

УДК 543.866

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИХ БИОСЕНСОРОВ

*Р.М. Варламова, Э.П. Медянцева, Е.Ю. Тарасова,
Д.А. Волоцкая, Г.К. Будников*

Аннотация

В статье оценены аналитические возможности холинэстеразных и цистеиндесульфгидразных биосенсоров на основе платиновых планарных электродов для определения диклофенака и родственных ему соединений. Подобраны условия функционирования цистеиндесульфгидразного биосенсора: фоновый электролит – фосфатный буфер pH 7.6, концентрация субстрата – $1 \cdot 10^{-3}$ М, потенциал регистрации аналитического сигнала +0.7 В. Оценена возможность определения диклофенака и его структурного аналога – аэртала – в фармацевтических препаратах в области концентраций 10^{-6} – 10^{-10} М с погрешностью не более 0.058, а также в присутствии других лекарственных препаратов.

Ключевые слова: холинэстеразный биосенсор, цистеиндесульфгидразный биосенсор, платиновые планарные электроды, лекарственные вещества, диклофенак, аэртал.

Введение

В настоящее время нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты часто назначаются в качестве противовоспалительных и анальгезирующих средств при заболеваниях суставов и опорно-двигательного аппарата. Лекарственные соединения этого класса обладают большим спектром побочных действий, которые по статистике проявляются не менее чем у 10% применяющих препараты. Пострадать от приема таких препаратов могут органы пищеварения, центральная и периферическая нервная система, органы кроветворения, мочеполовая система, поэтому содержание такого рода лекарственных препаратов в биологических жидкостях следует строго контролировать. Кроме того, вследствие появления на рынке в настоящее время большого количества фальсифицированных лекарственных препаратов, все большее значение приобретает необходимость контроля качества фармацевтической продукции. Все это в полной мере относится к диклофенаку – лекарственному соединению, которое многими специалистами оценивается как «золотой стандарт» в ревматологии, а эффективность его действия служит эталоном при оценке эффективности действия новых лекарственных препаратов.

В связи с все возрастающим количеством новых лекарственных веществ актуальна проблема их идентификации и определения как в отдельных пробах

(in vitro), так и в живых организмах (in vivo). Из международных изданий, публикующих результаты исследований в области анализа лекарственных веществ известно, что большая доля аналитических данных получена благодаря применению хроматографических методов: 45% из них приходится на высокоэффективную жидкостную хроматографию, 23% – на жидкостную хроматографию, 14% – на жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием, 7% – на газовую хроматографию и 11% – на остальные хроматографические методы [1].

Работы, посвященные определению лекарственных веществ и выполненные электрохимическими методами, по количеству (по данным J. Pharm. Biomed. Anal.) занимают третье место, уступая фотометрии и спектрофотометрии, причем ~20% работ посвящено потенциометрическому определению лекарственных веществ.

Равновесные электрохимические методы анализа лекарственных веществ, в том числе прямая потенциометрия (ионометрия) и потенциометрическое титрование, чрезвычайно удобны, просты и доступны для определения тех лекарственных веществ, которые можно перевести в соответствующую ионную форму. Они, как правило, сочетают в себе достаточную селективность и точность определения, которую можно значительно повысить даже при прямом определении за счет функционирования сенсоров по механизму супернервного отклика. Кроме того, потенциометрические датчики способны функционировать в режиме проточного анализа (on line) и их достаточно легко миниатюризировать для использования в качестве микро- и ультрамикроэлектродов [1, 2].

До сих пор достаточно высока и доля используемых титриметрических методов анализа [3].

Обзор литературных данных показывает, что методы количественного определения лекарственных средств постоянно находятся в поле зрения исследователей. В то же время все существующие методы их определения имеют некоторые недостатки: сложная пробоподготовка образца, трудоемкость, высокие требования к квалификации персонала и относительно высокая стоимость применяемого оборудования.

Один из современных подходов к анализу лекарственных соединений – использование различных биосенсорных устройств, что обеспечивает необходимую чувствительность и, в отдельных случаях, селективность определений. Особенно перспективно использование биосенсоров для выявления фальсифицированной продукции, остаточных количеств лекарственных препаратов в биологических жидкостях, при контроле сточных вод вблизи предприятий фармацевтической промышленности. Однако примеров применения биосенсоров для определения противовоспалительного лекарственного препарата диклофенака и родственных ему соединений не найдено.

В то же время опыт работы с амперометрическими холинэстеразными биосенсорами [4, 5] позволяет предположить, что такой биосенсор может быть полезен при определении подобных соединений. Расширение круга биосенсоров, применяемых для определения лекарственных веществ, за счет использования доступных ферментных препаратов, например L-цистеиндисульфгидразы, содержащейся в тканях некоторых растений, также имеет определенные перспективы.

Экспериментальная часть

Аппаратура. Основой холинэстеразных и цистеиндесульфгидразных биосенсоров служила одноканальная система, состоящая из рабочего, вспомогательного электродов и электрода сравнения (фирма VVT Technologies, Брно, Чехия). Материалом поверхности рабочего электрода, на который иммобилизуется фермент, является платиносодержащая паста. В роли вспомогательного электрода выступал платиновый электрод, в роли электрода сравнения – электрод из серебра. Объем рабочей ячейки системы составлял 200 мкл. Все измерения с использованием этих электродов проводили с помощью многоцелевого электрохимического детектора “МЕВ” с компьютеризированным управлением.

Реактивы. В качестве субстратов использовали бутирилтиохолин хлорид (БТХХ) и L-цистеин (Sigma), растворы которых готовили по точной навеске в рабочем буферном растворе и использовали в течение не более 3 ч. Применяли холинэстеразу (ХЭ) сыворотки крови лошади активностью 30 АЕ/мг, изготовленную НПО “Биомед” (Россия, г. Пермь).

Применяли 1%-ный раствор глутарового альдегида фирмы “ICN” и бычий сывороточный альбумин (БСА) фирмы “Reanal” (Венгрия). Для получения цистеиндесульфгидразных биосенсоров в качестве биочувствительной части сенсора использовали гомогенат из проростков зерновых культур как источник L-цистеиндесульфгидразы [6].

В качестве консерванта применяли сахарозу.

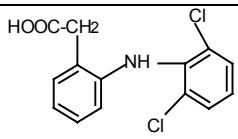
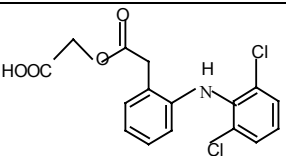
Водные растворы диклофенака и аэртала готовили растворением их в небольшом количестве этанола, а затем в бидистиллированной воде.

Применяли фосфатный (pH 7.6 ± 0.05) буферный раствор, приготовленный из препаратов высокой чистоты. Значения pH водных растворов определяли pH-метром pH-150 со стеклянным электродом, градуированным по стандартным буферным растворам.

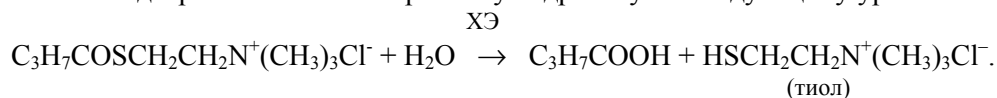
Использовали хроматографически чистые препараты (см. табл. 1).

Табл. 1

Объекты анализа

<p>Диклофенак (2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-бензолуксусная кислота)</p>	
<p>Аэргал (ацеклофенак) [o-(2,6-дихлоранилино)фенил]-ацетогликолят</p>	

Аналитический сигнал. Известно, что ХЭ катализирует реакцию гидролиза тиохолиновых эфиров. Один из специфичных субстратов холинэстеразы – БТХХ – подвергается холинэстеразному гидролизу по следующему уравнению



Продукт реакции ферментативного гидролиза – тиол – электрохимически активен.

На печатном платиносодержащем электроде тиол окисляется:



Наибольшее значение тока наблюдается при потенциале +0.50 В. Ток окисления, регистрируемый в потенциостатическом режиме, достигнет постоянного значения через 2 мин. Величину этого установившегося отклика биосенсора использовали в качестве аналитического сигнала [7]. Следует отметить, что использование в качестве субстрата БТТХ вместо наиболее часто применяемого бутирилтиохолин иодида [8] позволяет получить более четко выраженный аналитический сигнал при менее положительном потенциале, то есть в области потенциалов, для которых в меньшей степени проявляется мешающее влияние галогенид-ионов.

Получение гомогената из проростков пшеницы. Зерновую культуру (овес, пшеницу) выращивали из семени в почве для рассады. Высаживали на глубину 1.5–2 см. В теплице поддерживался постоянный режим: относительная влажность 60–70%, температура воздуха 20–25 °С, освещенность 10 клк, фото-период 14 ч.

Для приготовления гомогената растительный материал мелко нарезали и растирали пестиком в вымороженной ступке, заливали 0.1 М фосфатным буферным раствором с рН 7.6 в соотношении 1 : 3, процеживали суспензию через двойной марлевый слой и добавляли 0.5 М раствор сахарозы. Полученный гомогенат использовали для создания биочувствительного слоя сенсоров в день приготовления.

Изготовление холинэстеразного и цистеиндисульфгидразного биосенсоров на основе планарных платиновых электродов. Для получения биочувствительной части сенсора проводили иммобилизацию ферментных препаратов на поверхность рабочего электрода. Для этого готовили смесь, содержащую фермент (ХЭ сыворотки крови лошади или гомогенат из проростков пшеницы) с концентрацией 20 нкат/мкл, раствор БСА (50 мг/мл), фосфатный буфер (50 мМ, рН 7.0), 1%-ный раствор глутарового альдегида и дистиллированную воду. Глутаровый альдегид вносили в последнюю очередь и после энергичного перемешивания на поверхность электродов наносили по 1 мкл этой смеси. Полученные таким образом биосенсоры оставляли на ночь в закрытой чашке Петри при $t = +4$ °С. На следующий день биосенсоры промывали водой, оставляли для высушивания на воздухе и в дальнейшем хранили в холодильнике.

Определение процента перекрестных реакций. Процент перекрестных реакций определяли как отношение концентрации основного и мешающего компонентов. Эти значения концентраций находили путем опускания перпендикуляра на ось X из точки, соответствующей половине аналитического сигнала (ось Y). В свою очередь, эту величину находили, используя соответствующие градуировочные графика для определения исследуемых соединений.

Процент перекрестных реакций вычисляли как $C_1/C_2 \cdot 100\%$, где C_1 и C_2 – концентрации основного и мешающего компонентов при 1/2 величины максимального аналитического сигнала [9].

Табл. 2

Результаты определения диклофенака с помощью амперометрического ХЭ биосенсора ($n = 5, P = 0.95$)

Введено, моль/л	Найдено, моль/л	s_r
$5 \cdot 10^{-7}$	$(4.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-7}$	0.021
$5 \cdot 10^{-8}$	$(5.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-8}$	0.038
$7 \cdot 10^{-9}$	$(6.7 \pm 0.3) \cdot 10^{-9}$	0.045
$7 \cdot 10^{-10}$	$(7.4 \pm 0.3) \cdot 10^{-10}$	0.050

Результаты и их обсуждение

Оценка аналитических возможностей холинэстеразного биосенсора в определении противовоспалительного препарата диклофенака. Изучение действия противовоспалительного препарата диклофенака на иммобилизованную холинэстеразу (ИХЭ), входящую в состав биочувствительной части амперометрического биосенсора на основе печатных электродов, показало, что в его присутствии наблюдается уменьшение величины аналитического сигнала, то есть этот препарат оказывает обратимое неспецифическое ингибирующее действие. Следует заметить, что линейная зависимость между величиной аналитического сигнала и концентрацией диклофенака сохраняется в диапазоне концентраций от $1 \cdot 10^{-6}$ до $1 \cdot 10^{-10}$ моль/л. Нижняя граница определяемых концентраций c_n составляет в этих условиях $5 \cdot 10^{-11}$ моль/л. Градуировочная зависимость между током и концентрацией диклофенака выражается уравнением: $I = (-16.1 \pm 0.9) + (4.3 \pm 0.2)(-\lg C)$, $r = 0.9911$. Степень (процент) ингибирования при действии на фермент-субстратную систему БТХХ – ХЭ составляет для диклофенака от $70 \pm 1\%$ до $30.0 \pm 0.8\%$ в изученной области концентраций.

Исходя из химической структуры диклофенака можно предположить, что эффект ингибирования связан с взаимодействием молекулы лекарственного вещества с гидрофобными участками, расположенными вблизи активного центра фермента, и, как следствие, с возникающими при этом стерическими препятствиями для подхода молекул субстрата к активному центру фермента.

Рабочие условия определения диклофенака: фосфатный буфер с рН 7.6, концентрация БТХХ $1 \cdot 10^{-3}$ М.

Правильность определения диклофенака в указанных диапазонах концентраций с помощью амперометрического холинэстеразного биосенсора оценена способом «введено-найденно» (табл. 2).

Оценка аналитических возможностей цистеиндисульфидразного биосенсора в определении некоторых лекарственных препаратов. Изучение процессов окисления цистеина на платиновом планарном электроде показало, что на фоне фосфатного буферного раствора с рН 7.6 наблюдается пик при потенциале +0.7 В, высота которого зависит от концентрации цистеина в интервале $10^{-2} - 10^{-4}$ М. Установлено, что удобный для измерения аналитический сигнал наблюдается при использовании концентрации цистеина $1 \cdot 10^{-3}$ М (рис. 1, кривая 3).



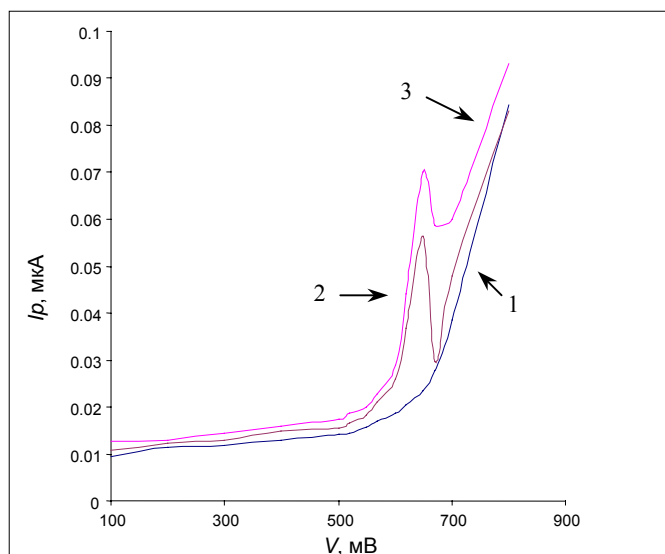
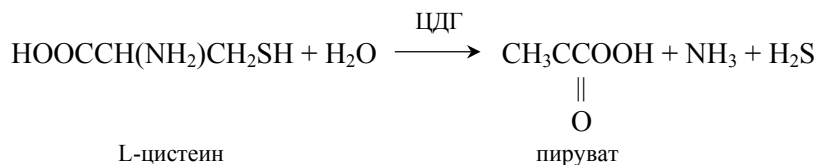


Рис. 1. Вольтамперограммы окисления раствора $1 \cdot 10^{-3}$ М цистеина на фоне фосфатного буферного раствора с рН 7.6 (1) в присутствии ЦДГ (2) и в отсутствие ЦДГ (3) из проростков пшеницы

Цистотионин-*g*-лиаза (цистиндесульфгидраза ЦДГ) – фермент класса лиаз, содержащийся, согласно литературным данным [7], в растительном материале огурца. В состав его активного центра входит пиридоксальфосфат. Фермент катализирует распад L-цистеина с образованием пировиноградной кислоты, аммиака и сероводорода, а также распад L-цистина с образованием тиоцистеина, пировиноградной кислоты и аммиака.



Наибольшее значение тока наблюдается при потенциале +0.70 В. Ток окисления цистеина, регистрируемый в потенциостатическом режиме, достигал постоянного значения через 2 мин. Величину этого стабилизировавшегося отклика биосенсора использовали в качестве аналитического сигнала.

Изучение влияния диклофенака на каталитическую активность иммобилизованной цистеиндесульфгидразы. На вольтамперограммах электроокисления раствора цистеина в отсутствие цистеиндесульфгидразного биосенсора наблюдается большее значение тока при потенциале 0.7 В, по сравнению со значением тока окисления цистеина в присутствии иммобилизованного фермента (рис. 1, кривая 3 и 2).

В присутствии же диклофенака наблюдается ток окисления цистеина, меньший по величине, чем в отсутствие иммобилизованной ЦДГ, но больший чем в присутствии иммобилизованного фермента. Это указывает на ингибирующее действие диклофенака на цистеиндесульфгидразу при $E = 0.7$ В. Линейная зависимость тока от концентрации не превращенного в продукты ферментативной

реакции цистеина наблюдается в областях концентраций от $1 \cdot 10^{-6}$ до $1 \cdot 10^{-10}$ М. Нижняя граница определяемых содержаний c_n составляет в этих условиях $5 \cdot 10^{-11}$ моль/л. Градуировочная зависимость между током и концентрацией диклофенака выражается следующим уравнением: $I = (63 \pm 1) + (-5.3 \pm 0.5) \times (-\lg C)$, $r = 0.9915$. Степень (процент) ингибирования при действии на фермент-субстратную систему ЦДГ – цистеин изменяется для диклофенака в исследуемой области концентраций от $78 \pm 1\%$ до $40.0 \pm 0.9\%$.

Правильность определения диклофенака в указанных диапазонах концентраций с помощью цистеиндисульфгидразного биосенсора оценена способом «введено-найдено» (табл. 3).

Табл. 3

Результаты определения диклофенака в водном растворе с помощью цистеиндисульфгидразного биосенсора ($n = 5$, $P = 0.95$)

Введено, моль/л	Найдено, моль/л	s_r
$2 \cdot 10^{-8}$	$(2.3 \pm 0.1) \cdot 10^{-8}$	0.040
$5 \cdot 10^{-9}$	$(4.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-9}$	0.041
$7 \cdot 10^{-10}$	$(6.8 \pm 0.4) 10^{-10}$	0.058

Определение противовоспалительных препаратов в лекарственных формах

Определение диклофенака в фармпрепаратах.

Методика определения содержания диклофенака в таблетках. Таблетку диклофенака растирали в порошок и суспензировали порошок в небольшом количестве этанола (5–8 мл), затем добавляли воду до объема 50 мл. После центрифугирования надосадочную жидкость использовали для приготовления рабочих водных растворов путем последовательного разбавления. Использовали эти растворы для определения диклофенака с помощью разработанного холинэстеразного и цистеиндисульфгидразного биосенсоров. В ячейку на 200 мкл вносили 20 мкл субстрата (БТХХ или цистеина), 160–178 мкл ацетатного буфера, 2–20 мкл раствора диклофенака и холинэстеразный или цистеиндисульфгидразный биосенсор и измеряли значение тока при потенциале +0.5 или 0.7 В соответственно.

Содержание диклофенака в таблетке определяли по градуировочному графику. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Табл. 4

Определение диклофенака с помощью холинэстеразного и цистеиндисульфгидразного биосенсоров ($n = 5$, $P = 0.95$)

Биосенсор	Определяемый лекарственный препарат (таблетки), «Диклофенак» («Хемофарм концерн А.Д.», Сербия и Черногория)		
	Содержание (по прописи), мг/мл	Найдено, мг/мл	s_r
Холинэстеразный биосенсор	$1 \cdot 10^{-7}$	$(0.72 \pm 0.06) 10^{-7}$	0.083
Цистеиндисульфгидразный биосенсор	$1 \cdot 10^{-7}$	$(0.96 \pm 0.07) \cdot 10^{-7}$	0.073

Табл. 5

Определение аэртала с помощью холинэстеразного и цистеиндесульфгидразного биосенсоров ($n = 5$, $P = 0.95$)

Биосенсор	Определяемый лекарственный препарат (таблетки), «Аэртал» («Алмирал Продесфарма СА», Испания)		
	Содержание (по прописи), мг/мл	Найдено, мг/мл	s_r
Холинэстеразный биосенсор	$1 \cdot 10^{-7}$	$(7.3 \pm 0.5) \cdot 10^{-8}$	0.068
Цистеиндесульфгидразный биосенсор	$1 \cdot 10^{-7}$	$(1.1 \pm 0.1) \cdot 10^{-7}$	0.090

Определение аэртала в фармпрепаратах. Представляло интерес оценить специфичность рассмотренных ферментов к лекарственным препаратам, подобным диклофенаку, обладающим сходными с ним противовоспалительными свойствами и терапевтическим эффектом. К таким препаратам относится структурно родственной с ним ацеклофенак (аэртал). Препарат отличается меньшим побочным действием на органы пищеварения при сохранении основного терапевтического воздействия, поэтому в последнее время его все чаще назначают при соответствующих заболеваниях. Аэртал может присутствовать в смеси с другими эффекторами ХЭ и ЦДГ, в том числе и с другими противовоспалительными препаратами.

Проведенные исследования показали, что аэртал также обладает ингибирующим действием по отношению к ХЭ и ЦДГ в рассматриваемой области концентраций. Процент перекрестных реакций аэртала, рассчитанный по методике, описанной выше, для обоих биосенсоров составил около 70%, что указывает на невозможность определения данных соединений при их совместном присутствии.

Методика определения содержания аэртала в таблетках аналогична методике определения диклофенака. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Полученные результаты показывают, что аэртал в гораздо меньшей степени ингибирует как ХЭ, так и ЦДГ. Возможно, это связано с большими размерами молекулы аэртала, по сравнению с молекулой диклофенака и, как следствие, со стерическими препятствиями, которые создают молекулы аэртала для подхода субстрата к активному центру фермента.

Таким образом, показана возможность определения противовоспалительных лекарственных препаратов диклофенака и аэртала с помощью холинэстеразного и цистеиндесульфгидразного биосенсоров (см. табл. 4 и 5).

Заметная разница в потенциалах окисления субстратов рассматриваемых ферментов (0.2 В) позволяет использовать системы из двух ферментных биосенсоров, объединенных на подложке с целью повышения надежности получаемых результатов.

В то же время цистеиндесульфгидраза, как более доступный и недорогой фермент, имеет определенные преимущества при практической реализации рассмотренных подходов, то есть подходит для определения нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов практически в той же об-

ласти концентраций, что и при использовании холинэстеразного биосенсора и при s_r на уровне не более 0.090 (см. табл. 2).

Оценка возможности определения диклофенака и аэртала в присутствии других лекарственных препаратов. Количество лекарственных препаратов, применяемых человеком, в том числе и бесконтрольно, в последнее время значительно увеличилось. Нередко на организм человека может действовать целый «лекарственный коктейль», поэтому появляется необходимость определять отдельное лекарственное соединение в присутствии других.

Мешающее действие на определение диклофенака и аэртала оказывают лекарственные соединения, обладающие собственной электрохимической активностью в используемой области потенциалов, в частности это относится к парацетамолу [10]. Кроме того, было показано, что «Фуразолидон» (препарат широкого спектра антибактериального действия) и «Анальгин» (обезболивающее и жаропонижающее средство) проявляют свойства эффекторов ХЭ, что проявляется при концентрациях не меньше 10^{-6} моль/л. В то же время «Лоратадин» (противоаллергический препарат), «Но-Шпа» (противоспазматическое и обезболивающее лекарственное средство) и три- и тетрациклические антидепрессанты (петилил, коаксил, сертралин в области концентраций $1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л, пиразидол – от $1 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л) не оказывают влияния на ИХЭ. В то же время антидепрессанты (петилил, пиразидол, коаксил, сертралин) проявляют свойства ингибиторов иммобилизованной цистеиндесульфгидразы в составе амперометрического биосенсора, то есть цистеиндесульфгидразный биосенсор не позволяет определять диклофенак и аэртал в присутствии антидепрессантов.

Следует отметить, что предлагаемые биосенсоры и способы определения рассматриваемых лекарственных соединений имеют ряд преимуществ, по сравнению, например, с потенциометрическими сенсорами. В частности, они позволяют работать в области более низких концентраций на уровне $10^{-7(-8)}$ моль/л и даже на уровне наноконцентраций (цистеиндесульфгидразный биосенсор) [11]. Предлагаемые способы определения практически не требуют специальной пробоподготовки, что позволяет сделать анализы более экспрессными.

Таким образом, комплексное использование свойств холинэстеразного и цистеиндесульфгидразного биосенсоров позволяет выявить граничные условия их применения для определения диклофенака и аэртала.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00749а).

Summary

R.M. Varlamova, E.P. Medyantseva, E.Yu. Tarasova, D.A. Volotskaya, H.C. Budnikov. Determination of Some Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Using the Amperometric Biosensors.

The article evaluates the analytical properties of cholinesterase and cysteinedesulfhydryase biosensors based on platinum screen-printed electrodes for the determination of diclofenac and its related compounds. Working conditions for cysteinedesulfhydryase biosensor were chosen as follows: background electrolyte was phosphate buffer pH 7.6, concentration of the substrate was 10^{-3} M, $E = +0.7$ V. The possibility to determine diclofenac and airtal

in the presence of other drugs was estimated. The possibility of determining diclofenac and its structural analog airtal in the pharmaceuticals in the concentration range of 10^{-6} – 10^{-10} M was estimated with an error no more than 0.058.

Key words: cholinesterase biosensor, cysteinedesulphhydrase biosensor, platinum screen-printed electrodes, drug, diclofenac, airtal.

Литература

1. Харитонов С.В. Ионоселективные электроды для определения лекарственных веществ // Усп. химии. – 2007. – Т. 76, № 4. – С. 398–432.
2. Кулапина Е.Г., Барина О.В. Ионоселективные электроды для определения азотсодержащих лекарственных средств // Журн. аналит. химии. – 2001. – Т. 56, № 5. – С. 518–522.
3. Рудакова Л.В. Развитие и востребованность аналитических методов в контроле фармацевтической продукции // Тез. 1-й Всерос. конф. «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции». – М., 2009. – С. 123–124.
4. Ильичева Н.Ю., Бейлинсон Р.М., Медянцева Э.П., Будников Г.К. Холинэстеразные биосенсоры для определения гербицида пропанила // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Химия. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 408–411.
5. Медянцева Э.П., Вертлиб М.Г., Будников Г.К., Тышлек М.П. Новый вариант использования холинэстеразного амперометрического биосенсора для селективного определения 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты // Журн. прикл. биохимии и микробиол. – 1998. – Т. 34, № 2. – С. 220–224.
6. Биосенсоры: основы и приложения / Под ред. Э. Тернера и др. – М.: Мир, 1992. – 614 с.
7. Медянцева Э.П., Варламова Р.М., Биккенина Д.Р., Ильичева Н.Ю., Будников Г.К. Возможности группового иммуноэкстракционного определения триазиновых гербицидов с амперометрическим детектированием // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2006. – Т. 72, № 10. – С. 3–9.
8. Сафина Г.Р., Медянцева Э.П., Фомина О.Г., Глушко Н.И., Будников Г.К. Амперометрические иммуноферментные сенсоры для диагностики некоторых инфекционных заболеваний // Журн. аналит. химии. – 2005. – Т. 60, № 6. – С. 616–623.
9. Егоров А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. – М.: Высш. шк., 1991. – 288 с.
10. Эггинс Г. Химические и биологические сенсоры. – М.: Техносфера, 2005. – 336 с.
11. Кормош Ж.А., Гунька И.П., Базель Я.Р. Потенциометрический сенсор для определения диклофенака // Журн. аналит. химии. – 2009. – Т. 64, № 8. – С. 875–880.

Поступила в редакцию
12.01.10

Варламова Регина Марковна – кандидат химических наук, зав. учебной лабораторией кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: Regina.Varlamova@ksu.ru

Медянцева Эльвина Павловна – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: Elvina.Medyantseva@ksu.ru

Тарасова Екатерина Юрьевна – студент кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Волоцкая Динара Альбертовна – аспирант кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *didi5@inbox.ru*

Будников Герман Константинович – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Herman.Budnikov@ksu.ru*