

А.В. Самойлов

ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ СЕНСОРНИХ ПРИЛАДІВ НА ОСНОВІ ПОВЕРХНЕВОГО ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСУ

Розглянуто тенденції розвитку сучасних сенсорних приладів на основі поверхневого плазмонного резонансу (ППР). Наведено основні принципи побудови ППР-сенсорів. Розглянуто оптичні схеми та принципи роботи ППР-сенсорів з механічною модуляцією кута, з розбіжним або збіжним світловим пучком, ППР-сенсори з амплітудною модуляцією, ППР-сенсори з модуляцією довжини хвилі, фазочутливі ППР-сенсори, панорамні ППР-імейджінг сенсори, ППР-імейджінг сенсори з поляризаційним контрастом. Розглянуто недоліки та переваги сенсорів ППР, побудованих за різними принципами. Розглянута конструкція та перспектива використання ахроматичних та суперахроматичних хвильових пластин в ППР-імейджінг сенсорах з поляризаційним контрастом.

Ключові слова: сенсорні прилади, поверхневий плазмонний резонанс, кутова модуляція, амплітудна модуляція, ППР-імейджінг сенсори.

ВСТУП

На сучасному етапі розвитку імунологічний аналіз використовує в основному непрямі методи діагностики імунного зв'язування - радіоімунний (РІ) та імуноферментний (ІФА) аналіз, котрі потребують багато часу для інкубації (ІФА) або радіоіотопів (РІА). Проте в останні роки з'явилися принципово нові методи діагностики імунного зв'язування, що спираються на таке оптичне явище, як поверхневий плазмонний резонанс (ППР) в металевих плівках. Серед різноманітних фізичних явищ, механізм яких пов'язаний з поляризаційними властивостями електромагнітної хвилі, цей метод набуває все більш важливе наукове та практичне значення. Під терміном ППР розуміють резонансне збудження хвиль плазми вільних електронів у приповерхневому шарі металу.

Явище ППР дозволяє фіксувати поверхневі взаємодії біологічних молекул безпосередньо, без використання радіоактивних або ферментних міток, що, безумовно, відкриває нові горизонти у використанні імунологічних методів та створенні принципово нового обладнання.

В якості чутливого елемента такого оптичного сенсора служить тонка золота або ж срібна плівка, що розташована між двома середовищами з різними коефіцієнтами заломлення – склом і досліджуваним середовищем. При куті, більшому за критичний, та при проходженні через середовище з більшим показником заломлення (скляна призма) поляризованого лазерного променя, настає повне внутрішнє відбиття. При умові повного внутрішнього відбиття електромагнітне поле світлового променя проникає через золоту плівку. За певного кута падіння світлового променя вектор коливань світлової хвилі співпадає з вектором коливань вільних електронів на поверхні золотої плівки. Це спричиняє збудження і осциляцію поверхневих плазмонів, в результаті чого інтенсивність відбитого променя зменшується. Це явище називається поверхневим плазмонним резонансом і відбувається тільки за певного кута падіння, відомого як резонансний кут. Резонансний кут чутливий до змін стану поверхні чутливого елемента, внаслідок появи на ній додаткових шарів внаслідок іммобілізації біологічного матеріалу та виникнення з ним специфічних взаємодій. ППР може бути використаний для імунохімічного аналізу, заснованого на взаємодії антиген-антитіло, коли зв'язування ліганду, який знаходиться у розчині, з іммобілізованим на поверхні сенсора рецептором спричиняє відгук.

Останні два десятиліття спостерігається видатний прорив у технології поверхневого плазмонного резонансу (ППР) в клінічній діагностиці, моніторингу довкілля, фармацевтиці та полімерній інженерії, що охоплюють широке коло охорони здоров'я та біологічних наук

© А.В. Самойлов, 2021

[1,2,3,4,5]. Основні сильні сторони досліджень ППР полягають у їхньому неінвазивному виявленні та моніторингу в реальному часі зв'язувальних подій, таких як антитіло-антиген, фермент-субстрат або фермент-інгібітор [6,7], білок-ДНК, рецептор-аналіт, білок-полісахарид [7,8], білок-антиген [9] і живі клітинні екзогенні стимули [10,11]. Крім того, виявлення ППР дозволяє безпосередньо виміряти спорідненість та кінетичні константи біомолекулярних взаємодій і не потребує флуоресценції або радіоактивного маркування біомолекул (що є помітним, оскільки такі форми маркування можуть погіршити зв'язування) [12,13]. З моменту впровадження технології ППР компанією Віасоге у Швеції в 1990 році, застосування цих приладів в області біо- та хемосенсорики зазнали прискореного зростання, що відобразилося в багатьох дослідженнях, які досягли максимального значення протягом 2008-2010 рр. [9,13]. ППР-сенсори використовуються також у ветеринарії [14] та для дослідження властивостей технічних рідин [15,16]. Явище ППР широко використовується та розвивається протягом останніх років з точки зору вимірювання, обробки та аналізу даних. Але з точки зору багатоканальності та здатності проводити зондування великих мікромасивів біомолекул класичні підходи використання ППР досягли своєї межі. Нові методи діагностики на основі локалізованого поверхневого плазмонного резонансу (LSPR) [17] та SPR-imaging (SPRi) (панорамний ППР) [18] забезпечують набагато вищу чутливість та зручне розширення до мультиплексної архітектури, ніж звичайні ППР [6,19].

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПОБУДОВИ ППР-СЕНСОРІВ

Більшість ППР-сенсорів розробляються за загальним зразком: джерело випромінювання, система вводу випромінювання в сенсорний елемент (призма, ґратка, хвильовід), сенсорний елемент, система подачі досліджуваної проби до вимірювальної комірки, фоточутливий елемент, система підсилення та обробки сигналу з фоточутливого елемента, комп'ютерна система та програмне забезпечення для збору/аналізу даних. Контакт досліджуваного середовища з поверхнею сенсорного елемента забезпечується зазвичай шляхом безперервного потоку для кінетичних вимірювань, щоб запобігти обмеженню масового транспорту та зупиненню потоку для афінних аналізів. ППР-сенсор чутливий лише до середовища, що знаходиться поблизу поверхні чутливого елемента (до 300 нм), тому конструкція системи подачі досліджуваної проби грає важливу роль. Також важливо підтримувати контрольований ізотермічний режим роботи ППР-сенсора [20, 21], оскільки коливання температури негативно впливають не тільки на величину відгуку ППР-сенсора, а й на кінетику та спорідненість біомолекулярних взаємодій.

Один з найрозповсюдженіших принципів побудови ППР-сенсора заснований на геометрії Кречмана [22] (рис.1).

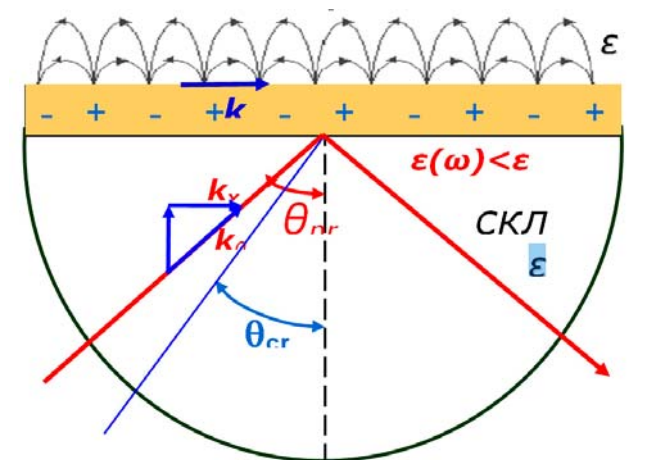


Рис. 1. Схема збудження поверхневого плазмонного резонансу в геометрії Кречмана.

Для збудження поверхневих плазмонів на поверхні чутливих елементів біосенсорів застосовується діелектрична підкладка – призма повного внутрішнього відбиття, або діелектрична підкладка, на робочу поверхню яких наноситься тонка (десятки нм) плівка високопровідного металу, переважно золота або срібла [23,24]. У типовому експерименті із спостереження ППР вимірюється залежність від кута падіння інтенсивності світла, що відбивається резонансно чутливою поверхнею призми (чипа).

Поверхневі плазмон-поляритонні коливання являють собою хвилю густини заряду, що розповсюджується вздовж межі розділу між металом та зовнішнім середовищем. Хоч явище ППР може бути точно описане у фізичних термінах як поширення коливань вільних електронів на поверхні металу, з точки зору обчислень і отримання параметрів є більш зручним прийняти безпосередньо висновки електромагнітної теорії тонких плівок. Закон дисперсії для поверхневого плазмону, що розповсюджується вздовж границі між металом з комплексною діелектричною функцією $\varepsilon(\omega)$ та середовищем з діелектричною функцією ε_a , описується виразом:

$$k_{sp} = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\varepsilon(\omega)\varepsilon_a}{\varepsilon_a + \varepsilon(\omega)}}, \quad (1)$$

де k_{sp} – хвильовий вектор поверхневого плазмону, c – швидкість світла у вакуумі, а ω – частота коливань. Поверхневий плазмон не може бути збуджений прямим падаючим світлом з середовища з меншою густиною, в силу того, що величина хвильового вектора для фотона

$k_a = \frac{\omega}{c} \sqrt{\varepsilon_a}$ не є достатньою. Простим шляхом для координації величин згаданих векторів

(виконання закону збереження компоненти хвильового вектора, паралельної межі розподілу) є використання методу ППВВ (порушене повне внутрішнє відбиття), наприклад, в конфігурації Кречмана (рис.1), при якій плівка металу розміщена безпосередньо на призмі з високим показником заломлення $\sqrt{\varepsilon_g} > \sqrt{\varepsilon_a}$, або на скляній пластинці, що має оптичний контакт з призмою через узгоджуючу рідину.

Умови збудження поверхневих плазмонів залежать від показника заломлення контактуючого діелектричного середовища, яке корелює з явищами ближнього поля, такими як імунне зв'язування, хімічні реакції, зміна температури, випаровування тощо.

Найважливішою перевагою біосенсорів на основі ППР є можливість безпосередньої реєстрації в реальному масштабі часу кінетики специфічних біомолекулярних реакцій типу рецептор-субстрат, або біорозпізнавання. Як і у випадку біосенсорів інших типів, один сорт молекул, що беруть участь у реакції, іммобілізується на твердій поверхні, а інший перебуває в розчині або газоподібній фазі. В результаті їхнього вибіркового зв'язування відбувається збільшення загальної товщини поверхневого молекулярного шару, що характеризує протікання реакції. Для перетворення цієї зміни товщини у вимірюваний сигнал спектрометр ППР використовує оптичний принцип, який заснований на виключно високій чутливості поверхневого плазмонного резонансу до товщини і оптичних параметрів поверхневого шару. Цілком очевидно, що цей метод може також успішно використовуватися при дослідженнях інших явищ, які характеризуються зміною оптичних властивостей тонких шарів.

ППР-СЕНСОРИ З КУТОВОЮ МОДУЛЯЦІЄЮ

ППР-сенсори з кутною модуляцією є найбільш часто використовуваний метод, який базується на реєстрації кута, при якому виникає ППР. Поверхня металевої плівки опромінюється монохроматичним світлом та сканується на певному діапазоні кутів.

Залежність інтенсивності відбитого випромінювання від кута падіння електромагнітної хвилі на поверхню плівки (крива плазмонного резонансу) має мінімум при визначеному куті

падіння (кут плазмонного резонансу). Форма кривої плазмонного резонансу і, зокрема, положення мінімуму, залежать від показника заломлення призми, оптичних постійних та товщини електропровідної плівки, оптичних постійних зовнішнього середовища, яке знаходиться з протилежного боку по відношенню до падаючого та відбитого випромінювання, та від оптичних параметрів і товщини шару молекул, які знаходяться на або поблизу зовнішньої поверхні плівки.

В Інституті фізики напівпровідників ім. В.Є.Лашкарьова Національної академії наук України експериментальні дослідження прикладних аспектів побудови біосенсорів на основі поверхневого плазмонного резонансу були розпочаті на початку 90-х років. Створено низку ППР-сенсорів серії ПЛАЗМОН, які успішно експлуатуються в багатьох лабораторіях України та за її межами [25-26].

Спрощена оптична схема біосенсора Плазмон-6 показана на рис.2. Монохроматичний р-поляризований паралельний промінь лазерного світла потрапляє на скляну ретропризму повного внутрішнього відбиття і, після відбиття від верхньої робочої та дзеркальної задньої граней, виходить з призми і після поворотного дзеркала потрапляє на робочий детектор (на рисунку праворуч). Завдяки тому, що кут між верхньою та задньою гранями складає точно 90°, вхідний та вихідний промені паралельні один одному при будь-яких кутах падіння світла. Оптичний блок містить два паралельні ідентичні оптичні канали біосенсора. На рис.3 наведено зовнішній вигляд біосенсора Плазмон-6.

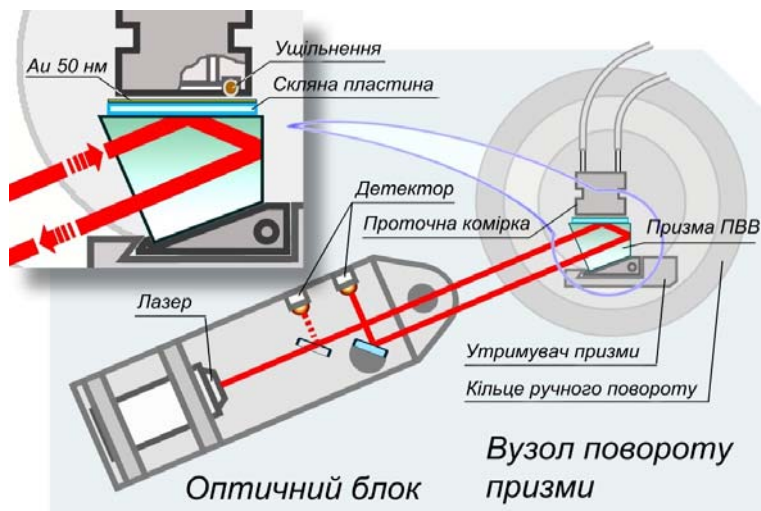


Рис. 2. Схема ППР-сенсора з кутовою модуляцією серії Плазмон.



Рис.3. Зовнішній вигляд біосенсора Плазмон-6.

Використання ретропризми дозволило сконструювати оптичний блок у вигляді завершеного змінного конструктиву, що включає джерело випромінювання (напівпровідниковий лазер), світлоподілючий пристрій, детектори-фотодіоди, додаткові фотоприймачі контролю інтенсивності лазерного променя та системи точного калібрування кута падіння світла на робочу грань призми. В ньому також встановлені підсилювачі, схеми стабілізації та модуляції лазерного випромінювання, комутації сигналів тощо. Такий підхід є унікальним і дозволяє суттєво зменшити і спростити весь біосенсор.

Наявність двох ідентичних каналів у біосенсорі дозволяє або проводити два різних дослідження одночасно, або працювати за диференційною схемою, використовуючи один з каналів як опорний. Диференційні виміри значно підвищують чутливість приладу завдяки виключенню впливу багатьох зовнішніх факторів впливу на процес вимірювання, таких як, наприклад, зміна температури та нестабільність лазерного випромінювача.

На верхню грань ретропризми через рідку імерсію встановлюється скляна пластина з нанесеною плазмон-підтримуючою тонкою плівкою або золота, або золота з сріблом і проточна, або відкрита кювета. Плазмон-підтримуюча плівка формує сенсорну поверхню, де поляризований лазерний промінь збуджує коливання електронної плазми (поверхневий плазмон), а кювета забезпечує контакт плазмон-підтримуючої плівки з досліджуваними рідиною або газом. Поворотна платформа через прецизійний редуктор зв'язана з кроковим двигуном. Максимальний кут сканування 17° . Час одного повного сканування не більше 2,5 с.

На рис.4 наведено типові експериментально отримані одиничні криві ППР-сенсора з кутовою модуляцією.

На рис.5 наведено типову експериментально отриману кінетичну сенсограму ППР-сенсора з кутовою модуляцією.

Існує різновид ППР-сенсорів з кутовою модуляцією, в яких відсутнє механічне сканування кута падіння. В таких сенсорах увесь необхідний для збудження ППР набір кутів отримується завдяки розбіжному або збіжному світловому пучку.

Для ППР-сенсорів з розбіжним пучком в якості джерела випромінювання використовується лазер. Кут розбіжності лазерного пучка становить близько 65° для водяного середовища. У цьому випадку одним виміром захоплюється великий діапазон кутів (кути ПВВ і плазмонного резонансу для води), тому немає необхідності обертати призму. Світло, відбиваючись від зразка, потрапляє на лінійну ПЗЗ-матрицю. Спеціалізований пристрій знімає значення інтенсивності з кожного пікселя і визначає мінімальну інтенсивність на певному куті, який характеризує резонанс.

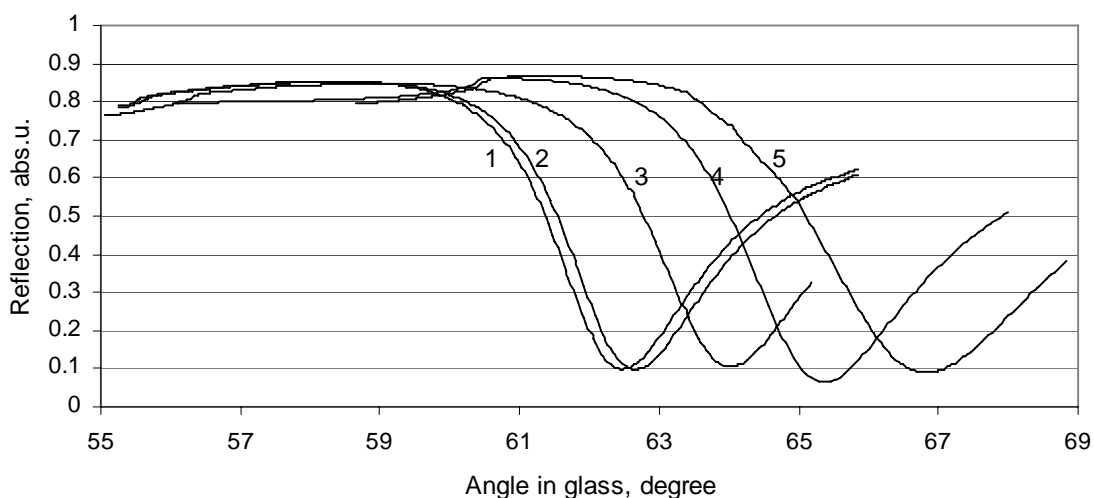


Рис.4. Огляд кутових залежностей відбиття в області поверхневого плазмонного резонансу для зразків крові здорового донора. 1 – вода, 2 – розчин Рінгера, 3 – плазма крові, 4 – гепаринізована кров, 5 – клітинна маса крові.

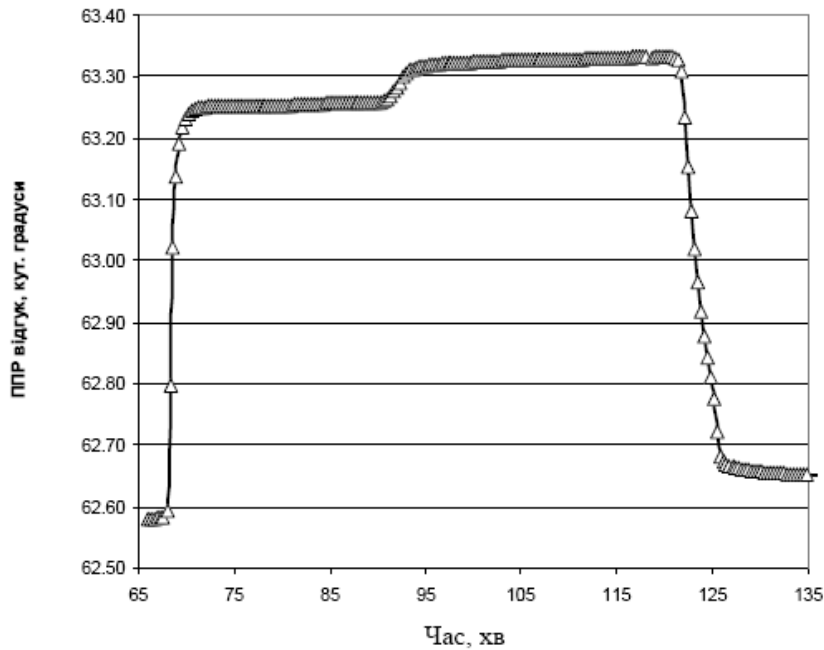


Рис. 5. Сенсограма, що відображає процес іммобілізації ДНК на сенсорній поверхні. До 68 та після 121 хв. використовували робочий буферний розчин, а з 68 по 121 хв. – розчин для іммобілізації. Розчин ДНК для іммобілізації було введено на 88 хв.

Альтернативною схемою, придатною для детектування тих чи інших хімічних речовин в досліджуваному середовищі, є схема ППР, що використовує збіжний лазерний пучок (рис.6). При цьому істотно спрощуються вимоги до розмірів ПЗЗ-матриці, що знижує її вартість.

На рис. 7 наведено кутові залежності відбиття в області поверхневого плазмонного резонансу, де 1 – розрахована крива відбиття, 2 – крива відбиття, отримана на приладі з механічною модуляцією кута, 3 – крива відбиття, отримана на приладі з кутовою модуляцією збіжним світловим пучком [27]. Зміна форми резонансної кривої в ППР-сенсорі з кутовою модуляцією збіжним світловим пучком пов'язана як з цифровою обробкою сигналу, так і зі зміною умов збудження ППР: поверхневі плазмони порушуються не при певному куті падіння, а в інтервалі кутів. Більша ширина резонансної кривої відповідає меншому часу життя поверхневих плазмонів, що веде до зниження чутливості методу.

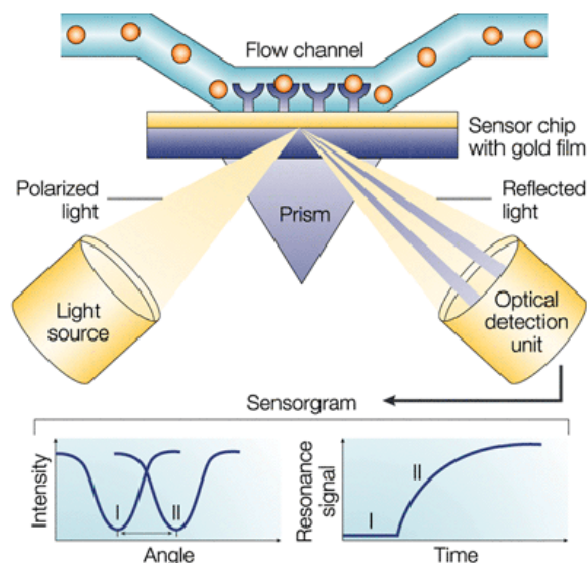


Рис.6. Схема ППР-сенсора з кутовою модуляцією збіжним світловим пучком.

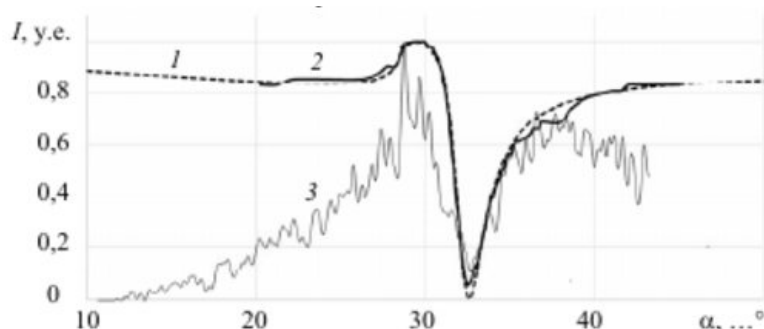


Рис.7. Огляд кутової залежності відбиття в області поверхневого плазмонного резонансу, де 1 – розрахункова крива відбиття, 2 – крива відбиття, отримана на приладі з механічною модуляцією кута, 3 – крива відбиття, отримана на приладі з кутвою модуляцією збіжним світловим пучком.

ППР-сенсори з механічною кутвою модуляцією дозволяють отримувати високу чутливість, надійність та достовірність вимірювань. Однією з суттєвих переваг сенсорів такого типу є можливість отримання кривої ППР, максимально наближеної до розрахункової для конкретних оптичних параметрів досліджуваного зразка. Це дозволяє використовувати процедуру підгонки для отримання параметрів досліджуваних зразків з високою точністю. Деякими недоліками таких сенсорів є наявність досить складної механічної частини, яка забезпечує механічне кутове сканування, та невелика швидкодія одного вимірювання, обумовлена необхідністю витрачання часу на механічне сканування кута. Сенсори такого типу доцільно використовувати в наукових цілях для точних досліджень процесів на поверхні сенсорного елементу.

ППР-сенсори з кутвою модуляцією збіжним (розбіжним) світловим пучком мають простішу механічну конструкцію, високу швидкодію та нижчу вартість. Є можливість мініатюризації таких сенсорів. Натомість чутливість таких сенсорів нижча. Використання таких приладів перспективне для якісної діагностики кінетичних реакцій на поверхні сенсорного елементу і експрес-аналізу середовищ.

ППР-СЕНСОРИ З АМПЛІТУДНОЮ МОДУЛЯЦІЄЮ

Цей тип модуляції виконується при фіксованому куті падіння і довжині хвилі, при цьому вимірювальний сигнал визначається на основі зміни інтенсивності резонансу. В Інституті фізики напівпровідників ім. В.Є.Лашкарьова Національної академії наук України на базі низки ППР-сенсорів серії ПЛАЗМОН було розроблено декілька сенсорів з амплітудною модуляцією.

Прилад «Лейкоплазм» (рис.8) розроблено для проведення досліджень у ветеринарії для реєстрації захворювань великої рогатої худоби на лейкоз.



Рис. 8. Зовнішній вигляд біосенсора Лейкоплазм.



Рис. 9. Зовнішній вигляд біосенсора Плазмон-9.

Плазмон-9 – двоканальний прилад без автоматичного приводу зміни кута (рис.9). Замість автоматичного приводу є рукоятка плавної зміни кута (в діапазоні близько 3 градусів) і важіль ступеневої зміни кута на 1 і 2 градуси. У прилад вбудовано управління перистальтичним восьмиканальним насосом або двома шприцевими насосами.

ППР-сенсори з амплітудною модуляцією мають високу чутливість, високу швидкодію, порівняно просту конструкцію та невелику ціну. Проте за допомогою таких сенсорів неможливо отримати повну криву поверхневого плазмонного резонансу. Також такі сенсори мають відносно невеликий динамічний діапазон вимірювань.

Перспективними областями використання приладів такого типу модуляції бачаться якісна діагностика кінетичних реакцій на поверхні сенсорного елемента і експрес-аналіз середовищ.

ППР-СЕНСОРИ З МОДУЛЯЦІЄЮ ДОВЖИНИ ХВИЛІ

Принцип чутливості ППР-сенсорів з модуляцією довжини хвилі заснований на фіксуванні кута падаючого світла на певному значенні та модуляції довжини хвилі падаючого світла. Збудження поверхневих плазмонів призводить до характерного провалу в спектрі відбитого випромінювання [28-31].

На рис. 10 наведена загальна схема ППР-сенсора з модуляцією довжини хвилі, рис.11 ілюструє зсув кривих ППР при поступовій зміні показника заломлення зовнішнього середовища.

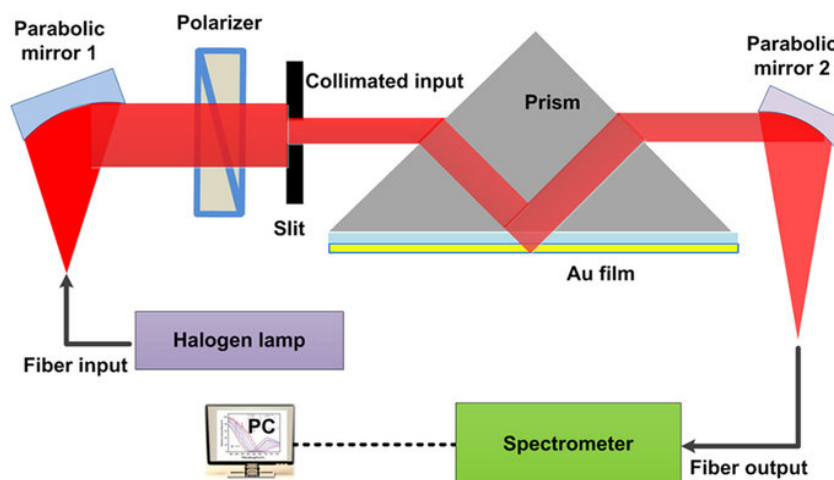


Рис. 10. Схема ППР-сенсора з модуляцією довжини хвилі.

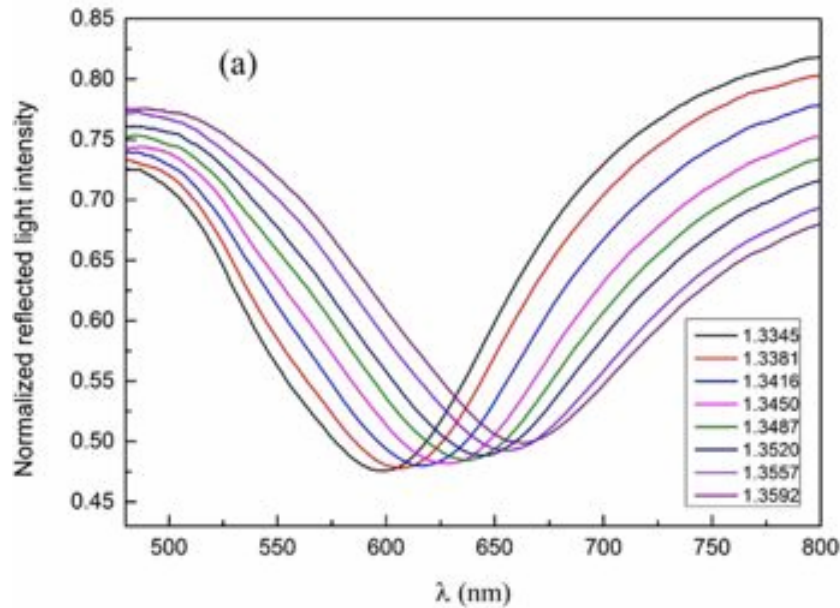


Рис.11. ППР криві сенсора з модуляцією довжини хвилі.

ППР-сенсори з модуляцією довжини хвилі мають більше можливостей мініатюризації сенсора, ніж ППР-сенсори з кутовою модуляцією [32]. На ППР-сенсорах з кутовою модуляцією матрицю фотодетекторів потрібно розміщувати в певному місці поблизу призми, що обмежує мініатюризацію датчика. Крім того, включення фотоприймача та допоміжні електронні схеми в сенсорний елемент не дозволяє використання датчика в певних небезпечних середовищах. На відміну від таких сенсорів, прилади, що використовують модуляцію довжини хвилі, дозволяють мініатюризацію сенсора, а також з'єднання відбитого світлового проміння в оптичне волокно і передачу його для аналізу на віддалене розташування.

ППР-сенсори з модуляцією довжини хвилі забезпечують широкий динамічний діапазон, і їхня чутливість може бути такою ж високою, як у сенсорів з кутовою модуляцією. Більше того, ППР-сенсори з модуляцією довжини хвилі набагато більш гнучкі з точки зору оптимізації, тому що діапазон довжини хвиль може бути легко настроєний для досягнення найкращого збудження ППР. У цьому режимі спектральний профіль ППР можна отримати, скануючи довжину хвилі падіння або використовуючи спектрометр для аналізу відбитого променя. Перевагою таких сенсорів у порівнянні з сенсорами з кутовою механічною модуляцією також є відсутність рухомих частин.

ФАЗОЧУТЛИВІ ППР-СЕНСОРИ

У фазочутливих сенсорах ППР зміна фази світлової хвилі, пов'язаної з поверхневим плазмоном, вимірюється на одному куті падіння та довжини хвилі світлової хвилі і використовується як вихідний сигнал [33].

Під дією поверхневого плазмонного резонансу фаза світла може призвести до різкого занурення в кутовій залежності фази на р-поляризованому світлі. Цей метод використовує зонduючий промінь і опорний промінь, останній, який використовується для порівняння з s-поляризованою частиною головного променя [34]. Фазові зміни $\Delta\phi$ через інтерференцію спостерігаються за допомогою просторового зміщення світлового проміння. Фазовий зсув у умовах ППР $\Delta\phi_{\text{max}}$ реагує на зміну показника заломлення n- середовища, так що можна виміряти похідну фази $\Delta\phi/\Delta n$ [34]. Максимальні фазові коливання відбуваються в області мінімуму кривої ППР, де вектор електричного поля зонduючого променя є максимальним,

тоді як на резонансних схилах спостерігаються максимальні зміни амплітуди; таким чином, чутливість фази до варіацій показника заломлення, щонайменше, у 10 разів перевищує чутливість амплітуди до цих змін [35,36]. Фазові шуми на порядок нижчі, ніж амплітудні, що забезпечує краще співвідношення сигнал/шум. Фазова модуляція краще підходить для аналізу відгуків від панорамних ППР-сенсорів та високопродуктивних масивів з паралельним виявленням тисяч каналів [37].

Для покращення межі виявлення та чутливості датчика ППР використовуються інтерферометричні методи для вимірювання фази ППР. Чутливість сенсора ППР суттєво збільшується, коли два промені мультиплекуються через інтерферометрію, а інформація отримується з інтерференційних картин для визначення фази відбитої світлової хвилі [38]. Для створення таких сенсорів можуть використовуватися три різні інтерферометричні технології (Фабрі-П'єро, Маха-Цендера та інтерферометр Майкельсона), інтегровані з архітектурою ППР для визначення фаз. Інтерферометричні схеми виявлення на фази ППР використовуються для створення фазово-чутливих сенсорів ППР з високою пропускною здатністю та здатністю виявляти молекули маленьких розмірів [39]. ППР -інтерферометр забезпечує роздільну здатність просторової фази, яка може враховувати характеристики розподілу показника заломлення на поверхні сенсорного елемента.

На рис.12 наведено схему фазочутливого ППР-сенсора на основі інтерферометра Маха-Цендера. Основна мета інтерферометра – визначити фазові зміни при виникненні ППР. Призма Волластона використовується для одночасного опитування s- та р-поляризації для вимірювання фази. Оскільки ППР впливає тільки на р-поляризацію, s-поляризація використовується як еталонний сигнал. Тому фазового шуму, обумовленого загальним шляхом, можна уникнути, видаливши різницю фаз між s- та р-поляризацією, але зберігаючи фазові зміни, що спричиняє ППР.

На рис. 13 наведено відгуки ППР-сенсорів з використанням конфігурації Кречмана для сенсора з кутовою модуляцією (а), фазочутливого сенсора (б) та сенсора з використанням модуляції довжини хвилі (с). $\Delta\theta_r$ – це зміна кута падіння відбитого світла при фіксованій довжині хвилі для двох різних n діелектрика ($n = 1,32$ і $n = 1,35$). $\Delta\phi_r$ – зміна фази відбитого світла при використанні фазової модуляції при фіксованій довжині хвилі та кута падіння, ΔI_i – зміна інтенсивності відбитого світла при фіксованому значенні кута падіння та довжини хвилі, для методу модуляції довжини хвилі. $\Delta\lambda_r$ – зміна при фіксованому куті падіння для скляної призми із золотою плівкою розміром 50 нм [34].

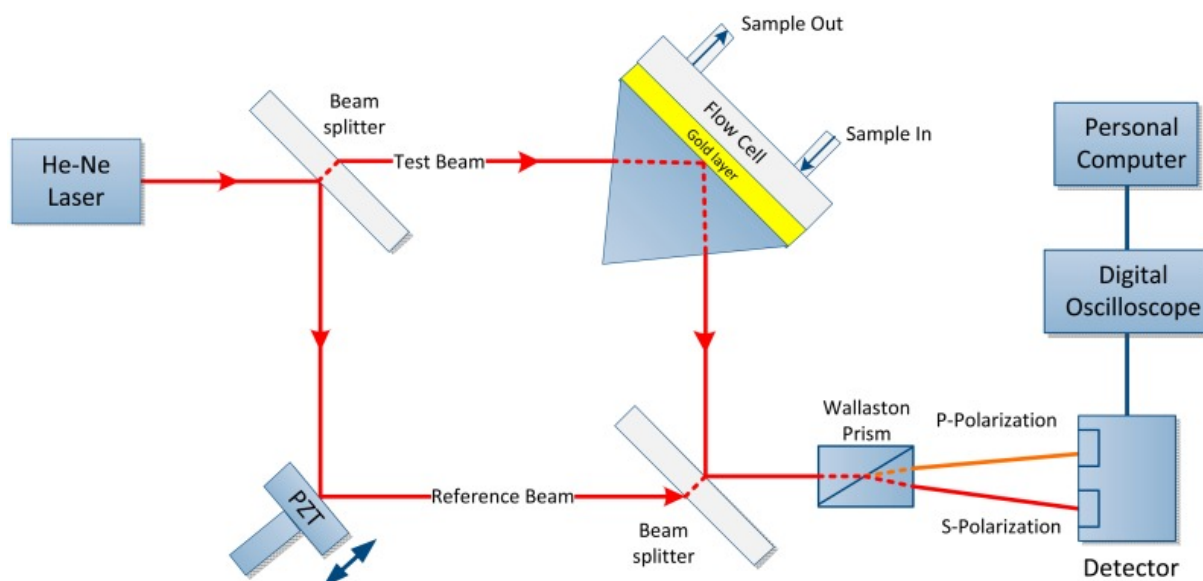


Рис. 12. Схема фазочутливого ППР-сенсора на основі інтерферометра Маха-Цендера.

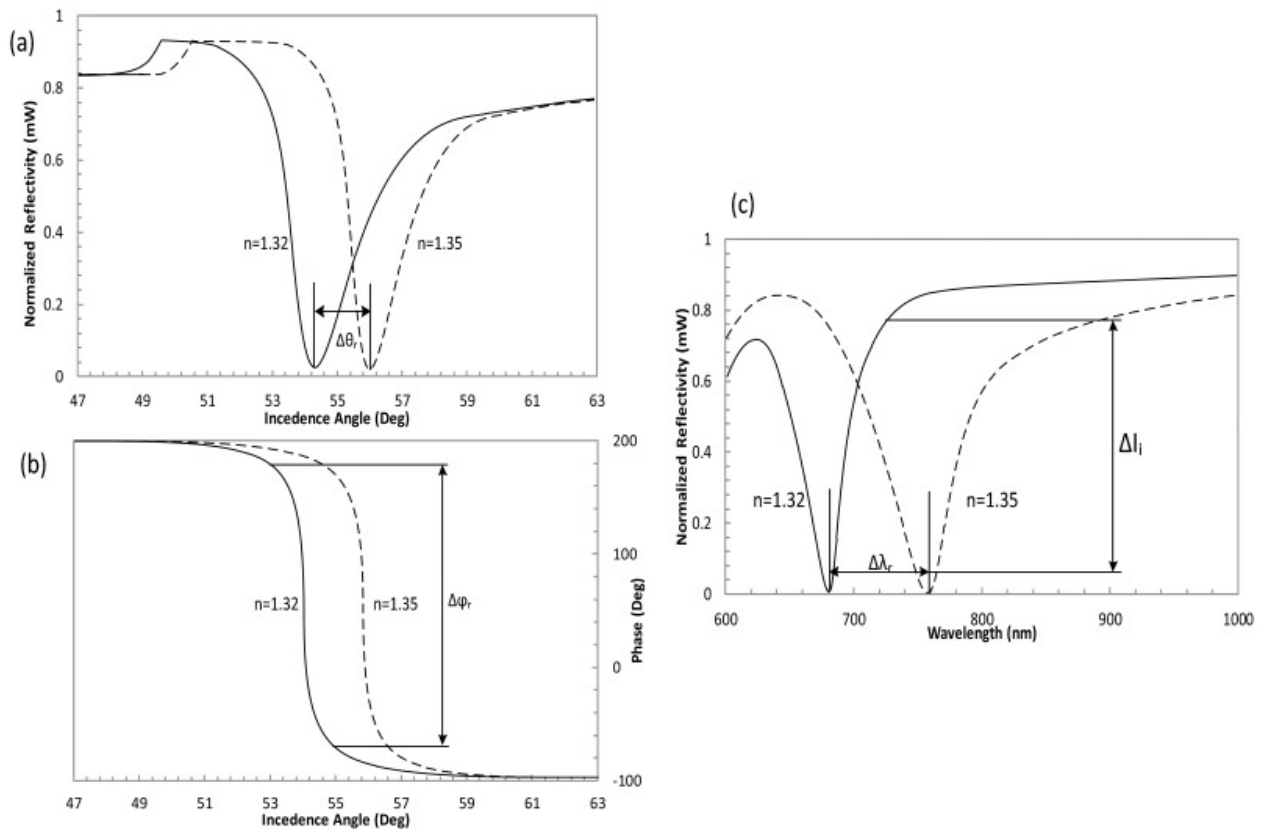


Рис. 13. ППР сенсорів з використанням конфігурації Кречмана для сенсора з кутовою модуляцією (а), фазочутливого сенсора (б) та сенсора з використанням модуляції довжини хвилі (с).

Динамічний діапазон фазових вимірювань набагато сильніше реагує на зміну n порівняно з чутливою до інтенсивності ППР [40]. Тому чутливість, щонайменше, у 50 разів перевищує конфігурацію ППР на основі вимірювання інтенсивності [41]. Межа виявлення в фазочутливих ППР-сенсорах в 100 разів нижча, ніж в ППР-сенсорах на основі вимірювання інтенсивності [42]. Результат інтерферограми показує, що крива зміни фази має помітно крутіший схил на резонансній кривій в порівнянні з сенсором, що вимірює інтенсивність ППР [43]. Як можна бачити, фаза може змінюватися більш різко, ніж інтенсивність в залежності від змін товщини або показника заломлення зовнішнього середовища на поверхні датчика, і тому цей метод є більш привабливим для створення ППР-сенсорів.

ППР-ІМЕЙДЖІНГ СЕНСОРИ (ПАНОРАМНІ)

В останній час важливою проблемою стає створення високопродуктивних біологічних сенсорів. В сучасній медицині зростає роль скринінг-діагностики та профілактичних заходів, які допомагають людині вчасно повернутися до здорового способу життя, вчасно розпізнати хворобу і виключити ризик виникнення ранніх ускладнень. Сучасні системи охорони здоров'я ставлять ранню діагностику пріоритетним напрямком, найбільш важливим з усіх.

Метод активного виявлення осіб з будь-якою патологією або факторами ризику її розвитку, заснований на застосуванні спеціальних діагностичних досліджень, включаючи тестування, в процесі масового обстеження населення або його окремих контингентів (скринінг – англ. screening, просіювання), здійснюють з метою ранньої діагностики захворювання або схильності до нього, що необхідно для надання своєчасної лікувально-профілактичної допомоги.

Результати скринінгу використовують також для вивчення поширеності досліджуваного захворювання (або групи захворювань), факторів ризику його розвитку і їх відносного значення. Так, в епідеміології і при профілактиці серцево-судинних захворювань скринінг дозволяє визначити співвідношення окремих форм ішемічної хвороби серця в популяції і поширеність в тій же популяції таких факторів ризику захворювання, як підвищення артеріального тиску, гіперхолестеринемія, куріння, вживання алкоголю. На основі оцінки окремих факторів ризику і їх поєднань розробляють таблиці, що характеризують ступінь ризику появи нових випадків захворювання.

У зв'язку з необхідністю обстеження значних контингентів населення за єдиними стандартними критеріями в даний час розробляються автоматизовані і напівавтоматизовані методи скринінгу з використанням автоматів і напівавтоматів для опитування, вимірювання та аналізу досліджуваних показників.

У практиці охорони здоров'я багатьох країн використовують програми скринінгу новонароджених на фенілкетонурію, гіпотиреоз, недостатність α 1-антитрипсину, муковісцидоз, галактоземії. При виявленні захворювання проводять специфічне лікування, своєчасність якого запобігає ранньому розвитку інвалідності, а іноді і смертельним наслідкам. Так, скринінг новонароджених на фенілкетонурію та подальше призначення хворим дієти з низьким вмістом фенілаланіну запобігає розвитку у них розумової відсталості, судомного синдрому та інших симптомів захворювання.

Існують також програми вибіркового скринінгу для виявлення спадкових дефектів обміну речовин серед деяких контингентів хворих з високим ступенем ризику щодо накопичення цих дефектів. Прикладом можуть служити програми вибіркового скринінгу для великих педіатричних клінік, що мають на меті виявлення спадкових дефектів амінокислотного, вуглеводного, ліпідного, пуринового, піримідинового та деяких інших видів обміну.

Скринінг у фармакології полягає в експериментальному виявленні фармакологічної активності продуктів хімічного синтезу і природних сполук. При роботі з принципово новими рядами хімічних сполук і при відсутності інформації про фармакологічні дії речовин проводять скринінг для виявлення фармакологічної активності будь-якого виду за допомогою широкого набору специфічних тестів.

Таку нагальну потребу може задовольнити створення ППР-імейджінг сенсорів [44].

ППР-імейджінг сенсори реалізують моніторинг біологічної взаємодії без міток, в реальному часі, є дуже чутливими та високопродуктивними біологічними сенсорами, які можуть забезпечувати вимірювання кінетичних параметрів зв'язків між різними біомолекулами. Протягом останніх двох десятиліть ППР-імейджінг сенсори отримали широке застосування у фундаментальних біологічних дослідженнях, медичній діагностиці, відкритті ліків, дослідженні безпечності харчових продуктів та моніторингу навколишнього середовища.

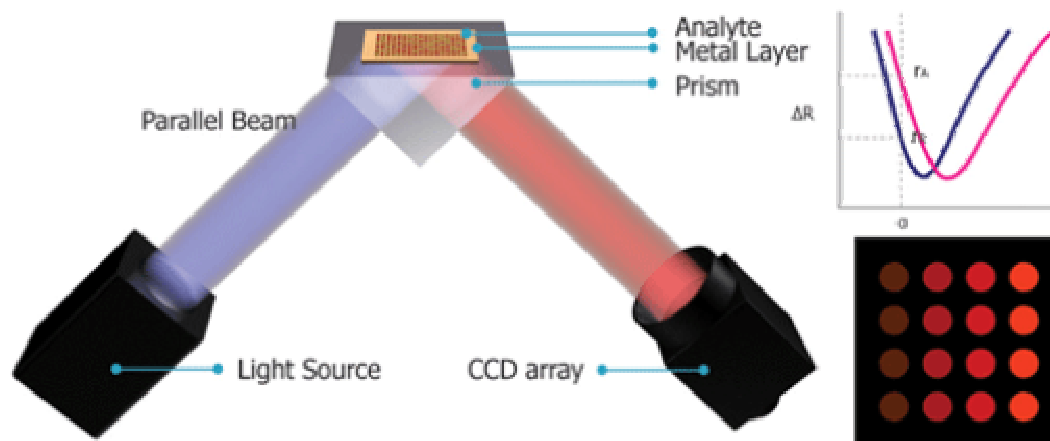


Рис. 14. Схема ППР-імейджінг сенсора.

На сьогоднішній день існують ППР-імейджінг сенсори на основі вимірювання інтенсивності [45,44], з кутовою модуляцією [47,48], з модуляцією довжини хвилі [49, 50] та фазочутливі ППР-сенсори [51,52]. Аналіз інтенсивності ППР-зображень широко використовується в різних областях застосування та комерціалізуються GWC Technologies (<http://www.gwctechnologies.com>). Принцип дії пояснено на рис.14. В якості джерела збудження використовується монохроматичне світло, а кут падіння θ , який фіксується під кутом резонансу. Через передачу енергії в умовах резонансу інтенсивність світла відбиття ослаблюється, що призводить до поглинання в спектрі відбиття. Таким чином, інтенсивність зображення ППР забезпечує двомірне (2D) інтенсивне контрастне зображення розподілу показника заломлення сенсорної поверхні, типова інтенсивність зображення ППР показана на рисунку.

Технологія ППР-імейджінг (SPRi) поєднує чутливість ППР з просторовими можливостями зображення. Схема SPRi використовує як фіксований кут (як правило, трохи нижче кута ППР), так і фіксовану довжину хвилі для вимірювання змін відбивної здатності ($\Delta\% R$), які виникають, коли крива ППР зміщується завдяки зміні показника заломлення над поверхнею сенсорного елемента.

ППР-імейджінг сенсори зазвичай використовують CCD-камеру для детекції світла, відбитого від усієї поверхні сенсорного елемента. Для цифрової обробки зображення перед проведенням аналізу записується еталонне зображення. Потім протягом експерименту аналізується серія зображень. Програмне забезпечення використовується для аналізу зображень, щоб кількісно оцінювати відбивні характеристики для кожного масиву зображень. Весь процес може бути автоматизованим, і зображення сенсорного масиву та кількісні дані обробки можуть бути переглянуті в реальному часі. Сенсорний чип може містити сотні чутливих золотих ділянок, що розрізнені ділянками без золота. Причому розмір таких чутливих ділянок усього сотні нм. Просторова роздільна здатність обмежена втручанням сусідніх чутливих плям на сенсорному чипі і роздільною здатністю ССД камери.

Головною перевагою ППР-імейджінг сенсорів є саме їхня надвисока продуктивність, дозволяючи одночасно проводити сотні аналізів у режимі реального часу.

ППР-ІМЕЙДЖІНГ СЕНСОРИ З ПОЛЯРИЗАЦІЙНИМ КОНТРАСТОМ

Основним обмеженням широкого застосування ППР-імейджінг сенсорів є низька роздільна здатність, яка нижча, ніж у звичайних кутових або спектроскопічних ППР-сенсорах. Крім того, робочий діапазон звичайних систем ППР-імейджінг сенсорів зазвичай обмежений, що не може задовольнити попит на виявлення різновидів аналітів. Метод кутового сканування для ППР-імейджінг сенсорів має такий самий розподільчий коефіцієнт рефракції та динамічний діапазон, що й звичайні сенсори ППР із кутовим скануванням, але потребує складної механічної системи для здійснення сканування кута. Фазова модуляція ППР-імейджінг сенсорів має високу чутливість, але система містить дорогоцінні пристрої, а також динамічний діапазон обмежений. Для поліпшення якості високопродуктивних поверхневих ППР-імейджінг сенсорів, з точки зору чутливості і роздільної здатності, використовується метод поляризаційного контрасту [53-55]. Він перетворює зміни поляризації світла (фази та амплітуди) у зміну інтенсивності світла, який вимірюється безпосередньо, і таким чином, він отримує такий же рівень чутливості, як і метод фазової модуляції. Датчик ППР-імейджінг сенсорів на основі цього методу здатний одночасно вимірювати зміни на сенсорній поверхні в більш ніж 100 сенсорних каналах, що застосовується для виявлення коротких послідовностей нуклеїнових кислот, гормонів та інших дрібних біомолекул. На відміну від звичайних ППР-імейджінг сенсорів, цей метод демонструє поліпшену чутливість до показника заломлення до 10^{-6} RIU в межах відносно великого робочого діапазону ($\sim 0,012$ RIU) [56].

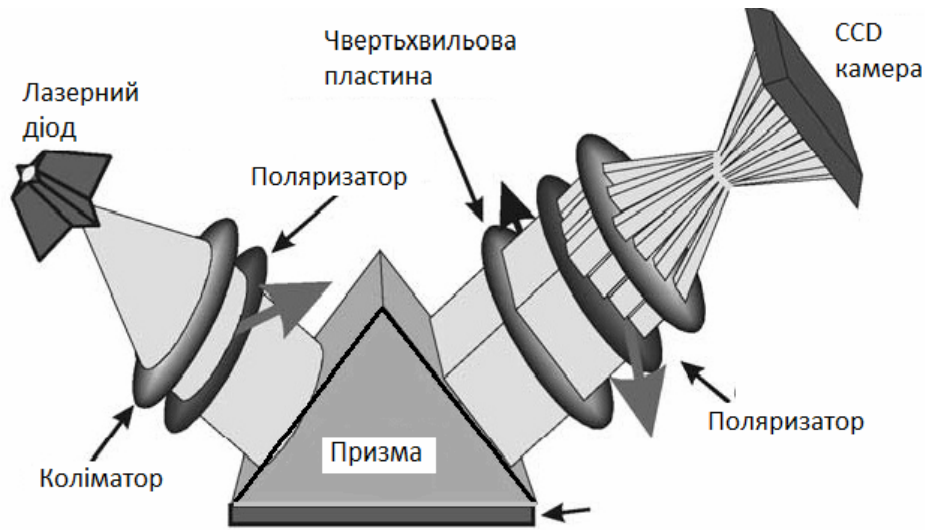


Рис.15. Схема ППР-імейджінг сенсора з поляризаційним контрастом.

Теорія контрастності поляризації була вперше запропонована в 1998 році [57]. У цьому методі виділений еліптичний стан поляризації відбитого світла відсікається, використовуючи набір з $\lambda/4$ хвильової пластини та аналізатора, і, отже, досягається висококонтрастне зображення між зоною чутливості ППР та фоном. Схема такого ППР-імейджінг сенсора показана на рис.15. Паралельний падаючий пучок світла спочатку лінійно поляризується, використовуючи поляризатор, який має гострий кут ψ_{polar} між своєю віссю поляризації та поперечно-електричною (ТЕ) хвилею. Лінійне поляризоване світло E_0 містить як ТЕ, так і поперечно-магнітні (ТМ) хвилі. Коли світло запускається у прямокутну призму під фіксованим кутом падіння і повністю відбивається від поверхні золотої плівки, поляризація відбитого світла стає еліптичною, оскільки амплітуда і фаза хвиль ТМ і ТЕ змінюються порізно.

Відбите світло можна виразити так:

$$E_1 = \begin{pmatrix} \cos \psi_{polar} r_s \\ \sin \psi_{polar} r_p \end{pmatrix}, \quad (2)$$

де r_s і r_p є відбитими ТЕ та ТМ хвилями відповідно.

Їх можна розрахувати за допомогою багаторазової інтерференції в системі призма-метал-діелектрик:

$$r_{s/p} = \frac{r_{12} + r_{23} \exp(i\delta)}{1 + r_{12}r_{23} \exp(i\delta)}, \quad (3)$$

де r_{ij} – відбиття від різного інтерфейсу, яке може бути розраховане за допомогою рівнянь Френеля. Індеси i та j – 1 для призми, 2 -для золотої плівки та 3- розчину (діелектрика). δ – різниця фаз між двома сусідніми відбитками в інтервалі декількох променів:

$$\delta = 2k_{z2}d = \frac{4\pi}{\lambda} n_2 d \cos \theta_2. \quad (4)$$

Так як відбите світло E_1 є еліптичним, азимутальний кут його довгої осі може бути розрахований як:

$$\psi_{ellip} = \frac{1}{2} \tan^{-1} \left(\frac{2 |\sin \psi_{polar} r_p| |\cos \psi_{polar} r_s| \cos \delta_{ref}}{|\cos \psi_{polar} r_s|^2 - |\sin \psi_{polar} r_p|^2} \right) \quad (5)$$

де δ_{ref} – різниця фаз між ТМ і ТЕ хвилями відбитого світла. Хвильова пластинка регулюється таким чином, щоб її швидка вісь збігалася з довгою віссю еліптичного світла ($\psi_{waveplate} = \psi_{ellip}$), для того щоб перетворити еліптичне світло назад у лінійне світло E_2 , яке:

$$E_2 = \begin{bmatrix} \cos \psi_{waveplate} & -\sin \psi_{waveplate} \\ \sin \psi_{waveplate} & \cos \psi_{waveplate} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & i \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \cos \psi_{waveplate} & \sin \psi_{waveplate} \\ -\sin \psi_{waveplate} & \cos \psi_{waveplate} \end{bmatrix} E_1 = \begin{pmatrix} E_{2s} \\ E_{2p} \end{pmatrix} \quad (6)$$

В цьому випадку це лінійне світло може бути заблоковано аналізатором з перехресним кутом:

$$\psi_{ana} = \tan^{-1} \left(\frac{E_{2p}}{E_{2s}} \right) + \frac{\pi}{2}. \quad (7)$$

Цей процес називається світловою екстинцією. Ми можемо налаштувати блокування розчину (наприклад, воду), налаштуваючи як хвильову пластину, так і аналізатор з фіксованим кутом падіння та фіксованим ψ_{polar} . Коли коефіцієнт заломлення розчину змінюється, екстинція світла більше не відбувається. Тому змінення інтенсивності світла, спричинені зміною показника заломлення, будуть виявлені.

Для досягнення високої пропускнув здатності на сенсорному чипі ППР виконуються сенсорні масиви. Масив із золотих плям (рис.16) є однією з найпопулярніших структур, яка побудована шляхом розміщення масиву золотих плазмон-підтримуючих елементів на поверхні скляної призми.

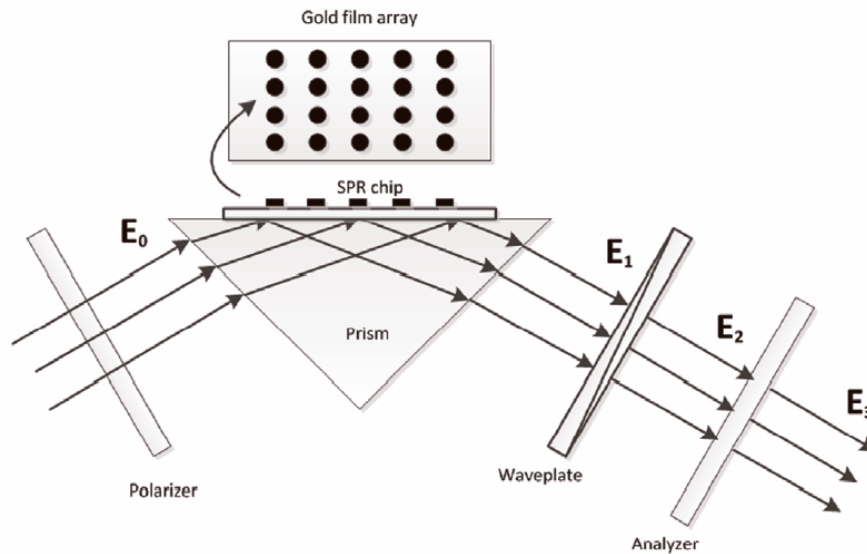


Рис.16. Схематичне зображення ППР-імейджінг сенсора з поляризаційним контрастом та сенсорним чипом.

Золоті ділянки працюють як чутливі плями, а голі скляні деталі призми навколо них утворюють "фон". Оскільки приблизно 90% шуму, вимірюваного при ППР-імейджінг, походить від коливань інтенсивності світла, а розподіл інтенсивності у відносно великій зоні спостереження навряд чи може бути рівномірним, то для зменшення шуму в ППР-імейджінг необхідно застосовувати референтний підхід в режимі реального часу. Як правило, це здійснюється за формулою нормалізації:

$$I_{norm} = \frac{I_s - I_{dark}}{I_{ref} - I_{dark}}, \quad (8)$$

де I_s , I_{dark} , і I_{ref} – інтенсивність чутливих зон, інтенсивність від області без зображення і еталонний фон, розташований ближче до чутливих зон відповідно. I_{dark} являє собою темновий струмовий шум ПЗЗ-детектора, а I_{ref} являє собою флуктуацію інтенсивності світла, яка повинна бути вільною від впливу зразка.

Крім того, ми звичайно очікуємо, що сигнал I_s буде максимально можливим для отримання оптимального співвідношення сигнал/шум (S/N). Слід зазначити, що висока контрастність між сенсорними плямами та фоном також важлива для збільшення пропускну здатності датчиків у фіксованій області зйомки, тому що високий рівень контрасту дозволяє легше відрізнити деталі зображення.

ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ АХРОМАТИЧНИХ ТА СУПЕРАХРОМАТИЧНИХ ХВИЛЬОВИХ ПЛАСТИН В ППР-ІМЕЙДЖІНГ СЕНСОРАХ З ПОЛЯРИЗАЦІЙНИМ КОНТРАСТОМ

Останнім часом вдосконалюється технологія виробництва ахроматичних та суперахроматичних хвильових пластин [58-63].

Один з методів побудови ахроматичних хвильових пластин ґрунтується на поєднанні двох або декількох хвильових пластин з матеріалів з різною залежністю подвійного променезаломлення від довжини хвилі $\Delta n(\lambda)$ і за принципом дії близький до компенсації хроматизму в лінзових системах.

Один з напрямків у створенні ахроматичних хвильових пластинок полягає в побудові фазозсувних систем з двох і більше пластинок, виготовлених з одного і того ж матеріалу, але з різною орієнтацією оптичних осей. Перевагою такого типу систем фазового зсуву (retarders) є слабка чутливість до температурних і інших зовнішніх впливів, однаковим чином впливає на параметри окремих компонентів. Розрахунок здійснюється таким чином, що при однаковій зміні фазового зсуву компонентів від заданого, байдуже якими причинами він викликаний (зміна довжини хвилі, температури, кута падіння), еквівалентний фазовий зсув складної системи залишається в деяких межах постійним. До недоліків цього методу можна віднести залежність положення еквівалентної оптичної осі від довжини хвилі. Однак при достатньому ступені ахроматизації ця залежність може бути майже повністю виключена. Описаний принцип побудови пластинок можна назвати компенсаційними, розуміючи під компенсацією той факт, що при відхиленні параметрів компонентів від номінальних значень параметри системи залишаються постійними.

Теорія багатокомпонентних хвильових пластинок, методики і результати розрахунків і спектральні характеристики оптичних властивостей представлені в [64-67].

Ахроматичні хвильові пластинки можуть складатися з будь-якого непарного числа компонентів, симетрично розташованих відносно центрального (рис.17).

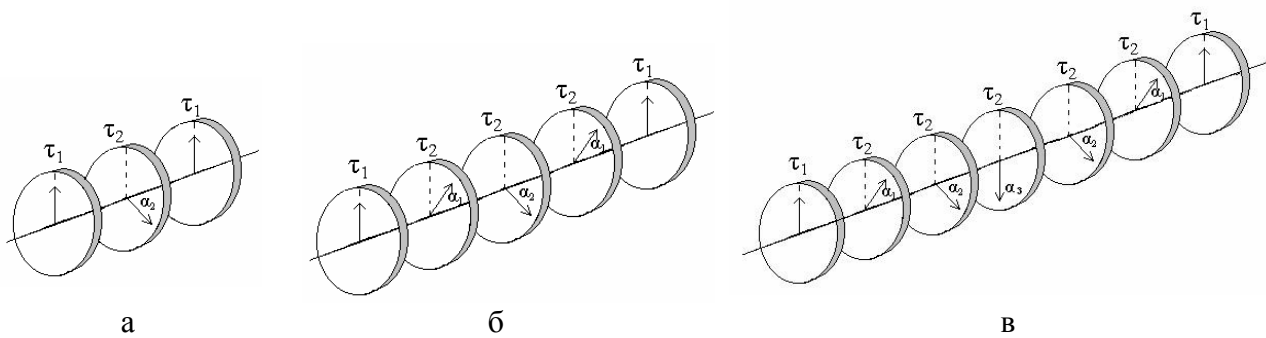


Рис.17. Конструкція трьох-, п'яти- та семикомпонентних хвильових пластин.

Оптичні осі пар компонентів, симетрично розташованих відносно центрального, паралельні. Фазові зсуви τ_2 внутрішніх компонентів рівні 180° в нульовому порядку, а фазові зсуви крайніх компонентів $\tau_1 \leq 180^\circ$ в нульовому порядку для центральної довжини хвилі λ_0 . $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – кути повороту осей внутрішніх компонентів щодо крайніх. Значення τ_1 і кутів α_i розраховуються для необхідного значення еквівалентного фазового зсуву з певної точністю постійного для усього діапазону ахроматизації.

В роботі [68] показана можливість виготовлення ахроматичних хвильових пластинок з комерційних плівок поліпропілену і поліетилен-терафталату. Мала товщина цих плівок (20 мкм і 6 мкм відповідно) виключає можливість їх оптичної обробки, тому процес виготовлення зводиться до підбору необхідних (за величиною фазового зсуву) ділянок в рулонах відповідних плівок, вирізки цих ділянок і взаємної орієнтації оптичних осей вирізаних плівок.

На рис.18 наведено залежності фазового зсуву від довжини хвилі для суперхроматичних чвертьхвильових пластин.

Можна бачити, що такі пластини мають дуже широкі області ахроматизації при невеликому допустимому відхиленні фазового зсуву.

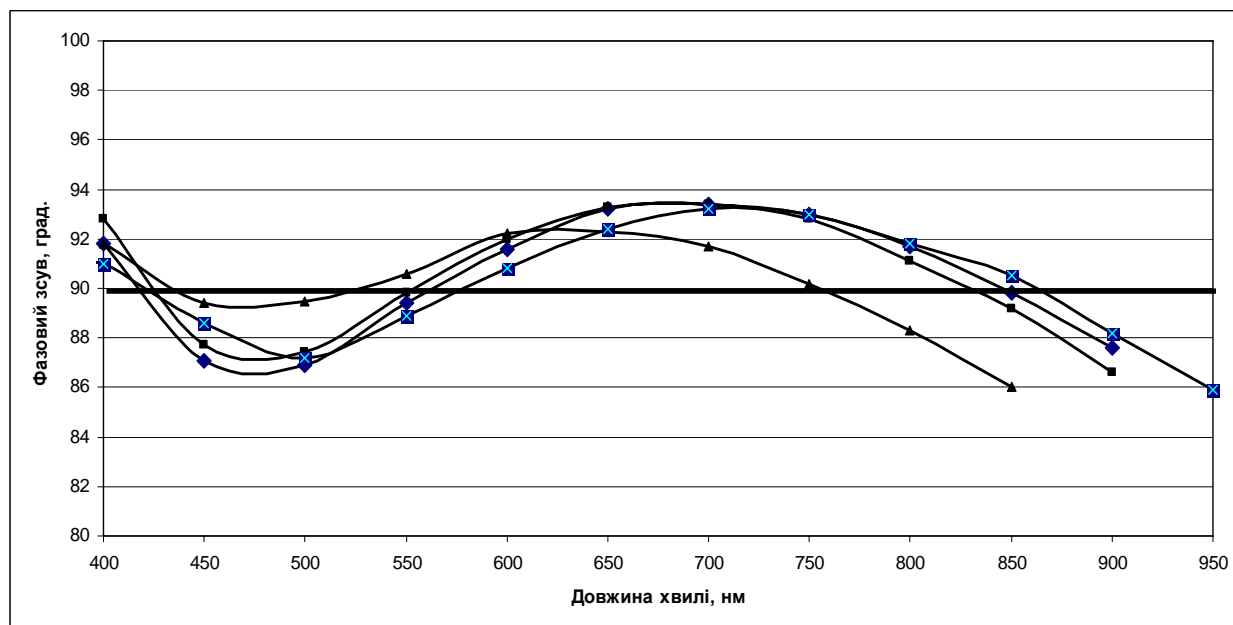


Рис.18. Спектральні залежності чвертьхвильових суперхроматичних пластин.

Суперахроматичні чвертьхвильові пластини завдяки своїй широкій області ахроматизації можуть використовуватися в реалізації ППР – імейджінг сенсорів з поляризаційним контрастом як з використанням декількох довжин хвиль, що збуджують плазмони, так і з білим джерелом світла, що значно підвищує динамічний діапазон, чутливість, продуктивність та універсальність таких сенсорів.

Метод поляризаційного контрасту з використанням ахроматичних чи суперахроматичних чвертьхвильових пластин для блокування фону у порівнянні з іншими прямими та непрямими методами контрасту може забезпечити більш високу контрастність зображення датчика та інертного фону, щоб захистити опорний канал від впливу зразка. Цей метод має високу адаптивність для помилок параметрів датчиків і, таким чином, регулюючи систему поляризації для блокування фону, легко реалізується на практиці.

ВИСНОВКИ

Розглянуто тенденцію розвитку ППР-сенсорів з точки зору їх конструкції та методу сканування. ППР-сенсори впроваджені у різних галузях – від біомедичних та харчових наук, моніторингу навколишнього середовища, виявлення токсичних чи хімічних сполук, від фармації до промисловості. Фотонні технології, які використовуються в ППР-сенсорах, розвиваються протягом десятиліть та впливають на конфігурацію, дизайн та характеристики цих сенсорів. Конкретні цільові застосування впливають на вибір конструкції ППР-сенсорів, наприклад, необхідність великогабаритного дизайну для чутливого експериментального виявлення, проведеного в лабораторних умовах, або побудова сенсора з портативним дизайном, який підходить для експериментальних цілей, де чутливість не є переважно критичним параметром. Коли мова йде про надвисоку межу виявлення в якості цільового параметра ППР-сенсора, медичне застосування є одним з найбільш вимогливих областей, що вимагають такої функції, наприклад, при ранньому виявленні біомаркерів. Для промислових застосувань буде більш значним інший параметр продуктивності, такий як широкий динамічний діапазон, наприклад, при аналізі нафтового забруднення та іншому екологічному моніторингу. Крім того, вибір моно- або поліхроматичного джерела світла також є значним для визначення методології виявлення з використанням ППР -сенсора.

ППР-імейджінг сенсори, а особливо сенсори такого типу, що використовують поляризаційний контраст, реалізують моніторинг біологічних взаємодій без міток, в реальному часі, дуже чутливі, кількісні та високопродуктивні. Такі сенсори також забезпечують дослідження кінетичних параметрів зв'язків між різними біомолекулами. Протягом останніх двох десятиліть ППР-імейджінг сенсори знайшли швидке зростання застосування у фундаментальних біологічних дослідженнях, медичній діагностиці, відкритті ліків, безпечності харчових продуктів, точності вимірювання, моніторингу навколишнього середовища та у широкосмуговому багатоаналітичному скринінгу.

**TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF SENSOR DEVICES
BASED ON SURFACE PLASMON RESONANCE (Review)**

Trends in the development of modern sensory devices based on surface plasmon resonance (SPR) are considered. The basic principles of construction of SPR sensor are given. For excitation of surface plasmons on the surface of sensitive elements of biosensory, a prism of total internal reflection is used or a dielectric substrate are used. A thin (dozens nm) film of high-conductive metal (mainly gold or silver) is applied to the working surface of the prisms or dielectric substrate. In a typical observation experiment, SPR is measured dependence on the angle of increasing light intensity, reflected by the resonance sensitive surface of the prism (chip).

The optical schemes and principles of work of various SPR sensors are considered:

- SPR Sensors with angular modulation, which are the most commonly used method based on the corner registration, in which the SPR occurs. The surface of the metal film is irradiated by monochromatic light and scans on a certain range of angles. There is a kind of SPR sensors with angular modulation, in which there is no mechanical scan of the angle of fall. Such sensors are entirely necessary for excitation of PPRs a set of angles is obtained due to a divergent or convergent light beam.- ППП сенсори з амплітудною модуляцією при якому модуляція виконується при фіксованому куті падіння і довжині хвилі, при цьому вимірювальний сигнал визначається на основі зміни інтенсивності резонансу.

- PPR sensors with a wavelength modulation is based on fixing an angle of falling light at a certain value and modulation of the wavelength of the incident light. Excitation of surface plasmons leads to a characteristic failure in the spectrum of reflected radiation.

- Phase sensitive SPR sensors in which a change in the phase of the light wave associated with the surface plasma is measured on one corner of the fall and the wavelength of the light wave and is used as the output signal.

- SPR imaging sensors in which the Technology of SPR imaging (SPRi) combines the sensitivity of the SPR with spatial image capabilities. The SPRi circuit uses as a fixed angle (as a rule, a slightly left angle of the SPR) and a fixed wavelength to measure changes in the reflection ability ($\Delta\% R$) that occur when the curve of the SPR is shifted due to the change in the refractive index above the surface of the sensor element.

- SPR imaging sensors polarization contrast. In order to improve the quality of high-performance SPR imaging sensors in terms of sensitivity and resolution, the method of polarization contrast is used

Disadvantages and advantages of SPR sensors are constructed with different principles are considered. The design and prospect of the use of achromatic and subwavelength wave plates in the PPR imaging sensors with polarization contrast are considered.

Keywords: sensory devices, surface plasmon resonance, angular modulation, amplitude modulation, SPR imaging sensors.

1. Дорожинська Г.В., Ляпін О.М., Дорожинський Г.В., Маслов В.П. Стан та проблеми розробки чутливих елементів приладів на основі явища поверхневого плазмонного резонансу. *Оптоелектроника и полупроводниковая техника*. 2017. № 52.С. 37-49.
2. D’Orazio P. Biosensors in clinical chemistry—2011 update. *Clin. Chim. Acta*.2011. 412. P.1749–1761. [
3. McWhirter A., Wahlstrom L., Tudos, A.J., Schasfoort R.B.M. Handbook of Surface Plasmon Resonance. 2008. RSC: Cambridge, UK.
4. Justino C.I.L., Rocha-Santos T.A., Duarte A.C., Rocha-Santos T.A. Review of analytical figures of merit of sensors and biosensors in clinical applications. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2010. **29**.P. 1172–1183.
5. Nina Gridina, Gleb Dorozinsky, Roman Khristosenko, Vladimir Maslov, Anton Samoylov, Yury Ushenin, Yury Shirshov. Surface Plasmon Resonance Biosensor, Sensors and Transducers. 2013. **149**. P.60-68.
6. Erickson D., Mandal S., Yang A.H.J., Cordovez B. Nanobiosensors: Optofluidic, electrical and mechanical approaches to biomolecular detection at the nanoscale. *Microfluid. Nanofluid.* 2008. **4**. P.33–52.
7. Nguyen H., Park J., Kang S., Kim M. Surface plasmon resonance: A versatile technique for biosensor applications. *Sensors*. 2015. **15**. P.10481–10510.
8. Patching S.G. Surface plasmon resonance spectroscopy for characterisation of membrane protein–ligand interactions and its potential for drug discovery. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2014. **1838**. P.43–55.
9. Helmerhorst E., Chandler D.J., Nussio M., Mamotte C.D. Real-Time and label-free bio-sensing of molecular interactions by surface plasmon resonance: A laboratory medicine perspective. *Clin. Biochem. Rev.* 2012. **33**.P. 161–173.
10. Yanase Y., Hiragun T., Yanase T., Kawaguchi T., Ishii K., Hide M. Application of spr imaging sensor for detection of individual living cell reactions and clinical diagnosis of ype I allergy. *Allergol. Int.* 2013. **62**. P.163–169.

11. Yanase Y., Hiragun T., Ishii K., Kawaguchi T., Yanase, T., Kawai M., Sakamoto K., Hide M. Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis. *Sensors*. 2014. **14**. P.4948–4959.
12. Kihm K.D., Cheon S., Park J.S., Kim H.J., Lee J.S., Kim I.T., Yi H.J. Surface plasmon resonance (SPR) reflectance imaging: Far-Field recognition of near-field phenomena. *Opt. Lasers Eng.* 2012. **50**. P.64–73.
13. Singh P. SPR biosensors: Historical perspectives and current challenges. *Sens. Actuators B Chem.* 2016. **229**. P.110–130.
14. Спосіб діагностики лейкозу великої рогатої худоби: пат.111270 Україна: МПК G01 N 33/553 (2006.01). №а201410363; заявл.22.09.14; опубл.11.04.16, Бюл. №7.5 с.
15. Maslov V.P., Dorozinsky G.V., Khrystosenko R.V., Samoylov A.V., Dorozinska H.V., Konchenko A.V. Surface plasmon resonance - a promising method for estimating the quality of motor oil. *Trans & Motauto World Journal*. 2017.**1**.P. 41-44.
16. Спосіб контролю «старіння» моторної оливи: пат. 118597 Україна, МПК G01 N 15/02(2006.01). №u201702941; заявл.28.03.17; опубл.10.08.17, Бюл. №15.5 с.
17. Wang X., Zhan S., Huang Z., Hong X. Review: Advances and applications of surface plasmon resonance biosensing instrumentation. *Instrum. Sci. Technol.* 2013. **41**. P.574–607.
18. Spoto G., Minunni M. Surface plasmon resonance imaging: What next? *J. Phys. Chem. Lett.* 2012. **3**. P.2682–2691.
19. Willets K.A., Duyn R.P.V. Localized surface plasmon resonance spectroscopy and sensing. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2007. **58**.P. 267–297.
20. Дорожинський Г.В., Самойлов А.В., Козак О.І. Застосування термокомпенсації для вдосконалення приладу на основі явища поверхневого плазмонного резонансу. Збірник тез. Конференція молодих вчених з фізики напівпровідників «ЛАШКАРЬОВСЬКІ ЧИТАННЯ – 2016»(Київ, 6-8 квітня 2016). Київ, 2016. С. 110.
21. Dorozinsky G., Maslov V., Samoylov A., Ushenin Yu. Reducing measurement uncertainty of instruments based on the phenomenon of surface plasmon resonance. *American Journal of Optics and Photonics*. 2013. **1**, №3.P.17-22.
22. Kretschmann E., Raether, H. Radiative decay of non-radiative surface plasmons excited by light. *Zeitschrift für Naturforschung*. 1968. 23A.P. 2135-2136.
23. Дмитрук Н.Л., Литовченко В.Г., Стрижевский В.Л. Поверхностные поляритоны в полупроводниках и диэлектриках. Київ: Наукова думка, 1989.
24. Kretschmann E. Die Bestimmung optischer Konstanten von Metallen durch An-regung von Oberflächenplasmaschwingungen. *Z. Physik*. 1971. **241**. P. 313–324.
25. Прилад для аналізу біохімічних середовищ: пат. 110131 Україна:МПК G01 N 15/02(2006.01).№u 201603382; заявл.01.04.16; опубл.25.09.16, Бюл. 18.8 с.
26. Спосіб дослідження біомолекулярних та біохімічних реакцій в рідких та газоподібних середовищах з використанням явища поверхневого плазмонного резонансу: пат. 77080 Україна: МПК G01N 21/56 (2006.01). №u 201209152; заявл.25.07.12; опубл.25.01.13, Бюл.№2. 4с.
27. Кузьмин Е.В., Дюкин Р.В., Шандыбина Г.Д. Сенсор поверхностного плазмонного резонанса для экспресс-анализа. *Известия высших учебных заведений. Приборостроение*. 2017. **60**, № 4. С. 375-380.
28. Xia Liu, Daqian Song, Qinglin Zhang, Yuan Tian, Lan Ding, Hanqi Zhang. Wavelength-modulation surface plasmon resonance sensor. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2005. **24**, Issue 10. P. 887-893.
29. Perrotton C., Javahiraly N., Slaman M., Dam B, Meyrueis P. Fiber optic Surface Plasmon Resonance sensor based on wavelength modulation for hydrogen sensing. *Opt Express*. 2011 Nov 7;19 Suppl 6:A1175-83. doi: 10.1364/OE.19.0A1175.
30. Wan Mohd Azwady Wan Ahamad, Dzaraini Kamarun, Mohd Kamil Abd Rahman, Mohamad Shukri Kamarudin. Modular Surface Plasmon Resonance (SPR) Biosensor Based on Wavelength Modulation. *Advanced Materials Research*. **1107**.P. 699-705.
31. Xia Liu, Daqian Song, Qinglin Zhang, Yuan Tian, Lan Ding, Hanqi Zhang. Wavelength-modulation surface plasmon resonance sensor. *Trends in Analytical Chemistry*. 2005. **24**, No. 10.
32. Jir Homola, Jakub Dostalek, Shengfu Chen, Avraham Rasooly, Shaoyi Jiang, Sinclair S. Yee. Spectral surface plasmon resonance biosensor for detection of staphylococcal enterotoxin B in milk. *International Journal of Food Microbiology*. 2002.**75**. P. 61–69.
33. Homola J. Surface Plasmon Resonance Sensors for Detection of Chemical and Biological Species. *Chemical Reviews*. 2008. No108. P. 462-493.
34. Kabashin A.V., Patskovsky S., Grigorenko A.N. Phase and amplitude sensitivities in surface plasmon resonance bio and chemical sensing. *Opt. Express*. 2009.**17**.P.21191–21204. DOI: 10.1364/OE.17.021191.
35. Kashif M., Bakar A., Arsad N., Shaari S. Development of phase detection schemes based on surface plasmon resonance using interferometry. *Sensors*. 2014.**14**.P.15914–15938. DOI: 10.3390/s140915914.
36. Kabashin A.V., Evans P., Pastkovsky S., Hendren W., Wurtz G.A., Atkinson R., Pollard R., Podolskiy V.A., Zayats A.V. Plasmonic nanorod metamaterials for biosensing. *Nat. Mater.* 2009.**8**.P.867–871. DOI: 10.1038/nmat2546.

37. Su Y.D., Chen S.J., Yeh T.L. Common-Path phase-shift interferometry surface plasmon resonance imaging system. *Opt. Lett.* 2005.**30**.P.1488–1490. DOI: 10.1364/OL.30.001488.
38. Lepage D., Carrier D., Jiménez A., Beauvais J., Dubowski J.J. Plasmonic propagations distances for interferometric surface plasmon resonance biosensing. *Nanoscale Res. Lett.* 2011.**6**.P.1–7.
39. Huang Y., Ho H., Wu S., Kong S. Detecting phase shifts in surface plasmon resonance: A review. *Adv. Opt. Technol.* 2012.P.471-957.
40. Yu X., Ding X., Liu F., Deng Y. A novel surface plasmon resonance imaging interferometry for protein array detection. *Sens. Actuators B Chem.* 2008.**130**.P.52–58.
41. Markowicz P.P., Law W.C., Baev A., Prasad P.N., Patskovsky S., Kabashin A.V. Phase-sensitive time-modulated surface plasmon resonance polarimetry for wide dynamic range biosensing. *Opt. Express.* 2007.**15**.P.1745–1754.
42. Halpern A.R., Chen Y., Corn R.M., Kim D. Surface plasmon resonance phase imaging measurements of patterned monolayers and DNA adsorption onto microarrays. *Anal. Chem.* 2011.**83**.P.2801–2806.
43. Ran B., Lipson S.G. Comparison between sensitivities of phase and intensity detection in surface plasmon resonance. *Opt. Express.* 2006.**14**.P.5641–5650.
44. Yuhki Yanase, Takaaki Hiragun, Tetsuji Yanase, Tomoko Kawaguchi, Kaori Ishii, Michihiro Hide. Application of SPR Imaging Sensor for Detection of Individual Living Cell Reactions and Clinical Diagnosis of Type I Allergy. *Allergology International*. 2013. **62**, Issue 2. P. 163-169.
45. Jordan C.E, Frutos A.G, Thiel A.J, Corn R.M. Surface plasmon resonance imaging measurements of DNA hybridization adsorption and streptavidin/DNA multilayer formation at chemically modified gold surfaces. *Anal. Chem.* 1997.**69**.P.4939–5207.
46. Kihm K.D., Cheon S., Park J.S., Kim H.J., Lee J.S., Kim I.T., Yi H.J. Surface plasmon resonance (SPR) reflectance imaging: Far-field recognition of near-field phenomena. *Opt Lasers Eng.* 2012.**50**.P.64–73.
47. Ruellemele J.A., Golden M.S., Gao Y., Cornelius E.M., Anderson M.E., Postelnicu L., Georgiadis R.M. Quantitative surface plasmon resonance imaging: a simple approach to automated angle scanning. *Anal. Chem.* 2008. **80**.P.4752–4756.
48. Zhou C., Jin W., Zhang Y., Yang M.C., Xiang L.C., Wu Z.Y., Jin Q.H., Mu Y. An angle-scanning surface plasmon resonance imaging device for detection of mismatched bases in caspase-3 DNA. *Anal. Methods.* 2013. **5**.P.2369–2373.
49. Wong C.L., Ho H.P., Yu T.T., Suen Y.K., Chow W.Y., Wu S.Y, Law W.C., Yuan W., Li W.J., Kong S.K., Lin C. Two-dimensional biosensor arrays based on surface plasmon resonance phase imaging. *Appl. Opt.* 2007.**46**.P.2325–2332.
50. Ho H.P., Wong C.L., Wu S.Y., Law W.C., Lin C., Kong S.K. Optical sensing devices with SPR sensors based on differential phase interrogation and measuring method using the same. 2007. Patent US2007/0008546 A1.
51. Nikitin P.I., Grigorenko A.N., Beloglazov A.A., Valeiko M.V., Savchuk A.I., Savchuk O.A., Steiner G., Kuhne C., Huebner A., Salzer R. Surface plasmon resonance interferometry for micro-array biosensing. *Sensors Actuators A Phys.* 2000. **85**(1–3).P.189–193.
52. Wong C.L., Ho H.P., Suen Y.K., Yin C.W., Li W.J., Kong S.K., Lin C. Biosensor arrays based on surface plasmon resonance phase imaging. *International Symposium on Biophotonics, Nanophotonics and Metamaterials*, Hangzhou, China. Oct. 16–18.2006.P. 102–105.
53. Wei Dong, Kai Pang, Qiaohui Luo, Zihao Huang, Xiaoping Wang, Limin Tong. Improved polarization contrast method for surface plasmon resonance imaging sensors by inert background gold film extinction. *Optics Communications.* 2015. **346**.P. 1–9.
54. Yi Sun, Ya Gao, Tingting Yang, Xu Ma, Xiaoping Wang. Sensitivity enhancement of surface plasmon resonance imaging sensor with structural parameter optimization based on polarization contrast modulation. *Optical Manipulation Conference.* 2018. Proceedings Volume 10712.
55. Y. H. Huang, H. P. Ho, S. Y. Wu, and S. K. Kong. Detecting Phase Shifts in Surface Plasmon Resonance: A Review. *Advances in Optical Technologies.* **2012**, Article ID 471957. 12 pages.
56. M. Piliarik, J. Homola, S.P.R. Self-referencing, imaging for most demanding high-throughput screening applications. *Sens. Actuators B – Chem.* 2008.**134**. P.353–355.
57. J. Homola, S.S. Yee. Novel polarization control scheme for spectral surface plasmon resonance sensors. *Sens. Actuators B – Chem.* 1998.**51**.P. 331–339.
58. В.С. Самойлов, А.В. Самойлов. Волновые пластины. Київ, 2015. 76 с.
59. Самойлов А.В. Релаксация оптических анизотропных свойств одноосно вытянутого полиметилметакрилата с течением времени. *Структурна релаксація у твердих тілах. Збірник наукових праць. Вінниця: ФОП «Костюк Н.П.».* 2015. С.68-69.
60. Samoylov A.V. Optimization of the construction of superachromaic quarter waveplates. *XIII International conference "Electronics and applied physics"*.2017. October 24-27. Kyiv, Ukraine. P.229-230.
61. A.V.Samoylov, V.S.Samoylov, A.P.Vidmachenko, A.V.Perekhod. Achromatic and super-achromatic zero-order wave plates. *Journal of Quantitative Spectroscopy & Relative Transfer.* 2004.№88.P.319-325.

62. A.Melninkaitis, D.Mikšys, M.Maciulevičius, V.Sirutkaitis, G.Šlekys. A.V.Samoylov. Laser-induced damage thresholds of starched PMMA waveplates. *Proc. SPIE 6403, Laser-Induced Damage in Optical Materials*. 2006. 640325. DOI:10.1117/12.696271.
63. A. V. Samoïlov, V. S. Samoïlov, A. S. Klimov, E. A. Oberemok. Properties of multicomponent achromatic and superachromatic zero-order waveplates. *Journal of Optical Technology*. 2009.**76**. Issue 5.P. 312-315.
64. В.А.Кучеров. Многокомпонентные симметричные ахроматические фазовые пластинки. 1. Расширение панчаратнамовской системы на случай произвольного числа компонент. *Фотометрические и поляриметрические исследования небесных тел. Наукова думка*. 1985.С.152-160.
65. В.А.Кучеров, Многокомпонентные симметричные ахроматические фазовые пластинки. 2.Составные фазосдвигатели с небольшим числом элементов. *Кинематика и физика небесных тел*. 1986. **2**, №1. С.82-87.
66. В.А.Кучеров. Многокомпонентные симметричные ахроматические фазовые пластинки. 3. Теоретическое моделирование оптических свойств 10-элементной кварцевой фазосдвигающей системы. *Кинематика и физика небесных тел*.1986.**2**, №2. С.59-66.

Інститут фізики напівпровідників
ім. В.Є. Лашкарьова НАН України
41, проспект Науки,
03680 Київ, Україна
E-mail: samoylov_anton@ukr.net

Отримано 01.10.2021