

СПЕКТРОСКОПИЯ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ: 50 ЛЕТ СТАНОВЛЕНИЯ МЕТОДА И ЕГО РОЛЬ В НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ

© 2024 г. Е. В. Соловьева^{1,*}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: e.solovieva@spbu.ru

Поступила в редакцию 26.10.2023 г.

После доработки 26.10.2023 г.

Принята к публикации 13.12.2023 г.

В обзоре освещены основные этапы развития и достижения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР), пятидесятилетний юбилей которой отмечаем в 2024 г. Представлены современные теоретические взгляды на эффект ГКР, ретроспективу используемых в нем субстратов и материалов, расширение круга исследуемых соединений и объектов. На примере наиболее важных и интересных приложений спектроскопии ГКР рассмотрены достижения последнего десятилетия, показана ее роль в современной химии поверхности, нанотехнологии, методах биоанализа и биовизуализации.

DOI: 10.56304/S199272232360085X

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. История открытия и фазы развития гигантского комбинационного рассеяния
2. Современные взгляды на теорию возникновения эффекта ГКР
3. Субстраты, обладающие эффектом ГКР
4. Исследуемые молекулы и аналиты в спектроскопии ГКР
5. Современные приложения спектроскопии ГКР

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Гигантское комбинационное рассеяние (ГКР), известное также как усиленное поверхностью комбинационное рассеяние (surface-enhanced Raman scattering, SERS), является одним из наиболее развиваемых направлений молекулярной спектроскопии. Явление ГКР состоит в усилении вплоть до 12 порядков поперечного сечения комбинационного рассеяния (КР) молекул, адсорбированных на наноструктурированной поверхности некоторых материалов. Принято считать, что феномен ГКР обусловлен двумя причинами. Во-

первых, это рост возбуждающего КР и рассеянного молекулой электромагнитного поля на поверхности или вблизи нее. Во-вторых, это взаимодействие адсорбированных молекул с поверхностью, которое может приводить к изменению их поляризуемости, возникновению новых внутримолекулярных электронных переходов или образованию комплексов с переносом заряда.

В спектроскопии ГКР достигнут максимально возможный предел обнаружения в единичную молекулу, что говорит о грандиозной чувствительности этого метода. Другими важными аспектами спектроскопии ГКР являются высокая селективность и информативность, свойственные ей как методу колебательной спектроскопии. Оба эти качества сделали спектроскопию ГКР не только мощным аналитическим методом, но и одним из главных инструментов при изучении адсорбции и поверхностных явлений.

Благодаря своему широкому функционалу метод ГКР привлекает внимание ученых из самых разных областей физики, химии, материаловедения и биологии. Его истинно междисциплинарная природа отражается в разнообразии практических приложений и круге охватываемых объектов, который включает в себя как простые

неорганические ионы и молекулы, так и биологические макромолекулы, бактерии и вирусы.

В настоящее время регулярно публикуются обзоры, сфокусированные на отдельных наиболее острых проблематиках спектроскопии ГКР, таких как субстраты без благородных металлов [1], плазмон-катализируемые химические реакции [2], приложения в химическом анализе [3, 4], в *in vivo*-биовизуализации [5, 6] и других. В год своего пятидесятилетия спектроскопия ГКР, безусловно, заслуживает обзора обобщенного характера, который отразит прогресс и этапы развития метода наравне с наиболее важными современными достижениями и приложениями. Именно такая задача стоит перед настоящим обзором — представить широкому кругу читателей ретроспективу развития метода ГКР в целом и двух его основных составляющих, субстратов и анализируемых объектов, затронув при этом наиболее важные достижения последнего десятилетия.

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ФАЗЫ РАЗВИТИЯ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ

Первые наблюдения спектров ГКР были сделаны для пиридина, адсорбированного на поверхности серебряного электрода, и представлены в работе Флейшмана и соавт. в 1974 г. [7]. Не смотря на то что авторы ошибочно связали наблюдаемое усиление КР пиридина с увеличением эффективной площади поверхности электрода в результате электрохимической обработки, данная публикация считается моментом открытия явления ГКР. Только спустя несколько лет в 1977–1978 гг. тремя независимыми группами было заявлено об истинном усилении сигнала КР для адсорбированных молекул пиридина и даны первые теоретические объяснения наблюдаемому эффекту [8–10]. В последующие 5–7 лет происходило бурное развитие спектроскопии ГКР, ежегодно появлялось большое количество работ, в которых расширялся круг исследуемых молекул, применялись новые подложки для наблюдения ГКР, проводились более детальные исследования его механизма. На фоне научного ажиотажа, вызванного новым эффектом в спектроскопии КР, появляются первые работы о наблюдении усиления сигнала, регистрируемого в режимах когерентного антистоксова комбинационного рассеяния (surface-enhanced coherent anti-Stokes Raman scattering, SECARS) [11] и гипер-комбинационного рассеяния (surface-enhanced hyper-Raman scattering, SEHRS) [12, 13].

В период с середины 80-х до конца 90-х гг. спектроскопия ГКР вышла на планомерный темп развития, задаваемый постепенным совершенствованием теоретического аппарата, сопутствующего приборостроения и методик изготовления

наноструктурированных поверхностей. На стыке XX и XXI веков в области ГКР произошли два значимых события, которые придали ей новый импульс развития, инициировав уже лавинообразный рост публикаций, посвященных данному методу. Первым событием стало достижение в ГКР предельного уровня обнаружения в единичную молекулу, о котором в 1997 г. в своих работах независимо друг от друга заявили два научных коллектива [14, 15]. Второе значимое событие заключалось в экспериментальной реализации новой методики усиления КР с помощью острия (впоследствии названной *tip-enhanced Raman spectroscopy*, **TERS**), воплощенное практически одновременно также двумя разными группами [16, 17].

Наблюдение единичных молекул с помощью ГКР для широкого круга соединений стало возможным благодаря использованию субстратов, имеющих горячие точки, в которых суперпозиция локальных полей близкорасположенных наноструктур приводит к еще более значимому электромагнитному усилению. ГКР единичных молекул позволяет не только детектировать очень малое число молекул, но и одновременно определять их структурные особенности, обеспечивая ряд преимуществ перед флуоресцентной спектроскопией, также способной работать в режиме считывания отдельных молекул [18, 19]. К таким преимуществам нужно отнести малую полуширину полос в спектрах ГКР, составляющую $\sim 10\text{--}20\text{ см}^{-1}$, тогда как полуширина полос в спектрах флуоресценции находится в диапазоне $400\text{--}800\text{ см}^{-1}$. Таким образом, благодаря высокой специфичности не происходит перекрывания полос от различных функциональных групп, вследствие чего может быть осуществлен мультикомпонентный анализ даже для молекул с близкой структурой. Другим преимуществом ГКР единичных молекул является большее число фотонов, которое может испускать молекула в условиях плазмонного резонанса. В условиях флуоресценции это число ограничено скоростью фоторазрушения молекулы, которое практически не наблюдается в ГКР. Также количество испускаемых фотонов влияет на скорость детектирования. Это количество обратно пропорционально времени жизни возбужденного состояния молекулы, участвующего в оптическом процессе. Благодаря тому что колебательная релаксация более быстрая, чем электронная, молекула может пройти большее число циклов КР “возбуждение—испускание”, чем флуоресцентных циклов за единицу времени. Следовательно, количество фотонов, испускаемых молекулой в условиях ГКР, больше. Еще одним преимуществом ГКР единичных молекул является наличие поверхности, что позволяет увеличить время диффузии молекулы и

уменьшить возможность ее ухода из места фокусировки лазерного луча.

Комбинационное рассеяние с усилением острием как одно из наиболее грандиозных достижений, реализованных за пятидесятилетнее становление метода ГКР, заслуживает отдельного внимания. Метод TERS осуществляется с использованием сканирующего туннельного или атомно-силового микроскопа, когда в наиболее простой конфигурации острие от микроскопа подводится к исследуемому образцу и проводится сканирование его поверхности с одновременной регистрацией спектров КР и взаимодействия зонда с поверхностью. Таким образом, в TERS в дополнение к колебательному анализу исследуемого вещества достигается одновременное топографическое и химическое исследование образца с нанометровым [20, 21] и даже субнанометровым пространственным разрешением [22]. Поэтому данный метод открыл широкий простор для фундаментальных и прикладных исследований, свидетельством чему выступают отдельные работы. В качестве примера можно привести работу [23], демонстрирующую хиральность острия сканирующего туннельного микроскопа, что послужило весомым аргументом в пользу наличия хиральности и у других плазмонных наноструктур. Другими ярчайшими примерами использования TERS служат две работы группы Апкаряна [24, 25]. В первой работе авторам с помощью TERS для молекул металлопорфирина удалось получить распределение молекулярных зарядов, локальной фотопроводимости и поверхностной электронной плотности [24]. Во второй работе впервые была проведена визуализация отдельных нормальных колебаний внутри одной молекулы, что явилось знаковым событием для всей колебательной спектроскопии [25].

В последние 20 лет спектроскопия ГКР сохраняет высокие темпы развития, все более глубоко внедряясь в различные области химии, физики и биомедицины, а также показывая прогресс в разработках прикладной направленности. Появляющиеся ежегодно новые достижения в области ГКР свидетельствуют о продолжении развития этого метода, которое только укрепит его роль как физико-химического метода исследования, средства анализа и, возможно, инструмента медицинской диагностики. Основные этапы развития метода ГКР обобщены на рис. 1.

2. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ТЕОРИЮ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГКР

В настоящее время принято рассматривать две основные причины возникновения ГКР адсорбированных молекул: электромагнитную и химическую. Электромагнитный механизм усиления состоит в росте возбуждающего и рассеянного мо-



Рис. 1. Этапы развития спектроскопии ГКР.

лекулой электромагнитного поля на поверхности или вблизи нее. Химический механизм усиления обусловлен взаимодействием адсорбированного вещества с поверхностью, в результате которого изменяется поляризуемость молекулы либо может происходить образование комплексов с переносом заряда металл–адсорбат или внутримолекулярный резонанс в адсорбированной молекуле.

Электромагнитный механизм включает в себя все взаимодействия, возникающие вблизи нанощероховатой поверхности металла под действием электромагнитной волны. Одним из доминирующих эффектов является взаимодействие электромагнитной волны с осциллирующими электронами проводимости металла. Когда частоты падающей электромагнитной волны и колебаний этих электронов совпадают, возникает локализованный поверхностный плазмонный резонанс (ЛППР), который отвечает за рост напряженности электрического поля вблизи поверхности [26, 27]. Вследствие возбуждения ЛППР для молекул, адсорбированных на поверхности наноструктур, усиливается не только падающее поле, но и рассеянное, т.е. поверхность действует как антенна [28, 29]. Однако нужно понимать, что оба излучения могут резонировать с поверхностными плазмонами только для малых сдвигов частот, в экспериментах это проявляется в снижении усиле-

ния для КР полос, наблюдаемых от связей с высокой частотой колебаний [30, 31].

Согласно традиционным представлениям электрическое поле, в котором оказывается адсорбированная молекула, претерпевающая неупругое рассеяние, выражается как $|E(\omega)|^2|E(\omega')|^2/|E_0|^4$, где ω — частота падающей электромагнитной волны, а ω' — частота стоксового рассеяния. Как правило, данное выражение упрощают, принимая частоты падающего и рассеянного излучения одинаковыми, и аппроксимируют локальное поле, в котором находится молекула в условиях ЛППР, как $|E(\omega)|^4/|E_0|^4$. Данное выражение хорошо известно в спектроскопии ГКР как “приближение E^4 ”.

В настоящее время достаточно высокого уровня достигли электродинамические расчеты, нацеленные на описание локального электрического поля в модельных плазмонных субстратах. Важную роль в этих расчетах играют предположения о строении поверхности металла, ее размерах, форме и диэлектрической проницаемости. Первые расчеты начинались с моделирования поверхности как металлической сферы или нескольких сфер [32, 33], в более современных расчетах в качестве подложки используются кластеры частиц [34–36]. Основной фокус электродинамических расчетов заключается в оценке распределения электромагнитного поля в модельных системах и предсказании численных значений его усиления. Расчетные данные говорят о том, что единичная серебряная сфера обеспечивает усиление всего 10^3 [37], тогда как усиление в зазоре между частицами в димерах и тримерах может достигать 10^9 [38]. Такое различие связано с эффектом горячих точек, который заключается в более сильной локализации электромагнитного поля вследствие связывания поверхностных плазмонов двух наноструктур. Ширина зазора между наноструктурами имеет критическое значение для величины локального поля, которое тем сильнее, чем уже зазор [39]. Однако при ширине зазора меньше 1 нм начинают проявляться квантовые эффекты, связанные с туннелированием электронов между наноструктурами, что приводит к уменьшению усиления электромагнитного поля [40, 41].

Дипольно-квадрупольные и квадруполь-квадрупольные взаимодействия, возникающие вследствие сильно неоднородного характера локального электрического поля вблизи поверхности, также отвечают за возникновение эффекта ГКР. Описание этого механизма впервые предложено в работе Полуботко [42] и подробно изложено в [43, 44]. Основным положением дипольно-квадрупольной теории ГКР является представление о существовании сильного квадрупольного взаимодействия света с молекулами в поверхностных полях, сильно меняющихся в пространстве, кото-

рые всегда возникают вблизи шероховатой поверхности металла. В наиболее оптимальных условиях (в частности, при нахождении молекулы на вершине металлической наноструктуры) дипольно-квадрупольный механизм предсказывает весьма высокое усиление $\sim 10^{10}$, достаточное для объяснения наблюдения единичных молекул в ГКР [45]. Также дипольно-квадрупольный механизм ГКР допускает проявление запрещенных мод в спектрах ГКР, что соотносится с некоторыми экспериментальными фактами [46–48]. В настоящее время внимание к этому механизму возрастает, появляются работы, в которых делаются независимые попытки проанализировать вклад дипольно-квадрупольных взаимодействий в ГКР [49–51]. В целом очевидно, что природа электромагнитного механизма ГКР сложна и многогранна, поэтому не только плазмонный резонанс должен учитываться при его описании.

Отдельные экспериментальные факты предполагают наличие химического механизма усиления, действующего независимо от электромагнитного. К доказательствам существования химического механизма усиления КР относятся, в частности, эксперименты, в которых на одном субстрате наблюдается значимо разное усиление для молекул с близкой поляризуемостью [52], и эксперименты, в которых наблюдается явная зависимость спектров ГКР от потенциала поверхности [53, 54]. В общем виде эти наблюдения могут быть объяснены резонансным механизмом, в котором либо электронные состояния адсорбированной молекулы сдвигаются и уширяются за счет взаимодействия с поверхностью, либо возникновением новых электронных состояний, которые служат как промежуточные резонансные состояния в КР (в частности, возможно образование комплекса с переносом заряда металл–адсорбат) [55–57].

Вопрос об относительном вкладе в усиление каждого из механизмов является одним из наиболее сложных в области ГКР, в настоящее время большинство авторов соглашается с тем, что электромагнитный механизм является доминирующим, а химический обеспечивает усиление всего 1–3 порядков (рис. 2). Точная оценка двух вкладов в ГКР затруднена тем, что характер и распределение крупномасштабных и точечных дефектов, определяющих адсорбционные и оптические свойства поверхности, а значит, количество и свойства рассеивающих молекул, сами могут зависеть от адсорбции исследуемых молекул и примесей, а также изменяться почти при любом случайном или намеренном воздействии на наноструктуру [58, 59].

Разграничение ГКР на два механизма в принципе представляет собой один из основных источников незавершенности теории этого явле-

ния, ведь очевидно, что наиболее правильным является создание полной теории неупругого рассеяния света молекулами, адсорбированными на поверхности металла. К сожалению, это представляется достаточно сложным и в первую очередь связано с тем, что при адсорбции оптические свойства молекул сильно изменяются, и для их описания необходимо иметь микроскопическую модель взаимодействия молекулы с металлом. Основные трудности для теории возникают тогда, когда характерное расстояние между молекулой и подложкой становится соизмеримым с атомными размерами. В этом случае свойства металла не могут быть описаны с помощью макроскопической модели, поскольку основную роль во взаимодействии играют локальные электронные состояния поверхности. Необходимо учитывать не только кристаллическую структуру металла, но и наличие на поверхности дефектов, которые в значительной мере определяют ее адсорбционные свойства. Описание молекулы должно исходить из реального распределения в ней заряда и электронной плотности, а не ограничиваться представлением в виде точечного диполя либо в другой упрощенной форме. Кроме того, микроскопическая модель адсорбции должна быть самосогласованной, т.е. учитывать взаимное влияние при адсорбции молекулы и поверхности металла. Это влияние заключается в перераспределении электронной плотности в металле и в уширении и сдвиге основного и особенно возбужденных энергетических уровней в молекуле. Отметим, что отдельные попытки создания единой теории ГКР все же предпринимались в разные периоды развития метода [60, 61].

3. СУБСТРАТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ЭФФЕКТОМ ГКР

Первые два десятилетия измерения ГКР проводились в основном на металлических электродах, серебряных островковых пленках и в коллоидных дисперсиях наночастиц серебра и золота. Первые эксперименты и многие последующие работы были выполнены на серебряных электродах со случайной шероховатостью, которая возникла в процессе окислительно-восстановительных циклов в растворе электролита.

Сегодня ГКР-субстраты представлены в большом многообразии, как по вариантам исполнения, так и по используемым материалам. По-прежнему широко используются дисперсии наночастиц, однако уже не только серебряных или золотых, но и из других металлов и их соединений [62, 63]. Металлические коллоиды обладают рядом экспериментальных преимуществ перед другими активными ГКР-субстратами, которые и обуславливают их широкое применение по сей

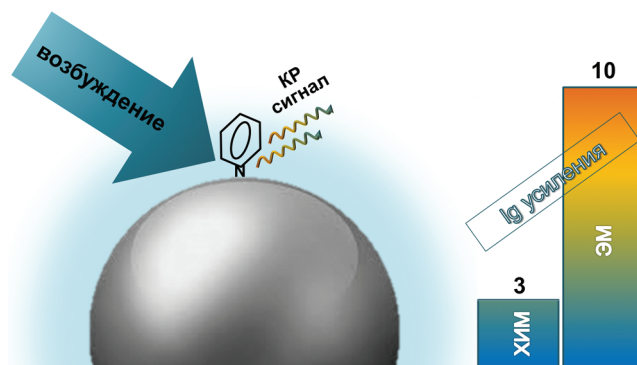


Рис. 2. Схематичное представление гигантского комбинационного рассеяния от молекулы, адсорбированной на плазмонной наночастице, и порядок усиления, обеспечиваемый электромагнитным и химическим механизмами.

день. Для них легко контролируются размер и форма наночастиц, просто измеряется длина волны ЛППР, их можно получить быстро и дешево. К достоинствам коллоидных систем относятся и такие характеристики, как непрерывное обновление образца в потоке световых лучей и относительно легко определяемая площадь поверхности. Кроме того, для их более эффективного использования в ГКР разработаны протоколы повышения воспроизводимости измерений [64, 65].

Подавляющее большинство исследований ГКР проведено с использованием субстратов из трех металлов — серебро, золото и медь, так как именно на них наблюдается наибольшее усиление в результате максимально выраженного электромагнитного механизма в видимом и ближнем ИК-диапазоне. Однако в настоящее время для регистрации ГКР могут быть использованы другие металлы и материалы. В частности, эффектом усиления интенсивности спектра КР обладают литий, ряд переходных и постпереходных металлов, среди которых никель, платина, палладий, титан, ртуть, рутений, родий, кобальт [66–68]. Помимо самих переходных металлов, усиление КР наблюдается на подложках из некоторых их соединений, в частности оксидов [69, 70], дихалькогенидов [71, 72], нитридов [73, 74], селенидов [75, 76] и карбидов [77, 78]. Отдельно нужно упомянуть графен как материал для наблюдения ГКР. Несмотря на то что усиление КР на графене гораздо ниже в сравнении с металлами, появилось отдельное направление Graphene-enhanced Raman spectroscopy (GERS), в котором используются субстраты с покрытием из графена [79, 80]. Наблюдение эффекта ГКР на переходных металлах, их соединениях и графене значительно расширяет возможности его применения для исследований в области катализа и химии поверхности. Подложки, которые не содержат благородных ме-

таллов, особенно удобны для исследования химического механизма ГКР [81].

Усиливающие свойства конкретного субстрата зависят от размера и формы созданной наноструктуры. Оптимальными являются условия, когда размер частиц мал по отношению к длине волны возбуждающего света, но при этом достаточно пространства для свободного перемещения электронов. Также очень маленький размер частиц приводит к уменьшению проводимости в металле в результате процесса рассеяния электронов. Для меди, серебра и золота оптимальный размер наноструктуры составляет ~10–100 нм [82]. Существует множество работ, в которых положение полосы ЛППР варьируется с помощью размеров и форм создаваемых шероховатостей, что позволяет настроить субстрат на работу в конкретной спектральной области [83, 84]. Наиболее часто исследуемые формы наночастиц — это сферические, треугольные и гексагональные пластинки, нанозвезды, наностержни, нанокубы. Анизотропные структуры в сравнении со сферическими имеют ряд преимуществ, главное из которых состоит в том, что они оптически активны в красной и ближней ИК-области спектра, что важно для биомедицинских приложений [85, 86].

Ввиду более высоких коэффициентов усиления, обеспечивающих субстраты с горячими точками, их получение представляет особый интерес и является активно развиваемым технологическим аспектом спектроскопии ГКР. Наиболее простой подход состоит в добавлении солей [87, 88] или молекулярных линкеров к дисперсии наночастиц, которые инициируют их частичную агрегацию [89–91]. Данный подход хоть и удобен, но имеет недостаток, состоящий в достаточно высокой полидисперсности получаемых в итоге образцов. Более изящный подход заключается в использовании фрагментов ДНК, которые служат шаблоном для сборки наночастиц в димеры и тримеры [92, 93]. Отличительным типом субстратов с горячими точками на основе дисперсных систем являются структуры “ядро–спутник”, также получаемые путем индуцированной химическими агентами самосборки наночастиц [94, 95]. Особенность таких субстратов заключается в том, что зоны высокой локализации электромагнитного поля в них многочисленны и распределены по всей поверхности. Организованная самосборка плазмонных наночастиц может быть также осуществлена с помощью технологии изготовления пленок Ленгмюра–Блоджетт [96–98] или металлических пленок, формируемых на границе раздела двух несмешивающихся жидкостей [99, 100].

Изготовление планарных подложек, отличающихся наличием зон горячих точек, стало возможным благодаря современным методам на-

нолитографии. Хотя долгое время оставалось проблематичным получить упорядоченные поверхностные рельефы с расстоянием между отдельными наноструктурами менее 10 нм, сейчас предлагаются несколько методов, в которых этого удастся достичь. В частности, голографическая литография [101], анодно-окислительная литография [102] и литография наносфер [103, 104] позволяют получить упаковку наноструктур с зазором между ними несколько нанометров. Кроме того, разработаны более простые нелитографические способы получения планарных субстратов с высокой плотностью горячих точек, например осаждение под скользящим углом [105] или осаждение на специально подготовленной бумажной подложке [106].

В отношении ГКР-субстратов с горячими точками отдельная задача состоит в непосредственном обнаружении областей наиболее высокой локализации электромагнитного поля, необходимого для прицельного размещения анализируемых молекул или оценки плотности распределения таких областей. Для решения этой задачи могут быть применены различные техники и маркеры, в частности проведение измерений ГКР, совмещенных со сканирующей ближнепольной оптической микроскопией [107], или использование соединений-маркеров, которые либо имеют разный спектральный контур [108], либо разную степень фотоконверсии [109], находясь в и вне зон горячих точек.

Описанные выше материалы и способы изготовления ГКР-субстратов, безусловно, демонстрируют огромный прогресс, произошедший в данном направлении за последние 50 лет. Этот прогресс внес большой вклад в развитие самой спектроскопии ГКР и в настоящее время способствует ее активному практическому внедрению.

4. ИССЛЕДУЕМЫЕ МОЛЕКУЛЫ И АНАЛИТЫ В СПЕКТРОСКОПИИ ГКР

Наиболее изучаемыми методом ГКР соединениями являются молекулы, содержащие атомы серы или азота, включая тиолы, амины, пиридилы, цианиды, ввиду их высокой аффинности к поверхности серебра и золота. Долгое время модельной молекулой во многих ГКР-экспериментах был пиридин, которому с момента открытия эффекта ГКР посвящено множество работ. С одной стороны, высокий интерес к нему был обусловлен удобством работы ввиду его легкой адсорбции на металлической поверхности, с другой стороны, разнообразием контуров, которые наблюдались при адсорбции пиридина непосредственно на серебре вследствие образования различных поверхностных форм [110–114]. Помимо пиридина в первое время в ГКР изучались в основном другие простые ароматические соедине-

ния [115–117] и малые неорганические ионы [118, 119]. Позднее методом ГКР стали активно исследоваться красители ввиду не только возможности получения интенсивных спектров без больших экспериментальных сложностей, но и наблюдения для них усиленного резонансного КР, позволявшего более глубоко проникнуть в химическую природу эффекта ГКР в целом. Сегодня красители в ГКР представляют большой интерес и для меток биовизуализации, способных работать в бимодальном ГКР-флуоресцентном режиме [120–122]. Наиболее популярным красителем в ГКР был и является родамин G, который, как и пиридин, зачастую используется как тестовое вещество [Аналиты 123, 124], кроме него активно используются нильский синий [125], метиленовый голубой [126], акридин [127, 128], цианины [129], малахитовый зеленый [130], бордипиррометеновые красители [131] и другие. Постепенно метод ГКР охватывает все больше различных классов соединений, необходимость высокочувствительного определения которых диктуется прикладными задачами. Среди практически значимых аналитов, определяемых с помощью ГКР, отметим пестициды [132, 133], полиароматические углеводороды [134, 135], аминокислоты [136–138], пищевые добавки [139, 140], антибиотики [141, 142] и другие. В целом сегодня в ГКР задействованы практически все классы соединений, которые только можно представить от фуллеренов [143, 144] до металлоорганических соединений [145, 146]. В последнее двадцатилетие наблюдается растущее экстремальными темпами применение ГКР для исследований биологических молекул. В настоящий момент объектами ГКР измерений являются не только биоактивные молекулы, такие как белки [147], ДНК [148] и микро-РНК [149, 150], а также бактерии [151, 152] и вирусы [153, 154]. ГКР-определение бактерий и вирусов, в частности, позволяет значимым образом сократить время анализа в сравнении с методами микробиологических посевов, когда требуются 2–3 дня. В целом расширение метода ГКР на различные молекулы и аналиты, которое он претерпел за свою полувековую историю, можно сравнить с превращением бутона в цветок, который дарит уникальные возможности исследователям практически любых соединений (рис. 3).

Применение ГКР в изучении крупных биоактивных молекул имеет несколько принципиальных преимуществ. Во-первых, работа при низких концентрациях, зачастую соответствующих или близких к физиологическим, позволяет избежать агрегации биомолекул, приводящей к изменению их структуры. Во-вторых, в отличие от других методов оптической спектроскопии ГКР позволяет проследить состояние отдельных групп, находящихся на поверхности биологических макромолекул и надмолекулярных комплексов [155]. Это



Рис. 3. Художественное представление расцвета спектроскопии ГКР как метода исследования различных молекул и аналитов.

особенно важно, поскольку огромное количество биохимических процессов в клетке протекает именно на границе раздела фаз. В-третьих, благодаря высокой селективности ГКР позволяет дифференцировать биоактивные соединения и их метаболиты, уже имеются первые базы данных спектральных характеристик различных метаболитов [156] или спектральных характеристик ДНК в зависимости от ее мишени [157].

В рамках рассмотрения ГКР-аналитов особое внимание необходимо уделить соединениям, имеющим специфические особенности в ГКР-спектрах, благодаря чему успешно используются для решения отдельных задач спектрального анализа и наноплазмоники. К такому соединению относится меркаптобензойная кислота, которая может служить индикатором переноса заряда между двумя частицами [158] или локальным рН-сенсором [159, 160]. Другой информативной молекулой в ГКР является пара-толуолтиол, который можно использовать как маркер горячих точек, так как при травлении поверхности субстрата плазмой он остается только в их областях [109]. 4-Нитротиофенол, в свою очередь, активно используется как модельное вещество для исследования плазмон-катализируемых фотохимических реакций [161, 162]. В частности, отслеживаемая с помощью ГКР степень кислородзависимой конверсии нитротиофенола в аминотиофенол может быть использована при диагностике гипоксии в живых клетках [163]. Упомянутые три молекулы не являются единственными репортерами, позволяющими получить дополнительную информацию из спектров ГКР, однако они демонстри-



Рис. 4. Избранные области научно-исследовательских и практических приложений метода ГКР.

ругую общую принцип подобных соединений. Зачастую такие соединения содержат как минимум две функциональные группы, одна из которых имеет прочную связь с металлической поверхностью, а другая — реагирует на изменение внешней среды или вступает во взаимодействия различного рода.

До этого момента рассматривались ГКР-молекулы и аналиты, которые сами по себе хорошо взаимодействуют с субстратами и обладают подлежащим регистрации сигналом. Однако проблема применения спектроскопии ГКР для обнаружения и исследования молекул, слабо взаимодействующих с металлической поверхностью, всегда была и остается до сих пор. В настоящее время предложен ряд способов, позволяющих частично ее обойти. Самый простой способ состоит в модификации поверхности субстрата функциональными группами, которые будут способствовать увеличению адсорбции целевых молекул за счет ковалентных или электростатических взаимодействий [164, 165]. Другой способ анализа слабо адсорбирующихся молекул состоит в их улавливании и удерживании вблизи поверхности с помощью присоединенных к субстрату молекул-контейнеров, при этом факт взаимодействия самой анализируемой молекулы с поверхностью не является обязательным [166]. Разработка субстратов с модифицированной поверхностью и зонд-опосредованных методик наблюдения ГКР от молекул с малым сечением КР или низкой аффинностью к поверхности значимым образом расширила возможности метода ГКР и

позволяет частично нивелировать одно из главных его ограничений — необходимость непосредственного контакта или тесного расположения аналита и субстрата.

5. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ СПЕКТРОСКОПИИ ГКР

Современные приложения спектроскопии ГКР многогранны и затрагивают самые разные области (рис. 4). Не представляется возможным охватить все из них в рамках краткого обзора, поэтому рассмотрим только наиболее свежие и интересные. Отметим, что современная спектроскопия ГКР является не только высокоинформативным физико-химическим методом исследования, но и мощным аналитическим инструментом.

Как исследовательский метод спектроскопия ГКР главным образом используется для изучения поверхностных явлений и межфазной границы, в том числе конформационных [167] и ориентационных [168] равновесий в адсорбционных слоях. Приложение метода ГКР для мониторинга электрохимических реакций, протекающих на металлической поверхности, является чрезвычайно информативным и зачастую позволяет получить данные, недоступные для других методов. В частности, недавно из ГКР-измерений удалось определить роль короткоживущих гидроксильных промежуточных продуктов при электровосстановлении оксида золота в серной кислоте [169]. В [170] предложена методика прямых ГКР-измерений окислительных состояний тиофеновых проводящих полимеров в водных растворах, что крайне актуально для расширения биомедицинских приложений этих материалов.

Важное место занимают ГКР-исследования поверхности катализаторов, в том числе платиновых, механизм действия которых остается еще не полностью понятным. В [171] с помощью ГКР было напрямую показано, что электроокисление монооксида углерода и метанола осуществляется лучше при более мелких размерах платиновых наноструктур на золотой подложке. В [172] на основе данных ГКР продемонстрировано, что высокая температура способствует окислительной десорбции СО на поверхности платины, что улучшает каталитическую реакцию.

Относительно недавно в области спектроскопии ГКР было выделено направление, связанное с изучением плазмон-катализируемых реакций, в которых катализатором выступают поверхностные плазмоны. В [173] детальное исследование фотопревращений пара-амино-тиофенола при контролируемом pH и содержании кислорода позволило установить два возможных сценария таких реакций: через дегид-

рирование молекулы в бескислородной среде и путем окисления катализируемого оксидом/гидроксидом металла в кислородсодержащей среде. Сегодня плазмон-катализируемый характер установлен для реакции Судзуки—Мияуры [174], реакции окисления графена [175], реакции димеризации глицеринов [176] и некоторых других реакций, проводимых в присутствии наночастиц золота, серебра или переходных металлов.

Важно отметить современные ГКР-исследования электрохимических систем, в которых нанесенный на электрод липидный моно- или бислой рассматривается как модель клеточной мембраны и анализируется его взаимодействие с компонентами раствора, прежде всего с белками. Подобные исследования позволяют вникать в детали передачи заряда между молекулами белка и клеточной мембраной [177], напрямую отслеживать меняющуюся структуру белков в зависимости от плотности упаковки липидов мембраны и их ориентации [178].

Функциональные возможности ГКР значительно расширились с воплощением методик бесконтактного распознавания исследуемых молекул (нет прямого контакта исследуемая молекула—металл), к которым помимо TERS относятся две методики. Первая состоит в нанесении плазмонных наночастиц на поверхность с исследуемым веществом (в стандартных режимах ГКР анализируемое вещество доставляется к или на поверхность ГКР-субстрата). Примером ценности такой методики является работа [179], в которой реализация ГКР в бесконтактном режиме позволила оценить структуру апротонных растворителей вблизи поверхности никеля, что имеет принципиальное значение для понимания межфазной химии в современных литий-ионных аккумуляторах. Вторая методика бесконтактных ГКР-измерений, известная как *shell-isolated nanoparticle-enhanced Raman spectroscopy (SHINERS)*, заключается в использовании субстратов по типу ядро—оболочка, когда аналит взаимодействует с оболочкой, а не с металлическим ядром [180]. В свою очередь, эта техника активно используется, как в исследованиях межфазной границы [181, 182], так и в аналитических приложениях спектроскопии ГКР [183].

Высокая чувствительность является одним из главных преимуществ спектроскопии ГКР и позволяет широко использовать ее как аналитический метод определения веществ при их крайне низких концентрациях. Сообщения о достигнутых пределах обнаружения в несколько десятков миллиардных массовых долей уже не являются редкостью в спектроскопии ГКР, в том числе при анализе неокрашенных малых молекул [184]. Возможность идентификации соединений в их следовых количествах предопределила активную

разработку методик использования ГКР в анализе лекарств [185, 186], криминалистике [187, 188], экспертизе предметов искусства [189], экологическом мониторинге [190] и других областях прикладной аналитической химии. Однако, несмотря на достигнутые успехи в области аналитических приложений, в спектроскопии ГКР все еще имеется проблема точности количественного определения аналитов. В первую очередь она связана с неоднородностью поверхностной структуры многих используемых субстратов, в том числе с разным уровнем сигнала, который регистрируется от молекул, когда они диффундируют в зоны горячих точек и когда выходят из них. Существуют несколько способов решения этой проблемы, основным из которых является использование внутреннего стандарта. Использование внутреннего стандарта при ГКР-измерениях, спектр которого, так же как и спектр аналита, претерпевает флуктуации, вызванные неоднородностью локального поля или другими факторами, позволяет скорректировать целевой сигнал и добиться более точных и воспроизводимых результатов [191]. Введение внутреннего стандарта может быть реализовано не только непосредственно при спектральных измерениях, но и на этапе изготовления ГКР-субстрата. В литературе описаны подобные субстраты, в основном это плазмонные наночастицы, покрытые оболочкой, в которой размещены молекулы, имеющие выраженный отклик ГКР [192, 193]. Альтернативным способом повышения точности количественного определения с помощью ГКР является интегрирование плазмонных субстратов в микрофлюидные системы, что позволяет в некоторой степени усреднить спектральные флуктуации по объему и времени [194, 195].

Много усилий прилагается для решения отдельных задач биомедицины с помощью спектроскопии ГКР. Присущие ей высокая специфичность вследствие небольшой полуширины колебательных полос и возможность работы в водных растворах обуславливают ее потенциал для определения биомолекул, в том числе в сложных матрицах. Актуальным примером этому служат многочисленные схемы ГКР-анализа биомаркеров коронавируса, разработанные весьма оперативно во время мировой пандемии [196, 197]. В целом разработка схем иммуноферментного анализа с аналитическим ГКР-сигналом занимает довольно значимую долю биомедицинских разработок в этой области, поскольку считается перспективной как для снижения пределов обнаружения биомаркеров, так и для повышения мультиплексности анализа в сравнении с классическими способами, основанными на спектрофотометрии или флуориметрии [198, 199]. Хорошими примерами этому служат несколько свежих работ, в которых представлены плазмонные суб-

страты и соответствующие схемы мультиплексного анализа сердечных биомаркеров [200], биомаркеров простатического специфического антигена [201], биомаркеров рака молочной железы [202]. Рассмотренные примеры, в том числе, демонстрируют потенциально высокие возможности ГКР для осуществления терапевтического лекарственного мониторинга — значимой задачи прикладной медицинской практики, решение которой необходимо для развития персонализированной медицины. Уже предложены чипы для мониторинга содержания некоторых лекарственных препаратов в физиологических жидкостях, в частности крови [203] и моче [204]. Некоторые из этих приспособлений не требуют предварительной калибровки для проведения количественных измерений [205].

Другим центральным направлением развития биомедицинских приложений ГКР является био-визуализация с использованием плазмонных меток, базирующаяся на способности наночастиц проникать сквозь клеточную мембрану. ГКР-метки, как правило, состоят из золотого или серебристого ядра, покрытого оболочкой, к поверхности которой присоединен вектор доставки. Подобные ГКР-метки также могут иметь в своем составе молекулы-репортеры или работать без них самостоятельно. В первом случае за метками следят после их усвоения целевыми клетками по сигналу репортера [206, 207], во втором случае анализируемый сигнал появляется после специфического взаимодействия метки с клеточными компонентами, такими как ДНК, белки или органеллы [208, 209]. Важно, что ГКР-метки являются не только источником оптического сигнала, необходимого для идентификации целевых клеток, но и способны дать информацию о локальных клеточных параметрах, таких как pH [210, 211], температура [212] или внутриклеточное содержание активных форм кислорода [213, 214]. Сенсорные свойства ГКР-меток, как правило, обеспечиваются за счет чувствительности спектра молекулы-ответчика к этим параметрам. В ряде случаев с помощью ГКР-меток возможно наблюдение за более специфичными процессами в клетке, такими как поломка белков [215], окисление липидов [216], метаболизм отдельных веществ [217], образование перекиси водорода [218] или внутриклеточное высвобождение лекарств [219].

Благодаря описанным достижениям в биовизуализации клеток с помощью спектроскопии ГКР в условиях *in vitro* на ее основе ведутся активные разработки схем идентификации клеток в условиях *in vivo*. Прежде всего это актуально для обнаружения циркулирующих в кровотоке опухолевых клеток. Известно, что именно циркулирующие опухолевые клетки отвечают за распространение рака по организму и появле-

ние метастазов, поэтому их качественная и количественная идентификация является ключевым фактором оценки эффективности терапии и прогноза заболевания. Однако это крайне непростая задача ввиду низкого содержания опухолевых клеток на фоне эритроцитов и лейкоцитов. Известно несколько десятков научных работ, посвященных применению ГКР для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток. Анализ этих работ показывает, что наиболее эффективные подходы включают в себя:

- интегрирование ГКР-субстратов с устройствами микрофлюидики, необходимое для выделения опухолевых клеток на фоне остальных;
- использование мультиплексных ГКР-меток;
- применение методов математического анализа для обработки считываемого сигнала.

С примерами наиболее совершенных систем, в которых реализованы все три составляющие, можно ознакомиться в [220, 221].

Для диагностики рака, оценки прогрессирования опухоли и ее ответной реакции на терапию помимо циркулирующих опухолевых клеток высокий интерес представляют экзосомы опухолевого происхождения. Преимущества спектроскопии ГКР также определяют ее вовлеченность в обширные разработки методов их обнаружения. Экзосомы представляют собой наноразмерные внеклеточные везикулы, которые выделяются опухолевыми клетками и несут информацию о степени ее гипоксии, механизмах адаптации и играют важную роль в межклеточной коммуникации. Первое обнаружение экзосом с помощью спектроскопии ГКР состоялось в 2016 г. [222]. После этой публикации последовал резкий рост подобных исследований, который привел к тому, что сегодня предлагаются различные ГКР-субстраты, приоритетно нацеленные на экзосомальные белки [223, 224], и оптимизированные ГКР-биосенсоры, которые показали предел обнаружения экзосом в 2.4 частицы на микролитр, что соответствует обнаружению опухоли диаметром ~3.55 мм [225]. Кроме того, нельзя не отметить успехи в совместном применении ГКР-скрининга экзосом с методами машинного обучения, позволяющими дифференцировать здоровые и раковые клетки с точностью до 95%, что крайне важно для ранней диагностики рака [226].

Отдельно необходимо выделить технику ГКР-биовизуализации в режиме нанопипетки, особенно перспективную для *in vivo*-исследований. Главная особенность данной техники состоит в том, что сигнал из единичной клетки получают не после естественного поглощения нанометок путем эндоцитоза или перемещения клетки на плазмонную подложку, а путем погружения нанопипетки, кончик которой является усилителем сигнала и может быть дополнительно

функционализирован КР-репортером [227]. Преимущество такого режима ГКР-биовизуализации заключается в том, что нанопипетка вводится в клетку только на время исследования и легко извлекается из нее по его окончании в отличие от меток на основе наночастиц, которые имеют достаточно длительный период выведения. Кроме того, поскольку диаметр конца нанопипетки, как правило, находится в субмикронном диапазоне, сканировать сигнал можно весьма прецизионно. Таким образом, в режиме нанопипетки собранная спектральная информация относится к локальному участку клетки, что можно выгодно использовать при скрининге внутриклеточных параметров, например с различной глубины. В частности, это актуально для оценки уровня гипоксии клеток, располагающихся на разной глубине опухоли, что было продемонстрировано в [228]. Примеры локальной оценки внутриклеточного pH и температуры с помощью ГКР-нанопипеток представлены в [229] и [230] соответственно.

Существует достаточно много работ, в которых ГКР-визуализация тканей проводится на лабораторных животных после подкожного или внутривенного введения меток. В 2014 г. появилась публикация о реализованной на мыши операции по удалению опухоли головного мозга, проведенной при оптическом контроле с использованием ГКР-меток и ручного КР-сканера [231]. Известно более десятка работ, описывающих интраоперационную визуализацию тканей с применением ГКР-контрастов. *In vivo*-визуализация с помощью ГКР применяется не только для раковых опухолей, отдельные типы агентов успешно используются для визуализации областей воспаления сосудов [232] или амилоидных маркеров болезни Альцгеймера [233].

Плазмонные метки на основе благородных металлов обладают выраженным гипертермальным воздействием, что позволяет использовать их не только для визуализации, но и для одновременного термического воздействия на клетки-мишени. Это широко используется в фототермической терапии опухолей. Интегральное использование ГКР-меток для визуализации и гипертермального воздействия представлено в [234, 235]. Как правило, для этих целей используют лазеры с длинами волн из диапазона 650–950 нм, соответствующего первому окну прозрачности биологических тканей, и ГКР-метки, настроенные на этот же спектральный диапазон, но также ведутся разработки ГКР-агентов тераностики для второго окна прозрачности биологических тканей в области 1000–1700 нм [236].

В целом путь к реальному внедрению метода ГКР в клиническую практику идет обнадеживающими темпами. Помимо усилий, сосредоточен-

ных на оптимизации структуры и состава плазмонных меток для повышения их чувствительности, специфичности и мультиплексности, разрабатываются технические приемы повышения контрастности изображений тканей путем “оптической чистки” [237] или использования техники пространственно-смещенной спектроскопии ГКР [238], ведется разработка ручных КР-сканеров [239] и миниатюрных спектральных эндоскопов [240], осуществляется активная интеграция с методами машинного обучения [241].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор демонстрирует невероятный прогресс, достигнутый в спектроскопии ГКР за 50 лет ее развития, который позволил ей стать практикующимся физико-химическим методом, направленным на решение фундаментальных и прикладных вопросов химии, физики и биологии. В настоящее время существуют подходы для решения многих проблем раннего периода ГКР, таких как низкая точность количественного определения или регистрации спектров от веществ с низкой аффинностью к поверхности. Высокий темп развития набрали биомедицинские приложения ГКР, свидетельствующие о том, что метод уверенно держит курс на внедрение в клиническую практику и повседневный лабораторный анализ. Однако еще немало трудностей встречается при реализации метода ГКР. Незавершенность теоретического описания самого явления ГКР, дефицит воспроизводимых субстратов с высокой плотностью горячих точек, отсутствие стандартизованных методик измерения требуют дальнейших усилий ученых для развития спектроскопии ГКР, которая, несомненно, обладает огромным потенциалом.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-73-10052. Автор выражает благодарность Санкт-Петербургскому государственному университету за инфраструктурную поддержку (Лаборатория плазмонно усиленной спектроскопии и биоимиджинга).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gu Y., Li Y., Qui H. et al. // *Coord. Chem. Rev.* 2023. V. 497. P. 215425.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215425>
2. Zhan C., Moskovits M., Tian Z.-Q. // *Matter.* 2020. V. 3. P. 42.
<https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.03.019>
3. Li D., Yao D., Li C. et al. // *TrAC, Trends Anal. Chem.* 2020. V. 127. P. 115885.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.115885>
4. Еремينا О.Е., Семенова А.А., Сергеева Е.А. и др. // *Успехи химии.* 2018. Т. 87. Вып. 8. С. 741.
<https://doi.org/10.1070/RCR4804>

5. *Du Z., Qi Y., He J. et al.* // *Nanomed. Nanobiotechnol.* 2020. V. 13. № 2. P. e1672.
<https://doi.org/10.1002/wnan.1672>
6. *Shen Y., Yue I J., Xu W., Xu S.* // *Theranostics.* 2021. V. 11. № 10. P. 4872.
<https://doi.org/10.7150/thno.56409>
7. *Fleischmann M., Hendra P.J., McQuillan A.J.* // *Chem. Phys. Lett.* 1974. V. 26. № 2. P. 163.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(74\)85388-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(74)85388-1)
8. *Albrecht M.G., Creighton J.A.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1977. V. 99. № 15. P. 5215.
<https://doi.org/10.1021/ja00457a071>
9. *Jeanmaire D.L., Van Duyne R.P.* // *Electroanal. Chem.* 1977. V. 84. № 1. P. 1.
[https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(77\)80224-6](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(77)80224-6)
10. *Маринюк В.В., Лазоренко-Маневич Р.М.* // *Электрохимия.* 1978. Т. 14. Вып. 3. С. 452.
11. *Chen C.K., De Castro A.R.B., Shen Y.R., DeMartini F.* // *Phys. Rev. Lett.* 1979. V. 43. P. 946.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.43.946>
12. *Murphy D.V., VonRaben K.U., Chang R.K., Dorain P.B.* // *Chem. Phys. Lett.* 1982. V. 85. № 1. P. 43.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(82\)83457-X](https://doi.org/10.1016/0009-2614(82)83457-X)
13. *Баранов А.В., Бобович Я.С.* // *Письма в ЖЭТФ.* 1982. Т. 36. Вып. 8. С. 277.
14. *Kneipp K., Wang Y., Kneipp H. et al.* // *Phys. Rev. Lett.* 1997. V. 78. P. 1667.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.78.1667>
15. *Nie S., Emory S.R.* // *Science.* 1997. V. 275. № 5303. P. 1102.
<https://doi.org/10.1126/science.275.5303.1102>
16. *Stockle R.M., Suh Y.D., Deckert V., Zenobi R.* // *Chem. Phys. Lett.* 2000. V. 318. № 1–3. P. 131.
[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01451-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01451-7)
17. *Anderson M.* // *Appl. Phys. Lett.* 2000. V. 76. № 21. P. 3130.
<https://doi.org/10.1063/1.126546>
18. *Etchegoin P.G., Le Ru E.C., Meyer M.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. № 7. P. 2713. <https://doi.org/doi/10.1021/ja808934d>
19. *Dieringer J.A., Lettan R.B., Scheidt K.A., Van Duyne R.P.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. № 51. P. 16249.
<https://doi.org/10.1021/ja077243c>
20. *Milekhin I., Anikin K., Kurus N.N. et al.* // *Nanoscale Adv.* 2023. V. 5. P. 2820.
<https://doi.org/10.1039/d3na00054k>
21. *Kazantseva A.V., Chernykh E.A., Crook C. et al.* // *J. Phys. Photonics.* 2021. V. 3. № 2. P. 024001.
<https://doi.org/10.1088/2515-7647/abdcba>
22. *Zhang R., Zhang Y., Dong Z.C. et al.* // *Nature.* 2013. V. 498. № 82–86. P. 82.
<https://doi.org/10.1038/nature12151>
23. *Tierney H.L., Murphy C.J., Sykes E.C.H.* // *Phys. Rev. Lett.* 2011. V. 106. P. 010801.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.106.010801>
24. *Lee J., Tallarida N., Chen X. et al.* // *Sci. Adv.* 2018. V. 4. № 6. eaat5472.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aat5472>
25. *Lee J., Crampton K.T., Tallarida N., Apkarian V.A.* // *Nature.* 2019. V. 568. № 78–82. P. 78.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1059-9>
26. *Lee Y.U., Bimananda G., Wisna M. et al.* // *ACS Nano.* 2020. V. 14. № 6. P. 7666.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04019>
27. *Biagioni P., Huang J.-S., Hecht B.* // *Rep. Prog. Phys.* 2012. V. 75. P. 024402.
<https://doi.org/10.1088/0034-4885/75/2/024402>
28. *Etchegoin P.G., Le Ru E.C.* // *Basic electromagnetic theory of SERS* / Eds. Schlucker S. Wiley-VCH Verlag GmbH., 2011. P. 1.
<https://doi.org/10.1002/9783527632756.ch1>
29. *Iton T.* // *Frontiers in electromagnetic mechanism of SERS* / Eds. Kneipp K. et al. London: Word Scientific Publishing Europe Ltd., 2017. P. 33.
https://doi.org/10.1142/9781786344243_0002
30. *Campion A., Kambhampati P.* // *Chem. Soc. Rev.* 1998. V. 27. P. 241.
<https://doi.org/10.1039/A827241Z>
31. *Lin K.-Q., Yi J., Zhong J.-H. et al.* // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 14891.
<https://doi.org/10.1038/ncomms14891>
32. *Jensen T., Kelly L., Lazarides A., Schatz G.C.* // *J. Clus. Sci.* 1999. V. 10. P. 295.
<https://doi.org/10.1023/A:1021977613319>
33. *Kelly K.L., Coronado E., Zhao L.L., Schatz G.C.* // *J. Phys. Chem. B.* 2003. V. 107. № 3. P. 668.
<https://doi.org/10.1021/jp026731y>
34. *Hu M., Ou F.S., Wu W. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. № 37. P. 12820.
<https://doi.org/10.1021/ja105248h>
35. *Klimov V., Guo G.-Y.* // *Phys. Chem. C.* 2010. V. 114. № 51. P. 22398.
<https://doi.org/10.1021/jp105661a>
36. *Yang A.-q., Wang D., Wang X. et al.* // *RSC Adv.* 2015. V. 5. № 48. P. 38354.
<https://doi.org/10.1039/c5ra01322d>
37. *Xu H., Aizpurua J., Apell P.* // *Phys. Rev.* 2000. V. 62. № 3. P. 4318.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.62.4318>
38. *Camden J.P., Dieringer J.A., Wang Y. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. V. 130. № 38. P. 12616.
<https://doi.org/10.1021/ja8051427>
39. *Hao E., Schatz G.C.* // *J. Chem. Phys.* 2004. V. 120. P. 357.
<https://doi.org/10.1063/1.1629280>
40. *Esteban R., Borisov A.G., Nordlander P., Aizpurua J.* // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. 825.
<https://doi.org/10.1038/ncomms1806>
41. *Zuloaga J., Prodan E., Nordlander P.* // *Nano Lett.* 2009. V. 9. № 2. P. 887.
<https://doi.org/10.1021/nl803811g>
42. *Polubotko A.M.* // *Phys. Status Solidi. B.* 1989. V. 156. P. 677.
<https://doi.org/10.1002/pssb.2221560231>
43. *Polubotko A.M.* *Dipole Quadrupole Theory of Surface Enhanced Raman Scattering.* New York: Nova Science Publishing Inc., 2011. 136. p.
44. *Polubotko A.M.* // *Phys. Lett. A.* 1990. V. 146. № 1–2. P. 81.
[https://doi.org/10.1016/0375-9601\(90\)90034-L](https://doi.org/10.1016/0375-9601(90)90034-L)
45. *Polubotko A.M.* // *J. Opt. A.* 1999. V. 1. P. L18.
<https://doi.org/10.1088/1464-4258/1/6/102>

46. Wang C.-F., Cheng Z., O'Callahan B.T. et al. // J. Phys. Chem. Lett. 2020. V. 11. P. 2464.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.0c00559>
47. Polubotko A.M., Chelibanov V.P. // Opt. Spectrosc. 2018. V. 124. P. 483.
<https://doi.org/10.1134/S0030400X18040136>
48. Polubotko A.M., Solovyeva E.V. // Opt. Spectrosc. 2018. V. 124. P. 43.
<https://doi.org/10.1134/S0030400X18010162>
49. Chulhai D.V., Jensen L. // J. Phys. Chem. C. 2013. V. 117. № 38. P. 19622.
<https://doi.org/10.1021/jp4062626>
50. Yi C., Yanting F., Chenyu L. et al. // J. Phys. Chem. C. 2023. V. 127. № 1. P. 476.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c07971>
51. Zhang Y., Jia T.Q., Zhang S.A. et al. // Opt. Express. 2012. V. 20. № 3. P. 2924.
<https://doi.org/10.1364/OE.20.002924>
52. Valley N., Greenelch N., Van Duyne R.P., Schatz G.C. // J. Phys. Chem. Lett. 2013. V. 4. № 16. P. 2599.
<https://doi.org/10.1021/jz4012383>
53. Arenas J.F., Fernandez D.J., Soto J. et al. // J. Phys. Chem. B. 2003. V. 107. № 47. P. 13143.
<https://doi.org/10.1021/jp036028p>
54. Shegai T., Vaskevich A., Rubinstein I., Haran G. // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. № 40. P. 14390.
<https://doi.org/10.1021/ja904480r>
55. Kambhampati P., Child C.M., Foster M.C., Campion A. // J. Chem. Phys. 1998. V. 108. P. 5013.
<https://doi.org/10.1063/1.475909>
56. Jamshidi Z., Ashtari-Jafari S., Smirnov A., Solovyeva E. // J. Phys. Chem. C. 2021. V. 125. № 31. P. 17202.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c04524>
57. Morton S.M., Jensen L. // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. № 11. P. 4090.
<https://doi.org/10.1021/ja809143c>
58. Лазаренко-Маневич Р.М. // Электрохимия. 2005. Т. 41. Вып. 8. С. 899.
59. Brolo A.G., Irish D.E., Smith B.D. // J. Mol. Struct. 1997. V. 405. № 1. P. 29.
[https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(96\)09426-4](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(96)09426-4)
60. Lombardi J.R., Birke R.L. // Acc. Chem. Res. 2009. V. 42. № 6. P. 734.
<https://doi.org/10.1021/ar800249y>
61. Roelli P., Galland C., Piro N., Kippenberg T.J. // Nat. Nanotechnol. 2016. V. 11. P. 164.
<https://doi.org/10.1038/nnano.2015.264>
62. Haribabu M., Dipanjan M.S.S., Bharati J. et al. // Opt. Mater. 2022. V. 133. 113013.
<https://doi.org/10.1016/j.optmat.2022.113013>
63. Arockia J.D., Parimaladevi R., Arlin J.A.A. et al. // Coll. Surf. A. 2018. V. 554. P. 218.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.06.055>
64. Tantra R., Brown R.J.C., Milton M.J.T. // J. Raman Spectrosc. 2007. V. 38. № 11. P. 1469.
<https://doi.org/10.1002/jrs.1797>
65. Strobba P., Mayer A., Cullum B.M. // Appl. Spectrosc. 2017. V. 71. № 2. P. 279.
<https://doi.org/10.1177/0003702816662881>
66. Leung L.-w.H., Weaver M.J. // J. Am. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 17. P. 5113.
<https://doi.org/10.1021/ja00251a011>
67. Huang Q.J., Li X.Q., Yao J.L. et al. // Surf. Sci. 1999. V. 427–428. P. 162.
[https://doi.org/10.1016/S0039-6028\(99\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6028(99)00258-7)
68. Bezerra Jr. A.G., Machado T.N., Woiski T.D. et al. // J. Nanopart. Res. 2018. V. 20. P. 142.
<https://doi.org/10.1007/s11051-018-4249-8>
69. Hou X., Fan X., Wei P., Qiu T. // J. Mater. Sci. C. 2019. V. 7. № 36. P. 11134.
<https://doi.org/10.1039/C9TC03195B>
70. Adesoye S., Abdullah S.A., Nowlin K., Dellinger K. // Nanomaterials. 2022. V. 12. № 20. P. 3654.
71. Li M., Gao Y., Fan X. et al. // Nanoscale Horiz. 2021. V. 6. № 2. P. 186.
<https://doi.org/10.1039/d0nh00625d>
72. Rani D., Patel S., Austeria M.P. et al. // J. Phys. Chem. C. 2023. V. 127. № 6. P. 3131.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c08705>
73. Liu D., Yi W., Fu Y. et al. // ACS Nano. 2022. V. 16. № 8. P. 13123.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.2c05914>
74. Lan L., Yao H., Li G. et al. // Nano Res. 2022. V. 15. P. 3794.
<https://doi.org/10.1007/s12274-021-3904-z>
75. Shafi M., Zhou M., Duan P. et al. // Sens. Actuators B Chem. 2022. V. 356. P. 131360.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.131360>
76. Milekhin A.G., Sveshnikova L.L., Duda T.A. et al. // Beilstein J. Nanotechnology. 2015. V. 6. P. 2388.
<https://doi.org/10.3762/bjnano.6.245>
77. Shevchuk K., Sarycheva A., Gogotsi Y. // MRS Bulletin. 2022. V. 47. P. 545.
<https://doi.org/10.1557/s43577-022-00276-8>
78. Lan L., Fan X., Gao Y. et al. // J. Mater. Sci. C. 2020. V. 8. № 41. P. 15423.
<https://doi.org/10.1039/D0TC03512B>
79. Vales V., Drogowska-Horna K., Guerra V.L.P., Kalbac M. // Sci. Rep. 2020. V. 10. P. 4516.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60857-y>
80. Faggio G., Grillo R., Lisi N. et al. // Appl. Surf. Sci. 2022. V. 599 P. 154035.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.154035>
81. Kim J., Jang Y., Kim N.-J. et al. // Front. Chem. 2019. V. 7. P. 582.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00582>
82. Moskovits M. // J. Raman Spectrosc. 2005. V. 36. № 6–7. P. 485.
<https://doi.org/10.1002/jrs.1362>
83. Lee K.-S., El-Sayed M.A. // J. Phys. Chem. B. 2006. V. 110. № 39. P. 19220.
<https://doi.org/10.1021/jp062536y>
84. Huang Z., Meng G., Hu X. et al. // Nano Res. 2019. V. 12. № 2. P. 449.
<https://doi.org/10.1007/s12274-018-2238-y>
85. Свинко В.О., Шевчук А.И., Смирнов А.Н. и др. // Оптика и спектроскопия. 2022. Т. 130. Вып. 10. С. 1590.
<https://doi.org/10.21883/OS.2022.10.53631.3709-22>

86. *Svinko V.O., Smirnov A.N., Shevchuk A.I. et al.* // Colloids Surf. B. 2023. V. 226. P. 113306.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113306>
87. *Chan M.Y., Leng W., Vikesland P.J.* // ChemPhysChem. 2018. V. 19. № 1. P. 24.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201700798>
88. *Li W., Camargo P.H.C., Lu X., Xia Y.* // Nano Lett. 2009. V. 9. № 1. P. 485.
<https://doi.org/10.1021/nl803621x>
89. *Guerrini L., Graham D.* // Chem. Soc. Rev. 2012. V. 41. № 21. P. 7085.
<https://doi.org/10.1039/C2CS35118H>
90. *Solovyeva E.V., Ubyvivok E.V., Denisova A.S.* // Coll. Surf. A. 2018. V. 538. P. 542.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.11.040>
91. *Solovyeva E.V., Smirnov A.N., Svinko V.O. et al.* // Coll. Surf. A. 2022. V. 645. P. 128881.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128881>
92. *Chen Z., Choi C.K.K., Wang Q.* // Interfaces. 2018. V. 10. № 32. P. 26835.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b11167>
93. *Pilo-Pais M., Watson A., Demers S. et al.* // Nano Lett. 2014. V. 14. № 4. P. 2099.
<https://doi.org/10.1021/nl5003069>
94. *Gellner M., Steinigeweg D., Ichilmann S. et al.* // Small. 2011. V. 7. № 24. P. 3445.
<https://doi.org/10.1002/sml.201102009>
95. *Yoon J.H., Lim J., Yoon S.* // ACS Nano. 2012. V. 6. № 8. P. 7199.
<https://doi.org/10.1021/nn302264f>
96. *Tim B., Błaszkiwicz P., Nowicka A.B., Kotkowiak M.* // Appl. Surf. Sci. 2022. V. 573. P. 151518.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.151518>
97. *Saha S., Manash G., Chowdhury J.* // J. Raman Spectrosc. 2019. V. 50. № 3. P. 330.
<https://doi.org/10.1002/jrs.5529>
98. *Aoki P.H.B., Carreon E.G.E., Volpati D. et al.* // Appl. Spectrosc. 2013. V. 67. № 5. P. 563.
<https://doi.org/10.1366/12-06909>
99. *Konrad M.P., Doherty A.P., Bell S.E.J.* // Anal. Chem. 2013. V. 85. № 14. P. 6783.
<https://doi.org/10.1021/ac4008607>
100. *Xu Y., Konrad M.P., Lee W.W.Y. et al.* // Nano Lett. 2016. V. 16. № 8. P. 5255.
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b02418>
101. *Liu B., Zhan C., Yao X. et al.* // Nanoscale. 2020. V. 12. № 41. P. 21401.
<https://doi.org/10.1039/d0nr05546h>
102. *Liu H., Schwenke A.M., Kretschmer F. et al.* // Chem-NanoMat. 2016. V. 2. № 8. P. 781.
<https://doi.org/10.1002/cnma.201600063>
103. *Chen Y., Li H., Chen J. et al.* // Nano Res. 2022. V. 15. № 4. P. 3496.
<https://doi.org/10.1007/s12274-021-3924-8>
104. *Luo S., Mancini A., Wang F. et al.* // ACS Nano. 2022. V. 16. № 5. P. 7438.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.1c09930>
105. *Chirumamilla A., Moise I.-M., Cai Z. et al.* // Appl. Mater. Today. 2023. V. 31. P. 101763.
<https://doi.org/10.1016/j.apmt.2023.101763>
106. *Zhang K., Zhao J., Xu H. et al.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015. V. 7. № 30. P. 16767.
<https://doi.org/10.1021/acsami.5b04534>
107. *Kusch P., Mastel S., Mueller N.S. et al.* // Nano Lett. 2017. V. 17. № 4. P. 2667.
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b00503>
108. *Solovyeva E.V.* // J. Raman Spectrosc. 2019. V. 50. № 5. P. 647.
<https://doi.org/10.1002/jrs.5562>
109. *Fang Y., Seong N.H., Dlott D.D.* // Science. 2008. V. 321. № 5887. P. 388.
<https://doi.org/10.1126/science.1159499>
110. *Temperini M.L., Sala D., Lacconi G.I. et al.* // Langmuir. 1988. V. 4. P. 1032.
<https://doi.org/10.1021/la00082a038>
111. *Muniz-Miranda M., Cardini G., Pagliai M., Schettino V.* // Chem. Phys. Lett. 2007. V. 436. № 1–3. P. 179.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.01.020>
112. *Yang X.M., Ajito K., Tryk D.A. et al.* // J. Phys. Chem. 1996. V. 100. № 18. P. 7293.
<https://doi.org/10.1021/jp960048s>
113. *Potapkina E.V., Denisova A.S., Myund L.A. et al.* // J. Mol. Struct. 2011. V. 996. № 1–3. P. 128.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.04.035>
114. *Rivas L., Sanchez-Cortes S., Garcia-Ramos J.V., Morcillo G.* // Langmuir. 2000. V. 16. № 25. P. 9722.
<https://doi.org/10.1021/la000557s>
115. *Erdheim G.R., Birke R.L., Lombardi J.R.* // Chem. Phys. Lett. 1980. V. 69. № 3. P. 495.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)85112-8](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)85112-8)
116. *Cotton T.M., Dwarakannath K., Dan I.* // J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 25. P. 7462.
<https://doi.org/10.1021/ja00363a054>
117. *Uppitsch M.E.* // Chem. Phys. Lett. 1980. V. 74. № 1. P. 125.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)85028-7](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)85028-7)
118. *Kerker M., Siiman O., Bumm L.A., Wang D.S.* // Appl. Opt. 1980. V. 19. № 19. P. 3253.
<https://doi.org/10.1366/AO.19.003253>
119. *Bergman J.G., Heritage J.P., Pinczuk A. et al.* // Chem. Phys. Lett. 1979. V. 68. № 2–3. P. 412.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(79\)87228-0](https://doi.org/10.1016/0009-2614(79)87228-0)
120. *Smirnov A.N., Aslanov S.F., Danilov D.V. et al.* // Nanomaterials. 2023. V. 13. № 7. P. 1267.
<https://doi.org/10.3390/nano13071267>
121. *Lin J., Graziotto M.E., Lay P.A., New E.J.* // Cells. 2021. V. 10. № 7. P. 1699.
<https://doi.org/10.3390/cells10071699>
122. *Nagy-Simon T., Tatar A.-S., Craciun A.-M. et al.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. V. 9. № 25. P. 21155.
<https://doi.org/10.1021/acsami.7b05145>
123. *Hildebrandt P., Manfred S.* // J. Phys. Chem. 1984. V. 88. № 24. P. 5935.
<https://doi.org/10.1021/j150668a038>
124. *Seo M., Won H.J.* // Microchem. J. 2018. V. 140. P. 47.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.04.004>
125. *Ni F., Feng H., Gorton L., Cotton T.M.* // Langmuir. 1999. V. 6. № 1. P. 66.
<https://doi.org/10.1021/la00091a010>

126. *Silvia N.H.A., Rubim J.C.* // *Langmuir*. 2003. V. 19. № 10. P. 4291.
<https://doi.org/10.1021/la034076v>
127. *Solovyeva E.V., Odintsova O.V., Svinko V.O. et al.* // *Mater. Today Commun.* 2023. V. 35. P. 105908.
<https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105908>
128. *Solovyeva E.V., Myund L.A., Dem'yanchuk E.M. et al.* // *J. Mol. Struct.* 2013. V. 1034. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.001>
129. *Shevchuk A.I., Svinko V.O., Smirnov A.N., Solovyeva E.V.* // *Dyes Pigm.* 2023. V. 216. P. 111329.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111329>
130. *Грибанев Д.А., Рудакова Е.В., Завьялова Е.Г.* // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2023. Т. 87. Вып. 2. С. 194.
<https://doi.org/10.3103/S1062873822700861>
131. *Adarsh N., Ramya A.N., Maiti K.K., Ramaiah D.* // *Chem. Eur. J.* 2017. V. 23. № 57. P. 14286.
<https://doi.org/10.1002/chem.201702626>
132. *Bernat A., Samiwala M., Albo J. et al.* // *J. Agric. Food Chem.* 2019. V. 67. № 45. P. 12341.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05077>
133. *Ma L., Han E., Yin L. et al.* // *Food Control.* 2023. V. 153. P. 109951.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109951>
134. *Steward S.D., Fredericks P.M.* // *J. Raman Spectrosc.* 1995. V. 26. № 8–9. P. 629.
<https://doi.org/10.1002/jrs.1250260808>
135. *Zengin A., Tamer U., Caykara T.* // *J. Raman Spectrosc.* 2018. V. 49. № 3. P. 452.
<https://doi.org/10.1002/jrs.5300>
136. *Suh J.S., Moskovits M.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 16. P. 4711.
<https://doi.org/10.1021/ja00276a005>
137. *Wang X., Liu X.L., Wang X.T. et al.* // *Microchim. Acta.* 2022. V. 189. P. 82.
<https://doi.org/10.1007/s00604-022-05191-y>
138. *Huang J.-A., Mousavi M.Z., Giovannini G. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020. V. 59. № 28. P. 11423.
<https://doi.org/10.1002/anie.202000489>
139. *Podstawka E., Swiatłowska M., Borowiec E., Proniewicz L.M.* // *J. Raman Spectrosc.* 2007. V. 38. № 3. P. 356.
<https://doi.org/10.1002/jrs.1653>
140. *Wu Y., Yu W., Yang B., Li P.* // *Analyst.* 2018. V. 143. № 10. P. 2363.
<https://doi.org/10.1039/c8an00540k>
141. *Clarke S.J., Littleford R.E., Smith W.E., Goodacre R.* // *Analyst.* 2005. V. 130. № 7. P. 1019.
<https://doi.org/10.1039/b502540k>
142. *Limwichean S., Leung W., Sataporncha P. et al.* // *Spectrochim. Acta A.* 2023. V. 295. P. 122584.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122584>
143. *Luo Z., Loo B.H., Peng A. et al.* // *J. Raman Spectrosc.* 2011. V. 42. № 3. P. 319.
<https://doi.org/10.1002/jrs.2694>
144. *Горячев Н.С., Кукушкин В.И., Белик А.Ю. и др.* // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2022. Т. 86. Вып. 4. С. 510.
<https://doi.org/10.3103/S1062873822040116>
145. *Ditta A., Majeed M.I., Nawaz H. et al.* // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2022. V. 39. P. 102941.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102941>
146. *Solovyeva E.V., Myund L.A., Denisova A.S.* // *Spectrochim. Acta A.* 2015. V. 149. P. 196.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.04.092>
147. *Cai L., Fang G., Tang J. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 22. P. 13868.
<https://doi.org/10.3390/ijms232213868>
148. *Safar W., Azziz A., Edely M., Chapelle M.* // *Chemosensors.* 2023. V. 11. № 7. P. 399.
<https://doi.org/10.3390/chemosensors11070399>
149. *Yi R., Wu Y.* // *Acta Chim. Sinica.* 2021. V. 79 № 6. P. 694.
<https://doi.org/10.6023/A21010017>
150. *Zhu R., Feng H., Li Q. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. V. 60. № 22. P. 12560.
<https://doi.org/10.1002/anie.202102893>
151. *Allen D.M., Einarsson G.G., Tunney M.M., Bell S.E.J.* // *Anal. Chem.* 2022. V. 94. № 26. P. 9327. /
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c00817>
152. *Андрюков Б.Г., Карпенко А.А., Матосова Е.В., Ляпун И.Н.* // *Современные технологии в медицине.* 2019. Т. 11. Вып. 4. С. 161.
<https://doi.org/10.17691/stm2019.11.4.19>
153. *Kistenev Y.V., Das A., Mazumder N. et al.* // *J. Biophotonics.* 2022. V. 15. № 10. P. e202200100.
<https://doi.org/10.1002/jbio.202200100>
154. *Gribanyov D., Zhdanov G., Olenin A. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 4. P. 1842.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041842>
155. *Wang P.-S., Ma H., Yan S. et al.* // *Chem. Sci.* 2022. V. 13. № 46. P. 13829.
<https://doi.org/10.1039/d2sc04775f>
156. *Sherman L.M., Petrov A.P., Karger L.F.P. et al.* // *A surface-enhanced Raman spectroscopy database of 63 metabolites* *Talanta.* 2020. V. 210. P. 120645.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120645>
157. *Shi H., Wang H., Meng X. et al.* // *Anal. Chem.* 2018. V. 90. № 24. P. 14216.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b03080>
158. *Guo L., Zhang X., Li P. et al.* // *New J. Chem.* 2019. V. 43. № 1. P. 43.
<https://doi.org/10.1039/c8nj04003f>
159. *Li M., Kang J.W., Dasari R.R., Barman I.* // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014. V. 126. № 51. P. 14339.
<https://doi.org/10.1002/ange.201409314>
160. *Cong V.T., Ganbold E.O., Saha J.K. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 10. P. 3833.
<https://doi.org/10.1021/ja411034q>
161. *Shin K.S., Lee H.S., Joo S.W., Kim K.* // *J. Phys. Chem. C.* 2007. V. 111. № 42. P. 15223.
<https://doi.org/10.1021/jp073053c>
162. *Van Schroyen Lantman E.M., Deckert-Gaudig T., Mank A.J.G. et al.* // *Nat. Nanotechnol.* 2012. V. 7. № 9. P. 583.
<https://doi.org/10.1038/nnano.2012.131>
163. *Nguyen T.D., Song M.S., Ly N.H. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. V. 58. № 9. P. 2710.
<https://doi.org/10.1002/anie.201812677>
164. *Guan W., Chen G., Yang Z. et al.* // *Analyt. Lett.* 2023.
<https://doi.org/10.1080/00032719.2023.2222198>

165. *Napatsakorn K., Thitaphat N., Saksorn L. et al.* // ACS Appl. Nano Mater. 2023. V. 7. № 2. P. 1072.
<https://doi.org/10.1021/acsanm.2c04556>
166. *Markina N.E., Goryacheva I.Y., Markin A.V.* // Colloids Interfaces. 2023. V. 7. № 2. P. 42.
<https://doi.org/10.3390/colloids7020042>
167. *Solovyeva E.V., Rakhimbekova A., Lanchuk Y.V. et al.* // J. Raman Spectrosc. 2018. V. 49. P. 207.
<https://doi.org/10.1002/jrs.5265>
168. *Thimes R.L., Santos A.V.B., Chen R. et al.* // J. Phys. Chem. Lett. 2023. V. 14. № 18. P. 4219.
169. *Pfisterer J.H.K., Nattino F., Zhumaev U.E. et al.* // ACS Catal. 2020. V. 10. № 21. P. 12716.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02752>
170. *Tsai M.-H., Lin Y.-K., Luo S.-C.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019. V. 11. № 1. P. 1402.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b16989>
171. *Chen X., Liang M.-M., Xu J. et al.* // Nanoscale. 2020. V. 12. № 9. P. 5341.
<https://doi.org/10.1039/c9nr10304j>
172. *Wang X., Zhang Y., Shi J. et al.* // J. Phys. Chem. C. 2023. V. 127. № 27. P. 13034.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c02692>
173. *Zhong H., Chen J., Chen J. et al.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2020. V. 22. P. 23482.
<https://doi.org/10.1039/d0cp01733g>
174. *Feng H.-S., Dong F., Su H.-S. et al.* // J. Appl. Phys. 2020. V. 128. № 17. P. 173105.
<https://doi.org/10.1063/5.0023623>
175. *Zhang J., Zhou R., Minamimoto H., Murakoshi K.* // Appl. Mater. Today. 2019. V. 15. P. 372.
<https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.02.018>
176. *Kumar N., Thomas S., Rao R. et al.* // J. Phys. Chem. A. 2019. V. 123. № 45. P. 9770.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b07367>
177. *Bruzas I., Lum W., Gorunmez Z., Sagle L.* // Analyst. 2018. V. 143. P. 3990.
<https://doi.org/10.1039/c8an00606g>
178. *Zhu H., Zhang J., Dai X. et al.* // Anal. Bioanal. Chem. 2023. V. 415. P. 3243.
<https://doi.org/10.1007/s00216-023-04701-y>
179. *Yang G., Sacci R.L., Ivanov I.N. et al.* // J. Electrochem. Soc. V. 166. № 2. P. 178.
<https://doi.org/10.1149/2.0391902jes>
180. *Zhang Y.-J., Ze H., Fang P.-P. et al.* // Nat. Rev. Methods Primers. 2023. V. 3. P. 36.
<https://doi.org/10.1038/s43586-023-00217-y>
181. *Saeed K., Forster M., Li J.-F. et al.* // Chem. Commun. 2020. V. 56. P. 1129.
<https://doi.org/10.1039/c9cc08284k>
182. *Wang C., Chen X., Chen T.-M. et al.* // Chem-CatChem. 2020. V. 12. № 1. P. 75.
<https://doi.org/10.1002/cctc.201901747>
183. *Nicinski K., Krajczewski J., Kudelski A. et al.* // Sci. Rep. 2019. V. 9. P. 9267.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-45629-7>
184. *Jiang Y., Du S., Xu M. et al.* // Food Chem. 2022. V. 382. P. 132237.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132237>
185. *Dies H., Raveendran J., Escobedo C., Docoslis A.* // Sensors Actuat. 2018. V. 257. P. 382.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.10.181>
186. *Solovyeva E.V., Borisov E.* // J. Chem. Educ. 2020. V. 97. № 8. P. 2249.
<https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00103>
187. *Fikiet M.A., Khandasammy S.R., Mistek E. et al.* // Spectrochim. Acta A. 2018. V. 197. P. 255.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.02.046>
188. *Hakonen A., Wu K., Stenbæk Schmidt M. et al.* // Talanta. 2018. V. 189. P. 649.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.07.009>
189. *Cesaratto A., Leona M., Pozzi F.* // Front. Chem. 2019. V. 7. P. 105.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00105>
190. *Sivaprakasam V., Hart M.B.* // ACS Omega. 2021. V. 6. № 15. P. 10150.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00207>
191. *Yu F., Su M., Tian L. et al.* // Anal. Chem. 2018. V. 90. № 8. P. 5232.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b00008>
192. *Hahm E., Cha M.G., Kang E.J. et al.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2018. V. 10. № 47. P. 40748.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b12640>
193. *Chen Y., Tang Y., Li P. et al.* // Anal. Chim. Acta. 2023. V. 1278. P. 341739.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.341739>
194. *Zhang W.-S., Wang Y.-N., Wang Y., Xu Z.-R.* // Sens. Actuat. B: Chem. 2019. V. 283. P. 532.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.12.077>
195. *Rodriguez-Lorenzo L., Garrido-Maestu A., Bhunia A.K. et al.* // ACS Appl. Nano Mater. 2019. V. 2. № 10. P. 6081.
<https://doi.org/10.1021/acsanm.9b01223>
196. *Zhang M., Li X., Pan J. et al.* // Biosens. Bioelectron. 2021. V. 190. P. 113421.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113421>
197. *Kukushkin V., Ambartsumyan O., Astrakhantseva A. et al.* // Nanomaterials. 2022. V. 12. № 21. P. 3854.
<https://doi.org/10.3390/nano12213854>
198. *Lu H., Yang Y., Chen R. et al.* // Microchem. J. 2022. V. 183. P. 108114.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108114>
199. *Захарова О.В., Васюкова И.А., Гусев А.А.* // Российские нанотехнологии. 2023. Т. 18. Вып. 2. С. 160.
<https://doi.org/10.1134/S2635167623700027>
200. *Zhang D., Huang L., Liu B. et al.* // Biosens. Bioelectron. 2018. V. 106. P. 204.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.062>
201. *Gao R., Lv Z., Mao Y. et al.* // ACS Sens. 2019. V. 4. № 4. P. 938.
<https://doi.org/10.1021/acssensors.9b00039>
202. *Zheng Z., Wu L., Li L. et al.* // Talanta. 2018. V. 188. P. 507.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.06.013>
203. *Panikar S.S., Ramirez-Garcia G., Sidhik S. et al.* // Anal. Chem. 2019. V. 91. № 3. P. 2100.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04523>
204. *Liu J., Liu W., Huang Y. et al.* // Microchem. J. 2021. V. 165. P. 106122.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106122>

205. *Lim W.Y., Goh C.-H., Thevarajah T.M. et al.* // Biosens. Bioelectro. 2020. V. 147. P. 111792. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111792>
206. *Kang J.W., So P.T.C., Dasari R.R., Lim D.-K.* // Nano Lett. 2015. V. 15. № 3. P. 1766. <https://doi.org/10.1021/nl504444w>
207. *Smirnov A.N., Shevchuk A.I., Svinko V.A. et al.* // Optics InfoBase Conference Papers. 2022. JW5B.59. <https://doi.org/10.1364/FIO.2022.JW5B.59>
208. *Spedalieri C., Kneipp J.* // Nanoscale. 2022. V. 14. № 14. P. 5314. <https://doi.org/10.1039/d2nr00449f>
209. *Yue J., Shen Y., Liang L. et al.* // J. Raman Spectrosc. 2020. V. 51. № 4. P. 602. <https://doi.org/10.1002/jrs.5820>
210. *Scarpitti B.T., Morrison A.M., Buyanova M., Schultz Z.D.* // Appl. Spectrosc. 2020. V. 74. № 11. P. 1423. <https://doi.org/10.1177/0003702820950768>
211. *Zhang Y., de Aberasturi D.J., Henriksen-Lacey M. et al.* // ACS Sens. 2020. V. 5. № 10. P. 3194. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c01487>
212. *Hu S., Liu B.-J., Feng J.-M. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2018. V. 140. № 42. P. 13680. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b06083>
213. *Shen Y., Liang L., Zhang J. et al.* // Sens. Actuators B: Chem. 2019. V. 285. P. 84. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.01.036>
214. *Chen J., Qu X., Qi G. et al.* // Anal. Bioanal. Chem. 2022. V. 414. № 23. P. 6965. <https://doi.org/10.1007/s00216-022-04265-3>
215. *Guohua Q., Xingkang D., Shuping H. et al.* // Anal. Chem. 2022. V. 94. № 43. P. 14931. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c02401>
216. *Barshutina M., Doroshina N., Baizhumanov A. et al.* // Appl. Surf. Sci. 2023. V. 626 P. 157281. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.157281>
217. *Гудилин Е.А., Семенова А.А., Ерёмкина О.Е. и др.* // Вестн. РГМУ. 2018. Т. 7. Вып. 6. С. 62. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.077>
218. *Jin J., Song W., Wang J. et al.* // Chem. Eng. J. 2022. V. 430. № 1. P. 132687. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132687>
219. *Ganbold E.O., Yoon J., Kim D., Joo S.W.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2015. V. 17. P. 3019. <https://doi.org/10.1039/C4CP04235B>
220. *Zhang Y., Wang Z., Wu L. et al.* // Small. 2018. V. 14. № 20. P. 1704433. <https://doi.org/10.1002/smll.201704433>
221. *Lin J., Zheng J., Wu A.* // J. Mater. Chem. B. 2020. V. 8. № 16. P. 3316. <https://doi.org/10.1039/c9tb02327e>
222. *Zong S., Wang L., Chen C. et al.* // Anal. Methods. 2016. V. 8. № 25. P. 5001. <https://doi.org/10.1039/c6ay00406g>
223. *Tian Y.-F., Ning C.-F., He F. et al.* // Analyst. 2018. V. 143. № 20. P. 4915. <https://doi.org/10.1039/C8AN01041B>
224. *Wang Z., Zong S., Wang Y. et al.* // Nanoscale. 2018. V. 10. № 19. P. 9053. <https://doi.org/10.1039/C7NR09162A>
225. *Fan C., Zhao N., Cui K. et al.* // ACS Sens. 2021. V. 6. № 9. P. 3234. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00890>
226. *Shin H., Oh S., Hong S. et al.* // ACS Nano. 2020. V. 14. № 5. P. 5435. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b09119>
227. *Hanif S., Liu H., Chen M. et al.* // Anal. Chem. 2017. V. 89. № 4. P. 2522. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b04689>
228. *Nguyen T.D., Song M.S., Ly N.H. et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2019. V. 58. № 9. P. 2710. <https://doi.org/10.1002/anie.201812677>
229. *Wang J., Geng Y., Shen Y. et al.* // Sens. Actuators B: Chem. 2019. V. 290. P. 527. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.03.149>
230. *Ngo D.N., Ho V.T.T.X., Kim G. et al.* // Anal. Chem. 2022. V. 94. № 17. P. 6463. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04452>
231. *Karabeber H., Huang R., Iacono P. et al.* // ACS Nano. 2014. V. 8. № 10. P. 9755. <https://doi.org/10.1021/nn503948b>
232. *Noonan J., Asiala S.M., Grassia G. et al.* // Theranostics. 2018. V. 8. № 22. P. 6195. <https://doi.org/10.7150/thno.28665>
233. *Cabrera P., Jara-Guajardo P., Oyarzun M.P. et al.* // Nanomedicine: NBM. 2022. V. 44. P. 102569. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102569>
234. *Yin B., Ho W.K.H., Xia X.* // Small. 2023. V. 19. № 6. P. 2206762. <https://doi.org/10.1002/smll.202206762>
235. *Farahavar G., Abolmaali S.S., Nejatollahi F. et al.* // Mater. Sci. Eng. C. 2021. V. 124. P. 112086. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112086>
236. *He J., Hua S., Zhang D.* // Adv. Funct. Mater. 2022. V. 32. № 46. P. 2208028. <https://doi.org/10.1002/adfm.202208028>
237. *Khlebtsov B., Burov A., Pylaev T. et al.* // J. Biophotonics. 2021. V. 15. № 3. P. e202100281. <https://doi.org/10.1002/jbio.202100281>
238. *Nicolson F., Andreiuk B., Andreou C. et al.* // Theranostics. 2019. V. 9. № 20. 5899. <https://doi.org/10.7150/thno.36321>
239. *Nicolson F., Jamieson L.E., Mabbott S. et al.* // Analyst. 2018. V. 143. № 24. P. 5965. <https://doi.org/10.1039/c8an01249k>
240. *Wang Y.W., Kang S., Khan A. et al.* // Biomed. Opt. Express. 2015. V. 6. № 10. P. 3714. <https://doi.org/10.1364/BOE.6.003714>
241. *Lee S., Jue M., Cho M. et al.* // Bioeng. Transl. Med. 2023. V. 8. № 4. P. e10529. <https://doi.org/10.1002/btm2.10529>