

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 681.7; 544.08; 681.586.5; 535.417.2; 620.3; 544.032.65; 004.9; 519.6

САЕЧНИКОВ  
АНТОН ВЛАДИМИРОВИЧ

**МЕТОДЫ И СРЕДСТВА ДИАГНОСТИКИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ МАТРИЧНЫМИ СТРУКТУРАМИ ОПТИЧЕСКИХ  
МИКРОРЕЗОНАТОРОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико – математических наук  
по специальности 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

Минск, 2019

Работа выполнена в **Белорусском государственном университете**.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ -

**Скакун Виктор Васильевич,**

кандидат физико-математических наук, доцент,  
заведующий кафедрой системного анализа  
Белорусского государственного университета.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

**Гапоненко Сергей Васильевич,**

доктор физико-математических наук, профессор,  
академик НАН Беларуси,  
директор исполнительной дирекции  
Белорусского республиканского фонда  
фундаментальных исследований;

**Голенков Владимир Васильевич,**

доктор технических наук, профессор,  
заведующий кафедрой интеллектуальных  
информационных технологий  
УО «Белорусский государственный  
университет информатики и радиоэлектроники».

ОППОНИРУЮЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ –

**Белорусский национальный технический  
университет.**

Защита состоится **28 июня 2019 года** в **14.00** на заседании совета по защите диссертаций Д 02.01.10 при Белорусском государственном университете по адресу: *Минск, ул. Ленинградская 8 (корпус юридического факультета), ауд. 407.* Телефон ученого секретаря 209-57-09.

*Почтовый адрес: пр-т Независимости 4, Минск, 220030.*

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке Белорусского государственного университета.

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2019 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
кандидат технических наук

А.Ф. Романов

## ВВЕДЕНИЕ

Устройства диагностики молекулярных соединений – интенсивно растущая область науки и техники, чье развитие прежде всего обусловлено разработкой датчиков, которые применяются как для лабораторных исследований, так и для индивидуального применения «на месте». Основное отличие методики измерений датчиками от традиционных подходов инструментального анализа, например, иммуноферментного анализа, заключается в возможности проведения анализа характеристик объектов в режиме реального времени с минимальной подготовкой образца. При этом обеспечивается высокая специфичность и чувствительность, быстрая реакция, низкий уровень ошибок, безопасность в использовании и возможность массового производства. Эти особенности позволяют использовать молекулярные датчики в тех областях, где требуется оперативно получать предварительную информацию о составе анализируемого объекта – в медицине, производстве, для определения качества продуктов питания, лекарств, экологического и аналитического контроля и т. д.

Высокая чувствительность, миниатюризация и эффективность – основные факторы роста запроса на применение оптических методов измерений для разработки портативных систем быстрого анализа молекулярных соединений за последние десять лет. Безмаркерный метод измерения, когда исследуемый объект взаимодействует непосредственно с датчиком, основанный на оптическом резонансе мод шепчущих галерей (МШГ), является одним из наиболее перспективных методов исследования молекулярных соединений благодаря малым размерам сенсоров (~10-100 микрон) и высоким показателям добротности (до  $10^8$ ). Он основан на явлении полного внутреннего отражения и формировании стоячей волны внутри замкнутого кольцевого микрорезонатора, которая взаимодействует с окружающей средой посредством эванесцентного поля, где в качестве материалов резонатора могут выступать стекло, полимеры, полупроводники.

Известные решения на базе оптического резонанса МШГ, обладают рядом недостатков, ограничивающих их применение для решения практико-ориентированных задач, среди которых: одноразовость применения сенсоров, отсутствие эффективных методов интеграции множества резонаторов в матрицу, отсутствие надежной системы параллельного опроса набора датчиков, недостаточная воспроизводимость результатов и отсутствие согласованного и полного механизма интерпретации сигнала.

Диссертационная работа посвящена разработке принципов построения матричных сенсоров на основе оптических микрорезонаторов и методов их приме-

нения для решения задач идентификации динамических характеристик молекулярных соединений.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Исследования по диссертационной работе проводились в ходе выполнения следующих научно-технических программ и проектов:

1. ГПНИ «Конвергенция». № 481/08. Разработка методов и аппаратуры для обнаружения и идентификации немеченых биомолекулярных соединений с помощью оптического резонанса в кольцевых микрорезонаторах усиленного на плазмонных наноструктурах, номер госрегистрации 20142218, 2014-2015 г.г.

2. ГПНИ «Конвергенция», номер 882/02. Разработка методов диагностики биомедицинских соединений на основе оптического резонанса с плазмонным усилением в структурах, формируемых лазерной двухфотонной нанолитографией, номер госрегистрации 20161859, 2016-2020 г.г.

3. Разработка биомедицинских сенсоров на основе микрорезонаторов. Договор о научно-техническом сотрудничестве Германия, Рурский университет г. Бохум, Кафедра лазерной физики и измерительной техники. 2015-2020.

### **Цель и задачи исследования**

**Целью** настоящей диссертационной работы является разработка матричных сенсоров на базе оптических микрорезонаторов и методов решения задач идентификации динамических изменений характеристик молекулярных соединений.

В соответствии с указанными целями решались следующие задачи:

- разработка сенсоров на матрицах оптических микрорезонаторов с применением аддитивных технологий;
- разработка физических принципов и методики возбуждения и регистрации сигнала матричного сенсора в режиме реального времени;
- разработка экспериментальных методов обеспечения стабильности параметров сенсора при многократном режиме использования;
- разработка алгоритмов и методов анализа параметров сигнала матрицы оптических микрорезонаторов в задачах идентификации динамических изменений характеристик объектов исследования.

**Объектами** исследования являются:

- оптические одноэлементные микрорезонаторы, изготовленные методом аддитивного производства, их структура, материал;
- молекулярные соединения: этанол, глюкоза, сульфат магния, хлорид

калия, альбумин, стрептавидин, биотин;

- наночастицы: золото, квантовые точки;
- суспензии полимерных микросфер в роли модельного аналога бактерий и вирусов;
- методы и алгоритмы интеллектуального анализа данных.

**Предметом** исследования являлись модели, алгоритмы и методы формирования безмаркерных сенсоров на базе матриц оптических микрорезонаторов, практического применения их для задач идентификации динамических изменений характеристик молекулярных объектов и соединений.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследований заключается в разработке моделей, методов и алгоритмов идентификации и анализа параметров однокомпонентных, и многокомпонентных молекулярных соединений, учитывающих специфику потоков сигналов матриц оптических микрорезонаторов высокой добротности

Показано, что разработанный матричный сенсор, при многократных экспериментах обеспечивает необходимую точность и воспроизводимость численных оценок динамических изменений параметров молекулярных соединений и нивелирует влияние разброса спектральных характеристик чувствительных элементов при произвольном пространственном распределении этих элементов.

Установлено, что образование стабильного золотого слоя на поверхностях чувствительных элементов путем прокачки раствора золотых наночастиц через матричный сенсор обеспечивает возможность реализации процедуры контроля плазмонного усиления для мод микрорезонатора.

Обоснована возможность и целесообразность использования метода двухфотонной полимеризации для формирования матрицы упорядоченных оптических микрорезонаторов, которые по сравнению с аналогичными устройствами схожей структуры и функционального назначения обеспечивают высокую стабильность и воспроизводимость спектральных характеристик, реализацию режима параллельного опроса групп сенсоров в задачах оперативного исследования и избирательной идентификации молекулярных объектов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Функциональная организация и структурное построение матриц оптических микрорезонаторов на основе эффекта резонанса мод шепчущих галерей с использованием аддитивных технологий и методов интеллектуального анализа данных, обеспечивающие стабильность оценок спектральных характеристик, повторяемость откликов образцов, молекулярную избирательность и возможность

многократного использования в задачах идентификации динамических изменений характеристик молекулярных соединений.

2. Методика реализации фотонно-плазмонной схемы регистрации, заключающаяся в осаждении стабильного слоя золотых наночастиц размером 50 нм на поверхности оптического микрорезонатора, характеризующаяся увеличением чувствительности не менее чем в 2 раза.

3. Модель процесса двухфотонной полимеризации, учитывающая искажения электромагнитных полей при прохождении через многослойный образец с поглощением, на основе которой реализована схема облучения с тонким отражающим слоем, позволившей увеличить на порядок воспроизводимость структурирования оптических резонаторов размерами не менее 25 мкм.

4. Автоматизированный алгоритм количественной оценки совокупности спектрально-временных параметров оптического резонанса мод шепчущих галерей в матрице пространственно-распределенных микрорезонаторов, включающий подавление шумов, идентификацию спектров мод шепчущих галерей и их спектральное разложение при описании моды псевдо-Войгт функцией.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Основные результаты и выводы, представленные в диссертационной работе, получены лично соискателем. Постановка цели и задач исследования и обсуждение результатов проведены совместно с научным руководителем к. ф.-м.н. Скакуном В.В. Д.ф.-м.н. Саечников В.А. и проф. А. Остендорф консультировали по вопросам взаимодействия оптического излучения с веществом, методикам применения лазерных систем для оценки свойств измеряемых сред и по проведению исследований методом двухфотонной полимеризации для создания полимерных структур высокой воспроизводимости и оптического качества. Совместно с д. ф.-м.н. Чернявской Э.А. обсуждались аспекты построения методик идентификации параметров измеряемых сред на основе сигналов мод шепчущих галерей. С проф. Г. Швайгером обсуждались вопросы теоретических аспектов обнаружения молекулярных соединений оптическими микрорезонаторами. К.ф.-м.н. Н.Н. Яцков, PhD П.В. Назаров, д.ф.-м.н. В.В. Апанасович и PhD Л. Валлар оказывали содействие в применении методов интеллектуального анализа данных для интерпретации сигналов. С PhD Р. Гхадири обсуждались практические аспекты применения золотых наночастиц.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях: Novel Biophotonic Techniques and Applications

II (Мюнхен, Германия, 2013), International congress on computer science: information systems and technologies (Минск, Беларусь, 2013, 2016), Международная научно-техническая конференция «Квантовая электроника» (Минск, Беларусь, 2013, 2015, 2017), Plasmonics in Biology and Medicine XI (Сан-Франциско, США, 2014), Biomedical Applications of Light Scattering VIII (Сан-Франциско, США, 2014), Nanophotonics V (Брюссель, Бельгия, 2014), Международная научно-техническая конференция «Медэлектроника» (Минск, Беларусь, 2014, 2016, 2018), Novel Biophotonics Techniques and Applications III (Мюнхен, Германия, 2015), Nanophotonics VI (Брюссель, Бельгия, 2016), Optical Methods for Inspection, Characterization, and Imaging of Biomaterials III (Мюнхен, Германия, 2017), Lasers in Manufacturing (Мюнхен, Германия – 2017), Optical Micro- and Nanometrology VII (Страсбург, Франция, 2018).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на факультете радиофизики и компьютерных технологий БГУ (получен акт о внедрении).

### **Опубликованность результатов диссертации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 27 научных работах, в том числе 6 статьях в научных изданиях в соответствии с п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общим объемом 4,43 авторского листа). Кроме того, результаты опубликованы в 1 статье в журнале «Информатика», 2 статьях в сборнике научных трудов и 18 статьях в сборниках материалов научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, пяти глав, заключения, библиографического списка и одного приложения. Ее полный объем составляет 146 страниц, включая 70 рисунков (на 28 страницах), 1 таблицу (на 1 странице), 1 приложение (на 1 странице). Библиографический список состоит из 193 наименований, включая собственные публикации соискателя ученой степени (занимает 17 страниц).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В **первой главе** диссертации приведен обзор литературных данных о физических принципах построения систем детектирования молекулярных соединений на основе явления оптического резонанса в замкнутых кольцевых диэлектрических микрорезонаторах. Рассматривается природа возникновения резонанса мод шепчущей галереи в микрорезонаторах, механизмы их эффективного

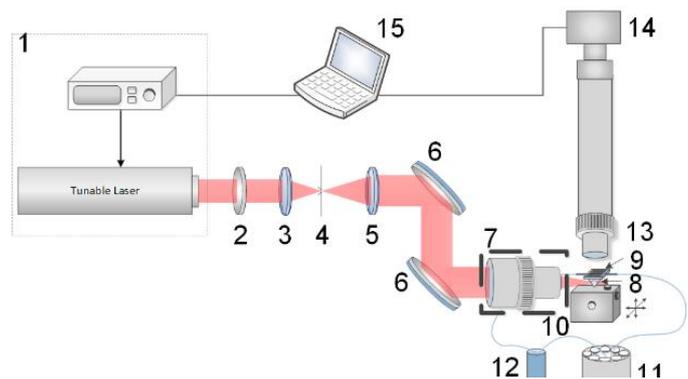
возбуждения, физические принципы регистрации внешних возмущений и возможные варианты увеличения чувствительности сенсорных элементов. Приводится анализ материалов и технологий производства единичных микрорезонаторов различной геометрии, а также способов мультиплексирования (построения матричных сенсоров). Подчеркивается необходимость создания стабильной сенсорной платформы многоразового использования, основанной на базе матриц сенсоров оптических микрорезонаторов для решения задач идентификации динамических изменений параметров молекулярных соединений.

**Во второй главе** диссертации описаны методики формирования чувствительного элемента, экспериментальные установки, используемые для возбуждения и регистрации сигнала оптического резонанса в диэлектрических микрорезонаторах. Базовым сенсорным элементом является стеклянная микросфера со средним диаметром 100 мкм. Стабильность фазовых условий возбуждения мод в микрорезонаторе обеспечивается тонким слоем клевого раствора с приведенным к воде показателем преломления, нанесенным на стеклянную подложку. Оптимизированная для формирования гомогенного потока жидкости флюидная ячейка позволяет контролировать доставку исследуемого вещества к сенсору.

Методика обеспечения избирательности в обнаружении молекул и соединений основывается на формировании слоя связующего агента и реализацией последующей процедуры осаждения на него функциональных молекул, эффективность которой оценивается количественно. Методика активации стеклянных микрорезонаторов основывается на силанизации их поверхности и последующего ковалентного подсоединения гидрофильных квантовых точек.

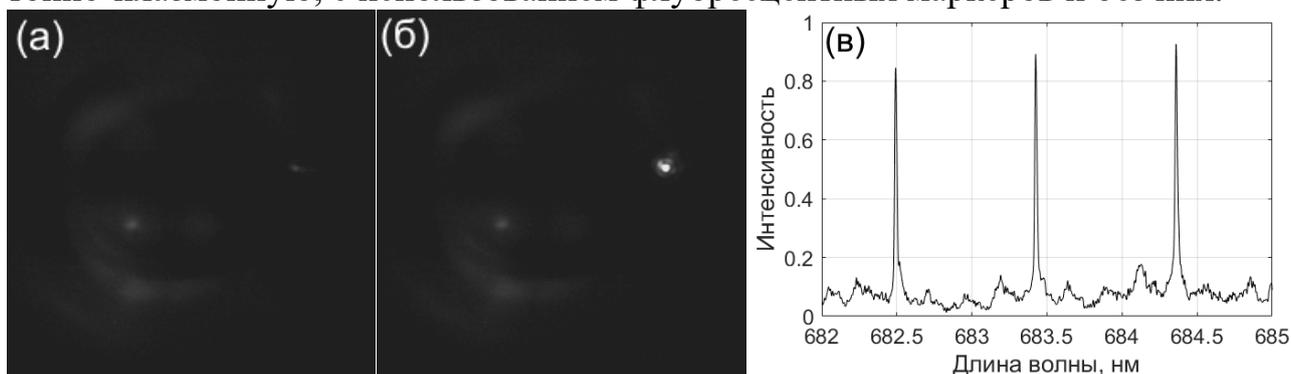
Экспериментальная установка по регистрации спектров МШГ базируется на перестраиваемой в диапазоне 680 – 689 нм диодной лазерной системе с шириной линии генерации 200 кГц (рисунок 1). Применение оптической призмы в геометрии полного внутреннего отражения для заведения излучения в микрорезонаторы и регистрация рассеянного излучения ПЗС камерой обеспечивает опрос всей матрицы чувствительных элементов за один цикл спектральной перестройки лазера.

При перестройке длины волны мощность излучения выходящего на



**1 – лазер; 2-7 – оптические компоненты фильтрации и заведения излучения; 8 – оптическая призма; 9 – сенсор, 10 – позиционный столик; 11-12 – компоненты доставки раствора, 13-15 – компоненты регистрации излучения**  
**Рисунок 1. – Экспериментальная установка регистрации спектров МШГ**

кривизне поверхности резонатором изменяется в зависимости от условий возникновения резонанса МШГ (рисунок 2 а,б). Рассеиваемая мощность излучения увеличивается, когда длина волны перестраиваемого лазера соответствует условиям резонанса (рисунок 2 б). Зависимость мощности рассеянного излучения от длины волны, которая измеряется как интегральная интенсивность в рамках выбранной области рассеяния формируют сигнал МШГ (рисунок 2 в). На базе данной системы разработаны следующие конфигурации схем регистрации: фотонно-плазмонную, с использованием флуоресцентных маркеров и без них.



**Рисунок 2. – Регистрация сигнала МШГ. Внешний вид резонатора в условиях: (а) отсутствия резонанса; (б) вблизи резонансной частоты. (в) Сигнал МШГ стеклянного резонатора  $\approx 100$  мкм для диапазона перестройки 3 нм**

В третьей главе предложена методика построения матриц оптических микрорезонаторов, основанная на пространственном разделении и локализации резонаторов путем формирования ячеистой структуры послойным наплавлением и контролируемом размещении чувствительных элементов с использованием двухфотонной полимеризации (2ФП). При этом разброс характеристических размеров ячеек не превышает 3%. Приводится экспериментальная установка 2ФП на базе титан-сапфирового лазера, генерирующего ультракороткие импульсы (80 фс) на центральной длине волны 780 нм. Стабильность интенсивности ЭМ поля вблизи точки фокуса улучшена на порядок термостабилизацией компонент установки.

Исследована применимость следующих фоточувствительных материалов для формирования сенсорных элементов: золь-гель (SZ2080) и гибридные (Ormocomp, Femtobond 4B). Предложены методики пробоподготовки образцов для структурирования пассивных и активных (дотированных CdSe/ZnS КТ) резонаторов, условий обучения материала для успешного структурирования. Установлена критичность настройки параметров излучения системы 2ФП для воспроизводимого структурирования оптических резонаторов без видимых повреждений. Анализ светочувствительных материалов показал несоответствие материалов Ormocomp и Femtobond ключевым требованиям, предъявляемым к структуре и свойствам 2ФП резонатора матричного сенсора. Выявлено, что материал

Ортосомр ограничивает сложность структуры чувствительного элемента, а материал Femtobond не удовлетворяет требованию стабильности параметров сигнала в условиях неизменности внешней среды в процессе возбуждения МШГ. В качестве базового материала для производства 2ФП микрорезонаторов матричного сенсора установлен фоторезист SZ2080, для которого предельная добротность, обусловленная поглощением излучения,  $Q_{abs}$ , превышает  $1.3 \times 10^7$  для 685 нм.

Разработанный сенсорный элемент характеризуется расположением кольцевого резонатора перпендикулярно поверхности стеклянной подложки, что обеспечивает одновременный опрос матрицы таких сенсоров и устраняет необходимость в системах позиционирования нанометровой точности. Геометрические параметры структуры оптимизированы численным методом конечных элементов для фундаментальной моды вблизи 685 нм. Определено, что главный радиус в 21 мкм и малый радиус в 1.8 мкм кольцевого резонатора обеспечивают для ТЕ моды максимальное соотношение излучательной добротности,  $Q_{rad}$  ( $2.3 \times 10^7$ ) к объему моды,  $V$  ( $97 \text{ мкм}^3$ ) в условиях водной среды. Нарушение формы поперечного сечения резонатора из-за сшивки слоев полимеризации приводит к снижению показателя добротности менее чем на  $1.5 \times 10^6$ .

Предложена модель описания единичного объема полимеризации (вокселя) для метода 2ФП при распространении сильно сфокусированного импульсного лазерного излучения сквозь многослойную среду, включающую поглощающие слои:

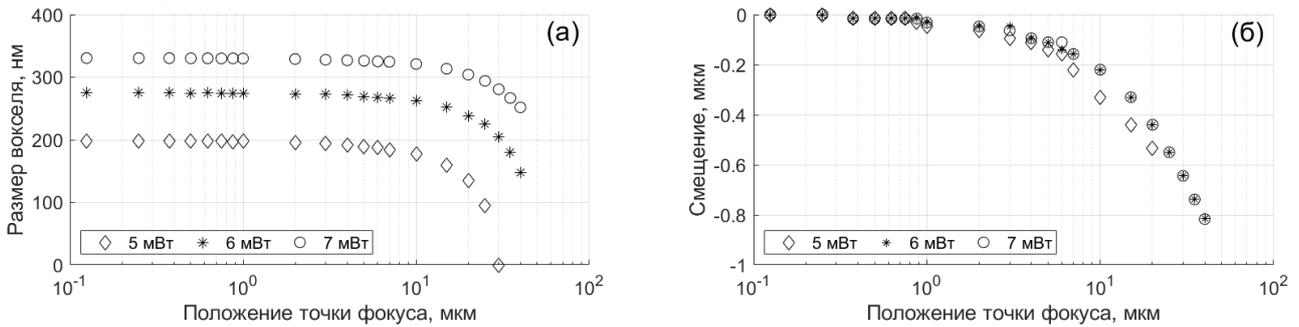
$$\begin{aligned}
 E_m = & \frac{-ikn_0}{2\pi} \sum_{\phi=0}^{2\pi} \sum_{\theta_0=0}^{\alpha} \sqrt{\frac{1}{n_0}} f \sqrt{\cos\theta_0} \frac{w_0}{w_{ap}} \sqrt{\frac{2P_{avr}}{\tau f \pi w_0^2}} \exp\left(-\beta_G^2 \frac{\sin^2\theta_0}{\sin^2\alpha}\right) \\
 & \times \begin{bmatrix} \cos\theta_m & 0 & -\sin\theta_m \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin\theta_m & 0 & \cos\theta_m \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} t_0^p & 0 & 0 \\ 0 & t_0^s & 0 \\ 0 & 0 & t_0^p \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\theta_0 & 0 & -\sin\theta_0 \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin\theta_0 & 0 & \cos\theta_0 \end{bmatrix} P_0 \times \\
 & \times \exp(ik_m z \cos\theta_m) \exp(ik_0 \sin\theta_0 (x \cos\phi + y \sin\phi)) \times \\
 & \times \exp(ik_m d \cos\theta_m - k_0 (d + \sum_j t h_j^{eff}) \cos\theta_0) \sin\theta_0 d \theta_0 d \phi, \quad (1)
 \end{aligned}$$

где  $t_0^p$  и  $t_0^s$  выводятся из следующего рекуррентного уравнения:

$$\begin{cases} t_{j-1} = \frac{g_{j-1} t_j \exp(-i\Phi'_{j-1})}{1 + f_{j-1} r_j \exp(-2i\Phi'_{j-1})} \\ r_{j-1} = \frac{f_{j-1} + r_j \exp(-2i\Phi'_{j-1})}{1 + f_{j-1} r_j \exp(-2i\Phi'_{j-1})} \end{cases}, \quad (2)$$

где  $k = 2\pi/\lambda$  – волновое число,  $d$  означает расстояние между фокальной плоскостью и  $(m - 1)$ -ой средой,  $\theta_i$  – угол распространения волны в  $i$ -ой среде,  $\lambda$  длина волны падающего излучения,  $w_0$  – полуширина перетяжки гауссова пучка

в точке фокуса,  $w_{ap}$  – полуширина входной апертуры объектива,  $\alpha$  – вычисляется из числовой апертуры как  $NA = n_0 \sin \alpha$ ,  $P_{avr}$  – средняя мощность лазерного излучения,  $\tau$  – длительность лазерного импульса,  $f$  – частота повторения импульсов,  $\Omega$  – телесный угол объектива, а  $d\Omega = \sin \theta d\theta d\phi$ ,  $f$  – фокусное расстояние объектива системы,  $\sqrt{\cos \theta}$  – весовой фактор (для асферической линзы), который описывает сохранение энергии до и после апертуры объектива,  $\beta_G$  – параметр заполнения, описывающий соотношение между размером апертуры объектива и шириной лазерного луча.

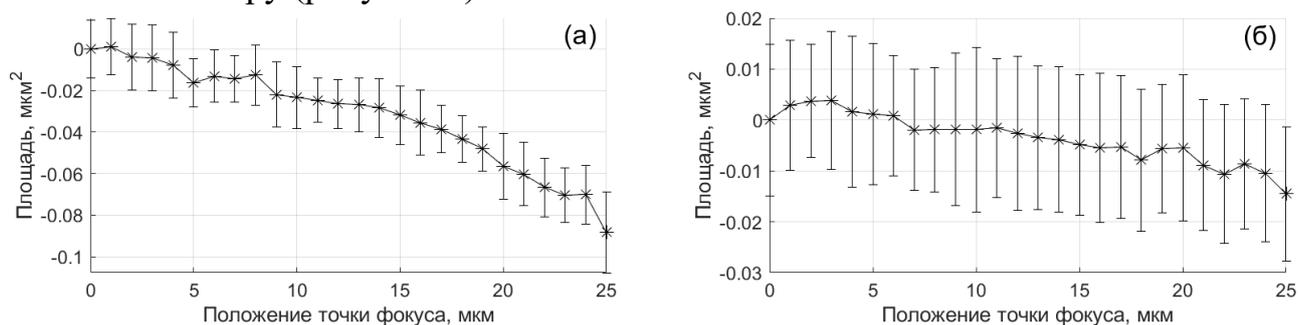


**Рисунок 3. – Неустойчивость процесса 2ФП при погружении в фоторезист (при удалении от подложки) для конфигурации с рассогласованными показателями преломления в смысле усадки характеристической длины вокселя (а) и сдвига фактического положения точки фокуса (б)**

Моделирование выявило проблему последовательной деформации и «сжатия» 2ФП структуры с учетом различия показателей преломления фоторезист/подложка на уровне 10<sup>-2</sup> (рисунок 3), что выражается в уменьшении характеристического размера вокселя при удалении от поверхности подложки (на расстоянии 30 мкм достигает 200 нм) и относительном смещении точки фокуса в 500 нм (на расстоянии 25 мкм). Для повышения воспроизводимости резонаторов предложена схема облучения с выравниванием показателей преломления и тонкой серебряной пленкой между подложкой и фоторезистом для локализации границы. Определено, что слой серебра в 5 нм на подложке обеспечивает отражение 10% и поглощение в 1% фокусируемой энергии, а неоднородность слоя в 2 нм позволяет структурировать 2ФП резонаторы размером нескольких десятков микрометров с шероховатостью в 1 нм.

Экспериментально подтверждены преимущества 2ФП схемы с 5 нм серебряным слоем, нанесенным ионным напылением, что позволяет устранить проблему потери контакта между структурой и подложкой, увеличить воспроизводимость объектов в смысле коэффициента взаимной корреляции с 0.92 до 0.98 и снизить его среднеквадратичное отклонение в три раза. Показано, что обратная последовательность размещения слоев полимерной структуры для фоторезиста SZ2080 уменьшает на порядок (в смысле отклонения площади полимеризации

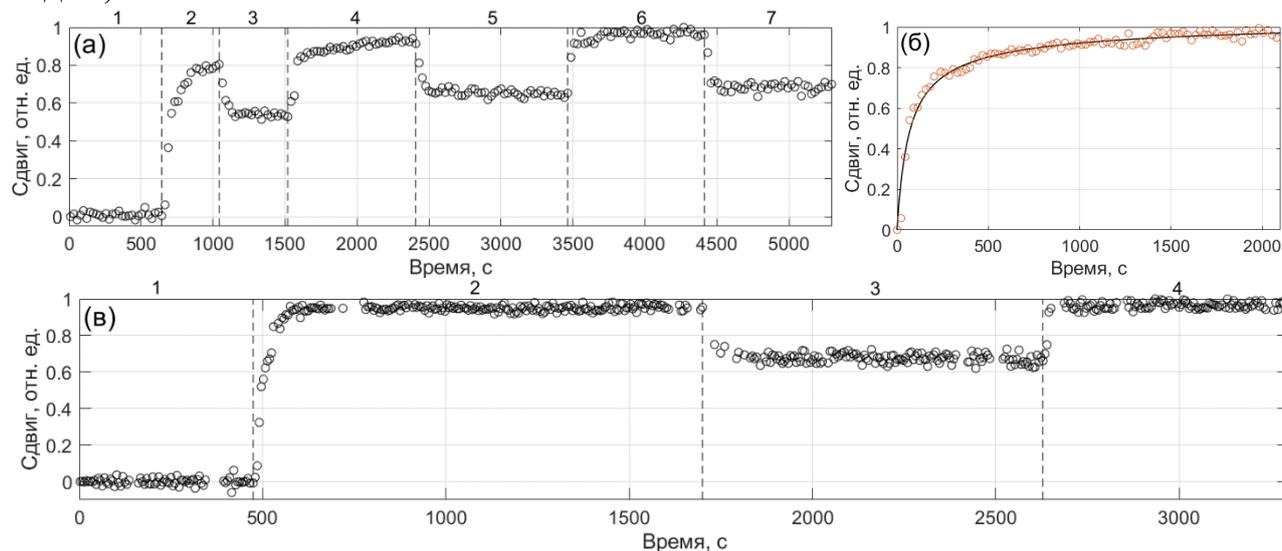
для слоя) влияние изменения показателя преломления при переходе от фоторезиста к полимеру (рисунок 4).



**Рисунок 4. – Сравнительный анализ стандартной (а) и содержащей отражающий слой (б) конфигураций облучения для структурирования без искажений**

Определены оптимальные параметры облучения в установке 2ФП для изготовления чувствительных элементов из фоторезиста SZ2080, в частности, средняя мощность излучения – 6 мВт, скорость перемещения лазерного луча – 0.1 мм/с, сетка по высоте – 200 нм, а на плоскости – 100 нм. Указанные параметры облучения обеспечивают регистрируемую добротность 2ФП резонатора в  $4 \times 10^4$  и длительность изготовления  $< 3$  минут.

**Четвертая глава** посвящена анализу экспериментальных данных по обнаружению и идентификации молекулярных соединений с использованием единичных пассивных и активных стеклянных сферических резонаторов, а также матриц пассивных чувствительных элементов (стеклянных микросфер и 2ФП резонаторов). Исследования проводились с помощью следующих молекулярных соединений: сульфат магния, хлорид калия, этанол, глюкоза, альбумин, стрептавидин, биотин.

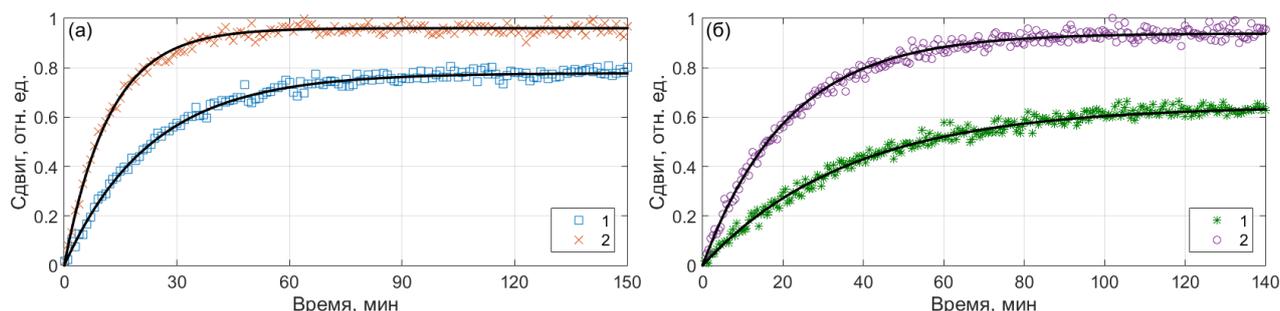


вода (1), БСА (2), вода (3), БСА (4), вода (5), БСА (6), вода (7)

**Рисунок 5. – Регистрация осаждения молекул БСА: (а) исходным микрорезонатором; (б) объединенный результат для фаз осаждения молекул 2, 4, 6; (в) функционализированным микрорезонатором**

Идентификация растворов сульфата магния и хлорида калия единичным резонатором указала на необходимость контроля временных динамических характеристик и критичность обеспечения гомогенности и перемешиваемости исследуемых растворов. Установлены локализованные во времени изменения спектральных откликов сенсора в зависимости от объемного показателя преломления молекулярного раствора. При осаждении молекул бычьего сывороточного альбумина (БСА) процесс бесконечен во времени и характеризуется экспоненциальной кривой насыщения для спектрального сдвига (рисунок 5, а, б). Осаждение молекул сопровождается изменением условий возбуждения резонанса в базовой биохимической среде (рисунок 5, а). Создание функционального слоя резонатора обеспечивает целевое присоединение объектов исследования (рисунок 5, в), что ускоряет динамику осаждения – время достижения насыщения для спектрального сдвига снижается на порядок.

Биохимическая избирательность продемонстрирована на примере связывания стрептавидина с биотином, где каждый из объектов поочередно применялся в качестве функционального слоя сенсора либо являлся объектом исследования. Определено, что избирательный слой на микрорезонаторе обеспечивает ускорение динамики осаждения молекул в 2.5 раза для обоих молекулярных соединений (на примере гелей функционализированных микросфер) (рисунок 6).



**1 и 2 – необработанный и покрытый избирательным слоем сенсоры**

**Рисунок 6. – Демонстрация биохимической избирательности: (а) спектральный сдвиг на биотиновых полистирольных микрочастицах (3,27 мкм); (б) спектральный сдвиг на стрептавидиновых микрочастицах (0,9 мкм)**

На базе одной экспериментальной установки показана возможность одновременного применения как безмаркерной так и методики, основанной на маркировании объектов исследования флуоресцентными компонентами. Сравнительный анализ динамических изменений характеристик показал преимущество технологии оптического резонанса для время-разрешенного анализа малых концентраций молекулярных соединений. Экспериментально выявлены преимущества методики маркирования для идентификации осаждения многослойных структур на поверхности резонатора. Продемонстрирована применимость активного резонатора для молекулярной идентификации. При неизменных параметрах

среды стабильность положения резонансных частот составляла  $\sim 2$  пм.

Благодаря дисперсии признаков на матрице единичных сферических резонаторов (добротность –  $10^3 \div 10^5$ , чувствительность –  $4 \text{ нм/RIU} \div 20 \text{ нм/RIU}$ ) наблюдается улучшение характеристик чувствительности сенсора по сравнению с единичным сенсором той же матрицы с наибольшей добротностью. На примере анализа изменений объёмного показателя преломления для растворов этанола зафиксировано уменьшение предела регистрации как минимум в 4 раза. Предложена методика многократного применения матрицы путем очистки сенсоров жидкой химической обработкой от осажденных материалов исследования. Повторяемость динамических характеристик соединений и значения базового сигнала до и после регенерации сенсора определена на уровне 5%.

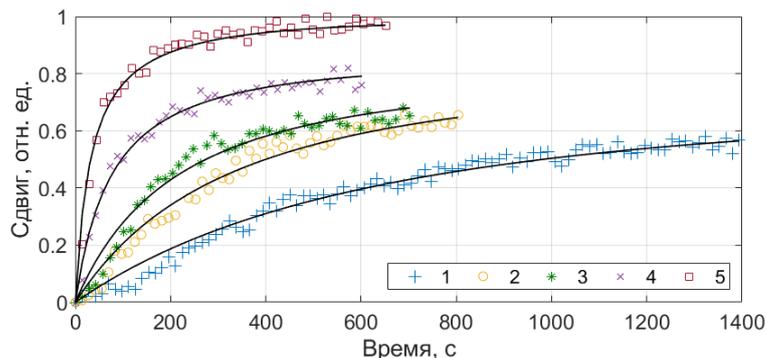
Идентификация динамических характеристик соединений матрицами резонаторов демонстрируется для растворов БСА концентрацией  $1 \text{ мкг/мл} \div 0.1 \text{ мг/мл}$  (рисунок 7). Экспериментальные данные описываются с  $\text{MSE} < 8 \times 10^{-4}$  моделью осаждения малых молекул в обобщенной форме Лэнгмюра:

$$\frac{d\theta}{dt} = k_a C \phi(\theta) - k_d \theta, \quad (3)$$

где  $k_a$  – постоянная осаждения,  $k_d$  – постоянная десорбции,  $C$  – концентрация молекул (мкг/мл),  $\theta$  – характеристикой покрытия поверхности молекулами,  $\phi(\theta)$  характеризует эффекты поверхностного исключения и аппроксимируется следующим эмпирическим выражением:

$$\phi(\theta) = \frac{(1-x)^3}{1-0.8120x+0.2236x^2+0.0845x^3}, \quad (4)$$

где  $x = \theta/\theta_\infty$  и  $\theta_\infty = 0.547$  и представляет параметр равновесного дробного покрытия поверхности. Модель скорректирована добавлением параметров концентрации  $C_s = s_c C$  и покрытия поверхности  $\theta_s = s_\theta \theta$  для возможности подбора параметров модели непосредственно на основе экспериментальных значений. Аналитические оценки кинетических параметров осаждения характеризуются относительным разбросом менее 5%.



$C = 1 \text{ мкг/мл}$  (1);  $5 \text{ мкг/мл}$  (2);  $10 \text{ мкг/мл}$  (3);  $50 \text{ мкг/мл}$  (4) и  $0.1 \text{ мг/мл}$  (5)

**Рисунок 7.** – Идентификация матричным сенсором динамики осаждения БСА от его концентрации

Фотонно-плазмонная конфигурация идентификации реализована осаждением 50 нм золотых частиц и формированием стабильного (в пределах 3%

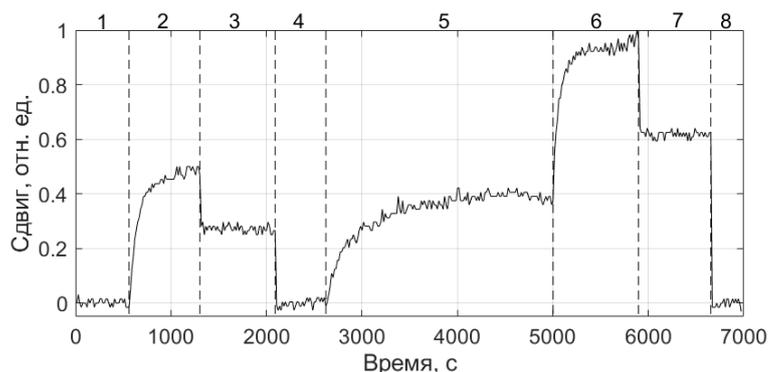
ошибки) как минимум в течение 72 ч. слоя на поверхности микрорезонатора. Для растворов глюкозы, сульфата магния, хлорида калия и альбумина подтвержден рост чувствительности сенсора не менее, чем в 2 раза (рисунок 8).

На примере матричного сенсора из 25 2ФП резонаторов продемонстрированы: возможность параллельного опроса всей матрицы; повторяемость спектральных свойств единичных сенсоров в пределах 0.4% ошибки; стабильность сигнала при неизменных внешних условиях в течение как минимум 2900с. с неопределенностью положения резонансной частоты в 0.47 пм и воспроизводимость динамических изменений характеристик в пределах 5% ошибки. Указанные характеристики подтверждают высокий потенциал матриц 2ФП резонаторов для мультиплексной избирательной идентификации многокомпонентных соединений.

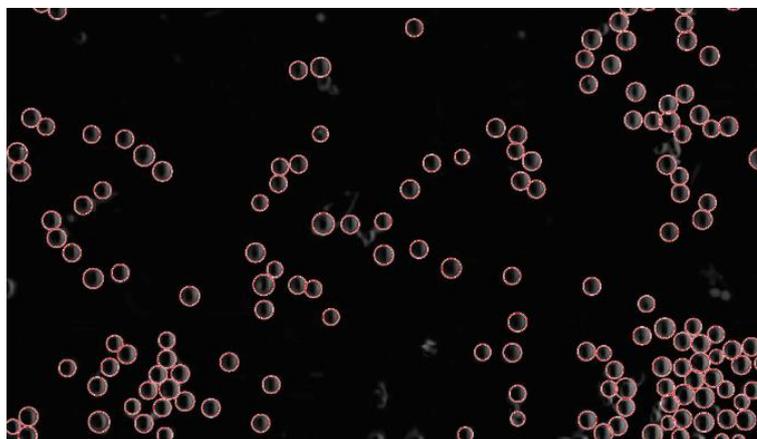
**Пятая глава** посвящена разработке алгоритмов, методов и программных компонент для сбора, обработки и интерпретации экспериментальных данных.

Разработан алгоритм локализации резонаторов на матрице и выделения отдельных областей рассеянного излучения с использованием компьютерного зрения (рисунок 9), где идентификация границ сферическим резонаторов производилась преобразованием Хафа, а 2ФП резонаторов – методом обнаружения границ Канни. Применяется прямое сопоставление областей рассеянного излучения с областями локализации резонаторов для формирования сигнала МШГ матричной сенсорной системы (так называемой спектральной картой чипа) в режиме реального времени.

Предложен автоматизированный метод описания спектральных изменений



вода (1); БСА (2); очистка (3); вода (4); золотые наночастицы (5); БСА (6); очистка (7); вода (8)  
Рисунок 8. – Анализ динамики отклика матричного сенсора в фотонно-плазмонной конфигурации



Положение микрорезонаторов указано светлыми полями

Рисунок 9. – Карта матричного сенсора МШГ

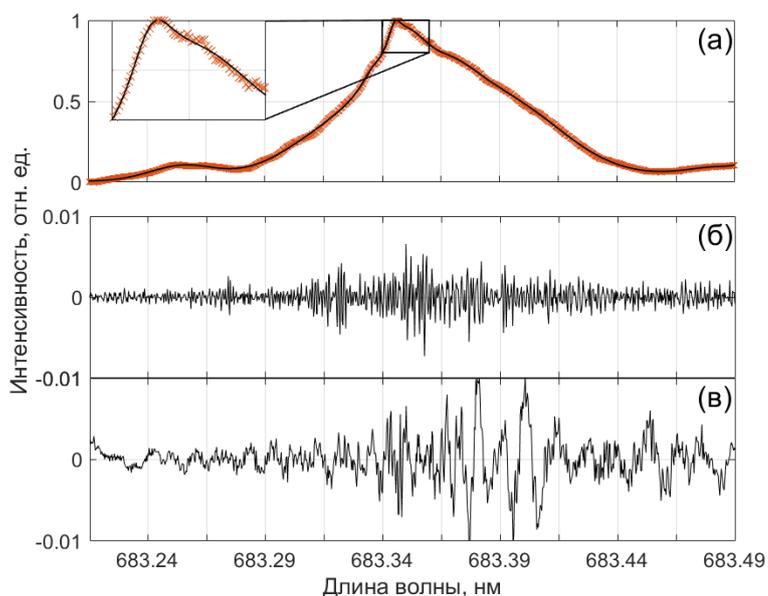
сигналов МШГ, основанный на выделении спектральных составляющих (рисунок 10). Моделью сигнала МШГ выступает сумма псевдо-Войгт функций, каждая из которых описывает отдельную моду:

$$P = \sum_{i=1}^n (\eta_i P_i^L + (1 - \eta_i) P_i^G), P_i^G = P_0^i \exp\left(\frac{-(\omega - \omega_0^i)^2}{\gamma_i^2}\right),$$

$$P_i^L = \sum_{i=1}^n P_0^i \left[ \frac{(\gamma_i/2)^2}{(\omega - \omega_0^i)^2 + (\gamma_i/2)^2} \right], \quad (5)$$

где  $\omega_0^i$  – центральная длина волны  $i$ -й моды,  $\gamma_i$  – полуширина  $i$ -й моды,  $P_0^i$  – световая мощность связи  $i$ -й моды и  $n$  – количество мод, параметр  $\eta_i$  характеризует соотношение между однородными и неоднородными механизмами уширения для  $i$ -й моды.

Алгоритм выделения спектральных составляющих включает: шумоподавление дискретным вейвлет-преобразованием, определение локальных максимумов и аппроксимация модели с применением F-теста для исключения эффекта переобучения. На примере сгенерированных сигналов показано, что метод обеспечивает усиление соотношения сигнал шум на 7-12 дБ в зависимости от количества мод, точность аппроксимации характеризуется ошибкой  $MSE < 10^{-5}$ , с соотношением истинных мод к выделенным выше 95%, долей ошибочно выделенных меньше 4% для сигналов из менее 12 мод. Применение алгоритма для описания набора экспериментальных спектров МШГ показал высокую корреляцию (0.996) между исходными и восстановленными спектрами, где для 96.1% сигналов точность аппроксимации характеризуется  $MSE < 5 \times 10^{-5}$ .



**Рисунок 10.** – Спектральное разложение сигнала МШГ: (а) экспериментальный и восстановленный спектры ( $MSE = 7.95 \times 10^{-6}$ ); (б) извлеченная шумовая компонента; (в) график остатков

Разработанные программные компоненты, алгоритмы и библиотеки управления источником лазерного излучения и системой съема данных объединены в программный пакет идентификации динамических характеристик молекулярных соединений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Разработаны физические принципы идентификации динамических изменений характеристик молекулярных соединений с использованием матриц диэлектрических микрорезонаторов [1-3, 5, 9, 15, 21-23, 25]. Предложены подходы по обеспечению долговременной стабильности спектральных характеристик, параллельного опроса матрицы, повторяемости спектральных откликов образцов, биохимической избирательности и возможности многократного применения. Оценка характеристик сенсоров на примере анализа изменений объемного показателя преломления и динамики осаждения молекул показала:

- а) ускорение динамики осаждения молекул в 2.5 раза при формировании избирательного слоя на поверхностях сенсоров;
- б) 4-х кратное увеличение предела регистрации для объемного показателя преломления по сравнению с единичным сенсором;
- в) разброс кинетических параметров осаждения молекул менее 5% для концентраций белков от 1 мкг/мл до 0.1 мг/мл;
- г) возможность регенерации параметров сенсора химической очисткой поверхностей микрорезонаторов при сохранении идентичности спектральных откликов в пределах 5% ошибки для кривых насыщения в режиме многократного использования.

2. Реализована фотонно-плазменная методика регистрации молекулярных соединений, основанная на формировании стабильного слоя золотых наночастиц размера 50 нм на поверхности резонатора, которая позволила увеличить чувствительность не менее чем в 2 раза [2, 5, 12, 13, 16-19, 21].

3. Разработана методика построения матричных сенсоров резонансного типа для регистрации многокомпонентных молекулярных соединений на основе пространственно-разделенных упорядоченных групп чувствительных элементов с применением технологий трехмерной печати и двухфотонной полимеризации [3, 6, 19-21, 24, 26]. Продемонстрирована возможность построения упорядоченных матриц высокой плотности с параллельным режимом считывания добротностью  $10^4$ - $10^5$ , для которых подтверждена стабильность сигнала в потоке жидкости на уровне спектрального разрешения, повторяемость спектральных характеристик (на уровне 0.4% ошибки) и регистрируемого сигнала (на уровне 5% ошибки). Методика включает:

- а) модель, описывающую процесс двухфотонной полимеризации в единичном объеме при распространении излучения через многослойные структуры с поглощением;

- б) модель чувствительного элемента матричного сенсора с кольцевым резонатором, расположенным перпендикулярно подложке, для которого численно и экспериментально проанализировано влияние геометрических параметров, свойств материала и условий облучения на чувствительность;
- в) схему облучения с тонким отражающим слоем для формирования резонатора методом двухфотонной полимеризации, что улучшает его воспроизводимость, в смысле увеличения среднего значения коэффициента взаимной корреляции с 0.92 до 0.98 и снижения разброса значений корреляции в три раза, а потеря контакта между резонатором и подложкой исключена.

4. Предложен автоматизированный алгоритм количественного анализа сигнала матричного сенсора мод шепчущих галерей на основе процедур компьютерного зрения и интеллектуального анализа данных [1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12, 14-18, 27].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Предложенную методику идентификации динамических изменений характеристик молекулярных соединений на основе матричных сенсоров оптических микрорезонаторов можно использовать для создания миниатюрных мультиплексных биосенсоров и диагностических информационно-измерительных средств для персонализированной медицины, мониторинга окружающей среды и контроля качества продуктов питания и воды. Результаты диссертации используются в учебном процессе (имеется 1 акт о внедрении).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах в соответствии с п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

1. Neural Network analysis of the resonance whispering gallery mode characteristics of biological agents / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, G. Schweiger, A. Ostendorf, A.V. Saetchnikov // *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P.–253–263.
2. Plasmon-Enhanced WGM-based biosensors for molecule detection /V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, A. Ostendorf // *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*. – 2015. –Vol. 18, № 4. – P. 443-455.
3. Микрофлюидная ячейка для матриц оптических резонаторных сенсорных систем / А.В. Саечников, Э.А. Чернявская, В.А. Саечников, А. Остендорф // *Доклады БГУИР*. – 2016. – № 7. – С. 34-38.
4. Quantification of whispering gallery mode spectrum variability in application to sensing nanobiophotonics / A. Saetchnikov, V. Skakun, V. Saetchnikov, E. Tcherniavskaia, A. Ostendorf // *Journal of Nanophotonics*. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 0460191- 04601914.
5. Диагностика биологических соединений оптическими матрицами резонансного типа / А.В. Саечников, Э.А. Чернявская, В.А. Саечников, А. Остендорф // *Доклады БГУИР*. – 2018. – № 7(117). – С. 47-52.
6. Effect of a thin reflective film between substrate and photoresin on two-photon polymerization / A. Saetchnikov, V. Saetchnikov, E. Tcherniavskaia, A. Ostendorf // *Additive Manufacturing*. – 2018. – Vol. 24. – P. 658-666.

### Статьи в других научных изданиях

7. Анализ экспрессии генов в результате воздействия интерферона IFN- $\gamma$  на клетку с использованием программного пакета GeneExpressionAnalyser / А.В. Саечников, Н.Н. Яцков, П.В. Назаров, Л. Валлар, В.В. Апанасович // *Информатика*. – 2014. – № 2. – С. 84–97.
8. Механизм анализа данных оптической биосенсорики с использованием элементов машинного обучения / А. Саечников, Э. Чернявская, В. Скакун, И. Саечников, В. Саечников, А. Остендорф // *Space engineering, technologies & exploration. Anthology of scientific research papers / ECM Space Technologies GmbH*. – Berlin, 2018. – С. 34–40.
9. Модификация чувствительных элементов для решения мультиплексных задач оптической биосенсорики / А. Саечников, Э. Чернявская, В. Саечников, А. Остендорф // *Space engineering, technologies & exploration. Anthology of scientific research papers / ECM Space Technologies GmbH*. – Berlin, 2018. – С. 41–

47.

**Статьи в сборниках материалов научных конференций**

10. Drag detection and identification by whispering gallery mode optical resonance based sensor / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // Proceeding of SPIE. – 2013. – Vol. 8801 (Novel Biophotonic Techniques and Applications II, Munich, May 12-16, 2013 / Edited by A. Amelink [et al.]). – P. 880101- 880108.

11. Optical sensor based on whispering gallery technology for diagnostics of biomedical agents / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // International congress on computer science: information systems and technologies CSIST-2013: proceedings, Minsk, 4-7 November 2013. – Минск: БГУ, 2013. – С. 345-350.

12. Photonic-plasmonic microresonators for biomedical application / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // International congress on computer science: information systems and technologies CSIST-2013: proceedings, Minsk, 4-7 November 2013. – Минск: БГУ, 2013. – С. 350-356.

13. Using nanostructures for plasmonic-photonic microcavity sensor optimization / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // Квантовая электроника: материалы IX международной научно-технической конференции, Минск, 18–21 ноября 2013 г. / редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск: Издательский центр БГУ, 2013. – С. 130-132.

14. Application of whispering gallery mode optical resonance technology for biomedical diagnostics / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // Квантовая электроника: материалы IX международной научно-технической конференции, Минск, 18–21 ноября 2013 г. / редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск: Издательский центр БГУ, 2013. – С. 241-243.

15. Biochemical component identification by light scattering techniques in whispering gallery mode optical resonance based sensor / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // Proceeding of SPIE. – 2014. – Vol. 8952 (Biomedical Applications of Light Scattering VIII, San Francisco, February 1-6, 2014 / Edited by A. Wax [et al.]). – P. 8952041-89520410.

16. Plasmonic improvement of microcavity biomedical sensor spectroscopic characteristics / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf, R. Ghadiri // Proceeding of SPIE. – 2014. – Vol. 8957 (Plasmonics in Biology and Medicine XI, San Francisco, February 1-6, 2014 / Edited by T. Vo-Dinh [et al.]). – P. 89570E1-89570E11.

17. Biochemical component identification by plasmonic improved whispering gallery mode optical resonance based sensor / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // *Proceeding of SPIE*. – 2014. – Vol. 9126 (Nanophotonics V, Brussels, April 14-17, 2014 / Edited by D.L. Andrews [et al.]). – P. 91260V1-91260V12.

18. Влияние плазмонных эффектов на идентификацию биологических соединений на основе оптического резонанса в микросферах / А.В. Саечников, Э.А. Чернявская, В.А. Саечников, А. Ostendorf // *Медэлектроника 2014: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Сборник научных статей VIII международной научно-технической конференции, Минск, 10–11 декабря 2014 г.* – Минск, 2014. – С. 87–89.

19. Array sensor: plasmonic improved optical resonance methods and instrument for biomedical diagnostics / V.A. Saetchnikov; E.A. Tcherniavskaia; A.V. Saetchnikov; G. Schweiger; A. Ostendorf // *Proceeding of SPIE*. – 2015. – Vol. 9540 (Novel Biophotonics Techniques and Applications III, Munich, June 21-25, 2015 / Edited by A. Amelink [et al.]). – P. 9540051-9540059.

20. Application of 3d printing for creating and probing bio-photonic array sensor based on optical resonance methods / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, A. Ostendorf // *Квантовая электроника: материалы X международной научно-технической конференции, Минск, 9–13 ноября 2015 г.* / редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск: РИВШ, 2015. – С. 228-231.

21. Long-term functionalization of optical resonance sensor spots / V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A.V. Saetchnikov, G. Schweiger, A. Ostendorf // *Proceeding of SPIE*. – 2016. – Vol. 9884 (Nanophotonics VI, Brussels, April 4-7, 2016 / Edited by D.L. Andrews [et al.]). – P. 98841T1-98841T11.

22. Избирательное обнаружение биологических объектов в чувствительных микрополостях оптических сенсорных систем / А.В. Саечников, Э.А. Чернявская, В.А. Саечников, А. Остендорф // *Международный конгресс по информатике: информационные системы и технологии, Минск, 24–27 октября 2016 г.* – Минск: БГУ, 2016. – С. 798-803.

23. Simultaneous real-time application and direct comparison of optical resonance sensing and fluorescence tagging techniques for biochemical component detection / A.V. Saetchnikov, V.A. Saetchnikov, E.A. Tcherniavskaia, A. Ostendorf // *Proceeding of SPIE*. – 2017. – Vol. 10333 (Optical Methods for Inspection, Characterization, and Imaging of Biomaterials III, Munich, June 25-29, 2017 / Edited by P. Ferraro [et al.]). – P. 10333141-10333147.

24. Application of two-photon polymerization technique for resonator-based biosensors fabrication [Electronic resource] / A.V. Saetchnikov, V.A. Saetchnikov,

Е.А. Tcherniavskaia, A. Ostendorf // Lasers in Manufacturing 2017, Munich, 26-29 June 2017 / Edited by L. Overmeyer [et al.]. – Munich, 2017. – Mode of access: [https://www.wlt.de/lim/Proceedings2017/Data/PDF/Contribution194\\_final.pdf](https://www.wlt.de/lim/Proceedings2017/Data/PDF/Contribution194_final.pdf). – Date of access: 12.03.2019.

25. Применение активных сенсоров резонаторного типа для задач биодетектирования / А.В. Саечников, Э.А. Чернявская, В.А. Саечников, А. Остендорф // Квантовая электроника: материалы XI международной научно-технической конференции, Минск, 13–17 ноября 2017 г. / редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск: РИВШ, 2017. – С. 307-308.

26. Производство биосенсоров резонаторного типа с использованием технологий прямой лазерной печати / А.В. Саечников, Э.А. Чернявская, В.А. Саечников, А. Остендорф // Квантовая электроника: материалы XI международной научно-технической конференции, Минск, 13–17 ноября 2017 г. / редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск: РИВШ, 2017. – С. 309-310.

27. Mapping of the detecting units of the resonator-based multiplexed sensor / A. Saetchnikov, E. Tcherniavskaia, V. Saetchnikov, A. Ostendorf // Proceeding of SPIE. – 2018. – Vol. 10678 (Optical Micro- and Nanometrology VII, Strasbourg, April 22-26, 2018 / Edited by C. Gorecki [et al.]). – P. 106780W1-106780W7.

**РЕЗЮМЕ****Саечников Антон Владимирович****Методы и средства диагностики молекулярных соединений матричными структурами оптических микрорезонаторов**

**Ключевые слова:** оптический микрорезонатор, матрица сенсоров, диагностика, аддитивное производство, двухфотонная полимеризация, анализ данных.

**Цель исследования:** разработка матричных сенсоров на основе оптических микрорезонаторов и методов их применения для решения задач идентификации динамических изменений характеристик молекулярных соединений.

**Методы исследования:** оптическая лазерная спектроскопия, 3D лазерная стереолитография, оптическая и растровая электронная микроскопия, интеллектуальный анализ данных, численное моделирование

**Полученные результаты и их новизна:**

Разработана функциональная организация и структурное построение матриц оптических микрорезонаторов высокой добротности и плотности с использованием аддитивных технологий и методов интеллектуального анализа данных для идентификации динамических изменений характеристик однокомпонентных и многокомпонентных молекулярных соединений.

Показано, что матричный сенсор обеспечивает стабильность оценки спектральных характеристик, возможность многократного использования, повторяемость и соответствие спектральных откликов аналитическим моделям динамических изменений характеристик молекулярных соединений.

Установлено, что формирование стабильного золотого слоя на поверхностях чувствительных элементов в процессе прокачки раствора золотых наночастиц через матричный сенсор обеспечивает контролируемое плазмонное усиление для мод микрорезонатора.

Обоснована возможность и целесообразность использования метода двухфотонной полимеризации для формирования матрицы упорядоченных оптических микрорезонаторов, которые, по сравнению с аналогичными устройствами, обеспечивают высокую стабильность и воспроизводимость спектральных характеристик, реализацию режима параллельного опроса групп сенсоров в задачах оперативного исследования и идентификации молекулярных объектов.

**Область применения:** создание миниатюрных мультиплексных молекулярных сенсоров и диагностических информационно-измерительных средств для персонализированной медицины, мониторинга окружающей среды, а также контроля качества продуктов питания и воды.

Саечнікаў Антон Уладзіміравіч

**Метады і сродкі дыягностыкі малекулярных злучэнняў матрычнымі структурамі аптычных мікрарэзанатараў**

**Ключавыя словы:** аптычны мікрарэзанатар, матрыца сэнсараў, дыягностыка, адытыўная вытворчасць, двухфатонных полімерызацыя, аналіз дадзеных.

**Мэта даследавання:** распрацоўка матрычных сэнсараў на аснове аптычных мікрарэзанатараў і метадаў іх прымянення для вырашэння задач ідэнтыфікацыі дынамічных зменаў характарыстык малекулярных злучэнняў.

**Метады даследавання:** аптычная лазерная спектраскапія, 3D лазерная стэрэалітаграфія, аптычная і растравая электронная мікраскапія, інтэлектуальны аналіз дадзеных, колькасную мадэляванне.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:**

Распрацавана функцыянальная арганізацыя і структурная пабудова матрыц аптычных мікрарэзанатараў высокай дыхтоўнасці і шчыльнасці з выкарыстаннем адытыўных тэхналогій і метадаў інтэлектуальнага аналізу дадзеных для ідэнтыфікацыі дынамічных зменаў характарыстык аднакампанентных і шматкампанентных малекулярных злучэнняў.

Паказана, што матрычны сенсар забяспечвае стабільнасць ацэнкі спектральных характарыстык, магчымасць шматразовага выкарыстання, паўтаральнасць і адпаведнасць спектральных водгукаў аналітычным мадэлям дынамічных зменаў характарыстык малекулярных злучэнняў.

Устаноўлена, што фарміраванне стабільнага залатога пласта на паверхнях адчувальных элементаў у працэсе прапампоўкі раствора залатых наначасціц праз матрычны сенсар забяспечвае кантраляванае плазмонны ўзмацненне для мод мікрарэзанатара.

Абгрунтавана магчымасць і мэтазгоднасць выкарыстання метаду двухфатоннай полімерызацыі для фарміравання матрыцы упарадкаваных аптычных мікрарэзанатараў, якія, у параўнанні з аналагічнымі прыладамі, забяспечваюць высокую стабільнасць і ўзнаўляльнасць спектральных характарыстык, рэалізацыю рэжыму паралельнага апытання груп сэнсараў ў задачах аператыўнага даследавання і ідэнтыфікацыі малекулярных аб'ектаў.

**Вобласць ужывання:** стварэнне мініяцюрных мультыплексных малекулярных сэнсараў і дыягнастычных інфармацыйна-вымяральных сродкаў для персаналізаванай медыцыны, маніторынгу навакольнага асяроддзя, а таксама кантролю якасці прадуктаў харчавання і вады.

**SUMMARY****Saetchnikov Anton Vladimirovich****Methods and tools for molecular compounds diagnostics by arrayed structures of optical microresonators**

**Keywords:** optical microresonator, sensor array, diagnostics, additive manufacturing, two-photon polymerization, data analysis.

**Goal of the research:** development of the array sensor based on the optical microresonator sensing principle and methods of its application to solve the tasks for identification of the dynamical characteristics' changes of the molecular compounds.

**Research methods:** optical laser spectroscopy, 3D laser stereolithography, optical and reflection electron microscopy, data mining, numerical modeling.

**Gained results and their novelty:**

Functional organization and structuring of the high-quality and high-density optical microresonator arrays via utilization of the additive manufacturing technologies and data mining methods for identification of dynamical changes in the characteristics of the single-component and multicomponent molecular compounds have been developed.

It is shown that the array sensor provides stable evaluation of spectral characteristics, reusability, repeatability and correspondence of spectral responses with respect to the analytical models describing the dynamical changes in the characteristics of the molecular compounds.

It was determined that the formation of a stable gold layer on surfaces of sensitive elements while pumping a gold nanoparticles solution through the array sensor provides the controlled plasmon enhancement for the microcavity modes.

The possibility and expediency of using the two-photon polymerization method to form a matrix of ordered optical microresonators, which in comparison to devices of similar purpose provide high stability and reproducibility of spectral characteristics, implementation of parallel probing of sensor groups in operational research tasks and selective identification of molecular objects, have been proven.

**Application area:** development of the miniature multiplexed molecular sensors and measurement tools for personalized medicine, environmental monitoring, food and water quality control.