



УДК 543.068.8:543.63

Активация углеродных нанотрубок для повышения эффективности аффинного взаимодействия на поверхности пьезоэлектрического сенсора при определении антибиотиков

Шинко Е.И.¹, Фарафонова О.В.¹, Шестопалов К.В.², Ермолаева Т.Н.¹¹Липецкий государственный технический университет, Липецк²ЗАО «ЭТНА», Москва

Поступила в редакцию 29.05.2019 г.

DOI: <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2019.19/750>

Изучены условия активации многостенных углеродных нанотрубок путем карбоксилирования, аминирования и тиолирования методами пьезокварцевого микровзвешивания, ИК-спектроскопии и атомной силовой микроскопии. Активированные нанотрубки применены при формировании распознающего слоя аффинных пьезоэлектрических сенсоров, предназначенных для определения аминогликозидных антибиотиков. Показано, что в присутствии карбоксилированных нанотрубок формируется более устойчивый распознающий слой сенсора на основе конъюгатов стрептомицина, гентамицина и канамицина с молекулой белка. В тоже время при использовании тиолированных и аминированных многостенных углеродных нанотрубок на поверхности сенсора отмечается более высокая концентрация антигенных детерминант. Приведены схемы сопряжения в многослойных покрытиях сенсоров за счет образования ковалентных связей. Установлены метрологические характеристики сенсоров на основе активированных трубок для определения стрептомицина, гентамицина и канамицина.

Ключевые слова: активация многостенных углеродных нанотрубок, карбоксилирование, аминирование, тиолирование, аффинные взаимодействия, пьезоэлектрический иммуносенсор, аминогликозидные антибиотики.

Activation of carbon nanotubes for increasing the affinity interaction efficiency on the surface of a piezoelectric sensor for determining antibiotics

Shinko E.I.¹, Farafonova O.V.¹, Shestopalov K.V.², Ermolaeva T.N.¹¹Lipetsk State Technical University, Lipetsk²CJSC «ETNA», Moscow

The paper presents an assessment of the influence of methods for the derivatization of CNT through carboxylation, amination or thiolation on the efficiency of antibiotics binding - gentamicin, streptomycin and kanamycin - by an affinity layer on the surface of a piezoelectric immunosensor. To study the activation processes, we used the methods of piezoelectric microweighting, IR spectroscopy and atomic force microscopy. Cysteine was used as a surface modifier of the sensor gold electrode. Determination of antibiotics was carried out in a competitive immunoassay format, protein analyte conjugates were used as recognition molecules.

Activated nanotubes are used in the formation of a recognition layer of affine piezoelectric sensors designed to determine aminoglycoside antibiotics. A new method is proposed for the thiolation of CNT by

cysteine, which forms strong bonds with both the surface of the sensor gold electrode and the conjugate protein molecule. The conjugation pairing schemes in multilayer sensor coatings due to the formation of covalent bonds are given.

It was shown that more stable sensor recognition layer is formed in the presence of carboxylated nanotubes and is based on the conjugates of streptomycin, gentamicin and kanamycin with a protein molecule. At the same time, when using thiolated and aminated multi-walled carbon nanotubes, a higher concentration of antigenic determinants was observed on the sensor surface. The recognition layers based on carboxylated CNTs are more stable in liquid media and during regeneration, and withstand 23 to 27 measurement cycles without reducing the analytical signal of the sensor by more than 5%. The study of the surface morphology of the sensor recognition layer showed a significant increase in surface roughness when using functionalized CNTs, accompanied by a simbatoc change in the concentration sensitivity of the sensor. Metrological characteristics of sensors based on activated nanotubes for the determination of streptomycin, gentamicin and kanamycin have been established. The sensors were tested when determining aminoglycoside antibiotics in model solutions and food products.

Keywords: activation of multi-walled carbon nanotubes, carboxylation, amination, thiolation, affinity interactions, piezoelectric immunosensor, aminoglycoside antibiotics.

Введение

Наноматериалы обладают уникальными свойствами, делающими их особенно привлекательными для биосенсорных приложений, поскольку позволяют существенно повысить чувствительность и снизить пределы обнаружения детектируемых соединений. Углеродные нанотрубки (УНТ) в настоящее время активно исследуются для применения в биосенсорах нового поколения [1 - 5], предназначенных для экспрессного обнаружения аналита, благодаря их сверхвысокой удельной поверхности, а также уникальных структурных, механических, электронных, оптических свойств, обеспечивающих высокочувствительное определение с помощью электрохимических, оптических и пьезоэлектрических сенсоров. Более того, биосенсоры на основе УНТ могут быть функционализированы путем сопряжения нескольких компонентов, тем самым потенциально усиливая процессы распознавания и передачи сигнала, в отличие от моносопряженных биосенсорных систем [6-8]. Поверхностная функционализация УНТ может быть, как ковалентной, так и нековалентной. При нековалентном модифицировании УНТ [9] образуются менее прочные связи, поэтому такой прием редко применяется в гравиметрических пьезоэлектрических сенсорах. Ковалентное модифицирование обычно осуществляется через дефекты в колпачках, а также боковых стенках УНТ. Принцип этого метода заключается в том, что УНТ сначала окисляют кислотой высокой концентрации и затем вводят функциональные группы (например, карбоксильные) в терминальные или дефектные участки боковой стенки [10, 11]. Ковалентное модифицирование в наконечнике-колпачке в основном включает карбоксилирование и последующую дериватизацию с помощью, например, реакций амидирования и этерификации. Напротив, модифицирование в боковые стенки обычно проводится путем фторирования, алкилирования или циклоприсоединения.

Включение УНТ в биосенсорные устройства позволило разработать чувствительные электрохимические биосенсоры для определения физиологически активных соединений, биомаркеров различных заболеваний, в том числе рака. Наиболее развиты амперометрические ферментные сенсоры на основе УНТ [12-14]. Хорошо известно, что подкисление приводит к образованию множества функциональных групп (-ОН, -СНО, -СООН и т.д.) и перераспределению поверхностной энергии УНТ. Это сопровождается возникновением большого количества активных сайтов и повышением каталитической активности биомолекул.

Иммуносенсоры на базе УНТ разработаны пока недостаточно, не решено множество проблем, препятствующих их использованию на практике. Это касается и

пьезоэлектрических иммуносенсоров для определения антибиотиков. В частности, до сих пор не решена проблема выбора способа дериватизации УНТ для обеспечения устойчивости и высокой активности распознающего аффинного слоя на основе поликлональных или моноклональных антител.

Целью настоящей работы являлась оценка влияния способов дериватизации УНТ посредством карбоксилирования, аминирования или тиолирования на эффективность связывания антибиотиков аффинным слоем на поверхности пьезоэлектрического иммуносенсора.

Эксперимент

Объекты исследования: аминогликозидные антибиотики - гентамицин, стрептомицин и канамицин («Almabion», Москва), для иммунохимического определения которых применяли поликлональные антитела к стрептомицину и гентамицину (любезно предоставленные профессором Р. Абулкнеша, Королевский колледж, Великобритания), поликлональные антитела к канамицину (получены от проф. Еремина С.А., МГУ им. М.В. Ломоносова), конъюгат гентамицина с бычьим сывороточным альбумином («ПанЭко», Россия).

В работе использовали следующие органические реагенты: диметилформамид (ДМФ), («Merck», Германия), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDAC) («Reanal», Венгрия), N-гидроксисукцинимид (NHS) («Acros Organics», США), этанол («Реахим», Россия), ацетон («Química», Испания). Для получения рецепторного покрытия использовали 0,01% водный раствор цистеина (2-амино-3-сульфанилпропановая кислота) («Sigma», США), глутаровый альдегид («Reanal», Венгрия). В качестве регенерирующего раствора использовали 0.03% водный раствор тиоцианата калия («Реахим», Россия).

Неорганические реагенты – серная ($\rho=1.830 \text{ г/см}^3$), соляная ($\rho=1.198 \text{ г/см}^3$), азотная ($\rho=1.513 \text{ г/см}^3$) кислоты; хлорид, гидрофосфат, карбонат и гидрокарбонат натрия; аммиак (водный раствор); хлорид, дигидрофосфат калия (х.ч., «Реахим», Россия).

Многостенные углеродные нанотрубки получены методом каталитического пиролиза паров этанола при 400-550°C (предкатализатор - нитрат никеля) [15] в Институте проблем технологии микроэлектроники и особочистых материалов РАН (Черноголовка) и любезно предоставлены проф. Гражулене С.С. Предварительное окисление многостенных углеродных нанотрубок осуществлялось по методике, описанной ранее [16, 17]. Навеску нанотрубок массой 1 мг растворяли в смеси азотной и серной кислот, взятых в соотношении 1:3 и помещали в ультразвуковую ванну («ПСБ - Галас», Россия) на 3 ч при температуре 60°C. Далее окисленные УНТ отделяли от раствора с помощью центрифуги (6000 об/мин в течение 15 мин) («MPW», Польша), промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции, добавляли этанол и нагревали до испарения спирта. Полученные УНТ растворяли в 100 мм³ диметилформамида.

В качестве физического преобразователя сенсора использовали пьезокварцевые резонаторы АТ-среза с собственной частотой колебаний 10 МГц±1 Гц с золотыми электродами (диаметр 5 мм) (ЗАО «ЭТНА», Россия). Аналитический сигнал сенсора (Δf) регистрировали в статическом режиме на приборе QCM10M3CH (ЗАО «ЭТНА», Россия).

Для изучения характеристик распознающего слоя пьезокварцевого иммуносенсора использовался метод пьезокварцевого микровзвешивания; процессов дериватизации поверхности углеродных нанотрубок - метод инфракрасной спектроско-

пии (ИК-спектрометр «Shimadzu I Raffinity-1», Япония). Для изучения морфологии поверхности сенсора применялся метод АСМ (сканирующий зондовый микроскоп «Solver P47-PRO» ЗАО «Нанотехнология-МДТ», Россия).

Обсуждение результатов

Применение УНТ при формировании многослойного распознающего слоя пьезоэлектрического иммуносенсора требует активации их поверхности, способствующей образованию прочных ковалентных связей, как с пленкой модификатора электрода, так и с распознающей белковой молекулой иммунореагента. Изучено влияние способов дериватизации поверхности углеродных нанотрубок на устойчивость и активность распознающего аффинного слоя пьезоэлектрического сенсора для определения аминогликозидных антибиотиков – гентамицина, стрептомицина и канамицина. В качестве модификатора поверхности золотого электрода сенсора использовали цистеин, образующий прочные координационные связи с золотом и аминогруппами на поверхности слоя, которые могут быть использованы для ковалентной иммобилизации УНТ. Определение антибиотиков проводили в конкурентном формате анализа, в качестве распознающих молекул применяли белковые конъюгаты аналитов. Аналитический сигнал сенсора регистрировали по завершении аффинного взаимодействия поликлональных антител к анализируемому антибиотику с иммобилизованной молекулой конъюгата [18].

Методика карбоксилирования УНТ не отличалась от описанной ранее и включала предварительное окисление УНТ кислотами и активацию карбоксильных групп [16] карбодиимидным методом (рис. 1а), в тоже время способы аминирования и тиолирования при активации поверхности углеродных нанотрубок, предназначенных для применения в пьезоэлектрических иммуносенсорах, ранее не исследовались.

Аминирование УНТ (рис. 1б) осуществлялось двумя способами – в парах аммиака и в растворе гидроксида аммония. В первом способе предварительно окисленные углеродные нанотрубки помещали в U-образную трубку и подвергали воздействию парами аммиака при температуре 40°C в течение 3 ч, а во втором нанотрубки обрабатывались при температуре 30°C в течение 5 мин 25%-ным раствором аммиака. Контроль за протеканием процесса аминирования осуществляли методом ИК-спектроскопии (рис. 2). При сопоставлении ИК-спектров аминированных УНТ отмечено, что при применении растворов гидроксида аммония процесс протекает более активно, о чем свидетельствует большая интенсивность линий $-\text{CONH}_2$, поэтому в дальнейших исследованиях применяли УНТ, аминированные способом 2.

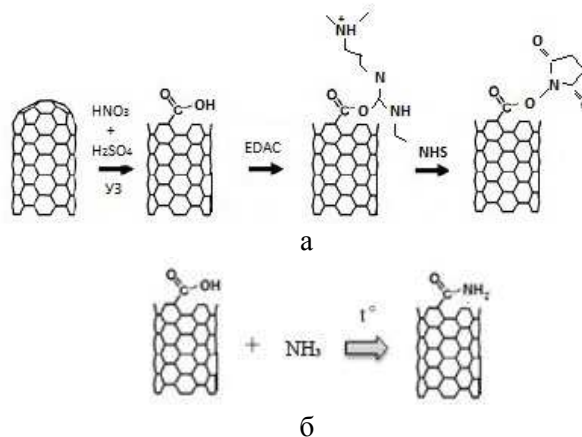


Рис. 1. Схема карбоксилирования и карбодиимидной активации (а) и аминирования (б) углеродных нанотрубок

В литературе описаны многостадийные способы функционализации УНТ тиольными группам [19, 20]. Нами предложен способ тиолирования поверхности УНТ цистеином, который позволяет исключить стадию предварительной модификации электрода этим реагентом. Установлено, что цистеин связывается с карбоксильными группами УНТ при нагревании до 90 °С и обработке ультразвуком в течение 2.5 ч. Далее тиолированные трубки высушили и растворяли в ДМФ.

Подготовленные методами карбоксилирования, аминирования и тиолирования УНТ применяли для создания распознающего слоя пьезоэлектрического иммуносенсора. Методика иммобилизации карбоксилированных УНТ описана в работе [17]. Иммобилизацию аминированных углеродных нанотрубок осуществляли на подложку из цистеина через глутаровый альдегид (после нанесения 2 мм³ модификатора не должно происходить высыхание поверхности цистеиновой пленки). В способе А (рис. 3а) на полученную поверхность дозировали 2 мм³ коллоидного раствора аминированных углеродных нанотрубок и оставляли в холодильнике на 24 ч, а затем наносили 2 мм³ конъюгата антибиотика с молекулами BSA. В способе Б (рис. 2б) ковалентную пришивку молекулы конъюгата проводили через глутаровый альдегид, выдерживая в течение 2.5 ч до нанесения на поверхность сенсора раствора конъюгата.

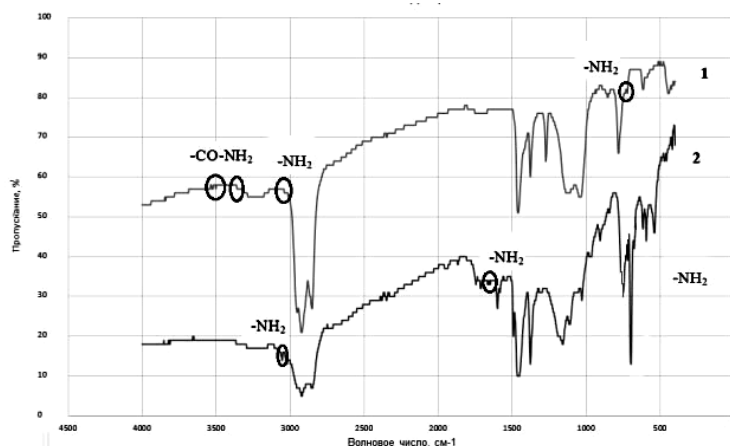


Рис. 2. ИК спектры аминированных УНТ: 1 – аминирование гидроксидом аммония, 2 – в парах аммиака

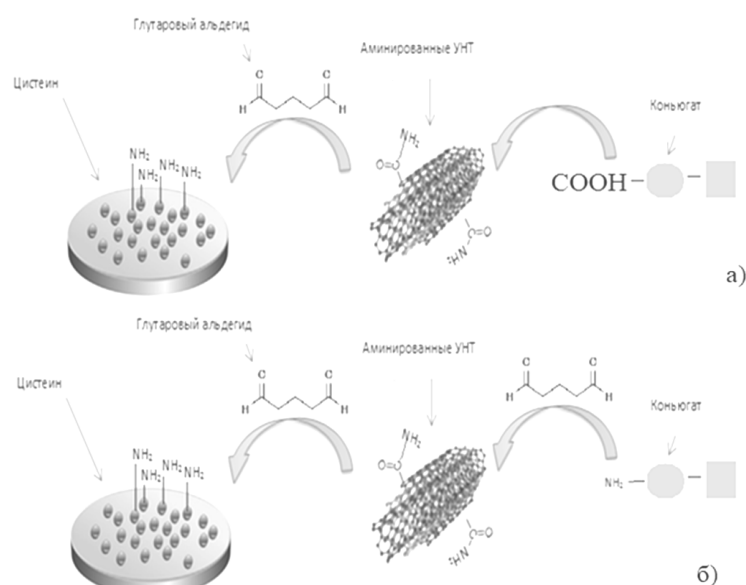


Рис. 3. Схема формирования распознающего слоя на основе аминированных УНТ: а) способ А; б) способ Б

При иммобилизации тиолированных УНТ 2 мм^3 коллоидного раствора наночастиц на поверхность золотого электрода сенсора, затем дозировали раствор антител к канамицину и выдерживали в течение 24 ч (рис. 4).

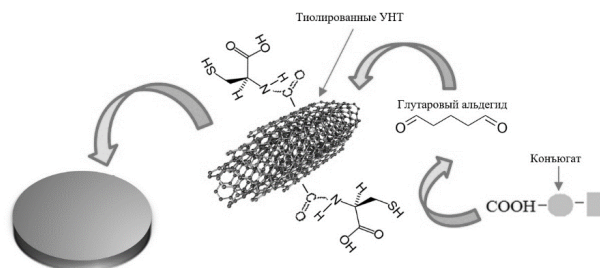


Рис. 4. Схема формирования распознающего слоя на основе тиолированных УНТ

Процесс формирования распознающего слоя контролировали методом пьезокварцевого взвешивания, регистрируя аналитический сигнал сенсора и рассчитывая увеличение массы покрытия при контакте поверхности сенсора с раствором пробы, содержащей антибиотик и антитела к нему, толщину слоя, а также концентрационную чувствительность S_c ($\text{Гц} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{мкг}^{-1}$), как $S_c = \frac{\Delta f}{C_{\text{АН}}}$.

Сопоставление характеристик сенсоров на основе УНТ, активированных различными способами (табл. 1), показало, что при применении карбоксилированных УНТ распознающие слои имеют меньшую массу и толщину пленки, однако при использовании аминированных и тиолированных УНТ наблюдаются большие значения S_c , свидетельствующие о высокой концентрации антигенных детерминант на поверхности сенсора и возможности осуществления высокочувствительного детектирования антибиотиков. В более значительной степени это проявляется при использовании УНТ, аминированных способом Б. Тиолирование УНТ приводит к незначительному увеличению S_c по сравнению с карбоксилированием, в тоже время распознающие слои на основе карбоксилированных УНТ более устойчивы в жидких средах и при регенерации и выдерживают 23-27 циклов измерений (N) без снижения аналитического сигнала сенсора более чем на 5%.

Таблица 1. Влияние способа активации поверхности УНТ на характеристики пьезоэлектрического аффинного сенсора

Способ активации УНТ	Антибиотик	$\Delta m_{\text{пл}}$, мкг	$\Delta h_{\text{пл}}$, мкм	S_c , $\text{Гц} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{мкг}^{-1}$	N
Карбоксилирование	Стрептомицин	26.7	0.76	451	25
	Гентамицин	27.6	0.79	489	27
	Канамицин	24.1	1.50	322	23
Аминирование (Способ А)	Гентамицин	473	12.6	863	15
Аминирование (Способ Б)	Гентамицин	1050	30.0	24471	20
Тиолирование	Канамицин	162	21.5	500	17

Исследование морфологии поверхности распознающего слоя сенсора показало существенное увеличение шероховатости поверхности (R_a) при использовании функционализированных УНТ, сопровождающееся симбатным изменением концентрационной чувствительности сенсора S_c , что может быть объяснено повышением стерической доступности, располагающихся на различных уровнях, иммобилизо-

ванных белковых конъюгатов, для взаимодействия с антителами при детектировании антибиотиков. Величина R_a возрастает практически в 5 раз для распознающих слоев на основе аминированных УНТ по сравнению с цистеином не допированным нанотрубками (205 нм) (рис. 5). Стоит отметить, что значение R_a для сенсоров на основе УНТ, аминированных способом 1, и карбоксилированных трубок практически совпадает. Однако максимальное значение R_a (750 нм) наблюдается для распознающих слоев на основе тиолированных УНТ, что вероятно объясняется преимущественным присоединением тиогрупп к колпачковой области трубок, и поэтому они связываются с поверхностью сенсора вертикально.

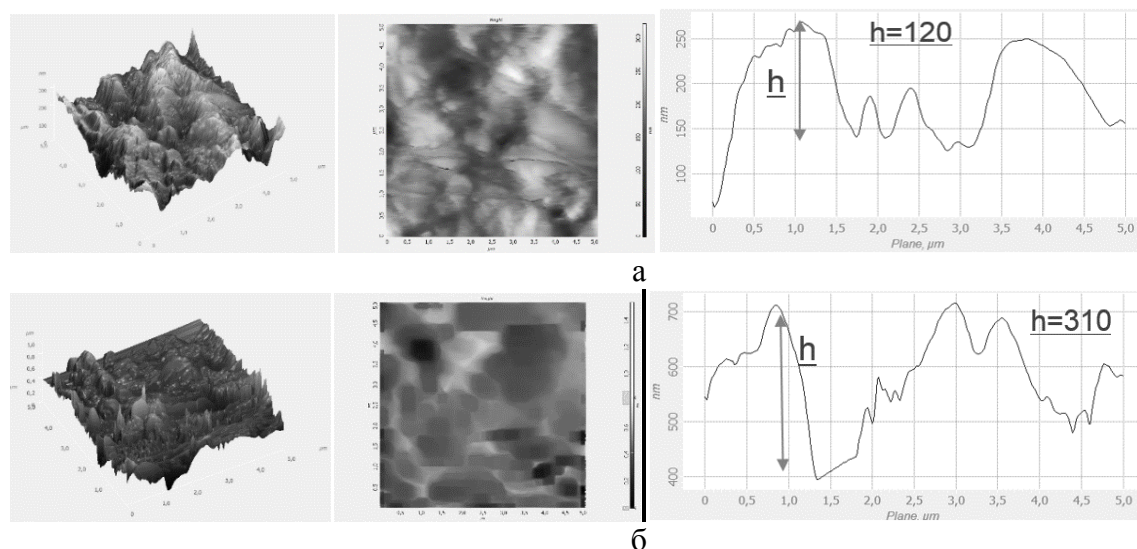


Рис. 5. Морфология и профиль поверхности сенсора: а – слой цистеина ($R_a=33.4$ нм); б – покрытие на основе цистеина, аминированных УНТ и конъюгата гентамицина ($R_a=158,9$ нм)

Таблица 2. Метрологические характеристики способов определения гентамицина и стрептомицина с помощью пьезоэлектрического сенсора ($P=0.95$; $n=5$)

Аналит	C_{\min} , нг/мм ³	Диапазон определяемых содержаний, нг/мм ³	Уравнение градуировочного графика	R^2
Карбоксилированные УНТ				
Гентамицин	0.28	0.6-1.0	$\Delta f = -0.3 \cdot C + 442$	0.99
Стрептомицин	0.19	0.3-1.1	$\Delta f = -0.5 \cdot C + 644$	0.99
Канамицин	1.1	5-100	$\Delta f = -12 \cdot C + 2160$	0.98
Аминированные УНТ				
Гентамицин	0.23	0.3 – 0.8	$\Delta f = -0.9 \cdot C + 952$	0.98
Стрептомицин	0.17	0.2 – 0.7	$\Delta f = -0.8 \cdot C + 751$	0.99
Тиолированные УНТ				
Канамицин	0.20	1.0 - 75	$\Delta f = -17 \cdot C + 2097$	0.97
Без УНТ [22]				
Гентамицин	25	50-150	$\Delta f = -0.9 \cdot C + 257$	0.97
Стрептомицин	18.5	30-150	$\Delta f = -11 \cdot C + 38$	0.98

Сенсоры апробированы при определении аминогликозидных антибиотиков в модельных растворах и пищевых продуктах. Сопоставление метрологических характеристик сенсоров для определения стрептомицина, гентамицина и канамицина (табл. 2) показало, что применение на стадии иммобилизации активированных УНТ

способствует во всех случаях снижению значений S_{\min} и нижней границы определяемых содержаний всех антибиотиков по сравнению с сенсорами на основе цистеина [21, 22]. В тоже время определение канамицина, с помощью сенсора на основе как карбоксилированных, так и тиолированных УНТ, возможно в более широком диапазоне определяемых содержаний, по сравнению с другими аминогликозидами. Для таких сенсоров также наблюдается более высокое значение коэффициента чувствительности.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что применение активированных УНТ методами карбоксилирования, аминирования и тиолирования на стадии формирования распознающего слоя позволяет существенно повысить эффективность аффинных взаимодействий на поверхности сенсора и проводить высокочувствительное определение аминогликозидных антибиотиков. Сенсоры на основе карбоксилированных углеродных нанотрубок характеризуются большей устойчивостью (выдерживают до 27 циклов измерений), подготовка распознающего слоя менее трудоемка.

Исследования выполнены при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере», договор №11559ГУ/2017 от 22.05.2017 (программа «УМНИК»).

Список литературы

1. Trojanowicz M. // *Trends Analyt Chem.* 2006. Vol. 25. No 5. pp. 480-489.
2. Yang N., Chen X., Ren T., Zhang P. et al. // *Sens. Actuator B-Chem.* 2015. Vol. 207. pp. 690-715.
3. Mandal H.S., Su Z., Ward A., Tang X. // *Theranostics.* 2012. Vol. 2. No 3. pp. 251-257.
4. Balasubramanian K., Burghard M. // *Small.* 2005. Vol. 1. No 2, pp. 180-192.
5. Fam D.W.H., Palaniappan Al., Tok A.I.Y., Liedberg B. // *Sens. Actuator B-Chem.* 2011. Vol. 157. pp. 1-7.
6. Wang J., Lin Y. // *Trends Analyt Chem.* 2008. Vol. 27. No 7. pp. 619-626.
7. Veetil J.V., Ye K.M. // *Biotechnol. Prog.* 2007. Vol. 23, pp. 517-531.
8. Lei J., Ju H. // *Adv. Rev.* 2010. Vol. 2, pp. 496-509.
9. Chen R.J., Bangsaruntip S., Drouvalakis K.A., Kam N.W.S., Shim M., Li Y., Kim W., Utz P.J., Dai H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003. Vol. 100. No 9. pp. 4984-4989.
10. Pastorin G., Kostarelos K., Prato M., Bianco A. // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2005. Vol. 1. No 2. pp. 133-142.
11. Vairavapandian D., Vichchulada P., Lay M.D. // *Anal. Chim. Acta.* Vol. 626. pp. 119-129.
12. Medyantseva E.P., Brusnitsyn D.V., Varlamova R.M., Maksimov A.A. et al. // *J. Anal. Chem.* 2017. Vol. 72. No 4. pp. 362-370.
13. Sánchez-Tirado E., González-Cortés A., Yáñez-Sedeño P., Pingarrón J.M. // *Analyst.* 2016. Vol. 141. pp. 5730-5737.
14. Rivas G.A., Rubianes M.D., Rodríguez M.C., Ferreyra N.F. et al. // *Talanta.* 2007. Vol. 74. pp. 291-307.
15. Гражулене, С.С., Редькин А.Н., Телегин Г.Ф. // *Журнал аналитической химии.* 2012. Т. 67. № 5. С. 479-484.
16. Фарафонова О.В., Шукшина Е.И., Гражулене С.С., Ермолаева Т.Н. // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2017. Т.17. № 4. С. 548-556.
17. Шукшина Е.И., Фарафонова О.В., Шанин И.А., Гражулене С.С. и др. // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2018. Т. 18. № 3. С. 394-403.
18. Ермолаева Т.Н., Калмыкова Е.Н. *Пьезокварцевые сенсоры: аналитические возможности и перспективы.* Липецк. ФГБОУ ВО ЛГТУ, 2007. 181 с.

19. Čech J., Curran J.A., Zhang D., Dewald J.L. et al. // *Phys. stat. sol.* 2006. Vol. 243. No 13. pp. 3221-3225.

20. Curran S.A., Cech J., Zhang, D., Dewald, J.L. et al. // *J. Mater. Res.* 2006. Vol. 21. No 4. pp. 1012-1018.

21. Воронежцева О.В., Ермолаева Т.Н. // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2011. Т. 11. № 1. С. 68-76.

22. Воронежцева О.В. Дисс. канд. хим. наук. Воронеж. 2011. 142 с.

References

1. Trojanowicz M., *Trends Analyt Chem.*, 2006, Vol. 25, No 5, pp. 480-489; doi: 10.1016/j.aca.2012.04.035.

2. Yang N., Chen X., Ren T., Zhang P. et al., *Sens. Actuator B-Chem.*, 2015, Vol. 207, pp. 690-715; doi: 10.1016/j.snb.2014.10.040.

3. Mandal H. S., Su Z., Ward A., Tang X., *Theranostics*, 2012, Vol. 2, No 3, pp. 251-257; doi: 10.7150/thno.3726.

4. Balasubramanian K., Burghard M., *Small*, 2005, Vol. 1, No 2, pp. 180-192; doi: 10.1002/sml.200400118.

5. Fam D.W.H., Palaniappan Al., Tok A.I.Y., Liedberg B., *Sens. Actuator B-Chem.*, 2011, Vol. 157, pp. 1-7; doi: 10.1016/j.snb.2011.03.040.

6. Wang J., Lin Y., *Trends Analyt Chem.*, 2008, Vol. 27, No 7, pp. 619-626; doi: 10.1016/j.trac.2008.05.009.

7. Veetil J.V., Ye K.M., *Biotechnol. Prog.*, 2007, Vol. 23, pp. 517-531; doi: 10.1021/bp0602395.

8. Lei J., Ju H., *Adv. Rev.*, 2010, Vol. 2, pp. 496-509; doi: 10.1002/wnan.94.

9. Chen R.J., Bangsaruntip S., Drouvalakis K.A., Kam N.W.S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, Vol. 100, No 9, pp. 4984-4989; doi: 10.1073/pnas.0837064100.

10. Pastorin G., Kostarelos K., Prato M., Bianco A., *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2005, Vol. 1, No 2, pp. 133-142; doi: 10.1166/jbn.2005.017.

11. Vairavapandian D., Vichchulada P., Lay M.D., *Anal. Chim. Acta*, Vol. 626, pp. 119-129; doi: 10.1016/j.aca.2008.07.052.

12. Medyantseva E.P., Brusnitsyn D.V., Varlamova R.M., Maksimov A.A. et al., *J. Anal. Chem.*, 2017, Vol. 72, No 4, pp. 362-370; doi: 10.1134/S1061934817040086.

13. Sánchez-Tirado E., González-Cortés A., Yáñez-Sedeño P., Pingarrón J.M., *Analyst*, 2016, Vol. 141, pp. 5730-5737; doi: 10.1039/C6AN00941G.

14. Rivas G.A., Rubianes M.D., Rodríguez M.C., Ferreyra N.F. et al., *Talanta*, 2007, Vol. 74, pp. 291-307; doi: 10.1016/j.talanta.2007.10.013.

15. Grazhulene S.S., Red'kin A.N., Telegin G.F., *Zhurnal analiticheskoy khimii*, 2012, Vol. 67, No 5, pp. 479-484.

16. Farafonova O.V., Shukshina E.I., Grazhulene S.S., Ermolaeva T.N., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2017, Vol. 17, No 4, pp. 548-356; doi: 10.17308/sorpchrom.2017.17/412.

17. Shukshina E.I., Farafonova O.V., Shanin I.A., Grazhulene S.S. et al., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2018, Vol.18, No 3, pp. 394-403; doi: 10.17308/sorpchrom.2018.18/544.

18. Ermolaeva T.N., Kalmikova E.N., Pezokvarcevie sensori, analiticheskie vozmozhnosti i perspektivi. Lipeck, FGBOU VO LGTU, 2007, 181 p.

19. Čech J., Curran J.A., Zhang D., Dewald J.L. et al., *Phys. stat. sol.*, 2006, Vol. 243, No 13, pp. 3221-3225; doi: 10.1002/pssb.200669102.

20. Curran, S. A., Cech, J., Zhang, D., Dewald, J. L. et al., *J. Mater. Res.*, 2006, Vol. 21, No 4, pp. 1012-1018; doi: 10.1557/jmr.2006.0125.

21. Voronezhseva O.V., Ermolaeva T.N., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2011, Vol. 11, No 1, pp. 68-76.

22. Voronezhseva O.V., Diss. cand. chem. nauk. Voronezh, 2011, 142 p.

Ермолаева Татьяна Николаевна – профессор кафедры химии, д.х.н., Липецкий государственный технический университет, Липецк

Ermolaeva Tatyana N. - prof., grand Ph.D (chemistry), department of chemistry, Lipetsk State Technical University, Lipetsk, e-mail: etn@stu.lipetsk.ru

Фарафонова Ольга Вячеславовна – доцент кафедры химии, к.х.н., Липецкий государственный технический университет, Липецк

Шестопалов Константин Владимирович – заместитель директора по науке ЗАО «ЭТНА», Москва

Шинко Евгения Ивановна – аспирант кафедры химии, Липецкий государственный технический университет, Липецк

Farafonova Olga V. - associate prof., Ph.D. (chemistry), department of chemistry, Lipetsk State Technical University, Lipetsk, e-mail: farafonova.ov@mail.ru

Shestopalov Konstantin V. – Deputy Director for Science of CJSC ETNA, Moscow

Shinko Evgenia I. –postgraduate student, department of chemistry, Lipetsk State Technical University, Lipetsk, e-mail: shukshina_evg@mail.ru