

DOI: <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2023.11.27>

УДК: 535.324.2, 681.785.22, 53.082.5

## РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЙ ДЕТЕКТОР БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ОСНОВЕ НАКЛОННОЙ ВОЛОКОННОЙ БРЭГГОВСКОЙ РЕШЕТКИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ ИЗ АНТИТЕЛ

Долженко Е.И., Томышев К.А., Бутов О.В.

ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН  
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр.7

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2023 г.

**Аннотация.** В статье демонстрируются результаты разработки селективного волоконно-оптического биосенсора на основе наклонной волоконной брэгговской решетки. В основе работы сенсора лежит изменения спектра пропускания наклонной решетки, который трансформируется под влиянием изменений в составе внешней среды. В результате взаимодействия решетки с оптическим сигналом, распространяющимся по световоду, возникает дискретный набор мод оболочки, формирующих эванесцентное поле сенсора, напрямую взаимодействующее с внешней средой. Потенциально высокая чувствительность к показателю преломления окружающей среды позволяет применять подобные структуры в роли высокоточных датчиков концентрации растворов, однако для прикладных применений в области биомедицины критически важна избирательная чувствительность, позволяющая однозначно детектировать наличие отдельных целевых компонентов многокомпонентного состава. Для обеспечения избирательной чувствительности представленных в работе сенсоров в их конструкции были применены функциональные покрытия из антител к двум видам белковым молекулам, входящим в состав крови человека. В работе описана методика создания экспериментальных образцов

биосенсоров, которая включает запись наклонных волоконных брэгговских решеток и нанесение на поверхность световода функциональных покрытий на основе антител. Представлены экспериментальные результаты, выявляющие проблемы при детектировании с помощью одного сенсора. В качестве решения в работе предложена дифференциальная схема измерений с участием двух сенсоров, специфичных к двум различным белкам. По результатам проведенных исследований экспериментальных образцов на примере целевых белков фибриногена и D-димера наглядно демонстрируется селективная чувствительность сенсоров к исследуемым белкам в концентрациях до 0,1 мг/мл, достичь которой оказалось возможным благодаря применению дифференциальной схемы измерений.

**Ключевые слова:** волоконная сенсорика; биосенсорика; наклонные волоконные брэгговские решетки; функциональные покрытия.

**Финансирование:** Работа была выполнена в рамках государственного задания ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН.

**Автор для переписки:** Долженко Егор Игоревич, [dolzhenko@phystech.edu](mailto:dolzhenko@phystech.edu)

## Введение

Биосенсорика – одно из наиболее активно развивающихся направлений современной прикладной науки. Повышенный интерес к ней обусловлен как новыми возможностями, открывшимися благодаря достижениям в области физики и биохимии последних лет, так и новыми вызовами, такими как глобальные эпидемии, ярким примером которых служит SARS-CoV-2. Непрерывно растущая ценность человеческой жизни напрямую повышает актуальность вопросов здравоохранения, поэтому современные высокоточные биосенсоры являются ключевым элементом, необходимым для обеспечения своевременной диагностики опасных заболеваний. Так, устройства для проведения иммунного анализа применяются при детектировании изменений в составе крови пациента, таких как превышение допустимой концентрации

определенных белковых молекул [1,2] что служит индикатором наличия заболевания.

Одним из перспективных направлений развития биосенсорики является использование волоконно-оптических технологий для биомедицинских применений. В настоящее время волоконно-оптические сенсоры получили широкое распространение в различных областях промышленности и представлены широким рядом различных устройств, среди которых: точечные и распределенные сенсоры изгиба, напряжения и температуры, датчики на основе эффектов рассеяния, высокоточные волоконные интерферометры и другие устройства [3-10]. В число фундаментальных преимуществ волоконных сенсоров входят компактность, мобильность, химическая инертность, невосприимчивость к электромагнитным помехам, пожаробезопасность, удобство объединения в массивы, интегрируемость в существующие технологические процессы и возможность проведения измерений *in vivo* в режиме реального времени. Кроме того, в литературе представлены данные, демонстрирующие высокую точность измерений волоконных сенсоров. [11].

Одним из перспективных направлений в биосенсорике является разработка волоконных сенсоров с применением эванесцентного поля. Принцип действия таких устройств основан на взаимодействии вытекающего оптического сигнала волновода с окружающей средой. В результате такого взаимодействия спектральные характеристики сигнала изменяются, что может быть зафиксировано приемной аппаратурой. [12-16]. При этом измерения могут производиться в режиме реального времени, что позволяет отслеживать общую динамику изменений.

Одним из наиболее распространенных типов волоконных сенсоров являются волоконные брэгговские решетки (ВБР). ВБР представляют собой периодическую модуляцию показателя преломления сердцевины волокна. Все разновидности ВБР имеют сильно выраженный эффект на распространяющийся по оптическому волокну сигнал [17-19]. Однако, для реализации датчиков на эванесцентном поле стандартная ВБР с «прямыми» штрихами, т. е. структурные

элементы которой расположены перпендикулярно оси волокна, не подходит, так как при взаимодействии с такой решеткой оптический сигнал не покидает сердцевину волоконного световода. Вместо этого используется особая разновидность ВБР, у которой плоскость наклона штрихов расположена под непрямым углом по отношению к оптической оси волокна. Такая структура называется наклонной волоконной брэгговской решеткой (НВБР) [15,20,21]. НВБР рассеивает часть излучения в оболочку волокна, возбуждая дискретный набор оболочечных мод. Спектр пропускания НВБР имеет вид серии пиков, каждый из которых соответствует модам оболочки. Благодаря взаимодействию оболочечных мод с внешней поверхностью волоконного световода форма спектра НВБР напрямую связана с параметрами окружающей среды, такими как показатель преломления и температура [20]. Изменение одного или нескольких из этих параметров приводит к нарушению условий полного внутреннего отражения для ряда оболочечных мод, что проявляется на спектре пропускания НВБР в виде резкого падения интенсивности спектральных пиков. Длина волны, при которой наблюдаются подобные изменения, называется длиной волны отсечки. Характерные спектры НВБР при различных значениях показателя преломления внешней среды представлены на рисунке 1. Разработанные методы анализа спектра НВБР позволяют определять показатель преломления внешней среды с точностью не хуже  $5 \times 10^{-5}$  единиц показателя преломления [22]. Подобная разрешающая способность вполне достаточна для применения данного типа сенсоров в биосенсорике при детектировании и определении концентрации биомолекул в биологических растворах. Разрешение сенсора на основе НВБР не ограничивается приведенным выше значением и может быть при необходимости повышено путем применения эффекта поверхностного плазмонного резонанса, для чего поверхность сенсора должна быть покрыта тонким слоем металла. Такие плазмонные сенсоры на основе НВБР позволяют достичь разрешения на уровне  $3 \times 10^{-6}$  единиц показателя преломления, или определять изменения в концентрации целевого компонента раствора на уровне не хуже 100 нг/мл [11,23-25]. Однако у плазмонных сенсоров имеется ряд

ограничений, затрудняющих их разработку и использование – например, необходимость контроля поляризации оптического сигнала или прочностных характеристик металлического слоя. В данной работе речь идет о классической неплазмонной конфигурации, которая обладает значительным потенциалом, оставаясь более удобной в разработке, изготовлении и применении.

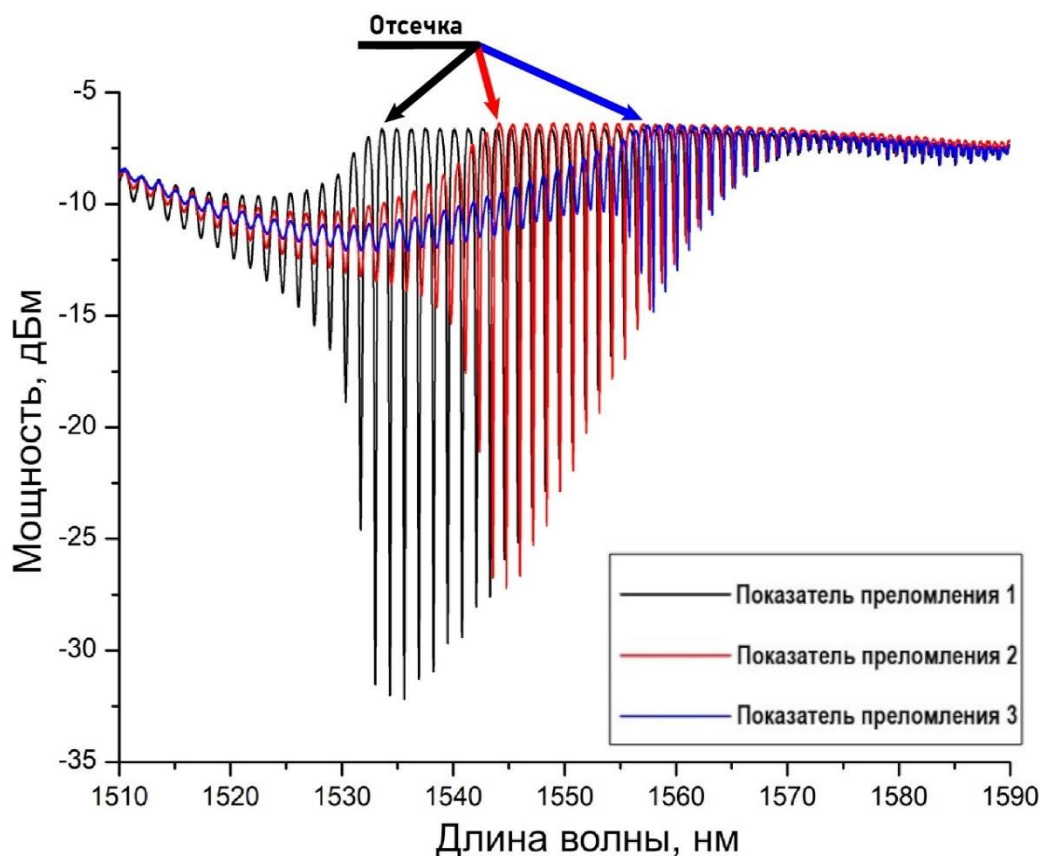


Рис. 1. Спектр НВБР для трех различных показателей преломления

Помимо высокого разрешения для практических биомедицинских задач важна избирательная чувствительность (селективность) – способность сенсора отслеживать наличие и концентрацию одного целевого компонента многосоставного образца. Так как в реальности большинство исследуемых биологических растворов имеют комплексный состав, то измерение макропараметров раствора как единого целого не может дать однозначную характеристику отдельного компонента. Классическим подходом к селективному детектированию биомолекул является использование эффекта образования специфических пар антиген-антитело. В его основе лежит принцип, согласно которому антитела способны образовывать устойчивые связи только с

комплементарным антигеном. Любые другие, так называемые «неспецифические» связи антител крайне редки и нестабильны. Подобный подход лежит в основе методики создания функционального покрытия [6,26-32] – слоя закрепленного на поверхности сенсора антител. При погружении такого сенсора в раствор, содержащий молекулы антигенов, антитела на его поверхности захватывают эти молекулы, локально изменяя показатель преломления вблизи сенсора, что отражается на его показаниях (рис. 2).

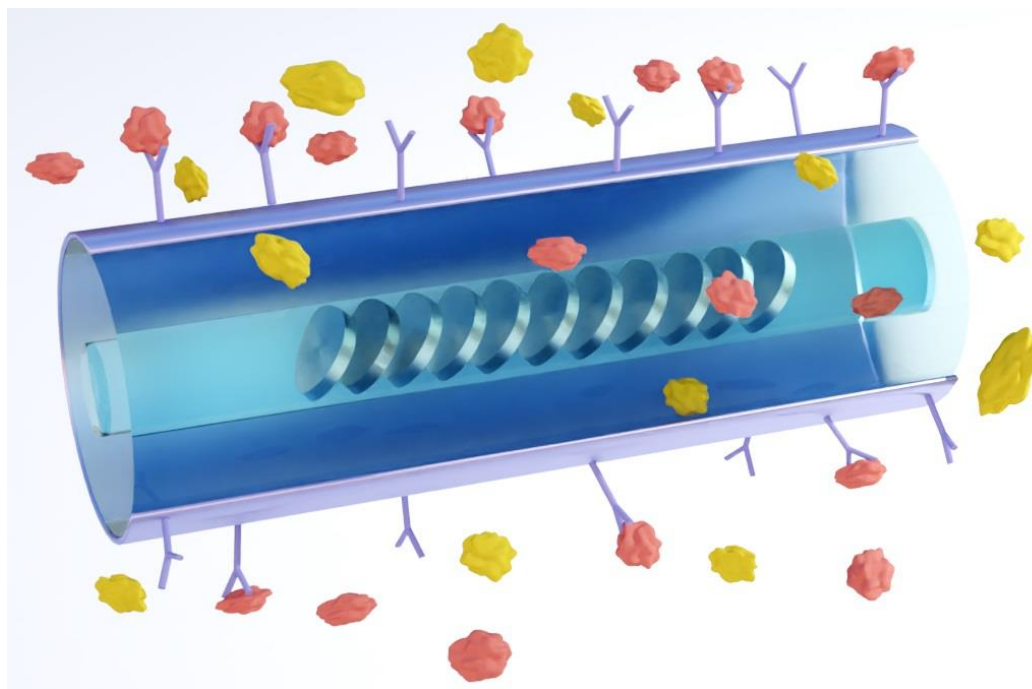


Рис. 2. Схематичное изображение волоконного биосенсора с функциональным покрытием

В представленной работе описана разработка волоконных сенсоров для избирательного детектирования белковых молекул в растворах на примере белков плазмы крови: фибриногена и D-димера. На основе экспериментальных данных произведена оценка предела количественного обнаружения исследуемых сенсоров, а также представлены результаты, демонстрирующие однозначное избирательное детектирование целевых белков в растворах.

## Эксперимент

В качестве основы для волоконной части сенсоров были изготовлены НВБР, записанные в стандартном одномодовом телекоммуникационном волокне

SMF-28e. Запись производилась посредством экспонирования волоконной сердцевины излучением ArF-эксимерного лазера с длиной волны 193 нм через фазовую маску с периодом 1108 нм. Для повышения фоточувствительности волокно было насыщено молекулярным водородом в течение 24 часов при давлении 120 МПа и температуре 100°C. Для создания картины наклонных штрихов использовалась схема записи, описанная в работе [22]. Волокно и маска были наклонены к фронту лазерного излучения под углом  $\theta_{\text{ext}} = 16^\circ$ , что соответствует углу наклона штрихов брэгговской решетки порядка  $11^\circ$ . Спектр пропускания одной из записанных НВБР представлен на рисунке 3.

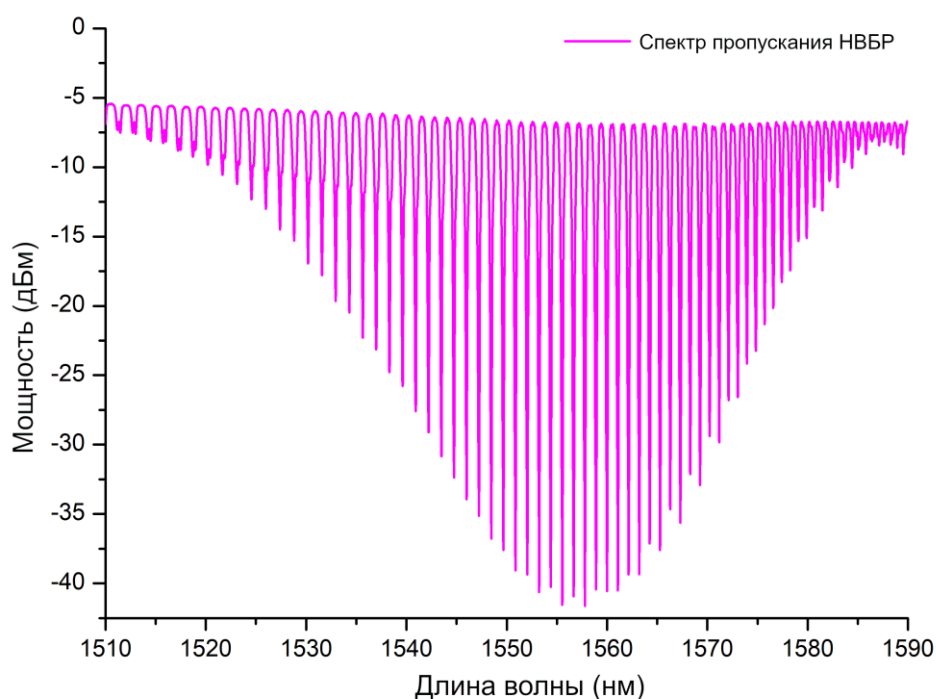


Рис. 3. Спектр пропускания одной из записанных наклонных решеток

Отработка методики нанесения функционального покрытия проводилась на отрезках волоконного световода с зачищенным от полимерного покрытия участком без записанных в них решеток. Для задач функционализации такие образцы являются абсолютно идентичными волокну с записанными в нем решетками. Для проведения всех этапов нанесения функциональных покрытий были разработаны и распечатаны при помощи 3D-печати специализированные ячейки из полипропилена. Ячейки были смоделированы таким образом, чтобы в раствор погружалась только зачищенная часть волоконного световода длиной порядка 10 мм. Процесс функционализации поверхности состоит из нескольких

этапов – подготовки волокон, нанесения адгезивных слоев и ковалентного связывания антител с адгезивными слоями. Успешность закрепления антител на волокне определялась с помощью иммуноферментного анализа фотометрическим методом. По многократным результатам проведения ИФА были показана воспроизводимость и надежность используемой методики функционализации поверхности волокна.

Для проведения количественных исследований влияния состава растворов на отклик полученных сенсоров была использована установка, схема которой изображены на рисунке 4.

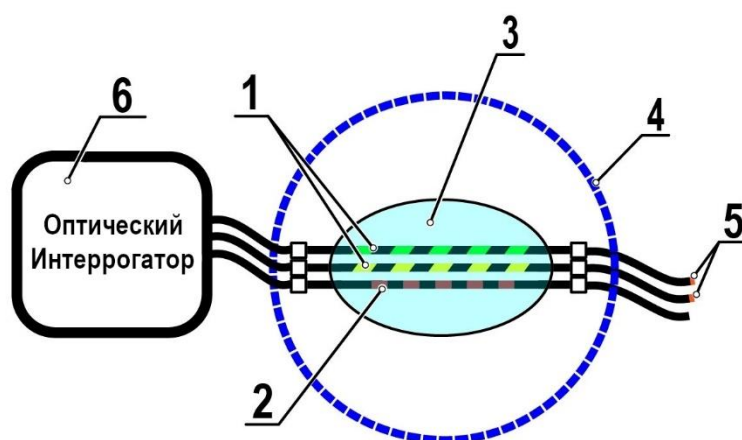


Рис. 4. Схема экспериментальной установки: 1 – пара сенсоров с различной функционализацией поверхности, 2 – температурный датчик, 3 – ячейка для жидкости, 4 – чашка Петри, 5 – волоконные зеркала, 6 – оптический интеррогатор

При помощи 3D-печати была создана ячейка для жидкости емкостью около 500 мкл с небольшими бортиками для предотвращения растекания капли. Ячейка была закреплена в центре чашки Петри. Туда же были клеены три пары фиксаторов оптического волокна по обе стороны от ячейки. В фиксаторы помещались два сенсора НВБР с различной функционализацией поверхностей, а также ВБР с прямыми штрихами (выступавшая в роли температурного датчика) таким образом, что все три решетки находились непосредственно над ячейкой. Растворы каждого из белков (фибриногена и D-димера) были приготовлены в фосфатно-солевом буфере (PBS) (0,05M Tris-HCl, 0,15M NaCl, pH 7,4). В качестве референтного использовался тот же раствор PBS. Перед помещением



сенсоров в ячейку чашка Петри и ячейка промывались изопропиловым спиртом и дистиллированной водой.

Эксперимент представлял собой последовательную смену растворов в ячейке. Ячейка заполнялась очередным раствором, решетки оказывались погруженными в него, чашка Петри накрывалась крышкой. После этого наблюдалась динамика изменений показаний каждого из сенсоров в течение нескольких минут, затем раствор заменялся. В процессе смены раствора ячейка споласкивалась PBS для предотвращения попадания осевших на ячейке частичек из предыдущего раствора в последующие. Следует обратить внимание, что во время смены растворов и ополаскивания ячейки сенсоры оставались закрепленными в ней для минимизации возможных погрешностей измерений, связанных с изменением положения волокон. Считывание данных с сенсоров осуществлялось при помощи портативного волоконного спектрометра (оптического интеррогатора) MicronOptics SM-125-200. Опрос прибора осуществлялся 1 раз в 10 секунд, при этом каждое измерение усреднялось по 10 подряд идущим спектрам. Данные обрабатывались в режиме реального времени по разработанному алгоритму, детальное описание работы которого изложено в статье [22]. Результатом работы алгоритма является численное значение длины волны отсечки на спектре пропускания сенсора.

## **Результаты**

В результате ранее проведенной серии экспериментов было обнаружено, что изменение спектрального положения отсечки при использовании одного отдельно взятого сенсора дает нерелевантные для детектирования данные. В ходе каждого из этих экспериментов наблюдалась динамика смещения длины волны отсечки не только в присутствии специфического антигена, но также и в чистых буферных растворах (рисунок 5).

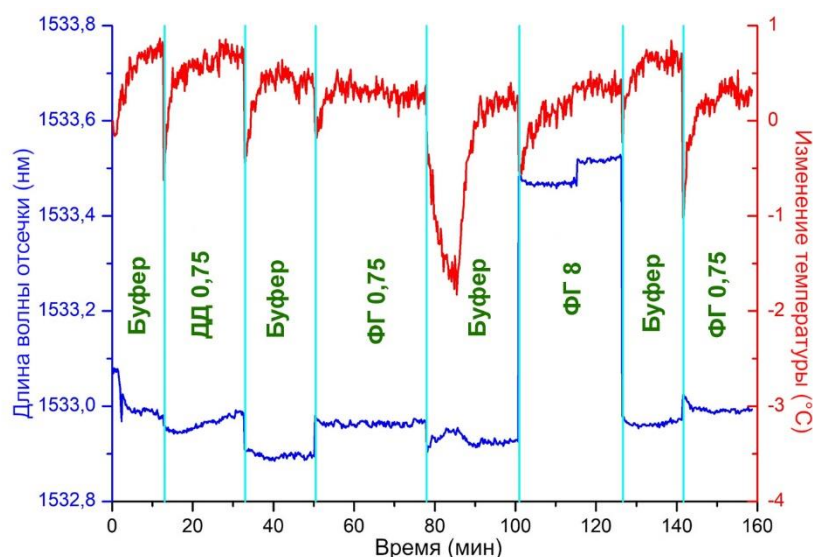


Рис. 5. Характерная динамика показаний биосенсора на основе НВБР (синяя кривая) и соответствующие показания температурного сенсора (красная кривая). Маркировка участков: «Буфер» – чистый PBS, «ДД» – PBS с добавлением D-димера указанной концентрации в мг/мл, «ФГ» – PBS с добавлением фибриногена указанной концентрации в мг/мл

Подобные результаты были описаны в литературе и другими научными группами [33,34]. При этом результаты ИФА и изучение поверхности при помощи электронной микроскопии демонстрировали успешное нанесение покрытия и его надежную работу. В процессе решения проблемы низкой степени релевантности отклика сенсора на целевой параметр было определено, что в биологических растворах одновременно протекает множество непрерывных, взаимосвязанных между собой процессов, каждый из которых потенциально способен изменять показатель преломления раствора или функционального слоя на поверхности сенсора, и, следовательно, приводить к изменениям оптического сигнала высокочувствительного сенсора. Наблюдаемая динамика изменений оптического сигнала складывается под влиянием множества факторов: изменений температуры, растворения в объеме жидкости некоторых элементов с поверхности сенсора, и наоборот – осаждения других элементов из раствора на его поверхность. Более того, функциональная поверхность сенсора сама по себе представляет сложную многослойную структуру, содержащую органические формы, а значит, происходят процессы изменения формы и структуры функционального слоя. В качестве решения проблемы нами была предложена

дифференциальная схема измерений, подразумевающая работу с парой сенсоров, каждый из которых специфичен к различному белку. Было обнаружено, что пара однотипных сенсоров, помещенных в общий объем раствора, демонстрируют идентичную динамику. Сенсоры реагируют на происходящие изменения максимально похожим образом, так как работают на основе одинакового принципа и имеют схожую структуру. При этом любое существенное расхождение в показаниях может быть связано лишь с проявлением специфических реакций, возникающих из-за различных антител на поверхностях.

Для проверки применимости такого подхода была проведена еще одна серия экспериментов по следующей схеме. Пара сенсоров, один из которых был специфичен к фибриногену, а другой – к D-димеру, помещалась в экспериментальную установку, показанную ранее на рисунке 4. Ячейка наполнялась чистым буферным раствором. После нескольких минут ячейка осушалась и заполнялась буферным раствором, содержащим один из двух белков, и в течение нескольких минут отслеживались данные, получаемый с каждого из сенсоров. Полезный сигнал рассчитывался как разность сдвига длин волн отсечки двух сенсоров (из величины изменения показаний сенсора с антителами к фибриногену вычитались изменения показаний сенсора с антителами к D-димеру). Затем ячейка осушалась, промывалась и снова заполнялась чистым буферным раствором, и поведение сигнала отслеживалось в течение нескольких минут. После этого содержимое ячейки заменялось на раствор второго из пары белков, при этом его концентрация совпадала с концентрацией раствора, использованного на первом этапе эксперимента. Результаты экспериментов продемонстрированы на рисунке 6 в виде временной зависимости полезного сигнала. Первый из экспериментов серии представлен на рисунках 6а и 6б, результаты второго эксперимента – на рисунках 6в и 6г. Вертикальными синими линиями отмечены моменты смены растворов.

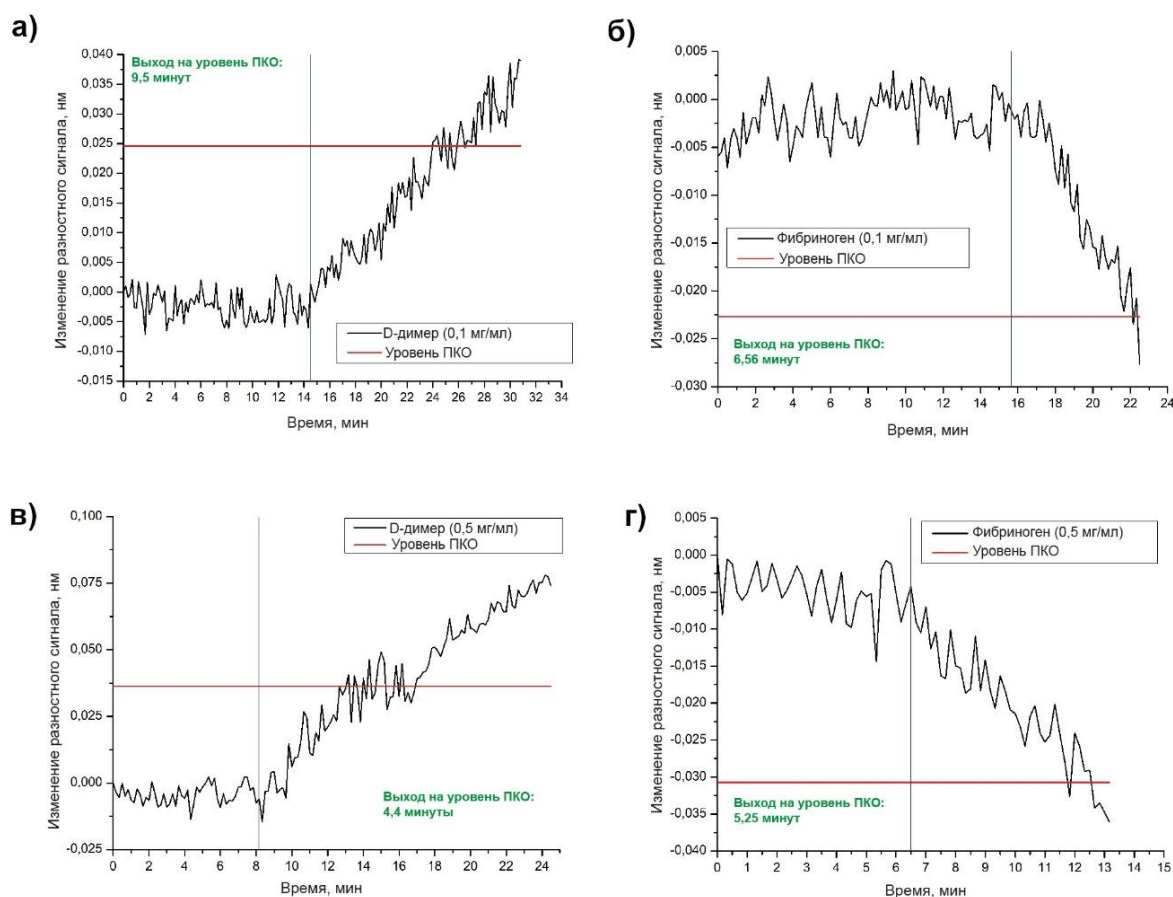


Рис. 6. Результаты обработки экспериментальных данных: черный – дифференциальный сигнал, вертикальная синяя линия – момент смены раствора, горизонтальная красная линия – уровень ПКО

Анализ экспериментальных данных выявил характерную реакцию пары сенсоров на присутствие искомого антигена в растворе, представляющую собой заметное изменение динамики поведения сигнала. В чистом буферном растворе оба сенсора ведут себя максимально похожим образом, как следствие, наблюдается отсутствие выраженной динамики разностного сигнала и является постоянным в пределах ошибки эксперимента. При появлении в растворе антигена, специфического для первого сенсора (в данном случае фибриногена), разностный сигнал демонстрирует убывающий тренд (рисунки ба, бв). Погружение датчика в раствор, содержащий D-димер, напротив приводило к появлению возрастающего тренда (рисунки бб, бг). Таким образом, реакции обоих сенсоров на присутствие соответствующих антигенов в растворе принимает форму нисходящего тренда. Этот феномен является нетривиальным, так как эксперименты, проведенные с волоконными рефрактометрами без

функциональных покрытий и высококонцентрированными растворами фибриногена и D-димера в PBS показали, что наличие белка в растворе увеличивало его средний показатель преломления, а значит, средний показатель преломления белковых молекул выше, чем у буферного раствора. Нами была выдвинута гипотеза, что причины подобного эффекта падения показателя преломления заключаются в особенностях функционального слоя, сформированного на поверхности сенсора. Согласно гипотезе, при нахождении в чистом буферном растворе этот слой представляет собой структуру с высоким средним показателем преломления. При взаимодействии с антигеном геометрия структуры меняется, и, в зависимости от типа функционализированной поверхности, её средний показатель преломления может уменьшаться или увеличиваться при захвате антигенов из раствора.

Представленные результаты демонстрируют однозначно определяемую и воспроизводимую специфическую реакцию сенсоров на присутствие в растворе искомого антигена. Следует отметить, что концентрация фибриногена в растворе во много раз ниже его типичного содержания в крови человека (около 2 – 4 мг/мл), поэтому реакция на более высокую концентрацию может быть еще более заметной.

Для определения быстродействия сенсоров нами было рассчитано характерное время достижения сигналом уровня предела количественного определения (ПКО) при погружении в раствор, содержащий белок. В качестве уровня шума для каждого из экспериментов было выбрано соответствующее стандартное отклонение  $\sigma$  на предшествующем этапе с чистым буферным раствором, поведение сигнала на котором аппроксимировалось линейно. Предел количественного определения считался стандартным для биоаналитических приложений образом – как  $10\sigma$  [35,36], на рисунке 6 для каждого эксперимента соответствующий уровень ПКО отмечен красной горизонтальной прямой. Быстродействие сенсора определялось как время от момента смены раствора до выхода разностного сигнала на уровень ПКО. Результаты обработки показывают, что быстродействие сенсора в ходе экспериментов составило от 9,5

до 4,4 минут. Причем, очевидно, что скорость реакции возрастала с ростом концентрации белков в растворе, хотя при этом не наблюдалось прямой линейной зависимости между этими параметрами, что может быть связано со стохастичностью процессов, происходящих в растворе.

## **Заключение**

В результате исследования была разработана методика создания волоконно-оптических детекторов белков плазмы крови на основе НВБР. Экспериментальные данные уверенно демонстрируют специфичность реакции сенсоров на целевой аналит на примере двух различных белков – фибриногена и D-димера, а также показывают высокую скорость детектирования (менее 10 минут). Таким образом, в работе подробно описана концепция рефрактометрического волоконного детектора белка, позволяющая создавать на его основе конечные устройства для применения в реальных задачах. Предложена дифференциальная схема измерений с применением двух сенсоров, позволившая отличить специфическую реакцию на наличие целевых белков в растворах от влияния нерелевантных процессов на показания сенсора.

## **Благодарности:**

Авторы выражают благодарность сотрудникам ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН Васильевой А. Д. и Юриной Л. В. за помощь в разработке методики функционализации поверхности сенсоров.

**Финансирование:** Работа была выполнена в рамках государственного задания ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН.

## **Литература**

1. Nechaeva N. L., Sorokina O. N., Konstantinova T. S., Vasilyeva A. D., Yurina L. V., Vyzova N. A., Bugrova A. E., Yanovich S. V., Eremenko A. V., Kurochkin I. N. Simultaneous express immunoassay of multiple cardiac biomarkers with an automatic

- platform in human plasma // *Talanta*. – 2021. – Т. 224. – С. 121860. (<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121860>)
2. Nechaeva N., Sorokina O., Konstantinova T., Vasil'eva A., Yurina L., Byzova N., Bugrova A., Podoinitsyn S., Eremenko A., Kurochkin I. Rapid Automatic Determination of Four Cardiomarkers in the Blood Plasma of Patients with Cardiopathologies // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2022. – Т. 77, № 5. – С. 531-536. (<https://doi.org/10.1134/S1061934822050094>)
3. Fiber optic sensors. / Yin S., Ruffin P. B., Francis T.: CRC press, 2017.
4. Ascorbe J., Corres J. M., Arregui F. J., Matias I. R. Recent developments in fiber optics humidity sensors // *Sensors*. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 893. (<https://doi.org/10.3390/s17040893>)
5. Bai H., Li S., Barreiros J., Tu Y., Pollock C. R., Shepherd R. F. Stretchable distributed fiber-optic sensors // *Science*. – 2020. – Т. 370, № 6518. – С. 848-852. (<https://doi.org/10.1126/science.aba5504>)
6. Caucheteur C., Guo T., Albert J. Review of plasmonic fiber optic biochemical sensors: improving the limit of detection // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2015. – Т. 407, № 14. – С. 3883-3897. (<https://doi.org/10.1007/s00216-014-8411-6>)
7. Fiber optic sensors: fundamentals and applications. / Krohn D. A., MacDougall T., Mendez A.: Spie Press Bellingham, WA, 2014. (<http://dx.doi.org/10.1117/3.100291>)
8. Stepanov K. V., Zhirnov A. A., Chernutsky A. O., Koshelev K. I., Pnev A. B., Lopunov A. I., Butov O. V. The sensitivity improvement characterization of distributed strain sensors due to weak fiber Bragg gratings // *Sensors*. – 2020. – Т. 20, № 22. – С. 6431. (<https://doi.org/10.3390/s20226431>)
9. Butov O. V., Bazakutsa A. P., Chamorovskiy Y. K., Fedorov A. N., Shevtsov I. A. All-fiber highly sensitive Bragg grating bend sensor // *Sensors*. – 2019. – Т. 19, № 19. – С. 4228. (<https://doi.org/10.3390/s19194228>)
10. Bado M. F., Casas J. R. A review of recent distributed optical fiber sensors applications for civil engineering structural health monitoring // *Sensors*. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 1818. (<https://doi.org/10.3390/s21051818>)

11. Manuylovich E., Tomyshev K., Butov O. V. Method for Determining the Plasmon Resonance Wavelength in Fiber Sensors Based on Tilted Fiber Bragg Gratings // Sensors. – 2019. – Т. 19, № 19. – С. 4245. (<https://doi.org/10.3390/s19194245>)
12. Zhou K., Chen X., Zhang L., Bennion I. High-sensitivity optical chemsensor based on etched D-fibre Bragg gratings // Electronics Letters. – 2004. – Т. 40, № 4. – С. 1. (<https://doi.org/10.1049/el:20040177>)
13. Lee S.-M., Saini S. S., Jeong M.-Y. Simultaneous measurement of refractive index, temperature, and strain using etched-core fiber Bragg grating sensors // IEEE Photonics Technology Letters. – 2010. – Т. 22, № 19. – С. 1431-1433. (<https://doi.org/10.1109/LPT.2010.2057416>)
14. Ishaq I. M., Quintela A., James S. W., Ashwell G. J., Lopez-Higuera J. M., Tatam R. P. Modification of the refractive index response of long period gratings using thin film overlays // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2005. – Т. 107, № 2. – С. 738-741. (<https://doi.org/10.1016/j.snb.2004.12.004>)
15. Albert J., Shao L. Y., Caucheteur C. Tilted fiber Bragg grating sensors // Laser & Photonics Reviews. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 83-108. (<https://doi.org/10.1002/lpor.201100039>)
16. Voisin V., Pilate J., Damman P., Mégret P., Caucheteur C. Highly sensitive detection of molecular interactions with plasmonic optical fiber grating sensors // Biosensors and Bioelectronics. – 2014. – Т. 51. – С. 249-254. (<https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.07.030>)
17. Fiber bragg gratings. / Kashyap R.: Academic press, 2009.
18. Vasil'ev S. A., Medvedkov O. I., Korolev I. G. e., Bozhkov A. S., Kurkov A. S., Dianov E. M. Fibre gratings and their applications // Quantum electronics. – 2005. – Т. 35, № 12. – С. 1085. (<https://doi.org/10.1070/QE2005v035n12ABEH013041>)
19. Hill K. O., Meltz G. Fiber Bragg grating technology fundamentals and overview // Journal of lightwave technology. – 1997. – Т. 15, № 8. – С. 1263-1276. (<https://doi.org/10.1109/50.618320>)



20. Butov O. V., Tomyshev K., Nechepurenko I., Dorofeenko A. V., Nikitov S. A. Tilted fiber Bragg gratings and their sensing applications // *Physics–Uspekhi*. – 2021. – Т. 2022, № 65. (<https://doi.org/10.3367/UFNe.2021.09.039070>)
21. Guo T., Liu F., Guan B.-O., Albert J. Tilted fiber grating mechanical and biochemical sensors // *Optics & Laser Technology*. – 2016. – Т. 78. – С. 19-33. (<https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2015.10.007>)
22. Tomyshev K., Manuilovich E., Tazhetdinova D., Dolzhenko E., Butov O. V. High-precision data analysis for TFBG-assisted refractometer // *Sensors and Actuators A: Physical*. – 2020. – Т. 308. – С. 112016. (<https://doi.org/10.1016/j.sna.2020.112016>)
23. Tomyshev K. A., Tazhetdinova D. K., Butov O. V. High-resolution fiber plasmon sensor // *2017 Progress In Electromagnetics Research Symposium-Spring (PIERS) – IEEE, 2017*. – С. 53-56. (<https://doi.org/10.1109/PIERS.2017.8261705>)
24. Feng D., Zhou W., Qiao X., Albert J. High resolution fiber optic surface plasmon resonance sensors with single-sided gold coatings // *Optics Express*. – 2016. – Т. 24, № 15. – С. 16456-16464. (<https://doi.org/10.1364/OE.24.016456>)
25. Chubchev E. D., Tomyshev K. A., Nechepurenko I. A., Dorofeenko A. V., Butov O. V. Machine learning approach to data processing of TFBG-assisted SPR sensors // *Journal of Lightwave Technology*. – 2022. – Т. 40, № 9. – С. 3046-3054.
26. Lin H.-Y., Tsao Y.-C., Tsai W.-H., Yang Y.-W., Yan T.-R., Sheu B.-C. Development and application of side-polished fiber immunosensor based on surface plasmon resonance for the detection of *Legionella pneumophila* with halogens light and 850 nm-LED // *Sensors and actuators A: Physical*. – 2007. – Т. 138, № 2. – С. 299-305. (<https://doi.org/10.1016/j.sna.2007.05.015>)
27. Marquez-Cruz V., Albert J. High resolution NIR TFBG-assisted biochemical sensors // *Journal of Lightwave Technology*. – 2015. – Т. 33, № 16. – С. 3363-3373. (<https://doi.org/10.1109/JLT.2015.2431912>)
28. Cao Y., Zhang J., Yang Y., Huang Z., Long N. V., Fu C. Engineering of SERS substrates based on noble metal nanomaterials for chemical and biomedical applications // *Applied Spectroscopy Reviews*. – 2015. – Т. 50, № 6. – С. 499-525. (<https://doi.org/10.1080/05704928.2014.923901>)

29. Ribaut C., Voisin V., Malachovská V., Dubois V., Mégret P., Wattiez R., Caucheteur C. Small biomolecule immunosensing with plasmonic optical fiber grating sensor // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2016. – Т. 77. – С. 315-322. (<https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.09.019>)
30. Riboh J. C., Haes A. J., McFarland A. D., Ranjit Yonzon C., Van Duyne R. P. A nanoscale optical biosensor: real-time immunoassay in physiological buffer enabled by improved nanoparticle adhesion // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2003. – Т. 107, № 8. – С. 1772-1780. (<https://doi.org/10.1021/jp022130v>)
31. Rich R. L., Myszka D. G. Survey of the 2009 commercial optical biosensor literature // *Journal of Molecular Recognition*. – 2011. – Т. 24, № 6. – С. 892-914. (<https://doi.org/10.1002/jmr.1138>)
32. Ricciardi A., Crescitelli A., Vaiano P., Quero G., Consales M., Pisco M., Esposito E., Cusano A. Lab-on-fiber technology: a new vision for chemical and biological sensing // *Analyst*. – 2015. – Т. 140, № 24. – С. 8068-8079. (<https://doi.org/10.1039/C5AN01241D>)
33. Lobry M., Fasseaux H., Loyez M., Chah K., Goormaghtigh E., Wattiez R., Chiavaioli F., Caucheteur C. Plasmonic fiber grating biosensors demodulated through spectral envelopes intersection // *Journal of Lightwave Technology*. – 2021. – Т. 39, № 22. – С. 7288-7295. (<http://dx.doi.org/10.1109/JLT.2021.3112854>)
34. Ortega-Gomez A., Loyez M., Lobry M., Chah K., Zubia J., Villatoro J., Caucheteur C. Plasmonic sensors based on tilted Bragg gratings in multicore optical fibers // *Optics express*. – 2021. – Т. 29, № 12. – С. 18469-18480. (<https://doi.org/10.1364/OE.430181>)
35. Armbruster D. A., Tillman M. D., Hubbs L. M. Limit of detection (LQD)/limit of quantitation (LOQ): comparison of the empirical and the statistical methods exemplified with GC-MS assays of abused drugs // *Clinical chemistry*. – 1994. – Т. 40, № 7. – С. 1233-1238. (<https://doi.org/10.1093/clinchem/40.7.1233>)
36. Shrivastava A., Gupta V. B. Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods // *Chron. Young Sci*. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 21-25. (<https://doi.org/10.4103/2229-5186.79345>)

**Для цитирования:**

Долженко Е.И., Томышев К.А., Бутов О.В. Рефрактометрический детектор белков плазмы крови на основе наклонной волоконной брэгговской решетки с функциональным покрытием из антител // Журнал радиоэлектроники. – 2023. – №. 11. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2023.11.27>