

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

Изучение биосенсорных свойств микроструктурных волноводов с полой
сердцевинной

наименование темы выпускной квалификационной работы полужирным шрифтом

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 2224 группы
направления 03.04.02 «Физика» профиль «Биофотоника», института физики
Конновой Светланы Сергеевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель:
доцент кафедры
оптики и биофотоники,
к.ф.- м.н.



П.А. Тимошина

подпись, дата

Зав. кафедрой оптики и
биофотоники
Профессор, д.ф.-м.н.



В.В. Тучин

подпись, дата

Саратов 2024

ВВЕДЕНИЕ

Микроструктурные волноводы с поллой сердцевиной (МОВ) все чаще рассматриваются в качестве ключевых элементов для создания высокочувствительных волоконно-оптических датчиков физических и химических величин, в том числе, чувствительных биосенсоров. Основные преимущества таких сенсоров – широкий динамический диапазон измерений, защищенность от электромагнитных полей, высокая чувствительность и надежность, воспроизводимость результатов, возможность спектрального и пространственного мультиплексирования чувствительных элементов, малое время отклика на изменение измеряемых величин, малые размеры, возможность комбинирования с устройствами для микрофлюидики, возможность интегрирования в различные носимые гаджеты, химическая устойчивость и нейтральность, малый расход исследуемой пробы.

МОВ с поллой сердцевиной обеспечивают прямое взаимодействие анализируемой среды непосредственно с фундаментальной модой, распространяющейся по сердцевине волновода, а значит, волноводы такого типа обладают высоким потенциалом к применению их в качестве базового элемента оптического анализатора.

Оптические свойства МОВ очень специфичны и характерны только для волноводов данного типа. Спектральный состав оптического излучения, проходящего по волноводу, напрямую зависит от физических параметров среды, заполняющей его структуру, причем «поведение» спектра при изменении определенного параметра среды всегда однозначно.

Целью данной работы является исследование биосенсорных свойств микроструктурных волноводов с поллой сердцевиной, заполненных жидкими средами с различными оптическими характеристиками.

Задачи исследования:

1. Разработка алгоритма обработки спектров и применение методов статистической обработки данных для выявления уникальных характеристик спектров пропускания.

2. Измерение оптических спектров раствора альбумина различной концентрации с помощью МОВ. Построение калибровочных кривых.
3. Измерение оптических характеристик многокомпонентных анализов (сывороток крови) с помощью МОВ.

Работа выполнена на 57 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, материалов и методов и результатов собственных исследований), заключения, содержит 18 рисунков, список литературных источников содержит 104 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

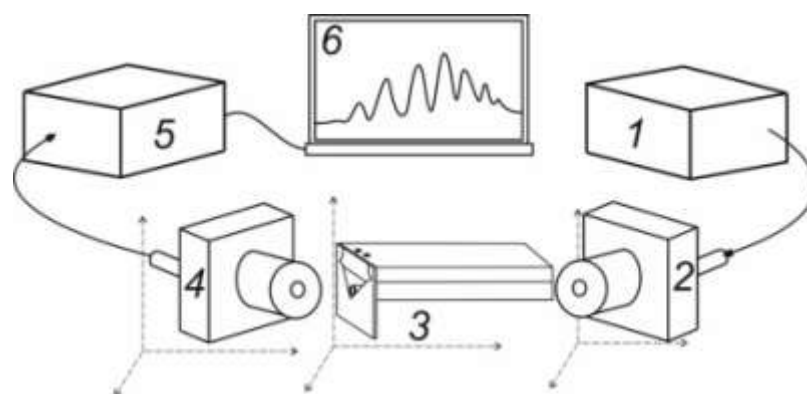
В первой главе «Обзор литературы» содержится актуальная информация по теме магистерской работы. Глава разбита на 6 частей: «Изобретение, производство и разнообразие МОВ», «Оптические свойства МОВ», «Применение микроструктурных оптических волокон в качестве сенсоров», «Компоненты крови, их оптические свойства и методы определения», «Альбумин, как основной белок крови и его определение», «Методы моделирования волноводов и статистической обработки оптических сигналов».

Рассмотрены структура и типы микроструктурных оптических волноводов, технология их изготовления, приложения в различных областях и возможность биомедицинского применения в качестве биосенсоров.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны подготовка и ход измерений, отбор волноводов, пробоподготовка исследуемых образцов.

Третья глава «Результаты собственных исследований» разделена на две части: «Исследование спектров сывороток крови и определение отклонений параметров от нормы с помощью метода главных компонент» и «Моделирование МОВ и изучение спектральных характеристик альбумина в микроструктурных волокнах».

В ходе выполнения магистерской работы образцы цельной крови и сыворотки от двух групп волонтеров 1-11 «здоровых» (контрольная группа) и 12-21 «больных» (опытная группа) были исследованы по стандартному перечню параметров биохимического анализа, который включает в себя исследование на глюкозу, холестерин общий, липопротеины высокой и низкой плотности, общий билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, железо, С-реактивный белок (СРБ). Было выявлено 17 превышений нормы показателей по 7 параметрам. Следует отметить, что у «Здоровых» добровольцев отклонения имелись только по показателю холестерин, и имели незначительное превышение. Сыворотки крови разбавляли согласно протоколу, помещали в полую сердцевину МОВ и снимали спектры. Схема установки для измерений представлена на рисунке 1.



1 – лампа Avalight-HAL-S-MINI2; 2,4 — микрообъективы на регулировочных платформах, 3 — МСВ, интегрированный в кювету; 5 — Анализатор спектра AvaS-pec-ULS4096CL-EVO; 6 – персональный компьютер для обработки данных;

Рисунок 1 – Схема экспериментальной установки для исследования спектров пропускания биоматериалов

Спектры были обработаны в Origin Pro 2021 по разработанному нами алгоритму. Для обработки полученных спектров применяли метод главных

компонент (МГК). Этот метод уменьшения размерности данных, используется для визуализации и анализа больших наборов данных. В настоящей работе МГК применяется для классификации спектров пропускания микроструктурных волноводов, заполненных сывороткой крови из выборки пациентов, с целью разделения на группы больной/здоровый.

На рисунке 2, показаны графики оценок в двумерном пространстве трех главных компонент. Хорошо заметно разделение пула волонтеров на 2 группы, что коррелирует с биохимическими показателями крови. Два выпадающих из групп образца относятся к экспериментальной группе и имели максимальное превышение показателя глюкоза в крови, с чем, возможно, и связано их положение на графике.

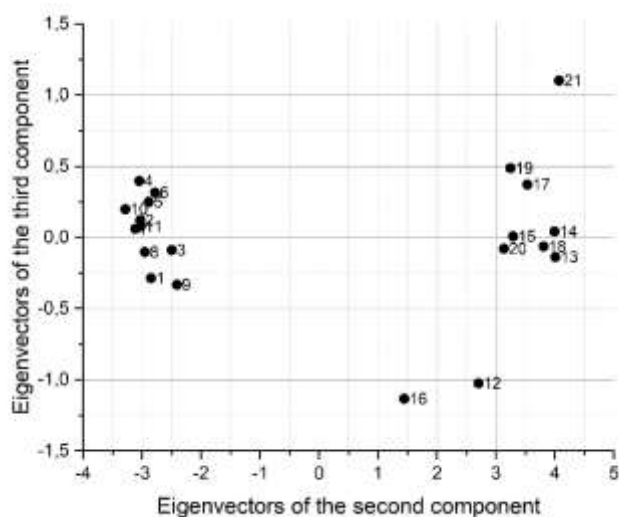


Рисунок 2 – Распределение спектральных данных проб сыворотки крови в пространстве первой главной компоненты

На втором этапе работы в качестве модельной жидкости сыворотки крови использовали раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) в известных концентрациях 10-90 мг/мл. С помощью портативного рефрактометра измеряли показатель преломления БСА в концентрациях от 10 до 90 мг/мл.

Для каждой концентрации проводилось 5 измерений, по которым рассчитывалась относительная погрешность $\varepsilon = (\Delta / Y_{cp}) * 100\%$, где $\Delta =$

$S_n * t(P,n)$ - границы доверительного интервала, S_n – среднеквадратичная погрешность результата серии измерений, $t(P,n)$ – коэффициент Стьюдента для заданной надежности P ($P = 0,9$) и числа проведенных измерений n , Y_{cp} – среднее арифметическое величин определенных параметров, тип которых зависит от вида модельного раствора. Согласно полученным данным, строили калибровочную кривую, как показано на рисунке 3. Как видно на рисунке зависимость индекса преломления от концентрации является прямой и линейной.

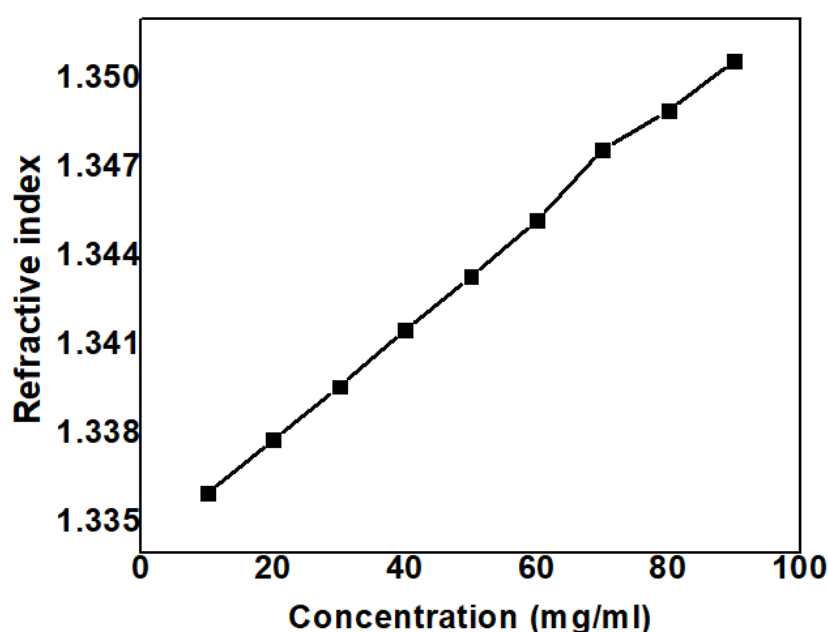


Рисунок 3 – Экспериментально полученные значения показателя преломления для разных концентраций БСА

Мы использовали метод конечных элементов для исследования оптических характеристик разработанного полого МОВ на предмет потенциального чувствительного поля с помощью программного обеспечения COMSOL MultiPhysics. Основная цель этого численного исследования – оценка эффективного индекса основной моды в основной области. В наше моделирование мы включили конкретные параметры конструкции изготовленной структуры МОВ. С помощью МКЭ - анализа спектры пропускания предлагаемого МОВ для обнаружения БСА рассчитываются по следующей формуле интерферометра:

$$T=[1-\cos(\Psi)]/2$$

Где $\Psi= 2\pi LB/\lambda$ – разность фаз. λ , L и B — рабочая длина волны, длина волокна и двойное лучепреломление соответственно.

Когда свет проходит через МОВ в противоположных направлениях (встречное распространение света), разница в показателях преломления для двух режимов поляризации приводит к тому, что две волны движутся с разными скоростями. В результате возникает относительная разность фаз между двумя встречными волнами, когда они рекомбинируются после прохождения через волокно, это приводит к образованию минимумов и максимумов в выходном спектре. Резонансный пик изменяется от максимальной длины волны до минимальной длины волны при увеличении концентрации БСА от 10 до 90 мг/мл. Резонансная длина волны имела синий сдвиг с увеличением концентрации БСА, а также небольшое изменение интенсивности. Однако при изменении показателя преломления биообразца сдвиг длины волны становится более линейным, чем колебание пиковой интенсивности. Оцененное изменение сдвига длины волны отображается в зависимости от концентрации. Моделируемый сдвиг длины волны составляет 0,08 мкм от 10 мг/мл до 90 мг/мл. Чувствительность предлагаемого датчика к длине волны рассчитывается по формуле:

$$S = \frac{\Delta\lambda_{peak}}{\Delta c}$$

Где λ_{peak} и C означают резонансную длину волны и концентрацию БСА соответственно. Расчетная объемная чувствительность предлагаемого сенсора по длине волны составляет 1 нм/мг/мл. В зависимости от ПП чувствительность к длине волны составляет 5,48 мкм/RIU (RIU – это минимальное обнаруживаемое изменение показателя преломления поверхности, по которой распространяется затухающая волна). Значительный резонансный пик появляется в диапазоне от 600 до 650 нм. Затем длина волны сдвигается в сторону более короткой длины волны по мере увеличения концентрации образца от 0 мг/мл до 90 мг/мл.

Таким образом, для измерения БСА был предложен биосенсор на основе МОВ, который отличается простой структурой и простотой эксплуатации. Измеренная чувствительность к длине волны показателя преломления составляет 2,44 мкм/RIU с диапазоном ПП от 1,336 до 1,3506, а чувствительность достигает 0,43 нм/мг/мл в широком диапазоне обнаружения от 10 мг/мл до 90 мг/мл. Кроме того, была обеспечена линейность с R^2 0,999 в диапазоне концентрации БСА. Наконец, способность предлагаемого биосенсора МОВ обнаруживать жидкие аналиты с диапазоном RI от 1,3 до 1,35 открывает широкие возможности для широкого спектра применений, продвигая научные исследования и способствуя достижениям в медицине, химии и биологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроструктурный оптический волновод – универсальный оптический инструмент. МОВ известны своими оптическими свойствами, возможностью (путем вариации параметров структурной оболочки полой сердцевины) создания структур с заданным спектральным интервалом пропускания. Уникальные свойства МОВ позволяют создать волоконные устройства на их основе компактными, высокоэффективными и легкими в использовании [13]. При длине в 6 см и диаметре полой сердцевины 210-260 мкм для проведения анализа необходимо не более 30 мкл жидкости, что существенно меньше тех объемов, которые необходимы для проведения анализов при помощи стандартных кварцевых кювет. Другое важное преимущество МОВ – это возможность одновременного анализа по нескольким параметрам, поскольку каждый из них независимо от других определенным образом влияет на спектральные свойства МОВ.

В представленной работе были рассмотрены оптические свойства микроструктурных оптических волноводов, технология изготовления таких структур, их сенсорных свойств, а также возможные комбинированные применения в рефрактометрии и фотометрии.

В процессе выполнения работы была отработана и оптимизирована

схема проведения эксперимента, направленного на изучение влияния вводимой в структуру МОВ анализируемой жидкости на спектральный состав прошедшего по волноводу излучения, исследованы закономерности изменения спектральных свойств МОВ в зависимости от параметров среды, заполняющей их сердцевину и каналы оболочки.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что увеличение показателя преломления среды, заполняющей каналы волновода, приводит к смещению полос пропускания МОВ. Присутствие поглотителей в растворе, заполняющем МОВ, становится причиной сильного затухания сигнала в спектральной области, соответствующей полосе поглощения. Увеличение коэффициента рассеяния выражается в затухании сигнала на выходе волновода во всем видимом диапазоне длин волн.

В результате проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Разработан алгоритм обработки спектров для данных, полученных в результате пропускания света через микроструктурный волновод с поллой сердцевиной.
2. Исследованы некоторые свойства МКВ, рассчитаны теоретически и подтверждены экспериментально показатели преломления растворов альбумина. Расчетная чувствительность (5,48 мкм/RIU) оказалась выше по сравнению с экспериментально полученной чувствительностью (2,44 мкм/RIU).
3. С помощью микроструктурных волноводов с поллой сердцевиной проанализированы сыворотки крови добровольцев с различными показателями крови (с отклонениями и без). При помощи использования при обработке полученных спектров метода главных компонент, обнаружена корреляция с результатами биохимических исследований.

Возросшее в последние десятилетия количество заболеваний крови и число смертей от них диктует необходимость создания программ обширного скрининга населения для как можно более раннего выявления изменений в

параметрах крови и начала своевременного лечения. При накоплении достаточного количества статистики в разных половозрастных категориях, возможно создание нейросети для скрининга пациентов. Кроме того, данные биосенсоры могут также найти применение в ветеринарии и животноводстве для крупных скрининговых исследований, например, в птицеводческих и свиноводческих хозяйствах. Их преимуществами являются экспрессность, высокая чувствительность к компонентам среды, малый объем исследуемой пробы и возможность автоматизации процесса анализа.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'S. G. G.', written on a light yellow background.