis, printed scientific articles for the period from 2009 to 2020 on keywords biosensors, surface plasmon resonance, relief structures, sensitivity of biosensors, including in Ukrainian and Russian translations.

**Results.** Schemes of using hybrid magnetic-plasmon nanoparticles, bimetallic and dielectric multilayer films, diffraction structures, CD disks and Fano-resonant metamaterials are considered. Expanding the use of optical biosensors and conducting research at a qualitatively new level is possible only by significantly increasing their sensitivity. To solve this problem, it is necessary to develop new nano and metamaterials, as well as to use hybrid nanostructures specially created on their basis. The use of nanomaterials can significantly increase the sensitivity of biosensors based on surface plasmon resonance (PPR) and Raman scattering (SERS and SEIRA technologies). Effective, highly sensitive, high-performance optical biosensors can be created using microrelief structures based on CD technology.

**Conclusions.** Optical biosensors, which allow the detection of a small amount of a substance and can be adapted to the analysis and detection of a large number of different biological and chemical objects, have become the most widespread. To increase the sensitivity of biosensors based on the method of surface-enhanced Raman scattering (SERS) use spectroscopy of surface-enhanced infrared absorption metal (SEIRA) using plasmon nanoantennas or metamaterials. In such hybrid structures, a significant local amplification of the near-field oscillatory mode of biomolecules is provided by specially designed plasmon nanoantennas, and the close connection of plasmon modes and oscillatory modes of molecules further enhances the SEIRA detection signal.

**Key words:** surface plasmon resonance, surface-enhanced Raman scattering, multilayer films, nanoparticles, hybrid and metamaterials, embossed nanostructures.

ОПТИЧЕСКИЕ БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ГИБРИДНЫХ НАНОСТРУКТУР  
И МЕТАМАТЕРИАЛОВК. В. Костюкевич, Е. А. Крючина<sup>2</sup>,А. А. Крючин<sup>1</sup>, С. А. Костюкевич*Институт физики полупроводников имени В. Е. Лашкарева НАН Украины*<sup>1</sup>*Институт проблем регистрации информации НАН Украины*<sup>2</sup>*Киевская городская клиническая больница № 10*

Работа посвящена исследованию методов совершенствования оптических биосенсорных приборов на основе поверхностного плазмонного резонанса и поверхностно-усиленном комбинационном рассеивании (SERS) при применении гибридных наноструктур и метаматериалов. Рассмотрены схемы использования гибридных магнитно-плазмонных наночастиц, биметаллических и диэлектрических многослойных пленок, дифракционных структур, CD дисков и Фано-резонансных метаматериалов.

**Ключевые слова:** поверхностный плазмонный резонанс, поверхностно-усиленное комбинационное рассеивание, многослойные пленки, наночастицы, гибридные и метаматериалы, рельефные наноструктуры..

**Вступ.** За останні десятиріччя спостерігається зростаючий інтерес до мініатюрних високочутливих оптичних біосенсорів невисокої вартості для проведення прямого економічного аналізу широкого спектра низько- та високомолекулярних сполук і їхнього використання у таких галузях, як відкриття нових ліків і клінічна діагностика, моніторинг навколишнього середовища та промислових відходів, оцінювання якості продукції та питної води [1]. Біосенсори об'єднали специфічність і чутливість біохімічних систем із обчислювальними можливостями мікропроцесора, що дозволяє вирішувати складні аналітичні завдання досить просто й ефективно. Це зумовлено можливістю мініатюризації та автоматизації устаткування при значному скороченні часу аналізу (з декількох годин до 10-40 хвилин) і спрощенні аналітичної процедури (проведенням аналізу в одну стадію). Біосенсорами називають аналітичні пристрої, що містять біологічний чутливий елемент, близько зв'язаний або інтегрований усередині перетворювача. Перетворення сигналу взаємодії молекул, що закріплені на поверхні чутливого елемента сенсора, в електронний сигнал, пропорційний концентрації досліджуваної речовини або набору речовин, може здійснюватися за допомогою електрохімічної, оптичної, термічної, п'єзоелектричної або магнітної схем детектування [1-3]. На даний час найбільш перспективними для досліджень і впровадження в широку практику визнано оптичні сенсори, в яких вимірювані характеристики

світла (інтенсивність поглинання, відбиття або люмінесценції, частота тощо) змінюються із присутністю зв'язаного аналіта [4]. До найбільш важливих переваг оптичних сенсорів варто віднести: можливість неруйнівного безконтактного виявлення; високу чутливість, швидкість відгуку, щільність передавання даних; нечутливість до електромагнітного (неоптичної частоти) та радіаційного полів; здатність передавати аналітичний сигнал без спотворення на більші відстані, а також зручність застосування інтегральної технології. Технологія інтегрованої оптики дозволяє поєднання декількох пасивних і активних оптичних компонент на одній підкладці, що відкриває можливість побудови багатьох мінімізованих компактних сенсорів в одному чіпі [5].

Оптичні біосенсори набувають додаткової популярності за рахунок можливості проводити аналізи вдалині від великих медичних закладів, тому що становлять достойну альтернативу традиційним аналітичним методам (чутливість у визначенні деяких речовин знаходиться в діапазоні пікомолярних концентрацій). Однак, дотепер пошук методів, що призводять до зростання чутливості оптичних біосенсорних систем залишається актуальною проблемою [6, 7, 12, 13]. Один із можливих способів підвищення чутливості біосенсорів полягає у збільшенні площі його чутливої поверхні, що дозволяє іммобілізувати на ній більшу кількість біорецепторних одиниць, за рахунок використання рельєфних наноструктур і нових наноматеріалів [8, 14].

Серед таких наноматеріалів інтенсивно вивчаються магнітні та золоті наночастинки, напівпровідникові квантові точки, полімерні наночастинки, вуглецеві нанотрубки, а також двовимірні наноматеріали, такі як графен і його хімічні похідні [9-11]. Роботу присвячено аналізу методів удосконалення оптичних біосенсорів дія яких заснована на ефектах поверхневого плазмонного резонансу (ППР) і поверхнево-посиленому комбінаційному розсіюванні (SERS) [7, 15] за рахунок використання гібридних наноструктур і метаматеріалів.

**Мета дослідження:** аналіз поточного стану, проблем і перспектив підвищення чутливості оптичних біосенсорів із використанням гібридних наноматеріалів і рельєфних наноструктур.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено теоретичний аналіз і узагальнення, систематизація результатів досліджень із використанням таких провідних наукометричних баз даних як ScienceDirect, PubMed, Emerald, IEEE Xplore, Taylor & Francis, друкованих наукових статей за період із 2009 по 2020 роки за ключовими словами біосенсори, поверхневий плазмонний резонанс, наноматеріали, рельєфні структури, чутливість біосенсорів, у тому числі в українському та російському перекладах.

**Результати та їх обговорення. Загальні підходи до створення оптичних біосенсорів.** Найбільш перспективними для впровадження в широку практику визнано оптичні сенсори на основі ефекту поверхневого плазмонного резонансу (ППР), що дають змогу отримати інформацію про взаємодію молекул у газовому, рідкому та твердому середовищах із високою чутливістю в реальному часі без застосування додаткових міток і витратою малої кількості проби (мікролітри) на проведення аналізу [16-19]. Поверхневі плаزمони (ПП) або електромагнітні (ЕМ) хвилі ТМ-типу являють собою зв'язану моду поверхневих коливань поляризованого газу вільних електронів і збуджуючого ЕМ поля оптичного діапазону, локалізовану на границі поділу провідник/діелектрик. В оптичних біосенсорних системах ПП, зазвичай, — це електромагнітні хвилі, що виникають на границі тонкої напівпрозорої плівки металу з рідиною в результаті резонансної взаємодії між фотонами й електронами, що поширюються в напрямку паралельному границі метал/рідина та локалізовані на ній (рис. 1).

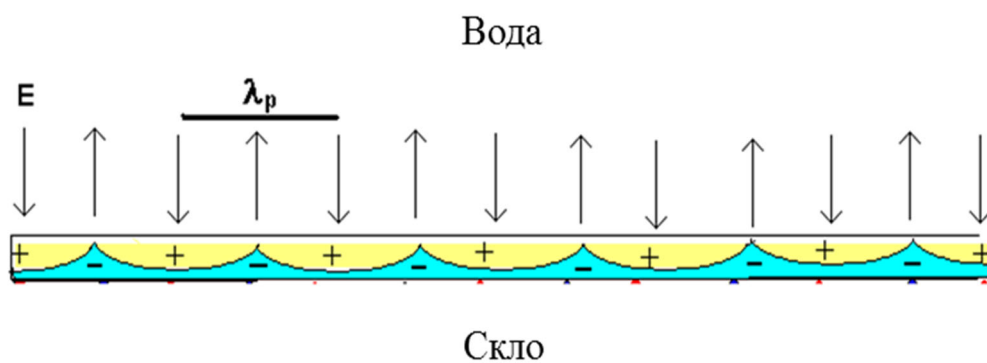


Рис. 1. Схематичне представлення збудження хвилі ПП ( $\lambda_p$ ) у тонкому шарі плівки металу під дією періодичного електричного поля ( $E$ ), що спрямовано перпендикулярно поверхні плівки. Плівка металу (зверху) показана жовтим кольором, а електронний газ (знизу) — голубим [16]

У результаті такі хвилі виявляються досить чутливими до будь-яких змін граничних умов, наприклад, до адсорбції молекул на поверхні металу, що дозволяє використовувати їх для детектування надмалих концентрацій різних біохімічних речовин. Відповідно до умови фазового синхронізму (закон збереження імпульсу в системі) збудження ПП відбувається за допомогою призми повного

внутрішнього відбиття (ПВВ) або дифракційної ґратки, а проявляється як різкий мінімум у спектрі відбиття (резонансна крива або спектр ППР) при зміні кута падіння, довжини хвилі, фази чи інтенсивності падаючого світла, що лінійно поляризоване у площині падіння. При цьому напруженість ЕМ поля резонансно підсилюється на границі поділу метал-діелектрик (до 100 разів)

та загасає, при віддаленні від неї в обидва боки, по експоненціальному закону на відстані порядку довжини хвилі.

Найбільш розповсюджена оптична схема, що застосовується у біосенсорах на основі ППР для збудження ПП дістала назву конфігурація Кретчмана [20], в якій збуджуюче випромінювання, поляризоване у площині падіння, проходить через призму з високим показником заломлення та, відбиваючись

від підстави призми, призводить до виникнення еванесцентної хвилі (рис. 2). Еванесцентна хвиля проникає в тонку плівку золота (~ 50 нм), що нанесена на підставу призми, та збуджує ПП на протилежній поверхні плівки металу, яка контактує з досліджуваною речовиною. В даній схемі узгодження хвильових векторів здійснюється за допомогою зміни кута падіння випромінювання.

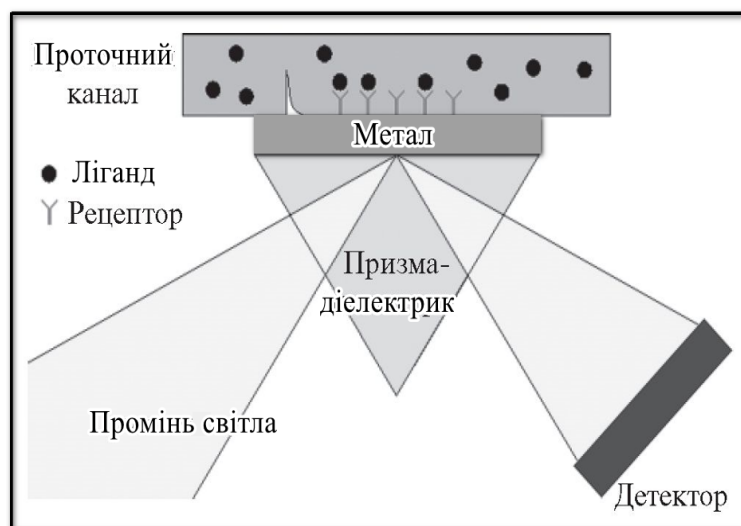


Рис. 2. Схема ППР-біосенсора на основі діелектричної призми (схема Кретчмана) [7]

Не вдаючись до фундаментальних фізичних викладок наведемо лише кінцевий результат залежності довжини хвилі ПП ( $\lambda_p$ ) від дійсної частини діелектричної проникності металу ( $\epsilon_r$ ) та оточуючого середовища ( $\epsilon_b$ ):

$$\lambda_p = \lambda [\epsilon_r \cdot \epsilon_b / (\epsilon_r + \epsilon_b)]^{-1/2}, \quad (1)$$

де  $\lambda$  — довжина періоду електричного поля вздовж поверхні металу. Тобто для збудження ПП у конфігурації Кретчмана використовують електричне поле світлового променя р-поляризації, що падає на бокову грань скляної призми з показником заломлення  $N_g$ , а довжину періоду електричного поля вздовж поверхні металу  $\lambda_x$  змінюють шляхом нахилу кута падіння:

$$\lambda_x = \lambda_c / (N_g \sin\theta), \quad (2)$$

де  $\lambda_c$  — довжина хвилі світла.

При деякому куті  $\theta_{min}$ , що називають кутом ППР, спостерігається рівність  $\lambda_p$  і  $\lambda_x$ , а енергія

світлового променя перетворюється в коливання електронного газу. Отже, збудження ПП має резонансний характер і визначається тільки діелектричними властивостями металу, зазвичай золота (Au) чи срібла (Ag), та контактуючого з ним досліджуваного середовища, а  $\theta_{min}$  несе інформацію про найтонші зміни в діелектричній константі оточуючого середовища  $\epsilon_b$ . Дуже важливо, що електричне поле біля поверхні золотої плівки сконцентровано лише в тонкій області над поверхнею металу (200-300 нм). Тому спектроскопія ППР дозволяє з високою чутливістю реєструвати зміни (комплексного) показника заломлення досліджуваного середовища тільки безпосередньо у поверхні плівки металу.

В біосенсорах на основі ППР зазвичай використовують підкладки зі скла, що вкриті тонким шаром золота. На золотій поверхні чіпу, що є межею поділу фаз, закріплюють першого партнера міжмолекулярної взаємодії, а біосенсор реєструє масоперенесення другого партнера між рідким середовищем аналіту та зоною вимірювань. У якості ліганда та аналіту можуть бути використані будь-які

молекулярні об'єкти — від низькомолекулярних речовин до біополімерів і навіть більш крупних об'єктів типу вірусів, бактерій і клітин [15]. Для закріплення біологічних молекул-лігандів на поверхні плівки золота (іммобілізації) використовують перехідні шари сірковмісних органічних молекул (тіолів) або полімерів (найчастіше на основі карбоксиметильованого декстрану). Застосування складних схем іммобілізації біорецепторів на робочій поверхні біосенсорів надає можливість зберігти біологічні молекули в нативному стані та виявити присутність трильйонних долей граму речовини на площі в квадратний міліметр [11].

В Інституті фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарьова НАН України було розроблено малогабаритний комп'ютеризований прилад типу «Плазмон» [20-23], дія якого базується на збудженні ППР у тонкій плівці золота за рахунок ретро-відбиваючої призми та вимірюванні інтенсивності відбитого сигналу при механічній зміні кута падіння променя монохроматичного р-поляризованого світла (рис. 3). Прилад дозволяє робити абсолютне калібрування за кутом і забезпечує вимірювання повної резонансної кривої з механічною розгорткою кута падіння в межах 18 градусів на повітрі (12 градусів у склі) та точністю 5 кутових секунд.

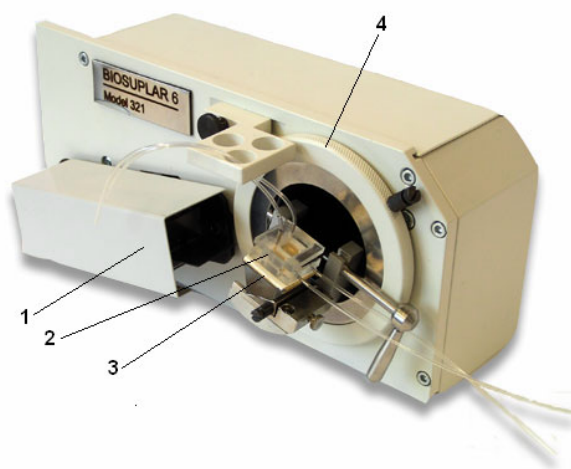


Рис. 3. Зображення спектрометра ППР типу «Плазмон» для дослідження біологічних зразків, що містить джерело лазерного випромінювання (1), кювету з досліджуванним матеріалом (2), розташовану на поверхні плівки металу, в якому виникає ППР (3), закріплену таким чином (4), що весь комплекс може змінювати кут по відношенню до джерела світла. В процесі виміру світло спрямовується на бокову грань скляної призми та відбивається від базової грані, на яку нанесено тонкий шар металу (золота) здатного підтримувати ПП. По мірі того, як призма, разом із закріпленою на ній кюветою, змінює кут, сенсор фіксує повну резонансну криву ППР і кут мінімального відбиття  $\theta_{ППР}$  (кут ППР або резонансний кут ППР) [20]

Режим вимірювання повної кутової залежності інтенсивності відбиття  $I(\theta)$  використовують для співставлення експериментальної та теоретичної кривих ППР (процедура підганяння) з метою визначення товщини й оптичних сталей і встановлення структури та складу нанорозмірних багатшарових структур. Отже, досліджено механізми електрополімеризації плівок поліаніліну (ПАНІ) та формування плівки молекул білку фібриногену (ФБ) на поверхні полікристалічної плівки золота, а також теоретично та експериментально досліджено можливість опису каламутного середовища (водної зависі розсіюючих сферичних частинок) при контакті з поверхнею скла та золота [24-26].

Режим сканування невеликої ділянки ППР-кривої в околиці мінімуму, з метою визначення резонансного кута ( $\theta_{ППР}$ ) та вимірювання його зсуву ( $\Delta\theta_{ППР}$ ), використовують для дослідження зміни показника заломлення рідкого та газового середовища з часом. Застосування приладу в такому режимі призвело до розробки газоаналітичного приладу на основі масиву чутливих плівок каліксаренів [27, 28] та імуносенсорів для медичної діагностики [29-31].

Якщо поверхня чутливого елемента ППР контактує з прозорою біологічною рідиною (плазма та сироватка крові, слина, сеча), то появу тонкого адсорбованого шару молекул (з молекулярною



масою більше 10000 дальтон (Да)) безпосередньо на поверхні металу можливо легко зафіксувати по зсуву мінімуму резонансної кривої. Формально такий зсув описують як збільшення показника заломлення середовища, що лінійно пов'язано з масою адсорбованих молекул [32]. Зауважимо, що плазма крові не містить клітинних елементів крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), які відділяють від цільної крові центрифугуванням, а сироватка крові — це плазма крові без фібриногену. Для детектування певних молекул із біологічної рідини, металеву поверхню перетворювача ППР необхідно модифікувати чутливим шаром молекулярно-розпізнаючих елементів, що можуть бути біологічними (антитіла, антигени, ферменти, ДНК), біохімічними, хімічними, комбінацією цих елементів або їх синтетичними аналогами [33-34].

Унікальна система захисту хребетних заснована на виробленні антитіл до чужорідних речовин (антигенів), що потрапляють до організму. Антитіла (як правило, IgG класу) або антигени

використовують як чутливі шари імуносенсорів; вони з високою специфічністю зв'язуються з молекулами аналітами, відповідно антигенами або антитілами. Моноклональні антитіла (монАТ), на відміну від поліклональних, отримують з однієї клітини чи її нащадків (клону), що утворюються у процесі клітинного поділу цієї клітини. Усі молекули монАТ мають однакову спорідненість до зв'язувального антигену (афінність), тобто монАТ з високою афінністю «міцно» зв'язують антиген, а з низькою афінністю — формують комплекс із антигеном, що легко дисоціює. Всі молекули монАТ мають однакову специфічність, тобто, спрямовані проти однакових місць зв'язування (антигенних детермінант) на антигені, тоді як поліклональна сироватка містить антитіла до різних ділянок зв'язування з антигеном.

Розглянемо приклад застосування специфічної молекулярної реакції антитіло-антиген для швидкого та достовірного виявлення рівня молекулярного кардіомаркера міоглобіну (глобулярний

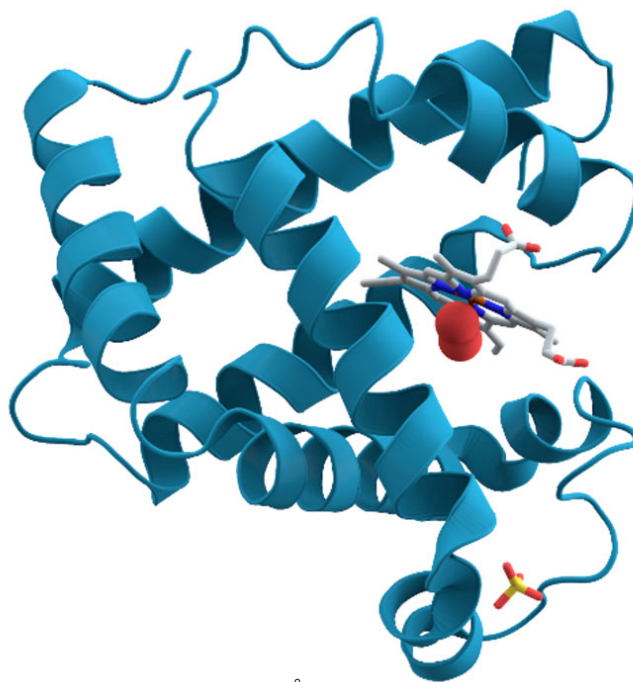


Рис. 4. Структура міоглобіну Кита з розділенням 2.0 Å [36]

залізовмісний білок, що накопичує кисень у скелетних і серцевих м'язах) у буферному розчині та сироватці крові [35]. Молекула міоглобіну має компактну, приблизно сферичну форму (рис. 4) із розміром 4,5×3,5×2,5 нм та молекулярною масою 43000 Да.

Білок *A Staphylococcus aureus* широко застосовується в різних методиках молекулярної імунології (імуноферментній, імунофлуоресцентній, радіоімунологічній) в якості універсального реагенту, зв'язаного з ферментом, флуоресцентною міткою, радіоактивним ізотопом, завдяки властивій йому

стереокомплементарності до Fc-фрагменту імуноглобулінів класу G людини та ссавців (IgG). Також відомо про застосування білка A *St. aureus*, який із одного боку зв'язується з Fc-фрагментом

імуноглобулінів, що робить можливою їх орієнтовану іммобілізацію, а з іншого — не денатурує при взаємодії із золотом, у методиках ППР [37, 38]. Тому білок А було застосовано в якості

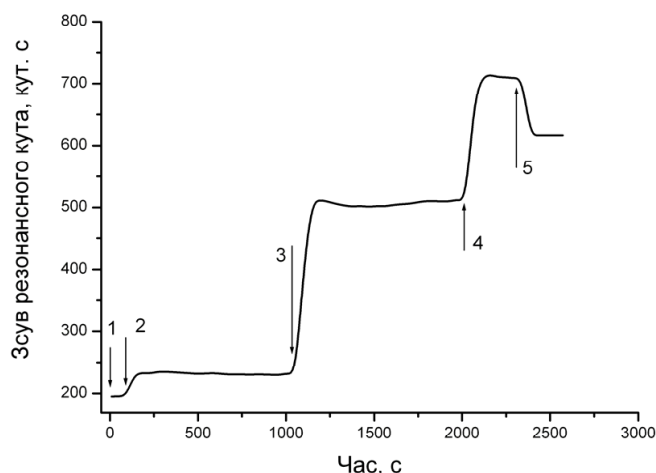


Рис. 5. Кінетична крива адсорбції білка А на поверхню плівки золота (2), його зв'язування з поліклональною антисироваткою миші проти міоглобіну людини (3) та специфічної реакції зв'язування з міоглобіном людини (4) у ЗФР рН 7.3 (1,5) [6]

перехідного орієнтуючого шару, що підвищує чутливість методики ППР, для іммобілізації антитіл проти міоглобіну людини на поверхні плівки золота (рис. 6) із використанням поліклональної

сироватки миші проти міоглобіну людини, яку розчиняли (в 10 разів) у ЗФР — забуферованому фізичному розчині (0,01 моль/л фосфатний буфер рН 7.3, що містить 0,14 моль/л NaCl).

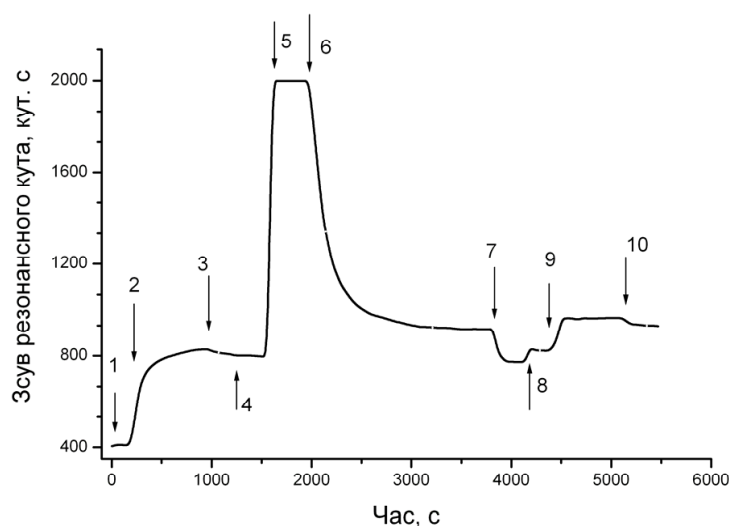


Рис. 6. Сенсограма зв'язування антитіл миші проти міоглобіну людини (кон'югат) із міоглобіном людини у сироватці крові пацієнта з інфарктом міокарду: (1) ЗФР, (2) кон'югат монАТ із білком А (100 мкг/мл в ЗФР), (3) ЗФР, (4) БСА (100 мкг/мл в ЗФР), (5) сироватка хворого донора, (6) ЗФР, (7) буфер рН 2,2 (розрив специфічного зв'язку), (8) ЗФР, (9) міоглобін людини у ЗФР (200 мкг/мл), (10) ЗФР [6]

У подальших дослідженнях для закріплення антитіл на поверхню плівки золота використовували кон'югат антитіл — суміш білку А та антитіл миші проти міоглобіну людини, що витримували 2 години перед нанесенням. Для визначення рівня міоглобіну в умовах, що наближені до клінічної практики (застосування сироватки крові без розбавлення у фосфатному буфері — ЗФР рН 7.3), використали моноклональні антитіла (монАТ) миші проти міоглобіну людини, які мають більшу специфічність та афінність відносно поліклональних антитіл, та їх кон'югат із білком А *St. aureus*. Схему тестування сироватки крові хворого на інфаркт демонструє сенсограма (рис. 6). Для запобігання неспецифічній сорбції білків сироватки крові використали молекули бичачого сироваткового альбуміну (БСА), що блокують вільні місця на поверхні плівки золота. Для розриву специфічного зв'язку антитіло-антиген використовували 0.05 моль/л гліцин-НСІ буфер рН 2.2.

Чутливість сенсорів ППР задається як похідна вимірюваного параметра (наприклад, резонансного кута чи довжини хвилі) по відношенню до параметра, що визначається (коефіцієнту заломлення, товщини адсорбованого шару, концентрації тощо) [39]. Ця величина суворо відображає оптичну конфігурацію, підхід до вимірювань та алгоритм аналізу даних конкретного приладу. Однак, у загальному випадку, чутливість суттєво залежить від багатьох інших параметрів, у тому числі, від технології виготовлення чутливого елемента (що включає підкладку та тонку плівку металу здатного підтримувати хвилю поверхневих плазмонів) [40, 41], шумових ефектів приладу та модифікації металевої поверхні сенсору для специфічних застосувань [6].

Наведені роботи присвячено підвищенню чутливості, стабільності та продуктивності сенсору на основі кутової спектроскопії поверхневих плазмонів (конфігурація Кречмана) та аналізу методик іммобілізації білків імунної пари (антитіло, антиген) на поверхні плівки золота для достовірної молекулярної діагностики захворювань людини. З метою зниження впливу шумових ефектів і одержання достовірних результатів було розроблено прилад типу «Плазмон» з додатковим (контрольним) каналом, показання якого зчитуються паралельно з робочим. У цьому випадку, якщо під час тривалих вимірювань будуть відбуватися

зміни показника заломлення аналіта, не пов'язані з адсорбцією або взаємодією молекул (наприклад, зміна температури), це призведе до зміни відклику приладу та буде зафіксовано за допомогою референтного каналу.

Показана доцільність використання моношарових плівок додекантіолу ( $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ), що отримані методом самоорганізації молекулярних ансамблів із розчину, для захисту робочої поверхні сенсору, стабілізації властивостей плівки металу та її адаптації до адсорбції біологічних молекул. З метою підвищення швидкості молекулярного зв'язування, а також амплітуди відклику сенсору за рахунок збільшення площі чутливої поверхні розглянуто наступні методики орієнтованого закріплення молекул-рецепторів у своєму природному, недеформованому взаємодією з металом стані. Іммобілізацію білків вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ, вірус герпеса 4-го типу) здійснювали всередині тривимірної структури полісахаридного гідрогелю — декстрану. Для орієнтованої іммобілізації антитіл проти фібриногену людини розроблено спосіб формування неорганічної п'ятишарової плівки амінопентаціаноферату (II) міді ( $\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]_2$ ), що отримана методом пошарового осадження з водних розчинів. Це дало можливість для модельних білків у фосфатному буфері зняти концентраційні характеристики, отримати калібрувальну криву з використанням тангенса кута нахилу початкової ділянки кінетичної кривої ППР (гранична чутливість 0.5 мкг/мл) та визначити рівень фібриногену в плазмі крові при розведенні в 300 разів. Отримано дані про можливість застосування пропонованої діагностичної технології, що дозволяє детектувати малі кількості аналітів та реєструвати в реальному часі кінетичні взаємодії без застосування додаткових міток і біохімічних методів, свідчать про перспективність її використання в якості лабораторної моделі для пошуку рішення щодо подолання COVID-19. Адже саме розуміння молекулярних характеристик вірусу та закономірностей взаємодії вірус-господар через структурні дані, спорідненість зв'язування та кінетичні дані, створює наукове підґрунтя для створення дієвих засобів боротьби з цим захворюванням.

Підвищення продуктивності методу ППР для широкомасштабної молекулярної діагностики хвороб



людини полягає у досягненні високого ступеня паралелізації проведення аналізів із високою пропускнуою здатністю, мініатюризації та зменшенні собівартості приладу в цілому. З цього приводу, було запропоновано конструкцію сенсора в дисковому форматі на основі призмової схеми збудження ППР у конфігурації Кречмана з оптичною розгорткою по куту, де в якості сенсорної одиниці використали плоский чип із інтегрованими ґратками для вводу-виводу світла [42].

### Методи вдосконалення біосенсорів на основі поверхневого плазмонного резонансу.

1. *Наноматеріали.* Новітні тенденції методології підвищення чутливості сенсорів ППР пов'язані з використанням наноматеріалів і наноструктур [12, 13]. Наночастки (НЧ) мають високорозвинену активну поверхню та, як наслідок, високу сорбційну здатність. Завдяки своїм розмірам (менше 100 нм), порівнянними з розмірами клітин (10-100 мкм), вірусів (20-450 нм), білків (5-50 нм), ДНК (2 нм шириною, 10-100 нм завдовжки), наночастинки можуть з легкістю наблизитися до біооб'єктів, взаємодіяти та зв'язуватися з ними [43, 44]. Отже, розроблення біосенсорів із використанням НЧ підвищує чутливість і швидкість молекулярних реакцій, у той же час зменшує габарити приладів і ціну.

НЧ металів, як і всі наноматеріали, мають унікальні властивості завдяки виникаючим квантово-розмірним ефектам та підвищеній реакційній здатності за рахунок збільшенню питомої площі поверхні. Одним із важливих аспектів застосування НЧ є можливість модифікації їх поверхні широким

спектром молекулярних лігандів, такими як алкантіоли, алкантіолати, алкіл-три-метілоксисілани, діалкілдисульфідиди, ксантогенати, олігонуклеотиди, ДНК, білки, цукри, фосфоліпиди, ферменти та інші [14]. При використанні НЧ у біосенсорах необхідно здійснювати капсулювання наночастинок, що є надзвичайно важливим із цілого ряду причин. По-перше, поверхневі ліганди захищають наночастинки від агломерації. При відсутності захисту наночастинки будуть зв'язуватися та утворювати частинки більшого розміру, що призведе до втрати їх унікальних властивостей. Використання ліганда також збільшує відстань між наночастинками, що призводить до збільшення обсягу аналізованої речовини при її адсорбції на сусідні наночастинки. Третя причина полягає в тому, що поверхневі ліганди дозволяють функціоналізувати поверхню й отримати наночастинки зі специфічними властивостями. Отже, захисні ліганди дозволяють досягти гібридної комбінації хімічних і фізичних властивостей, що може мати значний вплив на чутливість і селективність біосенсорів.

Розглянуто два основні класи функціоналізованих наноплатформ, що широко використовуються в різних областях біосенсорики: плазмонні та магнітні НЧ. У якості плазмонних НЧ застосовують благородні метали, зазвичай золото (Au) чи срібло (Ag). Вони демонструють унікальний локалізований поверхневий плазмонний резонанс (LSPR) — колективні коливання електронів провідності НЧ у резонансі з електричним полем падаючого світла [43]. Магнітні наноматеріали застосовують

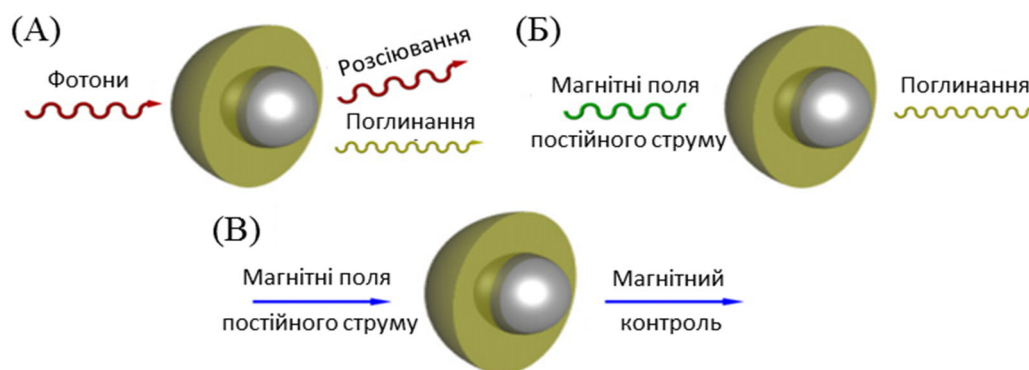


Рис. 7. Процеси в гібридних магнітно-плазмонних наночастинках, що складаються з магнітного осердя і плазмонної оболонки. (А) розсіювання або поглинання фотонів; (В) поглинання енергії змінного магнітного поля; (С) використання магнітних полів постійного струму для магнітного маніпулювання наноструктурами [45]

у біосенсорах при накладенні зовнішнього магнітного поля, що надає можливість дистанційного управління ними та конструкціями на їх основі [44]. Найчастіше використовують НЧ на основі оксиду заліза, що вкриті оболонкою з різних полімерів для захисту від хімічної взаємодії з біологічними молекулами, клітинами і тканинами. При цьому поверхню оболонки модифікують різними біоспецифічними лігандами [10, 45]. Зароджується область магнітно-плазмонних наноструктур, в яких поєднуються властивості металів, здатних підтримувати ПП, та магнітних матеріалів [46]. Покриття з благородних металів на поверхні магнітних НЧ зберігають їх властивості, а також покращують біосумісність. Застосування наноструктурних композитів, що містять НЧ із магнітних матеріалів і благородних металів, дозволяє використовувати комплекс унікальних властивостей їх складових, реалізувати нові властивості, що виникають внаслідок взаємного впливу компонентів. Гібридні НЧ із комбінованими магнітними й оптичними властивостями можуть використовуватись у більш широкому спектрі додатків. Крім того, гібридні НЧ виявляють нові властивості, що не притаманні ні плазмонним, ні магнітним НЧ окремо. Узагальнена схема взаємодії гібридних наночастинок із зовнішніми полями наведена на рис. 7.

2. *Багатошарові плівки.* Чутливість біосенсорів на основі ППР можна підвищити за рахунок використання багатошарових металевих структур здатних підтримувати ПП. Такі метали, як срібло (Ag) < золото (Au) < мідь (Cu) < алюміній (Al) проявляють найбільш вузькі резонансні криві відносно інших металів у видимій і ближній інфрачервоній частині електромагнітного спектра. Срібло має найбільш вузьку криву ППР, що дозволяє з високою точністю визначати положення її мінімуму математичними методами та забезпечує більш високе відношення сигнал/шум, але має недостатню чутливість до зміни показника заломлення досліджуваного середовища. Найбільшим недоліком срібного робочого елемента є низька хімічна стабільність, він зберігає свої властивості нетривалий час у рідкому та газовому середовищах і потребує додаткового захисту поверхні. Тому переважний вибір, зазвичай, належить Au, що демонструє більший зсув резонансного кута до зміни коефіцієнта заломлення досліджуваного

середовища та має високу хімічну стабільність, незважаючи на більшу півширину резонансної кривої, що зменшує точність визначення мінімуму та високу ціну.

Ідея використання біметалевих чіпів Ag/Au, що при однаковій товщині коштують дешевше, а мають більшу чутливість порівняно з плівками Au була досліджена в роботі [23]. Для покращення експлуатаційних характеристик перетворювачів ППР запропоновано в якості металевого покриття застосовувати біметалеві плівки Ag/Au (Au як зовнішню) у відношенні 2:1. Також було запропоновано зовсім новий підхід використання двошарових плівок Ag/Au, де плівку Ag із меншою товщиною використовували в якості адгезійного шару замість Cr чи Ti, що призводило до значно меншої шорсткості робочої поверхні перетворювача ППР [57]. Технологія виготовлення біметалевого робочого елемента з високими адгезійними властивостями полягала у формуванні композитної структури скло-Ag-Au за рахунок обробки скла у розчині «Піранья» (3:1, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (94 ваг. %)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 ваг. %) – T = 80 °C, 30 хвилин) та відпалу плівок (Ag/Au = 10 нм/40 нм) протягом 1 години при температурі більше 200 °C. А в роботі [12] детально розглянули процес виготовлення чіпа ППР на основі вищевказаної технології формування біметалевого носія плазмонних коливальних і декстрану з різною молекулярною вагою, в якості модифікуючого покриття, та дослідили фізичні характеристики кожного кроку формування, а також виконання процедури детектування токсинів. Шорсткість слайдів становила 0,34 нм, оптимальне співвідношення металів Au/Ag = 22,8 нм/14,5 нм, а температура відпалу — 250 °C.

Треба зазначити, що головною перешкодою на шляху розроблення надчутливих сенсорів на основі явища ППР стають великі енергетичні втрати у плазмонних металах [53]. Тому подальше підвищення чутливості біосенсорів ППР на основі біметалевих плівок срібло-золото полягає у застосуванні додаткової нанорозмірної плівки діелектрика з високим коефіцієнтом заломлення між плівкою металу та аналітом [12]. Ефект посилення електромагнітного поля ПП виникає за рахунок високої абсорбції енергії збуджуючого світла у плівці діелектрика та її передачі ПП із мінімальними втратами.

3. *Наноструктури.* Значного поширення набув також спосіб збудження ПП заснований на використанні металевої дифракційної ґратки. При використанні такої схеми збудження випромінювання оптичного діапазону падає на металічну ґратку зі сторони діелектричного середовища (аналіта), що, за рахунок відсутності габаритної призми, дозволяє зменшити розміри сенсора. Також відпадає потреба у застосуванні рідини з певним показником заломлення для створення оптичного контакту

між призмою та чутливим елементом (чіпом) ППР. Сенсори на ґратках, як і сенсори з призмовим типом збудження ПП, поділяють на два різновиди — з модуляцією інтенсивності та модуляцією спектру випромінювання. З метою підвищення чутливості таких сенсорів запропоновано спосіб збудження ПП на основі металевих суб-хвильових ґраток (рис. 8), чутливість якого за показником заломлення становила  $<3 \times 10^{-7}$  RIU [7].

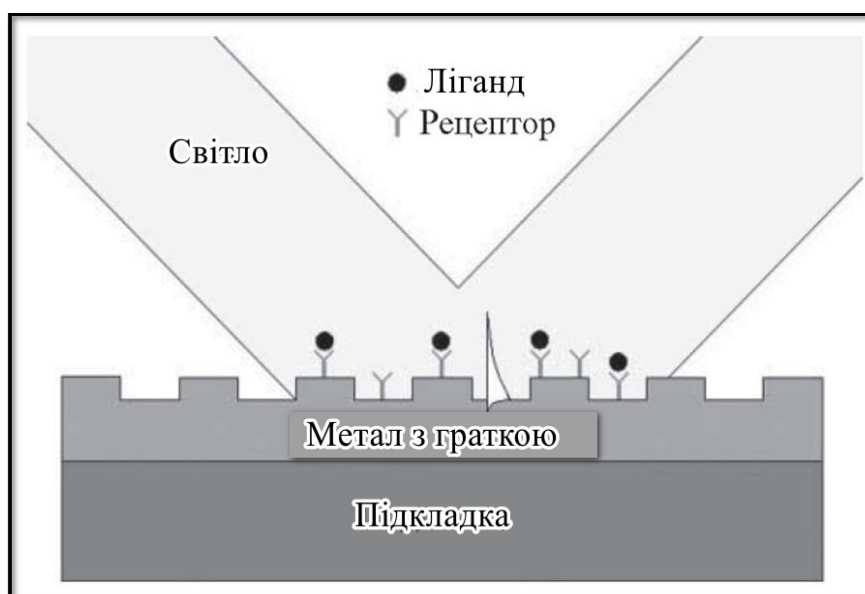


Рис. 8. Схема збудження ПП у біосенсорі на основі суб-хвильової ґратки [7]

Спеціально виготовлену дифракційну ґратку освітлювали пучком колімованого немонохроматичного світла. Частина падаючого випромінювання витрачалась на збудження ПП за рахунок другого порядку дифракції, а випромінювання першого порядку дифракції — розсіювалось. Збудження ПП призводило до значного зменшення інтенсивності дифрагованого світла, що відображалось у вигляді різкого та вузького провалу в спектрі дифрагованого випромінювання.

Привертає увагу використання металевих наноструктур у формі масивів наноотворів, для збудження ПП замість призми, оскільки це створює умови для зменшення розмірів і підвищення чутливості та роздільної здатності. В роботі [47] запропоновано застосувати масиви наноотворів у плівці золота для контролю зв'язування з поверхнею металу органічних і біологічних молекул. Принцип

дії біосенсору, що заснований на посиленому передаванні резонансних ПП через наноотвори, наведено на рис. 9.

В якості нової оптичної платформи на основі інфрачервоної спектроскопії поглинання/відбиття для використання у біосенсоріці також запропоновано дифракційної ґратки з мікроотворами в плівці срібла, що виготовлені за допомогою лазерної техніки [48].

4. *Оптичні диски.* Технологія зчитування інформації з компакт-дисків (CD) є ефективною та високотехнологічною платформою для створення біосенсорів [49-52]. Мікрорельєфна структура CD дозволяє створювати на їх основі біосенсори ППР, що використовують спосіб збудження ПП за допомогою металевої дифракційної ґратки. Перетворювачі ППР на основі компакт-дисків обіцяють стати недорогими, швидкодіючими

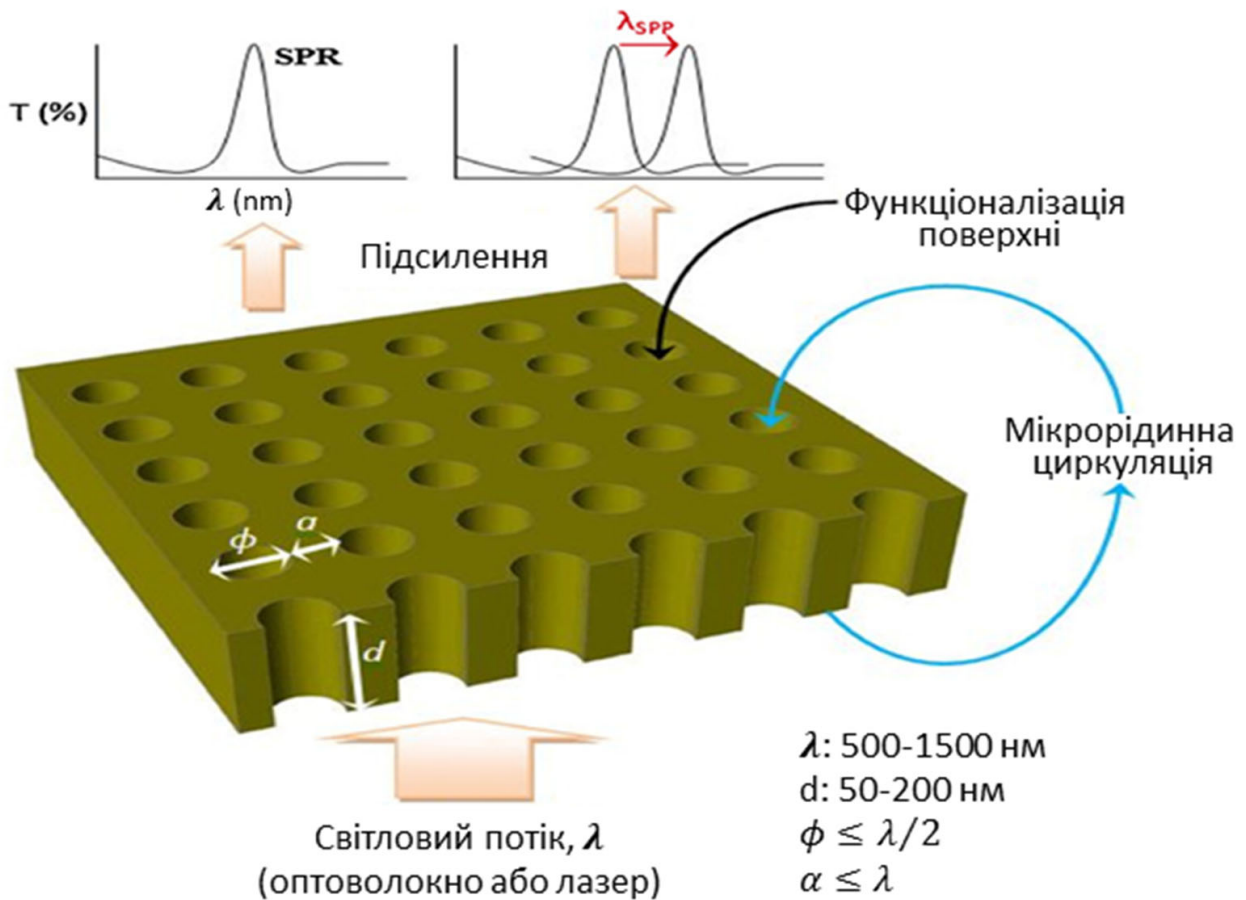


Рис. 9. Біосенсор ППР на основі масиву наноотворів із субмікронними розмірами. Наноотвори виготовляють в металевому шарі (Au, Ag або Al), нанесеному на кварцову чи скляну підкладку або перфоровану мембрану з нітриду кремнію, щоб забезпечити проходження світла через наноотвори. Детектування оптичного сигналу проводили в режимі пропускання (колінеарна оптика). Числові значення вказані для плівки золота товщиною  $d$ , діаметра наноотвору  $\phi$ , періоду  $a$  та довжини хвилі падаючого випромінювання  $\lambda$  [13]

та високопродуктивними сенсорами для детектування взаємодії біологічних молекул [50]. Стандартні полікарбонатні CD можливо використовувати в якості підкладок для створення малогабаритних мікрочіпів із високою щільністю й аналізувати їх за допомогою стандартних приводів CD / DVD / Blu-ray компакт-дисків [49]. Великий об'єм даних про утворення молекулярних комплексів на поверхні CD-підкладок можна отримати за допомогою діагностичного аналізу похибок зчитування (ЕСС) з компакт-дисків. Запропоновано декілька варіантів використання CD і пристроїв для зчитування даних із них у якості біосенсорних інструментів. Схема одного з варіантів біосенсора з використанням CD представлена на рис. 10 [51].

Професійні пристрої для контролю якості дисків CD / DVD / Blu-ray, що зазвичай використовують при виробництві оптичних дисків, можуть бути

перепрофільовані для контролю за кількістю біоматеріалу, що попадає на поверхню диска під час молекулярної взаємодії. На відміну від біосенсорів на основі ЕСС, такі пристрої забезпечують аналіз інтенсивності відбитого від диска оптичного аналогового сигналу, що забезпечує більшу гнучкість при їх застосуванні [52].

**Біосенсори на базі спектроскопії комбінаційного розсіювання світла (КРС).** Для створення біосенсорів може також застосовуватися спектроскопія комбінаційного розсіювання світла (КРС), що є важливим аналітичним методом специфічної ідентифікації молекул. Метод заснований на вивченні коливального спектру непружного розсіяння досліджуваної речовини. Застосування спектроскопії КРС обмежується низькою ефективністю непружних процесів розсіювання і, як наслідок, дуже слабким сигналом. Ця проблема була вирішена



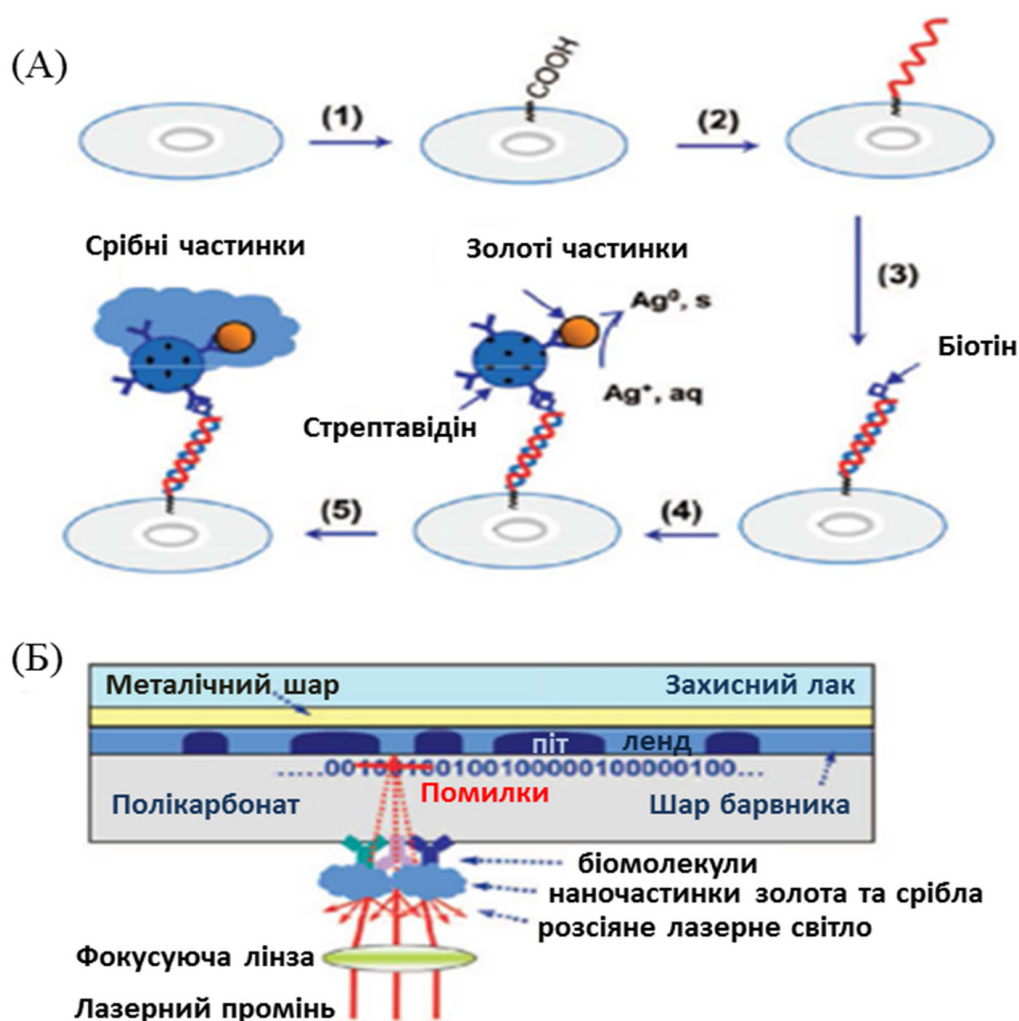


Рис. 10. (А) Проведення біоаналіза з використанням компакт диска металізованого золотом / сріблом. (1) активація УФ / озоном для утворення груп карбонових кислот на поверхні CD; (2) іммобілізація аміно-пов'язаних ланцюгів зонда ДНК за допомогою амідного зв'язування; (3) гібридизація з біотінованими ланцюгами-мішенями ДНК; (4) зв'язування кон'югатів наночастинок золота зі стрептавідином; (5) відновне осадження частинок срібла для посилення сигналу. (В) Цифрове зчитування результатів біоаналіза за допомогою приводу компакт-дисків. Кон'югати біомолекул / наночастинок блокують випромінювання лазера і викликають помилки, що далі фіксується системою діагностичного аналізу похибок зчитування [51]

з появою методу поверхнево-посиленого комбінаційного розсіювання (SERS). У цьому методі аналізовані молекули (молекули-мішені) розміщують у безпосередній близькості біля поверхні металу (Ag чи Au) з рельєфними нанорозмірними структурами або в розчині наночастинок, розміри яких значно менші довжини хвилі збуджуючого випромінювання. Коли випромінювання оптичного діапазону падає на наноструктуровану поверхню або розчин наночастинок, виникає ефект ППП і спостерігається істотне локальне збільшення електромагнітного поля в околиці молекули-мішені,

що значно підвищує інтенсивність сигналу КРС. Одним із найбільш перспективних напрямів застосування SERS є вивчення структурних і функціональних особливостей біологічних молекул широкого спектра [7]. Наразі найбільш поширені два методи реєстрації біомолекул за допомогою SERS. Однорідний метод — коли молекула-мішень утворює зв'язок із розташованими в розчині металевими наночастинками, що грають роль «посилувачів» КРС (рис. 11, а), і неоднорідний — розчин молекул аналіту міститься на поверхні з SERS-активними центрами (рис. 11, б).



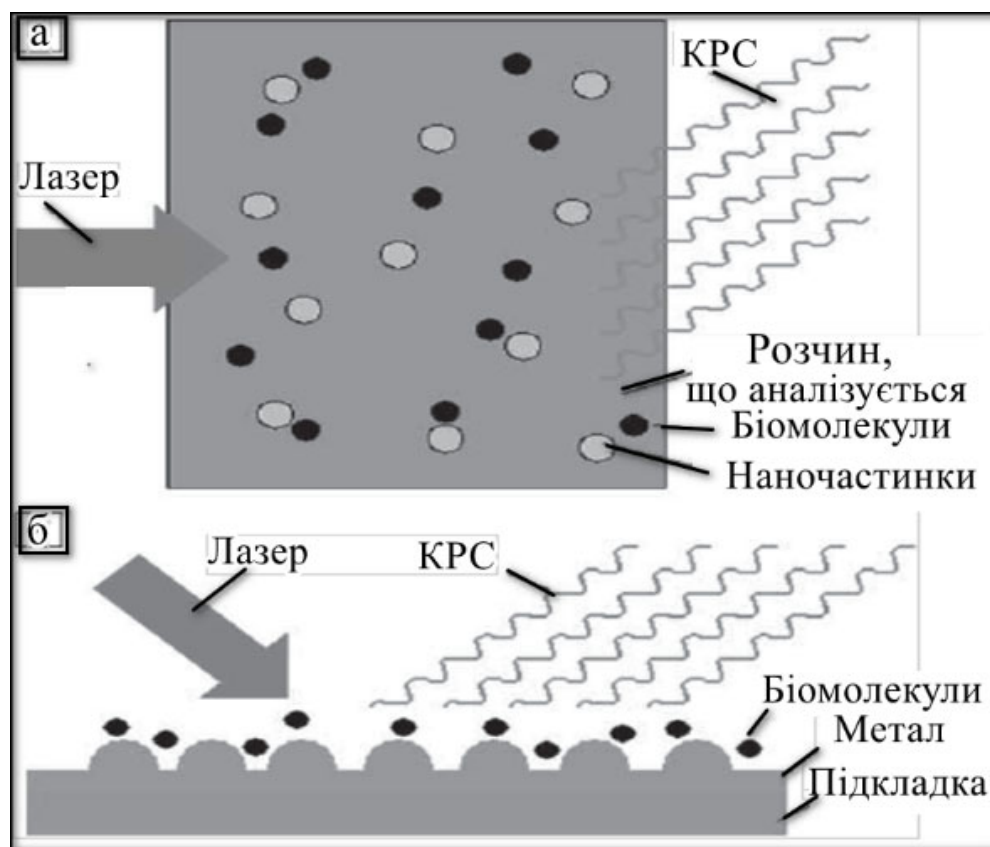


Рис. 11. Схема дії SERS-біосенсорів при використанні однорідного (а) і неоднорідного (б) методу реєстрації біомолекул [7]

Оптимальною структурою для ефективного збудження ПП є металева поверхня з низькою шорсткістю та регулярними структурними елементами однаковими за розміром. Переваги першого методу полягають у високій швидкості реакції і відносній простоті реалізації, а також однорідності та повторюваності одержуваного посилення сигналу SERS, тому що наночастинки можуть бути синтезовані з високим ступенем повторюваності параметрів. У біосенсорах SERS такого типу в якості активних субстратів використовують металеві наночастинки, що вкриті оболонками, та нанострижні. Відносно малу чутливість біосенсору за рахунок того, що наночастинки дисперговані в розчині, можливо подлати використовуючи удосконалені методи спектроскопії [7].

Для підвищення чутливості біосенсорів SERS, тобто виявлення та (або) ідентифікації надмалої кількості речовини, застосовують спектроскопію підсиленого поверхнею металу інфрачервоного поглинання (SEIRA — Surface enhanced infrared

absorption). У ранніх дослідженнях біосенсори SEIRA ґрунтувались на острівкових плівках металів із випадковим розподіленням за розмірами, що генерували широкий спектр збудження. Недавні дослідження, засновані на плазмонних наноантенах або метаматеріалах (Фано-резонансні плазмонні мета матеріали (ФММ) [54, 55]), показали великий потенціал для виявлення та ідентифікації найменших кількостей біомолекул. У таких гібридних структурах значне локальне посилення ближнього поля коливальної моди біомолекул забезпечують за допомогою особово спроектованих плазмонних наноантен, а тісний зв'язок плазмонних мод і коливальних мод молекул додатково посилює сигнал виявлення SEIRA [56]. Схеми використання Фано-резонансних плазмонних мета матеріалів представлені на рис. 12.

**Узагальнення результатів досліджень.** Розширення області використання оптичних біосенсорів і проведення досліджень на якісно новому рівні можливе тільки за рахунок суттєвого

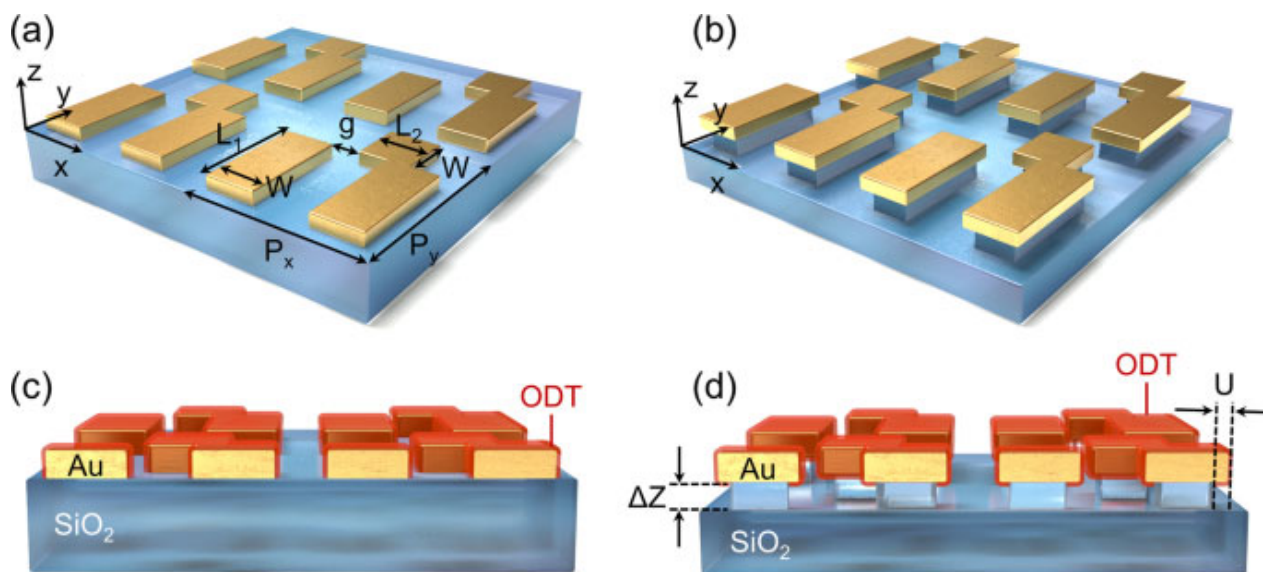


Рис. 12. Структури з використанням плазмонних антен або Фано-резонансних плазмонних мета матеріалів для підвищення чутливості біосенсорів SERS. Схема керуючої структури плазмонної наноантени (ФММ) (а) і ФММ на наноп'єдесталі (б) із розмірами:  $P_x = 1600$  нм,  $P_y = 1600$  нм,  $L_1 = 680, 740$  і  $800$  нм,  $L_2 = L_1 / 2$ ,  $g = 200$  нм і  $W = 300$  нм. Поперечний переріз плазмонної наноантени (с), що складається з нанорозмірної структури Au вкритої моношаром ODT, і ФММ на наноп'єдесталі (д) із розмірами:  $U = 30$  нм,  $\Delta Z = 50$  нм [56]

підвищення їх чутливості. Для вирішення цієї проблеми необхідна розробка нових нано та метаматеріалів, а також застосування спеціально створених на їх основі гібридних наноструктур. Використання наноматеріалів дозволяє суттєво підвищити чутливість біосенсорів на основі поверхневого плазмонного резонансу (ППР) та комбінаційного розсіювання світла (технології SERS та SEIRA). Ефективні високочутливі оптичні біосенсори з підвищеною продуктивністю можуть бути створені з використанням мікрорельєфних структур на основі технології виготовлення компакт дисків.

**Висновки, перспективи подальших досліджень.** 1. Найбільшого поширення набули оптичні біосенсори, що дозволяють здійснювати детектування малої кількості речовини, можуть бути адаптовані до аналізу та детектування великої кількості різних біологічних і хімічних об'єктів.

2. Розширення можливостей біосенсорів, дія яких заснована на спектроскопії поверхневих плазмонів (ПП), може бути досягнуто:

а) розробка біосенсорів із використанням наночастинок (НЧ) підвищує чутливість і швидкість молекулярних реакцій, у той же час зменшує габарити

приладів і ціну. Покриття з благородних металів, здатних підтримувати ПП, на поверхні магнітних НЧ зберігають їх властивості та покращують біосумісність. Отже, застосування гібридних магнітно-плазмонних НЧ дозволяє використовувати комплекс унікальних властивостей їх складових і реалізувати нові властивості, що виникають внаслідок взаємного впливу компонентів;

б) чутливість біосенсорів можна підвищити за рахунок використання біметалевих структур здатних підтримувати ПП, що при однаковій товщині коштують дешевше. Подальше підвищення чутливості біосенсорів ППР на основі плівок срібло-золото полягає у застосуванні додаткової нанорозмірної плівки діелектрика з високим коефіцієнтом заломлення між плівкою металу та аналітом, що призводить до мінімізації втрат у плазмонних металах;

в) широкого розповсюдження набуває спосіб збудження ПП, заснований на використанні металеві дифракційної ґратки, а також металевих наноструктур у формі масивів наноотворів, для збудження ПП замість призм, оскільки це створює умови для зменшення розмірів, підвищення чутливості та роздільної здатності;

г) підвищення продуктивності методу ППР для широкомасштабної молекулярної діагностики хвороб людини полягає у досягненні високого ступеня паралелізації проведення аналізів із високою пропускнуою здатністю, мініатюризації та зменшенні собівартості приладу в цілому, що можливо при використанні дискової конструкції сенсора. Мікрорельєфна структура компакт-дисків (CD) дозволяє реалізувати спосіб збудження ПП за допомогою металевої дифракційної ґратки, а великий об'єм даних про утворення молекулярних комплексів на поверхні CD-підкладок можна отримати за допомогою діагностичного аналізу похибок зчитування (ЕСС) із CD.

### Література.

1. Optical biosensors: A revolution towards quantum nanoscale electronics device fabrication / D. Dey, T. Goswami // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2011. – Режим доступу: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2011/348218/>.
2. A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-Enabled Biosensors / V. Naresh, N. Lee // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 1109.
3. Biosensors: Modern Tools for Disease Diagnosis and Animal Health Monitoring / A. Tewari, B. Jain, B. Brar et al. // *Biosensors in Agriculture: Recent Trends and Future Perspectives*. – 2020. – P. 387-414.
4. High-Q optical sensors for chemical and biological analysis / M. S. Luchansky, R. C. Bailey // *Anal Chem*. – 2012. – Vol. 84, № 2. – P. 793-821.
5. Integrated optical devices for lab-on-a-chip biosensing applications / M. C. Estevez, M. Alvarez, L. M. Lechuga // *Laser & Photonics Reviews*. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 463-487.
6. Молекулярна діагностика на основі кутової спектроскопії поверхневих плазмонів / К. В. Костюкевич, Р. В. Христосенко, С. Д. Загородня, С. О. Костюкевич та інш. // Реєстрація, зберігання і обробка даних. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 14-30.
7. Оптические сенсоры на основе поверхностного плазмонного резонанса для высокочувствительного биохимического анализа / Д. А. Мамичев, И. А. Кузнецов, Н. Е. Маслова, М. Л. Занавескин // *Молекулярная медицина*. – 2012. – № 6. – С. 19-27.
8. Nanomaterials for biosensing applications: a review / M. Holzinger, A. Le Goff, S. Cosnier // *Front. Chem*. – 2014. – № 2. – P. 63.
9. Новые перспективы для фармакологии – биосенсоры на основе оксида графена / Ю. Стебунов, А. Арсенин // *Аналитика*. – 2016. – № 1.
10. Magnetic Nanoparticle Sensors / I. Koh, L. Josephson // *Sensors*. – 2009. – Vol. 9, № 10. – P. 8130-8145.
11. Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer / Y. V. Stebunov, O. A. Afteneva, A. V. Arsenin, V. S. Volkov // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2015. – Vol. 7, № 39. – P. 21727-21734.
12. Recent advancements in the methodologies applied for the sensitivity enhancement of surface plasmon resonance sensors / O. Tabasi, C. Falamaki // *Analytical Methods*. – 2018. – № 32. – P. 3899-4008.
13. New trends in instrumental design for surface plasmon resonance-based biosensors / A. Abbas, M. J. Linman, Q. Cheng // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 1815-1824.
14. Функциональные сенсорные наноструктуры (обзор) / Н. А. Курган, Л. И. Карбовская, В. Л. Карбовский // *Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии*. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 167-206.
15. Иванов А. С. Исследование межмолекулярных взаимодействий с помощью оптических биосенсоров, работающих на эффекте поверхностного плазмонного резонанса / Иванов А. С. // *Современные технологии в медицине*. – 2012. – № 4. – С. 142-153.
16. Handbook of Surface Plasmon Resonance / Edited by R. V. M. Schasfoort, Anna J. Tudos. – Cambridge (UK): Royal Society of Chemistry, 2008. – 426 p.
17. Mitchell J. Small molecule immunosensing using surface plasmon resonance / Mitchell J. // *Sensors*. – 2010. – Vol. 10. – P. 7323-7346.
18. SPR and SPR imaging: recent trends in developing nanodevices for detection and real-time monitoring of biomolecular events / M. Puiu, C. Bala // *Sensors*. – 2016. – Vol. 16. – P. 870-884.

19. Biosensors: historical perspectives and current challenges / Singh P. // *Sensors and Actuators B*. – 2016. – Vol. 229. – P. 110-130.
20. Фізичні основи поляриметрії високої інформативної здатності / під ред. Б. К. Сердеги / Бекетов Г. В., Климов О. С., Матяш І. Є. та інш. – К.: НТУУ «КПІ» ВП ВПК «Політехніка», 2013. – 249 с.
21. Biosensors based on SPR and optimization of their working parameters / Y. M. Shirshov, V. I. Chegel, Y. V. Subota, E. P. Matsas et al. // *Proc. of SPIE*. – 1995. – Vol. 2780. – P. 257-260.
22. Optimization of the surface plasmon resonance minimum detection algorithm for improvement of method sensitivity / Khrystosenko R. V. // *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 279-285.
23. Удосконалення сенсорів з призмовим типом збудження поверхневого плазмонного резонансу на полімерній основі / С. О. Костюкевич, А. А. Коптюх, К. В. Костюкевич, В. О. Лисюк та інш. // *Реєстрація, зберігання і обробка даних*. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 3-19.
24. Application of surface plasmon resonance for the investigation of ultrathin metal films / S. A. Kostioukevich, Y. M. Shirshov, E. P. Matsas, V. I. Chegel et al. // *Proc. of SPIE*. – 1995. – Vol. 2648. – P. 144-151.
25. Молекулярний аналіз тонких плівок різної природи на основі спектроскопії поверхневих плазмонів / С. О. Костюкевич, Р. В. Христосенко, К. В. Костюкевич, А. А. Коптюх та інш. // *Реєстрація, зберігання і обробка даних*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 5-20.
26. Особенности углового спектра поверхностного плазмон-поляритонного резонанса в геометрии Кретчмана при исследовании латексной водной суспензии / К. В. Костюкевич, Ю. М. Ширшов, Р. В. Христосенко, А. В. Самойлов и др. // *Оптоэлектроника и полупроводниковая техника*. – 2018. – Т. 53 – С. 220-239.
27. A nanostructural model of ethanol adsorption in thin calixarene films / K. V. Kostyukevych, R. V. Khristosenko, A. S. Pavluchenko, A. A. Vakhula et al. // *Sensors and Actuators B*. – 2016. – Vol. 223. – P. 470-480.
28. Multi-element gas sensor based on surface plasmon resonance: recognition of alcohols by using calixarene films / K. V. Kostyukevych, R. V. Khristosenko, Yu. M. Shirshov, S. A. Kostyukevych et al. // *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 313-320.
29. Khrystosenko R. V. Optimization of surface plasmon resonance based biosensor for clinical diagnosis of the Epstein-Barr herpes virus disease / Khrystosenko R. V. // *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 84-89.
30. New opto-electronic system based on the surface plasmon resonance phenomenon: application to the concentration determination of DD-fragment of fibrinogen / K. V. Kostyukevych, B. A. Snopok, Yu. M. Shirshov, I. N. Kolesnikova et al. // *Proc. of SPIE*. – 1998. – Vol. 3414. – P. 290-301.
31. Multielement surface plasmon resonance immunosensor for monitoring of blood circulation system / S. O. Kostyukevych, K. V. Kostyukevych, R. V. Khristosenko, V. O. Lysiuk et al. // *Optical Engineering*. – 2017. – Vol. 56, № 12. – P. 121907.
32. Vörös J. The density and refractive index of adsorbing protein layers / Vörös J. // *Biophysical Journal*. – 2004. – Vol. 87. – P. 553-561.
33. Surface plasmon resonance (SPR) sensors: approaching their limits? / M. Piliarik, J. Homola // *Opt. Express*. – 2009. – Vol. 17, Iss. 19. – P. 16505-16517.
34. Interface design and multiplexed analysis with surface plasmon resonance (SPR) spectroscopy and SPR imaging / M. J. Linman, A. Abbas, Q. Cheng // *Analyst*. – 2010. – Vol. 135. – P. 2759-2767.
35. Development of the myoglobin sensor based on the surface plasmon resonance / N. F. Starodub, T. L. Dibrova, Yu. M. Shirshov, K. V. Kostyukevych // *Ukrainskyi Biokhimichnyi Zhurnal*. – 1999. – Vol. 71, № 2. – P. 33-37.
36. Takano T. Structure of deoxymyoglobin from sperm whale / Takano T. // *Journal of Molecular Biology*. – 1977. – Vol. 110, № 3. – P. 569-584.
37. SPR investigations of the formation of intermediate layer of the immunosensor bioselective element based on the recombinant Staphylococcal protein A / A. E. Rachkov, A. O. Bakhmachuk, O. B. Gorbatiuk, M. J. Matsishin et al. // *Biopolymers and Cell*. – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 301-308.
38. Surface Plasmon Resonance Investigations of Bioselective Element Based on the Recombinant Protein A for Immunoglobulin Detection / A. Bakhmachuk, O. Gorbatiuk, A. Rachkov, B. Dons'koi et al. // *Nanoscale Research Letters*. – 2017. – Vol. 12. – P. 112.
39. Homola J. Surface Plasmon Resonance Sensors for Detection of Chemical and Biological Species / Homola J. // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 462-493.
40. Kostyukevych K. V. Transducer based on surface plasmon resonance with thermal modification of metal layer properties / Kostyukevych K. V. // *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*. – 2016. – Vol. 19, № 3. – P. 255-266.
41. Light scattering by molecular-organized films on the surface of polycrystalline gold / S. I. Lysenko, B. A. Snopok, V. A. Sterligov et al. // *Optics and Spectroscopy*. – 2001. – Vol. 90, № 4. – P. 606-616.
42. Багатоелементний перетворювач на основі поверхневого плазмонного резонансу у дисковому форматі / Костюкевич С. О., Костюкевич К. В. – UA103662C2.МПК(2006.01):G01N21/55,G01N21/27,



- G01N 21/25. № a201111725, Заявл. 04.10.2011; Опубл. 11.11.2013, Бюл. № 21.
43. Synthesis and properties of magnetic-optical core-shell nanoparticles / E. A. Kwizera, E. Chaffin, Y. Wang, X. Huang // *RSC Advances*. – 2017. – Vol. 7, № 28. – P. 17137-17153.
  44. Использование магнитных наночастиц в биомедицине / А. Г. Першина, А. Э. Сазонов, И. В. Мильто // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 70-78.
  45. Magnetic-plasmonic nanoparticles for the life sciences: calculated optical properties of hybrid structures / W. Brullot, V. K. Valev, T. Verbiest // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 559-568.
  46. Синтез, свойства и применение в экспериментальной медицине и биологии магниточувствительных наноконструкций, содержащих благородные металлы / С. П. Туранская, А. Д. Четыркин, И. В. Дубровин и др. // *Поверхность*. – 2011. – Вып. 3. – С. 343-366.
  47. Aluminum Nanohole Arrays Fabricated on Polycarbonate for Compact Disc-Based Label-Free Optical Biosensing / C. A. Barrios, V. Canalejas-Tejero, S. Herranz // *Plasmonics*. – 2014. – Vol. 9. – P. 645-649.
  48. Diffraction microgratings as a novel optical biosensing platform / T. V. Baikova, P. A. Danilov, S. A. Gonchukov, V. M. Yermachenko et al. // *Laser Physics Letters*. – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 075602.
  49. Compact disc-type biosensor devices and their applications / I. Kubo, S. Furutani // *Chemical, Gas, and Biosensors for Internet of Things and Related Applications*. – 2019. – P. 223-235.
  50. Surface plasmon resonance biosensor based on compact discs / S.-Y. Chou, W.-Y. Meng, K.-C. Chiu et al. // *IEEE 3rd International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering*, 2009.
  51. Hacking CD/DVD/Blu-ray for Biosensing / E. E.-T. Hwu, A. Boisen // *ACS Sensors*. – 2018. – Vol. 3, № 7. – P. 1222-1232.
  52. Array-on-a-disk? How Blu-ray technology can be applied to molecular diagnostics / S. Morais, L. Tortajada-Genaro, Á. Maquieira // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2014. – Vol. 14, № 7. – P. 773-775.
  53. Toward a theoretically limited SPP propagation length above two hundred microns on an ultra-smooth silver surface [Invited] / A. S. Baburin, A. S. Kalmykov, R. V. Kirtaev, D. V. Negrov et al. // *Optical Materials Express*. – 2018. – Vol. 8, Iss. 11. – P. 3254-3261.
  54. Fano-resonant metamaterials and their applications / A. B. Khanikaev, C. Wu, G. Shvets // *Nanophotonics*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 247-264.
  55. The Fano resonance in plasmonic nanostructures and metamaterials / B. Luk'yanchuk, N. I. Zheludev, S. A. Maier et al. // *Nature Materials*. – 2010. – Vol. 9, № 9. – P. 707-715.
  56. Fano Metamaterials on Nanopedestals for Plasmon-Enhanced Infrared Spectroscopy / Y. Jung, I. Hwang, J. Yu // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44396-9>.
  57. A novel method for the production of highly adherent Au layers on glass substrates used in surface plasmon resonance analysis: substitution of Cr or Ti intermediate layers with Ag layer followed by an optimal annealing treatment / Ghorbanpour M., Falamaki C. // *Journal of Nanostructure in Chemistry*. – 2013. – № 3. – P. 66-73.

## References.

1. Dey, D., Goswami, T. (2011). Optical biosensors: A revolution towards quantum nanoscale electronics device fabrication. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Article ID 348218. doi: 10.1155/2011/348218.
2. Naresh, V., Lee, N. (2021). A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-Enabled Biosensors. *Sensors (Basel)*, 1 (4):1109. doi: 10.3390/s21041109.
3. Tewari, A., Jain, B., Brar, B., Prasad, G., Prasad, M. (2020). Biosensors: Modern Tools for Disease Diagnosis and Animal Health Monitoring. *Biosensors in Agriculture: Recent Trends and Future Perspectives*, 387-414. doi:10.1007/978-3-030-66165-6\_18.
4. Luchansky, M. S., Bailey, R. C. (2012). High-Q optical sensors for chemical and biological analysis. *Anal Chem.*, 84 (2), 793-821. doi: 10.1021/ac2029024.
5. Estevez, M. C., Alvarez, M., Lechuga, L. M. (2011). Integrated optical devices for lab-on-a-chip biosensing applications. *Laser & Photonics Reviews*, 6 (4), 463-487. doi:10.1002/lpor.201100025.
6. Kostyukevych, K. V., Khristosenko, R. V., Zagorodnya, S. D., Kostyukevych, S. O., Koptuykh, A. A., Kryuchyn, A. A., Oleksenko, P. F. (2020). Molecular diagnostics based on angular spectroscopy of surface plasmons. Data recording, storage and processing, 22 (3), 14-30. doi.org/10.35681/1560-9189.2020.22.3.218824. [In Ukrainian].
7. Mamichev, D. A., Kuznetsov, I. A., Maslova, N. E., Zhanaveskin, M. L. (2012). Optical sensors based on surface plasmon resonance for highly sensitive biochemical analysis. *Molecular Medicine*, 6, 19-27. [In Russian].



8. Holzinger, M., Le Goff, A., Cosnier, S. (2014). Nanomaterials for biosensing applications: a review. *Front. Chem.* 2:63. doi: 10.3389/fchem.2014.00063.
9. Stebunov, Y., Arsenin, A. (2016). New perspectives for pharmacology - biosensors based on graphene oxide. *Analytics*, 1. [In Russian].
10. Koh, I., Josephson, L. (2009). Magnetic Nanoparticle Sensors. *Sensors*, 9 (10), 8130-8145. doi.org/10.3390/s91008130.
11. Stebunov, Y. V., Afteneva, O. A., Arsenin, A. V., Volkov, V. S. (2015). Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7 (39), 21727-21734. doi: 10.1021/acsami.5b04427.
12. Tabasi, O., Falamaki, C. (2018). Recent advancements in the methodologies applied for the sensitivity enhancement of surface plasmon resonance sensors. *Analytical Methods*, 32, 3899-4008. doi: 10.1039/c8ay00948a.
13. Abbas, A., Linman, M. J., Cheng, Q. (2011). New trends in instrumental design for surface plasmon resonance-based biosensors. *Biosensors and Bioelectronics* 26 (5), 1815-1824. doi.org/10.1016/j.bios.2010.09.030.
14. Kurgan, N. A., Karbovskaya, L. I., Karbovsky, V. L. (2019). Functional sensory nanostructures (overview). *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, 17 (1), 167-206. [In Russian].
15. Ivanov, A. S. (2012). Investigation of intermolecular interactions using optical biosensors operating on the effect of surface plasmon resonance. *Modern technologies in medicine*, 4, 142-153. [In Russian].
16. Handbook of Surface Plasmon Resonance (2008) / Edited by R. B. M. Schasfoort, A. J. Tudos. Cambridge (UK): Royal Society of Chemistry. doi.org/10.1039/9781847558220.
17. Mitchell, J. (2010). Small molecule immunosensing using surface plasmon resonance. *Sensors*, 10, 7323-7346. doi.org/10.3390/s100807323.
18. Puiu, M., Bala, C. (2016). SPR and SPR imaging: recent trends in developing nanodevices for detection and real-time monitoring of biomolecular events. *Sensors*, 16, 870-884. doi.org/10.3390/s16060870.
19. Singh, P. (2016). Biosensors: historical perspectives and current challenges. *Sensors and Actuators B*, 229, 110-130. doi.org/10.1016/j.snb.2016.01.118.
20. Beketov, G. V., Klimov, O. S., Matyash, I. E., Obemok, E. A. et al. (2013). Physical bases of polarimetry of high informative ability / Edited by B. K. Hearts. Kyiv: NTUU "KPI" VP VPK "Polytechnic". ISBN 978-966-622-608-5.
21. Shirshov, Y. M., Chegel, V. I., Subota, Y. V., Matsas, E. P. Et al. (1995). Biosensors based on SPR and optimization of their working parameters. *Proc. of SPIE*, 2780, 257-260. doi.org/10.1117/12.238166.
22. Khrystosenko, R. V. (2015). Optimization of the surface plasmon resonance minimum detection algorithm for improvement of method sensitivity. *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*, 18 (3), 279-285.
23. Kostyukevich, S. O., Koptuykh, A. A., Kostyukevich, K. V., Lisyuk, V.O. et al. (2019). Adequate sensors with a prism type stimulate surface plasmon resonance on a polymeric basis. *Data recording, storage and processing*, 21 (3), 3-19. [In Ukrainian].
24. Kostioukevich, S. A., Shirshov, Y. M., Matsas, E. P., Chegel, V. I. Et al. (1995). Application of surface plasmon resonance for the investigation of ultrathin metal films. *Proc. of SPIE*, 2648, 144-151. doi.org/10.1117/12.226156.
25. Kostyukevich, S. O., Khristosenko, R. V., Kostyukevich, K. V. et al. (2018). Molecular analysis of thin films of different nature based on surface plasmon spectroscopy. *Data recording, storage and processing*, 20 (4), 5-20. [In Ukrainian].
26. Kostyukevich, K. V., Shirshov, Yu. M., Khristosenko, R. V. Et al. (2018). Features of the angular spectrum of surface plasmon-polariton resonance in the Kretschman geometry in the study of latex aqueous suspension. *Optoelectronics and semiconductor technology*, 53, 220-239. [In Russian].
27. Kostyukevych, K. V., Khristosenko, R. V., Pavluchenko, A. S. et al. (2016). A nanostructural model of ethanol adsorption in thin calixarene films. *Sensors and Actuators B*, 223, 470-480. doi.org/10.1016%2Fj.snb.2015.09.123.
28. Kostyukevych, K. V., Khristosenko, R. V., Shirshov, Yu. M. et al. (2011). Multi-element gas sensor based on surface plasmon resonance: recognition of alcohols by using calixarene films. *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*, 14 (3), 313-320.
29. Khrystosenko, R. V. (2016). Optimization of surface plasmon resonance based biosensor for clinical diagnosis of the Epstein-Barr herpes virus disease. *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*, 19 (1), 84-89. dx.doi.org/10.15407/spqeo19.01.084.
30. Kostyukevych, K. V., Snopok, B. A., Shirshov, Yu. M. et al. (1998). New opto-electronic system based on the surface plasmon resonance phenomenon: application to the concentration determination of DD-fragment of fibrinogen. *Proc. of SPIE*, 3414, 290-301. doi: 10.1117/12.323542.
31. Kostyukevych, S. O., Kostyukevych, K. V., Khristosenko, R. V. et al. (2017). Multielement surface plasmon resonance immunosensor for monitoring of blood circulation system. *Optical Engineering*. 56 (12). 121907. doi:10.1117/1.OE.56.12.121907.
32. Vörös J. (2004). The density and refractive index of adsorbing protein layers. *Biophysical Journal*, 87, 553-561. doi.org/10.1529/biophysj.103.030072.
33. Piliarik, M., Homola, J. (2009). Surface plasmon resonance (SPR) sensors: approaching their limits? *Opt. Express*, 17 (19), 16505-16517. doi.org/10.1364/OE.17.016505.

34. Linman, M. J., Abbas, A., Cheng, Q. (2010). Interface design and multiplexed analysis with surface plasmon resonance (SPR) spectroscopy and SPR imaging. *Analyst*, 135, 2759-2767. doi.org/10.1039/c0an00466a.
35. Starodub, N. F., Dibrova, T. L., Shirshov, Yu. M., Kostyukevych, K. V. (1999). Development of the myoglobin sensor based on the surface plasmon resonance. *Ukrainskyi Biokhimichnyi Zhurnal*, 71 (2), 33-37.
36. Takano, T. (1977). Structure of deoxymyoglobin from sperm whale. *Journal of Molecular Biology*, 110 (3), 569-584. doi.org/10.1016/s0022-2836(77)80112-5.
37. Rachkov, A. E., Bakhmachuk, A. O., Gorbatiuk, O. B. et al. (2015). SPR investigations of the formation of intermediate layer of the immunosensor bioselective element based on the recombinant Staphylococcal protein A. *Biopolymers and Cell*, 31 (4), 301-308. doi.org/10.7124/bc.0008EF.
38. Bakhmachuk, A., Gorbatiuk, O., Rachkov, A. et al. (2017). Surface Plasmon Resonance Investigations of Bioselective Element Based on the Recombinant Protein A for Immunoglobulin Detection. *Nanoscale Res Lett*, 12, Article number: 112. doi.org/10.1186%2Fs11671-017-1903-5.
39. Homola, J. (2008). Surface Plasmon Resonance Sensors for Detection of Chemical and Biological Species. *Chem. Rev.*, 108 (2), 462-493. doi.org/10.1021/cr068107d.
40. Kostyukevych, K. V. (2016). Transducer based on surface plasmon resonance with thermal modification of metal layer properties. *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*, 199 (3), 255-266. doi:10.15407/spqeo19.03.255.
41. Lysenko, S. I., Snopok, B. A., Sterligov, V. A. et al. (2001). Light scattering by molecular-organized films on the surface of polycrystalline gold. *Optics and Spectroscopy*, 90 (4), 606-616. doi.org/10.1134/1.1366757.
42. Kostyukevich, S. O., Kostyukevich, K. V. (2013). Bagatolement re-transformation based on surface plasmon resonance in disk format. *UA 103662 C2. IPC (2006.01): G01N 21/55, G01N 21/27, G01N 21/25. No. a201111725, Appl. 04.10.2011; Publ. 11.11.2013, Bul. No. 21.*
43. Kwizera, E. A., Chaffin, E., Wang, Y., Huang, X. (2017). Synthesis and properties of magnetic-optical core-shell nanoparticles. *RSC Advances.*, 7 (28), 17137-17153. doi:10.1039/c7ra01224a.
44. Pershina, A. G., Sazonov, A. E., Milto, I. V. (2008). The use of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Bulletin of Siberian Medicine*, 7 (2), 70-78. doi.org/10.20538/1682-0363-2008-2-70-78. [In Russian].
45. Brullot, W., Valev, V. K., Verbiest, T. (2012). Magnetic-plasmonic nanoparticles for the life sciences: calculated optical properties of hybrid structures. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 8 (5), 559-568. doi:10.1016/j.nano.2011.09.004.
46. Turanskaya, S. P., Chetyrkin, A. D., Dubrovin, I. V. et al. (2011). Synthesis, properties and application in experimental medicine and biology of magnetosensitive nanocomposites containing noble metals. *Surface*, 3, 343-366.
47. Barrios, C. A., Canalejas-Tejero, V., Herranz, S. (2014). Aluminum Nanohole Arrays Fabricated on Polycarbonate for Compact Disc-Based Label-Free Optical Biosensing. *Plasmonics*, 9, 645-649. doi.org/10.1007/s11468-014-9676-5.
48. Baikova, T. V., Danilov, P. A., Gonchukov, S. A. et al. (2016). Diffraction microgratings as a novel optical biosensing platform. *Laser Physics Letters*, 13 (7), 075602. doi:10.1088/1612-2011/13/7/075602.
49. Kubo, I., Furutani, S. (2019). Compact disc-type biosensor devices and their applications. *Chemical, Gas, and Biosensors for Internet of Things and Related Applications*, 223-235. doi:10.1016/b978-0-12-815409-0.00016-4.
50. Chou, S.-Y., Meng, W.-Y., Chiu, K.-C., Lin, C.-M. et al. (2009). Surface plasmon resonance biosensor based on compact discs. *IEEE 3rd International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering*, 231-234. doi:10.1109/nanomed.2009.5559081.
51. Hwu, E. E.-T., Boisen, A. (2018). Hacking CD/DVD/Blu-ray for Biosensing. *ACS Sensors*, 3 (7), 1222-1232. doi:10.1021/acssensors.8b00340.
52. Morais, S., Tortajada-Genaro, L., Maquieira, Á. (2014). Array-on-a-disk? How Blu-ray technology can be applied to molecular diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 14 (7), 773-775. doi:10.1586/14737159.2014.929945.
53. Baburin, A. S., Kalmykov, A. S., Kirtaev, R. V. et al. (2018). Toward a theoretically limited SPP propagation length above two hundred microns on an ultra-smooth silver surface [Invited]. *Optical Materials Express*, 8 (11), 3254-3261. doi.org/10.1364/OME.8.003254.
54. Khanikaev, A. B., Wu, C., Shvets, G. (2013). Fano-resonant metamaterials and their applications. *Nanophotonics*, 2 (4). doi:10.1515/nanoph-2013-0009.
55. Luk'yanchuk, B., Zheludev, N. I., Maier, S. A. et al. (2010). The Fano resonance in plasmonic nanostructures and metamaterials. *Nature Materials*, 9 (9), 707-715. doi:10.1038/nmat2810.
56. Jung, Y., Hwang, I., Yu, J. (2019). Fano Metamaterials on Nanopedestals for Plasmon-Enhanced Infrared Spectroscopy. *Sci Rep.*, 9, Article number: 7834. doi.org/10.1038/s41598-019-44396-901.
57. Ghorbanpour, M., Falamaki, C. (2013). A novel method for the production of highly adherent Au layers on glass substrates used in surface plasmon resonance analysis: substitution of Cr or Ti intermediate layers with Ag layer followed by an optimal annealing treatment. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 3, 66-73.