

Анализ вещества

УДК 553.243

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ В АНАЛИЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (обзор)¹

© Т. М. Гиндуллина, Г. Б. Слепченко, В. И. Дерябина, Е. А. Нестеров²

Статья поступила 30 октября 2013 г.

Приведен обзор публикаций по данным ВИНТИ за 2006 – 2012 гг., посвященных разработке и использованию амперометрических, вольтамперометрических и потенциометрических сенсоров в анализе лекарственных препаратов и биологических сред.

Ключевые слова: сенсоры; биосенсоры; вольтамперометрия; амперометрия; потенциометрия; биологические жидкости; органические вещества; лекарственные препараты.

Электрохимические методы анализа все чаще используют в медицине для решения многих задач: оценки фармакологического действия и эффективности терапии, идентификации действующих веществ в лекарственных формах, а также их метаболитов в биологических матрицах. Необходимость контроля качества и выявления фальсификации лекарственных препаратов также требует разработки новых, более чувствительных и селективных методов анализа, в частности электрохимических.

В последнее время много внимания уделяется свойствам таких простых аналитических устройств, распознающих определяемый компонент и адекватно реагирующих на изменение его концентрации, как химический или биологический сенсоры, на поверхности которых возможно проводить одновременно операции разделения, концентрирования и определения веществ. Формально биосенсоры можно рассматривать как один из вариантов химических сенсоров, в которых в качестве распознающих элементов, обеспечивающих формирование сигнала-отклика, применяются биологические материалы — белки, нуклеиновые кислоты, живые клетки, рецепторы и ткани. Решение задачи миниатюризации и автоматизации электрохимического анализа предусматривает поиск новых материалов, применение современных технологий, разработку новых форм, конструкций и дизайна сенсоров.

Нами проведена систематизация публикаций, посвященных применению сенсоров для контроля лекарственных форм и биообъектов, а также выявлению тенденций развития и описанию современных воз-

можностей данных устройств по данным ВИНТИ за последние 7 лет. Выделено около 180 работ по электрохимическим сенсорам и биосенсорам, применяемым для контроля биологических сред (кровь и ее фракции, слюна, моча), фармацевтических препаратов (таблетки, капсулы, растворы для инъекций), растительного сырья и др. В табл. 1 приведено распределение числа публикаций, посвященных электрохимическим методам с применением сенсоров и биосенсоров, по годам. Отчетливо наблюдается тенденция к снижению общего количества публикаций по электрохимическим методам контроля, но возрастает число работ с применением сенсоров и биосенсоров, особенно для вольтамперометрических методов, что свидетельствует о повышенном внимании к их использованию с целью увеличения чувствительности определения многих органических соединений.

Возможности электрохимических (био)сенсоров в определении биологически активных веществ в лекарственных препаратах и физиологических средах представлены в табл. 2, где указаны определяемый компонент, аналитические характеристики (диапазон линейности, предел обнаружения ПО или нижняя граница определяемых содержаний НГОС), объект анализа, число публикаций, ссылки.

Анализ литературных данных показал, что спектр определяемых компонентов очень широк. Он включает биологические субстраты (ферменты, антигены, антитела, нуклеиновые кислоты, белки и др.), вирусы и бактерии, продукты метаболизма человека, разнообразные лекарственные препараты, а также группу токсикантов, оказывающих канцерогенное и мутагенное действие на живые организмы. Наряду с амперометрическим и потенциометрическим методами для определения лекарственных веществ чаще всего используются дифференциальная импульсная, цикли-

¹ Работа выполнена в рамках государственного задания «Наука» по теме 1.1317.2014.

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия; e-mail: slepchenkogb@mail.ru

ческая, квадратно-волновая вольтамперометрия, а также инверсионная анодная и адсорбционная вольтамперометрия.

В качестве электропроводящих материалов для изготовления электродов шире всего представлены композиты, в том числе нанокompозиты, в состав которых включены наноструктурированные материалы (углеродные нанотрубки, наночастицы металлов и оксидов металлов, самоорганизованные монослои); их используют для замены благородных металлов с целью удешевления электродов либо для повышения чувствительности и селективности определения [1]. Из других материалов следует отметить углеродсодержащие — стеклоуглерод, графит, пирографит, угольную пасту; кроме того, используют благородные металлы (золото, платина), ртуть, смеси оксидов металлов. Для иммобилизации биочувствительных компонентов применяют включение в полярные гидрофильные полимеры, электрополимеризацию, поверхностную и аффинную иммобилизацию, а также используют мезопористые материалы и молекулярный импринтинг.

Теоретические основы создания, механизмы функционирования, возможности и ограничения вольтамперометрических (био)сенсоров на основе биокатализа и биоаффинности подробно рассмотрены в монографии [1], вопросы применения в биомедицине — в работах [1, 2]. Основные характеристики энантиосенсоров для определения оптически активных фармацевтических препаратов и ряда органических соединений биологического значения, а также примеры их использования обсуждаются в работе [3]. Возможности и ограничения потенциометрических биосенсоров рассмотрены в обзоре [4].

Наибольшее число публикаций (65) посвящено определению углеводов, аминокислот, витаминов и метаболитов человека, только для определения глюкозы предложено около 40 сенсоров. Большинство из них [25–30] основано на использовании глюкозооксидазы — катализатора окисления глюкозы; с их помощью можно определять вышеуказанные аналиты

на уровне нескольких мкмоль/л. Отметим высокоселективные амперометрические микробиосенсоры для определения *in vivo* физиологических концентраций глюкозы, лактата и глутамата, разработанные авторами работы [25]. Действие сенсоров основано на детектировании пероксида водорода, образующегося по реакциям с глюкозооксидазой, лактатооксидазой или глутаматооксидазой. Однако ферментные электроды для определения глюкозы имеют ряд недостатков, например, недостаточно стабильный отклик из-за изменения активности фермента во времени. Один из возможных путей решения этой проблемы — создание неферментных сенсоров [31–34]. Примером может служить сенсор на основе композитного электрода, состоящего из углеродных нанотрубок с покрытием из меди, находящихся в контакте с катионным полиэлектролитом; сенсор функционирует в режиме циклической вольтамперометрии, стабилен в работе, а каталитические свойства наноматериалов в его составе позволяют повысить чувствительность определения глюкозы до $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л [31].

Одними из наиболее перспективных элементов распознавания в составе биосенсорных устройств являются дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) [11–16]. ДНК-сенсоры позволяют решить ряд биоаналитических и медицинских проблем, таких как идентификация биологического материала по первичной последовательности нуклеотидов (установление отцовства, расшифровка генома, обнаружение патогенных микроорганизмов и вирусов), определение фармакологических препаратов противоракового действия и ДНК-повреждающих факторов, включая мутагенные факторы и др. [11]. Авторами работы [13] разработан амперометрический геносенсор, основанный на супрамолекулярных взаимодействиях самоупорядоченного бифункционального полимера с адамантаном в качестве носителя и ДНК на поверхности циклодекстрина. Геносенсор позволяет определять ДНК в реальных образцах с пределом обнаружения 0,08 нмоль/л и четко различать комплементарную и некомплементарную последовательности ДНК. Опре-

Таблица 1. Распределение публикаций по использованию (био)сенсоров для электрохимического определения лекарственных веществ за 2006–2012 гг. (ВИНИТИ)¹

Год	Общее число публикаций			Число публикаций в области биомедицины, в том числе с применением С/БС		
	ВА	А	П	ВА	А	П
2006	420	119	152	89/4	19/19	19/6
2007	500	118	178	102/2	15/15	15/8
2008	414	111	123	87/3	16/16	6/4
2009	423	92	94	104/11	13/13	12/4
2010	315	78	109	110/18	10/10	15/6
2011	334	61	97	87/15	13/13	19/9
2012 ²	151	36	27	14/6	14/6	4/1
2006–2012	2557	560	780	593/61	100/92	90/38

¹ ВА — вольтамперометрия; А — амперометрия; П — потенциометрия; С — сенсор; БС — биосенсор.

² Данные за 2012 г. неполные.

Таблица 2. Данные по определению биологических субстратов и лекарственных веществ

Группа веществ (общее число публикаций)	Определяемый компонент (аналитические характеристики)		Ссылки, приведенные в данной работе	
	сенсор	биосенсор		
Биологические субстраты (34)	Аденин, гуанин	Антигены, антитела (0,1 – 708 нг/мл, ПО 40 пг/мл – Денатурированная ДНК тимуса, биол. жидкости, плазма крови, сыворотка крови	[5 – 21]	
Углеводы, аминокислоты, витамины, флавоноиды, метаболиты (65)	Аскорбиновая кислота ($5 \cdot 10^{-12}$ – $6 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ПО $2 \cdot 10^{-12}$ – $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л), глюкоза (0,9 – 900 мкмоль/л, ПО $1 \cdot 10^{-7}$ – $3,7 \cdot 10^{-4}$ моль/л), мочевая кислота (2 – 2000 мкмоль/л, ПО 1,1 – $7,1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), никотиновая кислота, триптофан ($1 - 400$ мкмоль/л, ПО 0,82 мкмоль/л)	Аскорбиновая кислота (5 мкмоль/л – 0,4 ммоль/л), гликолевая кислота ($1 \cdot 10^{-6}$ – $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ПО $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), глюкоза ($7 \cdot 10^{-9}$ – $7 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ПО 1,2 – 47 мкмоль/л), кверцетин, лактат (0,2 – 2 ммоль/л), лактоза, мочевина, оксалат ($5 - 100$ мкмоль/л), D-фенилаланин (0,001 %, холин ($5 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, ПО $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л), L-Цистеин (0,1 – $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ПО 2 нмоль/л – 42 мкмоль/л)	Физиологическая среда <i>in vivo</i> , кровь, плазма, сыворотка крови, слюна, моча	[22 – 43]
Вирусы, бактерии (3)	<i>E. coli</i> ($1,6 \cdot 10^3 - 1 \cdot 10^7$ клеток/мл, ПО $9,7 \cdot 10^3$ клеток/мл), вирус гепатита В (ПО 5 амоль/л)		[44, 45]	
Иммуномодуляторы (7)		α -фетопротеин (0,5 – 350 нг/мл, ПО 0,1 – 5 нг/мл), иммуноглобулин (5 – 500 нг/мл, ПО 1,1 – 28 нг/мл), метотрексат ($4 \cdot 10^{-8} - 2 \cdot 10^{-6}$ моль/л, ПО $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л)	Сыворотка, плазма крови, фарм. препараты	[46 – 48]
Нейромедиаторы (11)	Адреналин (0,1 – 0,65 мкмоль/л, ПО 0,065 – 0,1 мкмоль/л), допамин ($1 \cdot 10^{-7} - 9,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ПО $5 \cdot 10^{-9} - 7,9 \cdot 10^{-6}$ моль/л)	Ацетилхолин (ПО 10 мкмоль/л), глутамат	Физиологическая среда <i>in vivo</i> , фарм. препараты	[16, 36, 49 – 54]
Антидепрессанты, психостимуляторы, транквилизаторы (7)	Гидроксиэтин, сертралин	Кофеин (0,1 – 1 мг/мл), петилл (НГОС $8 \cdot 10^{-9}$ моль/л), пиразидол (НГОС $8 \cdot 10^{-7}$ моль/л), флуоксетин (НГОС $8 \cdot 10^{-10}$ моль/л)	Биол. жидкости, сыворотка крови, моча, фарм. препараты	[55, 56]
Противовоспалительные, антибиотики, противогрибковые, противомикробные, жаропонижающие, анальгезирующие средства (30)	Гепарин (мкг/мл), диклофенак ($5 \cdot 10^{-5} - 5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ПО $3,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), диметридазол ($2,7 \cdot 10^{-9} - 1,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ПО $2,7 \cdot 10^{-9}$ моль/л), индометацин, лидокаин, метилпреднизолон (5 – 500 нмоль/л, ПО 4,5 нмоль/л), метронидазол, офлаксолин, нимесулид ($1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ПО $3,2 \cdot 10^{-7}$ моль/л), новокаин, носкапин (ПО < 1 мкмоль/л), парацетамол, пенициллин (0,4 – 200 мкмоль/л, ПО 0,76 – 1 мкмоль/л), пентозан полисульфат (мкг/мл), сульфаметаксазол, тетрациклин ($2 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л), тинидазол ($1 \cdot 10^{-7} - 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, ПО $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л), флумегазона пивалат, хинин (ПО < 1 мкмоль/л), цефалоспорины, ципрофлоксацин ($1,0 - 2,7 \cdot 10^{-5}$ моль/л)	Диклофенак, норфлаксин, парацетамол (0,35 – 300 мкмоль/л, ПО $3,2 \cdot 10^{-8}$ моль/л – 0,3 мкмоль/л), пенициллин (0,02 – 80 мкмоль/л, ПО 7 нмоль/л), пенициллин ($10^{-4} - 10^{-2}$ моль/л), хлорамфеникол	Фарм. препараты, физиологические растворы, биол. жидкости и материалы, моча, плазма крови	[16, 57 – 67]

Таблица 2 (окончание)

Группа веществ (общее число публикаций)	Определяемый компонент (аналитические характеристики)		Ссылки, приведенные в данной работе
	сенсор	биосенсор	
Антигипертензивные, кардиопрепараты (4)	Бетаингидрохлорид (ПО $7,94 \cdot 10^{-6}$ моль/л), добутамин (ПО $5 \cdot 10^{-8}$ моль/л), папаверин (ПО < 1 мкмоль/л)	Аймалин	Фарм. препараты [49, 57, 68]
Противоопухолевые (4)	Магрин	Леупролид (0,20 – 6 ppm, ПО 0,04 ppm), онковин (НГОС $2 \cdot 10^{-9}$ моль/л)	Фарм. препараты, биол. жидкости [70 – 72]
Секретолитики, вазодилаторы, антигистаминные (7)	Гвайфенезин (ПО 0,0175 мкмоль/л), прометазин ($5 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л), ПО $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л), фенителлин ($3,6 \cdot 10^{-6} - 5,6 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ПО $1,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л), хлорфенирамин (0,1 – 50 ppm, ПО 0,05 ppm), гидрохлортиазид	Ксантин (3 – 300 мкмоль/л)	Биол. жидкости, фарм. препараты, сыворотка крови [73 – 77]
Другие препараты (5)	Артемизинин ($1,7 \cdot 10^{-9} - 1,8 \cdot 10^{-7}$ моль/л), левамизол ($2,5 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, ПО $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), леводопа, тирамин, ритодрин (ПО $< 1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), хондронин		Растительное сырье, фарм. препараты [57, 78, 79]
Антиоксиданты, токсиканты (11)	Глутатион (ПО 0,16 мкмоль/л), нарингин ($6 \cdot 10^{-5} - 1,4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, ПО $1,6 \cdot 10^{-5}$ моль/л), нитрозотиолы, ревератрол (ПО $2 \cdot 10^{-6}$ моль/л), катионные ПАВ	Серинин, глюкозинолат, соли Hg (II) (ПО $5,6 \cdot 10^{-8}$ моль/л)	Кровь, плазма крови, фарм. препараты [80 – 84]

деление противоракового препарата леупролида методом дифференциальной импульсной адсорбционной инверсионной вольтамперометрии с помощью ДНК-сенсора описано в работе [70]. В качестве сенсора использован композит из стержня графита, на котором иммобилизована ДНК спермы рыбы, связанная с леупролидом, индикатором служит понижение тока гуанина; градуировочная характеристика линейна в интервале $(0,2 - 6,0) \cdot 10^{-4} \%$, предел обнаружения составляет $4 \cdot 10^{-6} \%$. Авторами работы [45] для сверхчувствительного электрохимического детектирования предложено использовать функционализированные олигонуклеотидами серебряные наночастицы. В режиме дифференциальной импульсной вольтамперометрии для вируса гепатита В достигнут предел обнаружения 5 амоль/л.

Важным объектом при анализе биологических жидкостей являются иммуномодуляторы [46 – 48]. Для быстрого определения α -фетопротеина в плазме крови человека предложен амперометрический иммуносенсор, изготовленный путем иммобилизации антител α -фетопротеина на стеклоуглеродном электроде, модифицированном композиционной пленкой из золотых нанопроволок и наностержней ZnO. Градуировочная характеристика линейна в области концентраций аналита 0,5 – 160,0 нг/мл с пределом обнаружения 0,1 нг/мл [46]. Простой чувствительный многокомпонентный иммуноанализ с использованием заменяемого чипа и золотой наночастицы в качестве электрохимической метки описан в работе [47]. Чип в виде иммуносенсорной матрицы получали иммобилизацией антител-ловушек на угольных рабочих электродах, изготовленных по технологии трафаретной печати. Определение методом дифференциальной импульсной вольтамперометрии позволяет достичь предела обнаружения иммуноглобулина человека 1,1 нг/мл.

Другой важный объект анализа биологически активных соединений — нейромедиаторы [36, 49 – 54]. В качестве примера отметим вольтамперометрический сенсор на основе графитового электрода с ионной жидкостью, модифицированный полиглицином, обеспечивающий селективное определение допамина в присутствии аскорбиновой кислоты в физиологической среде с пределом обнаружения $5 \cdot 10^{-9}$ моль/л [53].

В клинической диагностике важной задачей является определение количественного состава аминокислот в биологических жидкостях и лекарственных препаратах, поскольку нарушение в соотношении аминокислот в организме человека приводит к различным заболеваниям. В работе [39] описан высокочувствительный и селективный иммуносенсор потенциометрического типа для детектирования хиральных аминокислот. Сенсор, полученный связыванием меркаптоуксусной кислоты с поверхностью золотого электрода с последующим модифицированием тирамином, обеспечивает определение следов D-фенилаланина на уровне 0,001 %.

Большое число работ посвящено созданию и применению электрохимических сенсоров для контроля лекарственных препаратов. Отметим некоторые из них. Сенсор

для определения цефалоспоринов в фармацевтических препаратах разработан на основе угольно-пастового электрода, покрытого слоем поли(*o*-аниидина) и додецилсульфата натрия, модифицированного ионами Ni²⁺ [67]. Авторами работы [58] предложена методика потенциометрического определения диклофенака при помощи сенсора в виде модифицированного графитового электрода с пределом обнаружения $3,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, амперометрический биосенсор для чувствительного определения кардиопрепарата аймалина описан в работе [68], возможности амперометрического биосенсора на основе моноаминоксидазы показаны на примере определения антидепрессантов петилила, пиразидола и флуоксетина с нижней границей определяемых содержаний $8 \cdot 10^{-9}$, $8 \cdot 10^{-7}$ и $8 \cdot 10^{-10}$ моль/л соответственно [56].

В заключение хочется отметить, что биосенсоры как новый тип аналитических устройств переживают период активного развития. Потребность в биосенсорах огромна, с их помощью может быть успешно решена задача высокочувствительного и селективного контроля лекарственных препаратов. Создание биосенсоров, заменяющих рецепторы живых организмов, позволит применять их для диагностики ряда заболеваний. Биосенсоры легко подвергаются миниатюризации и поэтому могут быть интегрированы в различные аналитические системы и даже имплантированы в организм для непрерывного мониторинга. Авторы работы [1] полагают, что в ближайшее время биосенсоры станут основой автоматизированных систем аналитического контроля и диагностики состояния здоровья человека. Одним из важнейших направлений современной клинической диагностики является неинвазивная диагностика, т.е. анализ ключевых компонентов обмена веществ, не предусматривающий отбора крови. И в этом направлении биосенсоры с их высокой чувствительностью и селективностью могут сыграть ключевую роль.

ЛИТЕРАТУРА

- Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Майстренко В. Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 416 с.
- Будников Г. К., Евтюгин Г. А. Некоторые вопросы органического электроанализа в биомедицине: от работ Я. Гейровского до микрочипов / Бултеров. сообщ. 2011. Т. 25. № 8. С. 1 – 8.
- Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Будникова Ю. Г., Альфонсов В. А. Химически модифицированные электроды с амперометрическим откликом в энантиомерном анализе / Журн. аналит. химии. 2008. Т. 63. № 1. С. 6 – 17.
- Koncki R. Recent developments in potentiometric biosensors for biomedical analysis / Anal. Chim. Acta. 2007. Vol. 599. N 1. P. 7 – 15.
- Zou L., Li Y., Ye B. Voltammetric sensing of guanine and adenine using a glassy carbon electrode modified with a tetraoxocalix[2]arene[2]triazine Langmuir – Blodgett film / Microchim. Acta. 2011. Vol. 173. N 3 – 4. P. 285 – 291.
- Сафина Г. Р., Медянцева Э. П., Базарнова О. Н. и др. Определение бактериальных антигенов с помощью многоканального амперометрического иммуноферментного сенсора / Журн. аналит. химии. 2006. Т. 61. № 9. С. 985 – 990.
- Qiu J.-D., Huang H., Liang R.-P. Biocompatible and label-free amperometric immunosensor for hepatitis B surface antigen using a sensing film composed of poly(allylamine)-branched ferrocene and gold nanoparticles / Microchim. Acta. 2011. Vol. 174. N 1 – 2. P. 97 – 105.
- Liang R., Peng H., Qiu J. Fabrication, characterization, and application of potentiometric immunosensor based on biocompatible and controllable three-dimensional porous chitosan membranes / J. Colloid Interface Sci. 2008. Vol. 320. N 1. P. 125 – 131.
- Noda M., Lorchirachoonkul P., Shimanouchi T., et al. Sensitivity enhancement of leakage current microsensor for detection of target protein by using protein denaturant / IEEE Sens. J. 2011. Vol. 11. N 11 – 12. P. 2749 – 2755.
- Kannan P., Chen H., Lee V. T.-W., Kim D.-H. Highly sensitive amperometric detection of bilirubin using enzyme and gold nanoparticles on sol-gel film modified electrode / Talanta. 2011. Vol. 86. P. 400 – 407.
- Евтюгин Г. А., Будников Г. К., Порфирьева А. В. Электрохимические ДНК-сенсоры для определения биологически активных низкомолекулярных соединений / Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). 2008. Т. 52. № 2. С. 66 – 79.
- Hajdukiewicz J., Boland S., Kavanagh P., et al. Enzyme-amplified amperometric detection of DNA using redox mediating films on gold microelectrodes / Electroanalysis. 2009. Vol. 21. N 3 – 5. P. 342 – 350.
- Ortiz M. Amperometric supramolecular genosensor self-assembled on cyclodextrin-modified surfaces / Electrochem. Commun. 2011. Vol. 13. N 6. P. 578 – 581.
- Nie G., Zhang Y., Guo Q., Zhang Sh. Label-free DNA detection based on a novel nanostructured conducting poly(indole-6-carboxylic acid) films / Sens. Actuators. B. 2009. Vol. 139. N 2. P. 592 – 597.
- Eun J. P., Jun-Yong L., Jun H. K., et al. Investigation of plasma-functionalized multiwalled carbon nanotube film and its application of DNA sensor for Legionella pneumophila detection / Talanta. 2010. Vol. 82. N 3. P. 904 – 911.
- Dürüst N., Meyerhoff M. E. Determination of DNA and its binding to protamine using potentiometric polyion sensors / J. Electroanal. Chem. 2007. Vol. 602. N 1. P. 138 – 141.
- He X., Ni X., Wang Y., et al. Electrochemical detection of nicotinamide adenine dinucleotide based on molecular beacon-like DNA and *E. coli* DNA ligase / Talanta. 2011. Vol. 83. N 3. P. 937 – 942.
- Marzouk S. A. M., Ashraf S. S., Al T. K. A. Prototype amperometric biosensor for sialic acid determination / Anal. Chem. 2007. Vol. 79. N 4. P. 1668 – 1674.
- Rozum B., Koncki R. Application of monofluorophosphate/alkaline phosphatase system in flow injection analysis / Talanta. 2008. Vol. 77. N 2. P. 507 – 513.
- Salimi A., Hallaj R., Soltanian S. Fabrication of a sensitive cholesterol biosensor based on cobalt-oxide nanostructures electrodeposited onto glassy carbon electrode / Electroanalysis. 2009. Vol. 21. N 24. P. 2693 – 2700.
- Hsieh B.-Ch., Hsiao H.-Y., Cheng T.-J., Chen R. L. C. Assays for serum cholinesterase activity by capillary electrophoresis and an amperometric flow injection choline biosensor / Anal. Chim. Acta. 2008. Vol. 623. N 2. P. 157 – 162.
- Qiu S., Gao S., Xie L., et al. An ultra-sensitive electrochemical sensor for ascorbic acid based on click chemistry / Analyst. 2011. Vol. 136. N 19. P. 3962 – 3966.
- Sekli-Belaidi F., Temple-Boyer P., Gros P. Voltammetric microsensor using PEDOT-modified gold electrode for the simultaneous assay of ascorbic and uric acids / J. Electroanal. Chem. 2010. Vol. 647. N 2. P. 159 – 168.

24. **Liawrungrath S., Purachat P., Oungpipat W., Dongduen C.** Sunflower leaves tissue-based bioelectrode with amperometric flow-injection system for glycolic acid determination in urine / *Talanta*. 2008. Vol. 77. N 2. P. 500 – 506.
25. **Schuvailo O. M., Soldatkin O. O., Lefebvre A., et al.** Highly selective microbiosensors for *in vivo* measurement of glucose, lactate and glutamate / *Anal. Chim. Acta*. 2006. Vol. 573 – 574. P. 110 – 116.
26. **Li J., Kuang D., Feng Y., et al.** Glucose biosensor based on glucose oxidase immobilized on a nanofilm composed of mesoporous hydroxyapatite, titanium dioxide, and modified with multi-walled carbon nanotubes / *Microchim. Acta*. 2012. Vol. 176. № 1 – 2. P. 73 – 80.
27. **Zhao K., Song H.-Y., Chang Z., et al.** Биосенсор для глюкозы на основе электрода из упорядоченных углеродных нанотрубок, модифицированных платиновыми наночастицами / *Chem. J. Chin. Univ.* 2007. Vol. 28. N 7. P. 1251 – 1254.
28. **Yu J., Yu D., Zhao T., Zeng B.** Development of amperometric glucose biosensor through immobilizing enzyme in a Pt nanoparticles/mesoporous carbon matrix / *Talanta*. 2008. Vol. 74. N 5. P. 1586 – 1591.
29. **Wang Y., He Q., Dong Y., Chen H.** In-channel modification of biosensor electrodes integrated on a polycarbonate microfluidic chip for micro flow-injection amperometric determination of glucose / *Sens. Actuators. B*. 2010. Vol. 145. N 1. P. 553 – 560.
30. **Li J., Yuan R., Chai Y.** Simple construction of an enzymatic glucose biosensor based on a nanocomposite film prepared in one step from iron oxide, gold nanoparticles, and chitosan / *Microchim. Acta*. 2011. Vol. 173. N 3 – 4. P. 369 – 374.
31. **Li X., Zhu Q., Tong S., et al.** Self-assembled microstructure of carbon nanotubes for enzymeless glucose sensor / *Sens. Actuators. B*. 2009. Vol. 136. N 2. P. 444 – 450.
32. **Feng D., Wang F., Chen Z.** Electrochemical glucose sensor based on one-step construction of gold nanoparticle-chitosan composite film / *Sens. Actuators. B*. 2009. Vol. 138. N 2. P. 539 – 544.
33. **Das D., Kim D.-M., Park D.-S., Shim Y.-B.** A glucose sensor based on an aminophenyl boronic acid bonded conducting polymer / *Electroanalysis*. 2011. Vol. 23. N 9. P. 2036 – 2041.
34. **Sun J.-Y., Huang K.-J., Fan Y., et al.** Glassy carbon electrode modified with a film composed of Ni (II), quercetin and graphene for enzyme-less sensing of glucose / *Microchim. Acta*. 2011. Vol. 174. N 3 – 4. P. 289 – 294.
35. **He X.-R., Yu J.-H., Ge S.-G., et al.** Амперометрический биосенсор на L-лактат на основе золь-гель пленок и многостенных углеродных нанотрубок, усиленных наночастицами платины / *J. Anal. Chem.* 2010. Vol. 38. N 1. P. 57 – 61.
36. **Ojani R., Raoof J.-B., Zarei E., et al.** A novel sensor for simultaneous determination of dopamine and uric acid using a new MFI-type zeolite prepared by microwave-assisted synthesis / *Monatsh. Chem.* 2012. Vol. 143. N 1. P. 7 – 12.
37. **Ensafi A. A., Karimi-Maleh H., Mallakpour S.** *N*-(3,4-Dihydroxyphenethyl)-3,5-dinitrobenzamide-modified multiwall carbon nanotubes paste electrode as a novel sensor for simultaneous determination of penicillamine, uric acid, and tryptophan / *Electroanalysis*. 2011. N 6. P. 1478 – 1467.
38. **Milardovič S., Kerekovič I., Nodilo M.** A novel biampereometric biosensor for urinary oxalate determination using flow-injection analysis / *Talanta*. 2008. Vol. 77. N 1. P. 222 – 228.
39. **Zhang S., Ding J., Li Y., Kong J., Hofstetter O.** Development of a highly enantioselective capacitive immunosensor for the detection of α -amino acids / *Anal. Chem.* 2006. Vol. 78. N 21. P. 7592 – 7596.
40. **Song Z., Huang J.-D., Wu B.-Y., et al.** Amperometric aqueous sol-gel biosensor for low-potential stable choline detection at multi-wall carbon nanotube modified platinum electrode / *Sens. Actuators. B*. 2006. Vol. 115. N 2. P. 626 – 633.
41. **Zhang H., Yin Y., Wu P., Cai Ch.** Indirect electrocatalytic determination of choline by monitoring hydrogen peroxide at the choline oxidase-prussian blue modified iron phosphate nanostructures / *Biosens. Bioelectron.* 2012. Vol. 31. N 1. P. 244 – 250.
42. **Thiagarajan S., Umasankar Y., Chen Sh.-M.** Functionalized multi walled carbon nanotubes nano biocomposite film for the amperometric detection of L-cysteine / *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2010. Vol. 10. N 2. P. 702 – 710.
43. **Zhou M., Ding J., Guo L.-P., Shang Q.-K.** Electrochemical behavior of L-cysteine and its detection at ordered mesoporous carbon-modified glassy carbon electrode / *Anal. Chem.* 2007. Vol. 79. N 14. P. 5328 – 5335.
44. **Tang H., Zhang W., Geng P., et al.** A new amperometric method for rapid detection of *Escherichia coli* density using a self-assembled monolayer-based bienzyme biosensor / *Anal. Chim. Acta*. 2006. Vol. 562. N 2. P. 190 – 196.
45. **Li H., Sun Z., Zhong W., et al.** Ultrasensitive electrochemical detection for DNA arrays based on silver nanoparticle aggregates / *Anal. Chem.* 2010. Vol. 82. N 13. P. 5477 – 5483.
46. **Lu X., Bai H., He P., et al.** A reagentless amperometric immunosensor for α -1-fetoprotein based on gold nanowires and ZnO nanorods modified electrode / *Anal. Chim. Acta*. 2008. Vol. 615. N 2. P. 158 – 164.
47. **Leng Ch., Lai G., Yan F., Ju H.** Gold nanoparticle as an electrochemical label for inherently crosstalk-free multiplexed immunoassay on a disposable chip / *Anal. Chim. Acta*. 2010. Vol. 666. N 1 – 2. P. 97 – 101.
48. **Wang F., Wang Y., Lu K., et al.** Sensitive determination of methotrexate at nano-Au self-assembled monolayer modified electrode / *J. Electroanal. Chem.* 2012. Vol. 674. P. 83 – 89.
49. **Chernyshov D. V., Shvedene N. V., Antipova E. R., Pletnev I. V.** Ionic liquid-based miniature electrochemical sensors for the voltammetric determination of catecholamines / *Anal. Chim. Acta*. 2008. Vol. 621. N 2. P. 178 – 184.
50. **Łuczak T.** Epinephrine oxidation in the presence of interfering molecules on gold and gold electrodes modified with gold nanoparticles and thiodipropionic acid in aqueous solution. A comparative study / *Electroanalysis*. 2009. Vol. 21. N 23. P. 2557 – 2562.
51. **Lee D., Cui T.** Carbon nanotube thin film pH electrode for potentiometric enzymatic acetylcholine biosensing / *Microelectron. Eng.* 2012. Vol. 93. P. 39 – 42.
52. **Jiang L.-Ch., Zhang W.-D.** Electroanalysis of dopamine at RuO₂ modified vertically aligned carbon nanotube electrode / *Electroanalysis*. 2009. Vol. 21. N 16. P. 1811 – 1815.
53. **Li Y., Liu C., Wei W.** Square wave voltammetry for selective detection of dopamine using polyglycine modified carbon ionic liquid electrode / *Electroanalysis*. 2011. Vol. 23. N 12. P. 2832 – 2838.
54. **Beitollahi H., Mohadesi A., Mohammadi S., et al.** New voltammetric strategy for determination of dopamine in the presence of high concentrations of acetaminophen, folic acid and *N*-acetylcysteine / *J. Mol. Liq.* 2012. Vol. 169. P. 130 – 135.
55. **Sarath B. V. R., Patra S., Karanth N. G., et al.** Development of a biosensor for caffeine / *Anal. Chim. Acta*. 2007. Vol. 582. N 2. P. 329 – 334.
56. **Медянцева Э. П., Варламова Р. М., Гималетдинова Д. А. и др.** Амперометрический моноаминоксидазный биосенсор для определения некоторых антидепрессантов / *Журн. аналит. химии*. 2008. Т. 63. № 3. С. 302 – 307.
57. **Sekula J., Everaert J., Bohets H., et al.** Coate wire potentiometric detection for capillary electrophoresis studied using organic amines, drugs, and biogenic amines / *Anal. Chem.* 2006. Vol. 78. N 11. P. 3772 – 3779.
58. **Кормош Ж. А., Гунька И. П., Базель Я. Р.** Потенциометрический сенсор для определения диклофенака / *Журн. аналит. химии*. 2009. Т. 64. № 8. С. 875 – 880.
59. **Yang D.-W., Gong F.-Ch., Cao Z.** Amperometric dimetridazole sensor using glycosylated metalloporphyrin as a recognition element / *Sens. Actuators. B*. 2006. Vol. 114. N 1. P. 152 – 157.

60. **Goyal R., Chatterjee S., Rana A. R. S.** A single-wall carbon nanotubes modified edge plane pyrolytic graphite sensor for determination of methylprednisolone in biological fluids / *Talanta*. 2009. Vol. 80. N 2. P. 586 – 592.
61. **Kumar K. G., Augustine P., John S.** A novel potentiometric sensor for the determination of nimesulide / *Port. Electrochim. Acta*. 2007. Vol. 25. N 3. P. 375 – 381.
62. **Kang X., Wang J., Wu H., et al.** A graphene-based electrochemical sensor for sensitive detection of paracetamol / *Talanta*. 2010. Vol. 81. N 3. P. 754 – 759.
63. **Mazloum-Ardakani M., Beitollahi H., Taleat Z., et al.** Selective voltammetric determination of d-penicillamine in the presence of tryptophan at a modified carbon paste electrode incorporating TiO₂ nanoparticles and quinizarine / *J. Electroanal. Chem.* 2010. Vol. 644. N 1. P. 1 – 6.
64. **Siqueira J. R., Abouzar M. H., Bäcker M., et al.** Carbon nanotubes in nanostructured films: Potential application as amperometric and potentiometric field-effect (bio-)chemical sensors / *Phys. Status Solidi. A*. 2009. Vol. 206. N 3. P. 462 – 467.
65. **Cunha C. O., Silva R., Amorim C., et al.** Tetracycline potentiometric sensor based on cyclodextrin for pharmaceuticals and waste water analysis / *Electroanalysis*. 2010. Vol. 22. N 24. P. 2967 – 2972.
66. **Wang C., Wang F., Li Ch., et al.** Voltammetric sensor for tinidazole based on poly(carmin) film-modified electrode and its application / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006. Vol. 41. N 4. P. 1396 – 1400.
67. **Ojani R., Raof J.-B., Zamani S.** A novel sensor for cephalosporins based on electrocatalytic oxidation by poly(o-anisidine)/SDS/Ni modified carbon paste electrode / *Talanta*. 2010. Vol. 81. N 4 – 5. P. 1522 – 1528.
68. **Бабкина С. С., Улахович Н. А., Будников Г. К.** Биоаффинный метод определения алкалоидов с помощью амперометрического ДНК-сенсора / *Учен. зап. Казан. гос. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2008. Т. 150. № 3. С. 23 – 29.
69. **Badawy S. S., Youssef A. F. A., Mutair A. A.** Potentiometric batch and flow injection analysis of betaine hydrochloride / *Ann. Chim.* 2007. Vol. 97. N 3 – 4. P. 213 – 225.
70. **Dogan-Topal B., Ozkan S. A.** A novel sensitive electrochemical DNA biosensor for assaying of anticancer drug leuprolide and its adsorptive stripping voltammetric determination / *Talanta*. 2011. Vol. 83. N 3. P. 780 – 788.
71. **Zhao F., Wang L., Liu Y., et al.** Determination of matrine using a new voltammetric sensor based on L-cysteine/graphene oxide-chitosan composite film modified electrode / *Electroanalysis*. 2012. Vol. 24. N 3. P. 691 – 698.
72. **Бабкина С. С., Моисеева Е. Н., Улахович Н. А., Сальников Ю. И.** Изучение взаимодействия с ДНК и определение противоопухолевого препарата онковина с помощью амперометрического биосенсора на основе иммобилизованной ДНК / *Вестн. Казан. технол. ун-та*. 2007. № 2. С. 46 – 51.
73. **Gholivand M. B., Azadbakht A., Pashabadi A.** An electrochemical sensor based on carbon nanotube bimetallic Au-Pt inorganic-organic nanofiber hybrid nanocomposite electrode applied for detection of guaifenesin / *Electroanalysis*. 2011. Vol. 23. N 12. P. 2771 – 2779.
74. **Hoshi T., Noguchi T., Anzai J.** The preparation of amperometric xanthine sensors based on multilayer thin films containing xanthine oxidase / *Mater. Sci. Eng. C*. 2006. Vol. 26. N 1. P. 100 – 103.
75. **Alizadeh T., Akhoundian M.** A novel potentiometric sensor for promethazine based on a molecularly imprinted polymer (MIP): The role of MIP structure on the sensor performance / *Electrochim. Acta*. 2010. Vol. 55. N 10. P. 3477 – 3485.
76. **Soleymanpour A., Abdifar S., Bani R.** Development of a new coated graphite phenylephrine potentiometric sensor and its applications to pharmaceutical and biological analysis / *Electroanalysis*. 2011. Vol. 23. N 12. P. 2813 – 2821.
77. **Saleh T. A.** Sensing of chlorpheniramine in pharmaceutical applications by sequential injector coupled with potentiometer / *J. Pharm. Anal.* 2011. Vol. 1. N 4. P. 246 – 250.
78. **Gong F.-Ch., Xiao Z.-D., Cao Z., Wu D.-X.** A selective artemisinin-sensor using metalloporphyrin as a recognition element entrapped in the Au-nanoparticles-chitosan modified electrodes / *Talanta*. 2007. Vol. 72. N 4. P. 1453 – 1457.
79. **Sadeghi S., Fathi F., Abbasifar J.** Potentiometric sensing of levamisole hydrochloride based on molecularly imprinted polymer / *Sens. Actuators. B*. 2007. Vol. 122. N 1. P. 158 – 164.
80. **Ensafi A. A., Taii M., Khayamian T., et al.** Voltammetric measurement of trace amount of glutathione using multiwall carbon nanotubes as a sensor and chlorpromazine as a mediator / *J. Solid State Electrochem.* 2010. Vol. 14. N 8. P. 1415 – 1423.
81. **Ma X.-L., Chen R.-Y., Zheng X., et al.** Изготовление и применение сенсора на нарингин на основе техники трафаретной печати / *Chin. J. Anal. Chem.* 2010. Vol. 38. N 1. P. 100 – 104.
82. **Xiang H., Li W.** Electrochemical sensor for trans-resveratrol determination based on indium tin oxide electrode modified with molecularly imprinted self-assembled films / *Electroanalysis*. 2009. Vol. 21. N 10. P. 1207 – 1210.
83. **Maduniž-Čačič D., Sak-Bosnar M., Galovič O., et al.** Determination of cationic surfactants in pharmaceutical disinfectants using a new sensitive potentiometric sensor / *Talanta*. 2008. Vol. 76. N 2. P. 259 – 264.
84. **Domínguez-Renedo O., Alonso-Lomillo M. A., Ferreira-Goncalves L., Arcos-Martínez M. J.** Development of urease based amperometric biosensors for the inhibitive determination of Hg (II) / *Talanta*. 2009. Vol. 79. N 5. P. 1306 – 1310.