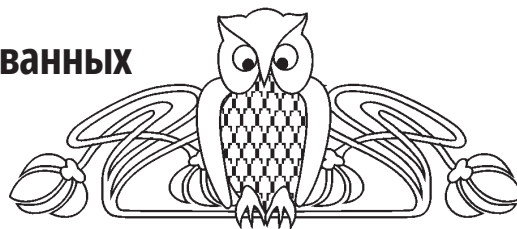




Научная статья

УДК 543.615.33

Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных полианилином планарных сенсоров, чувствительных к доксициклину



Е. Г. Кулапина¹✉, М. Н. Гаспарян¹, О. И. Кулапина², В. Д. Анкина²

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

²Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Кулапина Елена Григорьевна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, kulapinaeg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5644-5039>

Гаспарян Милена Нверовна, студент Института химии, qasparyyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1784-5507>

Кулапина Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, olgakulapina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4101-1877>

Анкина Влада Денисовна, студент лечебного факультета, vlada.ankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8733-3710>

Аннотация. Доксициклин обладает широким спектром противомикробных и противовоспалительных свойств и используется для лечения различных инфекционных заболеваний. Для определения тетрациклиновых антибиотиков в различных объектах применяются спектроскопические, хроматографические, электрохимические, иммуноферментные и др. методы. Планарные сенсоры позволяют экспрессно детектировать антибиотики в малых объемах проб. Разработаны планарные потенциометрические сенсоры на основе ионных ассоциатов доксициклин – тетрафенилборат ($C_{\text{орг}} = 2-3\%$), модификатор – полианилин, для количественного определения доксициклина. Установлено, что для немодифицированных сенсоров интервалы линейности электродных функций составляют $1 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3}$ М, $C_{\text{мин}} - 5,0 \times 10^{-5}$ М, угловые коэффициенты – 50 ± 2 мВ/рС, время отклика – 25 с. Показано, что введение модификатора в углеродсодержащие чернила сенсоров приводит к стабилизации их потенциала, к увеличению угловых коэффициентов электродных функций (56 ± 1), уменьшению времени отклика (20 с) и снижению предела обнаружения ($4,0 \times 10^{-5}$ М). Сенсоры, чувствительные к доксициклину, характеризуются селективностью по отношению к основному иону ($K_{i/j} \ll 1$) и к неорганическим катионам ($K_{i/j}(K^+) = 0,61$; $K_{i/j}(Na^+) = 0,01$; $K_{i/j}(Mg^{2+}) = 0,01$; $K_{i/j}(Ca^{2+}) = 0,09$) и свидетельствуют о возможности определения доксициклина в биологических жидкостях человека. На фоне жидкости ротовой полости (ЖРП) происходит уменьшение угловых коэффициентов электродных функций (45 ± 1 мВ/рС), что связано с фоновым влиянием ЖРП. Разработанные планарные сенсоры применены для определения доксициклина в лекарственных и биологических средах.

Ключевые слова: планарные потенциометрические сенсоры, полианилин, доксициклин, лекарственные и биологические среды

Для цитирования: Кулапина Е. Г., Гаспарян М. Н., Кулапина О. И., Анкина В. Д. Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных полианилином планарных сенсоров, чувствительных к доксициклину // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 39–50. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-39-50>, EDN: JNYWNB

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Electroanalytic properties of unmodified and polyaniline-modified planar sensors sensitive to doxycycline

Е. Г. Кулапина¹✉, М. Н. Гаспарян¹, О. И. Кулапина², В. Д. Анкина²

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

Elena G. Kulapina, kulapinaeg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5644-5039>

Milena N. Gasparyan, qasparyyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1784-5507>

Olga I. Kulapina, olgakulapina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5743-1256>

Vlada D. Ankina, vlada.ankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8733-3710>



Abstract. Doxycycline has a wide range of antimicrobial and anti-inflammatory properties and is used to treat various infectious diseases. Spectroscopic, chromatographic, electrochemical, immunoassay and other methods are used to determine tetracycline antibiotics in various objects. Planar sensors allow express detection of antibiotics in small sample volumes. Planar potentiometric sensors based on ion associations doxycycline – tetraphenylborate ($C_{opt} = 2-3\%$), modifier – polyaniline, for the quantitative determination of doxycycline have been developed. It has been found that for non-modified sensors, the linearity intervals of electrode functions are $1 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3} M$, $C_{min} - 5,0 \times 10^{-5} M$, angular coefficients – $50 \pm 2 mV/pC$, response time – 25 s. It is shown that the introduction of a modifier into the carbon-containing ink of sensors leads to the stabilization of their potential, to an increase in the angular coefficients of electrode functions (56 ± 1), reduced response time (20 s) and reduced detection limit ($4,0 \times 10^{-5} M$). It is shown that the introduction of the modifier into the carbon-containing ink of the sensors leads to stabilization of their potential, to an increase in the angular coefficients of electrode functions (56 ± 1), a decrease in response time (20 seconds) and a decrease in the detection limit ($4,0 \times 10^{-5} M$). Doxycycline sensitive sensors have selectivity to the base ion ($K_{ij} < 1$) and inorganic cations ($K_{ij}(K^+) = 0,61$; $K_{ij}(Na^+) = 0,01$; $K_{ij}(Mg^{2+}) = 0,01$; $K_{ij}(Ca^{2+}) = 0,09$), and indicate the possibility of determining doxycycline in human biological fluids. Against the background of oral liquid, the angular coefficients of electrode functions ($45 \pm 1 mV/p5$) decrease, which is associated with the background influence of oral liquid. The developed planar sensors are used to determination doxycycline in medicinal and biological media.

Keywords: planar potentiometric sensors, polyaniline, doxycycline, medicinal and biological media

For citation: Kulapina E. G., Gasparyan M. N., Kulapina O. I., Ankina V. D. Electroanalytic properties of unmodified and polyaniline-modified planar sensors sensitive to doxycycline. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 39–50 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-39-50>, EDN: JNYWNB

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Тетрациклиновые антибиотики обладают иммуномодулирующим, жаропонижающим, обезболивающим и другими видами активности, применяются при лечении самых разнообразных инфекционно-воспалительных заболеваний [1–4].

Среди полусинтетических тетрациклинов широкое применение получили доксициклин и миноциклин. Доксициклин обладает широким спектром противомикробных и противовоспалительных свойств и используется для лечения широкого спектра бактериальных инфекций [5]. Доксициклин и его аналоги, такие как хлортетрациклин, окситетрациклин и тетрациклин, используются в ветеринарии как в терапевтических, так и в профилактических целях для сельскохозяйственных животных, а также в качестве кормовых добавок [6].

Для количественного определения тетрациклинов применяются различные методы: электрохимические [7], спектрофотометрические [8–10], флуоресцентные [11–16], хроматографические [17–23], иммуноферментные [24]. Объектами исследования являются пищевые продукты (молочные [7, 13–15, 20, 23, 24] и мясные изделия [17]), фармацевтические препараты [8–10, 12, 16], природные и сточные воды [18, 21], а также биологические жидкости [19] (плазма, кровь, моча).

Клинический анализ лекарств и их определение в биологических образцах важны с медицинской точки зрения. Эти анализы проводятся с использованием различных аналитических устройств, включая потенциометрические сенсоры [25].

Одним из основных направлений развития электрохимического анализа является совершенствование конструкций электрохимических сенсоров и поиск новых материалов для них [26–28]. Потенциометрия широко применяется исследователями как один из электрохимических методов благодаря своим преимуществам: экспрессности, селективности, простоте и доступности оборудования [25, 26, 28]. Наиболее перспективно в настоящее время применение модифицированных планарных сенсоров для определения неорганических и органических соединений в различных объектах [28]. Так, например, модифицированные композитом графена и наночастицами золота сенсоры предложены для определения тирозина [29]; сенсор на основе гибридного материала магнитный Fe_3O_4 – восстановленный оксид графена использован для высокочувствительного определения бинафтола [30]; палладиевые наноленты применимы в качестве модификаторов для электрохимического определения гемоглобина [31]; стеклоуглеродный электрод, модифицированный золотом – для определения метимазола [32]. Проводящие полимеры, такие как полипиррол и полианилин (ПАНИ), очень часто используются для иммобилизации аналита и изготовления потенциометрических сенсоров [33–35]. Электронная проводимость полианилина обусловлена подвижностью делокализованных π -электронов в сопряженной структуре полимера.

Модифицированные полианилином твердоконтактные потенциометрические сенсоры предложены для определения антибиотиков в лекарственных препаратах и ротовой жидкости [26, 28].



Разработан стеклоуглеродный электрод, модифицированный полианилином, для обнаружения фосфорорганических и карбаминных пестицидов [25]; новая гибридная пленка полипиррол/полиэтиленмин использована в качестве потенциометрического преобразователя в биосенсоре мочевины. Токопроводящие полимеры обладают уникальными свойствами, которые предотвращают некоторые нежелательные электрохимические взаимодействия и облегчают перенос электронов в электрохимических сенсорах.

Целью настоящего исследования является разработка планарных потенциометрических сенсоров (немодифицированных и модифицированных полианилином) для количественного определения доксициклина в лекарственных и биологических средах.

Материалы и методы

В работе исследовались тетрациклиновые антибиотики доксициклин и тетрациклин, названия и формулы которых и их производители приведены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Названия, формулы, производители исследуемых антибиотиков
Names, formulas, manufacturers of the studied antibiotics

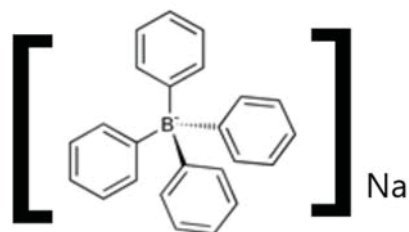
Антибиотик, производитель Antibiotic, manufacturer	Формула Formula	Сокращение Abbreviation
Доксициклин ООО «ОЗОН», Россия, Самарская обл., г. Жигулевск Doxycycline "OZON" LLC, Russia, Samara reg., Zhigulevsk		Dox
Тетрациклин ООО «ОЗОН», Россия, Самарская обл., г. Жигулевск Tetracycline "OZON" LLC, Russia, Samara reg., Zhigulevsk		Tetr

Доксициклин использован в виде таблеток массой 0,3870 г, содержание основного вещества – 104,00 мг, в пересчете на доксициклин – 100,00 мг; тетрациклин – таблетки массой 0,1327 г, содержание основного вещества тетрациклина гидрохлорида (в пересчете на 100% вещество) – 100,00 мг.

Исходные 5×10^{-3} М растворы антибиотиков готовили по точным навескам, подкисляли 0,1 М раствором HCl до pH 2–3 и доводили до метки дистиллированной водой, отфильтровывали от вспомогательных веществ. Рабочие 5×10^{-3} – 1×10^{-6} М растворы готовили последовательным разбавлением исходных.

Тетрафенилборат натрия (ТФБ), производитель "Сметарол", 1×10^{-2} М раствор. Точную навеску тетрафенилбората натрия растворяли на водяной бане в небольшом количестве дистиллированной воды в мерной колбе вместимо-

стью 100 мл, доводили 0,1 М раствором NaOH (pH 9–10) и до метки дистиллированной водой. Титр раствора ТФБ определяли потенциометрическим титрованием стандартным раствором хлорида калия.



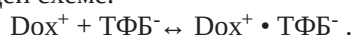
Тетрафенилборат натрия

В качестве электродноактивных соединений (ЭАС) для планарных потенциометрических сенсоров использованы ионные ассоциаты тетрафенилборат – доксициклин, $C_{\text{зас}} = 1\text{--}3\%$.



В углеродсодержащие чернила вносили поливинилхлорид, растворитель-пластификатор (дибутилфталат) и ЭАС. С учетом сложности состояния доксициклина необходимо было создать кислотность, при которой доксициклин существует в виде катиона (рН 2,5–3,5), поэтому синтез ЭАС проводили из кислого раствора. Смешивали равные объемы 0,01 М растворов доксициклина и ТФБ в соотношении 1:1. Осадок выпадал в течение получаса. Отделяли осадок центрифугированием, промывали дистиллированной водой и сутки высушивали на воздухе.

Синтез электродноактивных соединений осуществляли по реакции, представленной на следующей схеме:



Исследовали немодифицированные и модифицированные полианилином планарные сенсоры.

Изготовление углеродсодержащих чернил и планарных сенсоров проводили согласно [28]. Модификатор ПАНИ вносили в углеродсодержащие чернила вместе с ЭАС, соотношение модификатора к ЭАС 1:1. Сенсоры перед началом работы кондиционировали в течение часа в 1×10^{-3} М растворе антибиотика.

Электрохимические характеристики сенсоров изучали методом ЭДС с использованием элементов с переносом:

$\text{Ag, AgCl/KCl}_{\text{нас.}} // \text{исследуемый раствор} / \text{углеродсодержащие чернила}$

$\text{Ag, AgCl/KCl}_{\text{нас.}} // \text{исследуемый раствор} / \text{модификатор} / \text{углеродсодержащие чернила}$.

ЭДС цепи измеряли с помощью иономера Эксперт-00-3(01) при температуре $20 \pm 3^\circ\text{C}$ (по-

грешность измерения ЭДС ± 1 мВ); электрод сравнения – стандартный хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ. Измерения ЭДС в анализируемых растворах проводили от меньшей концентрации к большей.

Время установления стационарного потенциала – время отклика $t = 0,95$) сенсоров проводили при скачкообразном изменении концентраций цефепима на порядок ($1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ М) согласно рекомендациям ИЮПАК. Ионную силу $\eta = 0,1$ создавали добавлением 0,1 М раствора хлорида натрия.

Контроль рН растворов проводили на рН-метре рН150ХП со стеклянным ЭСЛ-63-07 и хлоридсеребряным ЭВЛ-1МЗ электродами, а также использовали универсальные индикаторные бумаги рН 0–12.

Произведение растворимости (Ks) определяли методом потенциометрического титрования. Точку эквивалентности находили графически [36].

Для отделения белковых компонентов из смешанной слюны использовали центрифугу Centrifuge 5430 R «Eppendorf» (Германия).

Определение антибиотиков в лекарственных препаратах и ротовой жидкости проводили способом градуировочного графика; правильность контролировали методом «введено–найдено».

Результаты и их обсуждение

Состав ионных ассоциатов тетрафенилбората натрия и доксициклина определяли методом потенциометрического титрования 1×10^{-2} М раствора доксициклина (рН 2–3) 0,01 М раствором тетрафенилбората натрия (рН 9–10) (рис. 1).

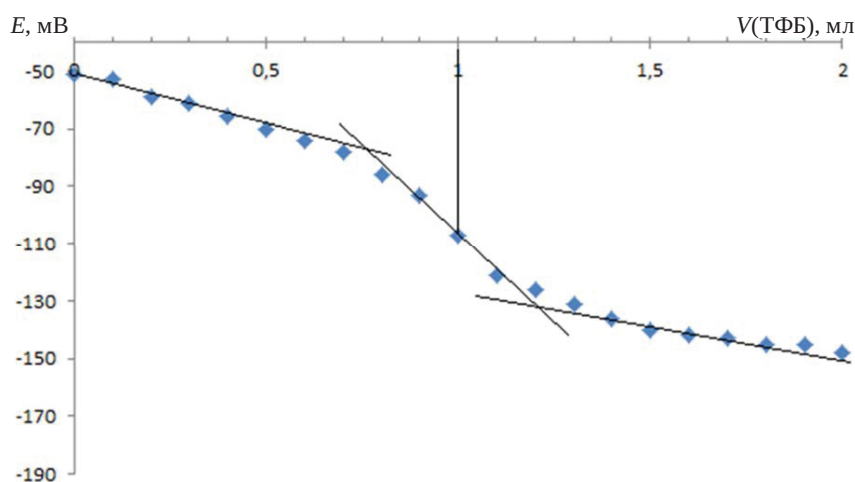


Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования доксициклина тетрафенилборатом натрия; $V_{\text{dox}} = 1,0$ мл; $C_{\text{dox}} = C_{\text{ТФБ}} = 1 \times 10^{-2}$ М

Fig. 1. Potentiometric titration's curves of doxycycline with sodium tetraphenylborate; $V_{\text{dox}} = 1.0$ ml; $C_{\text{dox}} = C_{\text{TPB}} = 1 \times 10^{-2}$ М



Установлено, что стехиометрические соотношения компонентов в ионных ассоциатах Дох–ТФБ составляют 1:1.

Произведение растворимости тетрафенилбората доксициклина рассчитывали по кривым потенциометрического титрования. Величины условных произведений растворимости ионных ассоциатов тетрафенилбората доксициклина оказались равными $(3,0 \pm 0,1) \times 10^{-7}$. Тетрафенил-

борат–доксициклин является труднорастворимым соединением и может быть использован в качестве электродноактивного соединения для потенциометрических сенсоров.

Время отклика. Время установления стационарного потенциала определяли при измерении времени, прошедшего с момента переноса сенсора из раствора антибиотика с меньшей концентрацией в раствор с большей концентрацией (рис. 2).

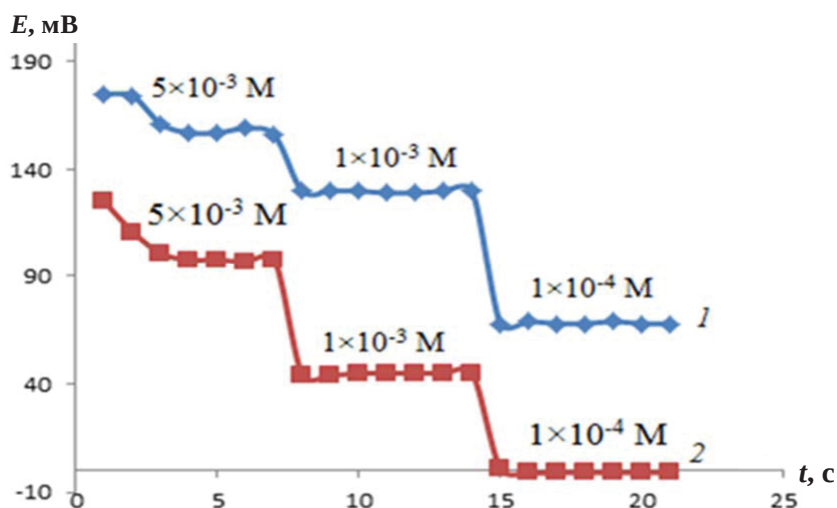


Рис. 2. Зависимость ЭДС от времени при скачкообразном изменении концентрации растворов доксициклина для немодифицированных (1) и модифицированных ПАНИ (2) сенсоров. $C_{\text{ЭАК}} - 2\%$ (цвет онлайн)

Fig. 2. Dependence of EMF on time at a jump change in the concentration of doxycycline's solutions for unmodified (1) and modified PANI (2) sensors. $C_{\text{EAK}} - 2\%$ (color online)

Время отклика составило: 25 с для немодифицированных; 20 с для модифицированных в 1×10^{-3} М в растворах доксициклина.

Влияние концентрации ЭАС на электроаналитические свойства доксициклин-селективных сенсоров.

На рис. 3 представлены электродные функции планарных потенциометрических немодифицированных сенсоров при различной концентрации ЭАС; в табл. 2 – их электроаналитические характеристики.

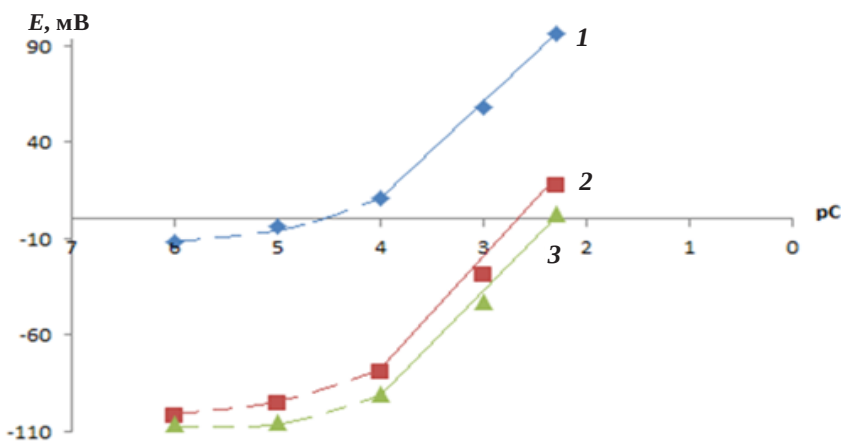


Рис. 3. Электродные функции на доксициклин для немодифицированных сенсоров при различной концентрации ЭАК, %: 1 – (1), 2 – (2), 3 – (3) (цвет онлайн)

Fig. 3. Electrode functions per doxycycline for unmodified sensors at different concentrations of EAK, %: 1 – (1), 2 – (2), 3 – (3) (color online)



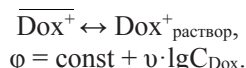
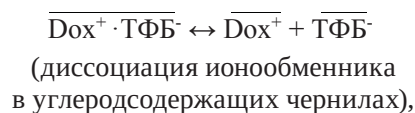
Таблица 2 / Table 2

Электрохимические характеристики планарных немодифицированных сенсоров на основе Dox⁺·ТФБ⁻ в растворах доксициклина при варьировании концентрации ЭАК (n = 3, p = 0,95); pH 2–3
Electrochemical characteristics of planar unmodified sensors based on Dox⁺·TPB⁻ in doxycycline solutions with varying EAK concentration (n = 3, p = 0,95); pH 2–3

C _{ЭАК} , %	Линейный диапазон электродных функций, М Linear range of electrode functions, M	S ± Δ S, мВ/рС	C _{min} , М	Время отклика τ, с (10 ⁻⁴ – 10 ⁻³ М) Response time τ, s (10 ⁻⁴ – 10 ⁻³ М)
1	1×10 ⁻⁴ – 5 × 10 ⁻³	51±2	7,0×10 ⁻⁵	25
2	1×10 ⁻⁴ – 5 × 10 ⁻³	54±2	7,9×10 ⁻⁵	22
3	1×10 ⁻⁴ – 5 × 10 ⁻³	52±2	5,0×10 ⁻⁵	20

Из рис. 3 видно, что исследуемые сенсоры на основе Dox⁺·ТФБ⁻ обладают чувствительностью к доксициклину в широком концентрационном интервале.

Потенциалоопределяющей реакцией является реакция ионного обмена на границе раздела углеродсодержащие чернила/раствор:



Линейность электродных функций наблюдается в интервале концентраций 1×10⁻⁴–5×10⁻³ М.

В зависимости от содержания электродноактивного соединения в углеродсодержащих чернилах немодифицированных планарных сенсоров значения угловых коэффициентов электродных функций варьируются в пределах 51–54 мВ/рС и соответствуют значениям нернстовской величины для однозарядных ионов. Интервалы линейности электродных функций сенсоров идентичны при всех исследуемых концентрациях ЭАС (1,2,3%).

Электрохимический отклик планарных сенсоров изучен при различной кислотности среды. Кислотность изменяли в диапазоне pH 1–14, добавляя к 5·10⁻³ М растворам доксициклина 0,10 М HCl и 0,10 М NaOH (рис. 4).

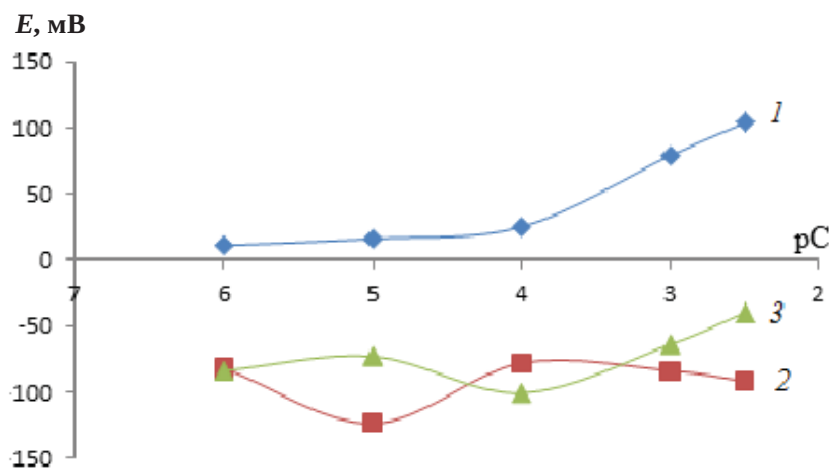


Рис. 4. Электрохимический отклик планарных сенсоров в 5·10⁻³ М растворах доксициклина при различной кислотности: 1 – кислая среда (pH 1–3); 2 – нейтральная среда (pH 6–7); 3 –щелочная среда (pH 11–14) (цвет онлайн)
 Fig. 4. Electrochemical response of planar sensors in 5·10⁻³ M doxycycline solutions at different acidity: 1 – acidic medium (pH 1–3); 2 – neutral medium (pH 6–7); 3 – alkaline medium (pH 11–14) (color online)

Показано, что линейный диапазон электродных функций для планарных сенсоров наблюдается в кислой среде pH 1,0–3,0; при данной

кислотности антибиотик находится в виде катиона, к которому чувствителен планарный сенсор. Доксициклин и тетрациклин являются слабыми



кислотами, что способствует их растворению в кислых средах – диапазон рН 1,0–6,0 [37].

Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных сенсоров

в растворах доксициклина. Электрохимические характеристики немодифицированных и модифицированных ПАНИ планарных сенсоров, чувствительных к доксициклину представлены в табл. 3.

Таблица 3 / Table 3

Электрохимические характеристики планарных сенсоров в водных растворах доксициклина

$C_{\text{зак}} - 2\%$ ($n = 3, p = 0,95$)

Electrochemical characteristics of planar sensors in aqueous solutions of doxycycline $C_{\text{EAK}} - 2\%$ ($n = 3, p = 0.95$)

Модификатор Modifier	$E = f(C), \text{M}$	$S \pm \Delta S, \text{mB/pC}$	τ, c ($1 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3} \text{M}$)	C_{min}, M
Немодифицированные Unmodified	$1 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3}$	50 ± 2	25	5×10^{-5}
Модифицированные ПАНИ PANI's modified	$1 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3}$	56 ± 1	20	4×10^{-5}

Из табл. 3 следует, что исследуемые сенсоры на основе Дох-ТФБ обладают чувствительностью к доксициклину в широком концентрационном интервале. Угловые коэффициенты электродных функций соответствуют теоретическим для однозарядных ионов.

Для установления дрейфа потенциала и срока службы снимались электродные функции сенсоров в растворах доксициклина во времени; дрейф потенциала составил 3–5 мВ/сут для всех исследуемых сенсоров, срок службы – 15 сут для немодифицированных и 30 сут для модифицированных. Таким образом, для сенсоров на доксициклин оптимальным является интервал линейности $5 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-4}$, время отклика 25 с для немодифицированных, 20 с для модифицированных в 5×10^{-3} М растворах доксициклина, срок службы 1 месяц.

Процесс перехода от ионной проводимости мембраны к электронной в проводнике достаточно сложен. Модификаторы осуществляют функции медиатора электронного переноса, электрокатализатора, способствуют химической конверсии аналита, его физико-химическому концентрированию на поверхности электрода [26]. Улучшение электрохимических характеристик связано с тем, что модификаторы обладают высокими электропроводящими свойствами, снижают сопротивление мембран в 2 раза, обеспечивают большую удельную поверхность мембран сенсоров.

Показано, что введение модификатора в углеродсодержащие чернила сенсоров приводит к стабилизации их потенциала, к увеличению угловых коэффициентов электродных функций, уменьшению времени отклика и снижению предела обнаружения.

Определены коэффициенты потенциометрической селективности планарных сенсоров на основе Дох-ТФБ к тетрациклину и к ряду неорганических катионов (натрия, калия, магния, кальция), которые могут оказывать существенное влияние на отклик сенсоров в биологических жидкостях.

Коэффициенты потенциометрической селективности ($K_{i/j}$) планарных немодифицированных доксициклин-селективных сенсоров оказались равными к ионам тетрациклина (0,59), калия (0,61), натрия (0,01), магния (0,01) и кальция (0,09) и свидетельствуют о возможности определения доксициклина при избытках неорганических ионов.

Электроаналитические свойства немодифицированных доксициклин-селективных сенсоров на фоне ротовой жидкости. Слюна может стать полезной неинвазивной альтернативой сбору крови, поскольку ее можно собирать быстро, часто и без стресса. Еще одним преимуществом является то, что он не требует медицинской подготовки и может выполняться в бытовой или спортивной сфере [38].

Пробу собственной ЖРП собирали через два часа после еды, в чистые полиэтиленовые пробирки, центрифугировали ее в течение 15 мин при 4000 об/мин для отделения белков и остатков пищи. Для исключения белкового отравления сенсоры предварительно кондиционировали в чистой ЖРП (без антибиотика) в течение 20–30 мин [28]. В подготовленные пробы ротовой жидкости вносились растворы доксициклина различных концентраций и регистрировали электродные функции, измерения проводили в объеме 3 мл (рис. 5).

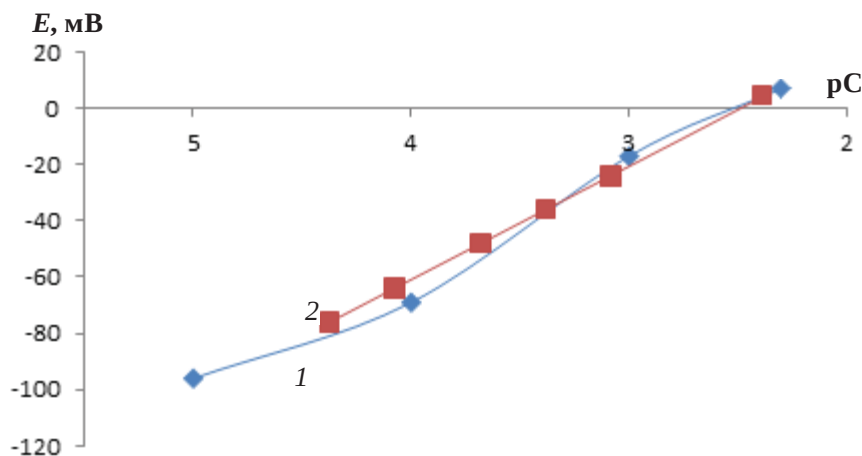


Рис. 5. Электродные функции немодифицированного планарного сенсора на основе Dox-ТФБ в водных растворах доксициклина (1) и на фоне смешанной слюны (2) (цвет онлайн)

Fig. 5. Electrode functions of unmodified Dox-TPB planar sensor in aqueous doxycycline solutions (1) and mixed saliva background (2) (color online)

На фоне ЖРП происходит уменьшение угловых коэффициентов электродных функций (45 ± 1) мВ/рС, что связано с фоновым влиянием ЖРП. Полученные данные свидетельствуют о применимости исследуемых сенсоров для по-

тенциометрического определения доксициклина в биологических жидкостях человека.

Проведено экспрессное определение доксициклина в лекарственных препаратах и ротовой жидкости (табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

Результаты потенциометрического определения доксициклина в лекарственном препарате с модифицированными сенсорами ($n = 3, p = 0,95$)
Results of potentiometric determination of doxycycline in a modified sensor drug product ($n = 3, p = 0,95$)

Введено / Introduce m , мг/10 мл m , mg/10 ml	Найдено / Found		
	$m_{cp} \pm \Delta m$, мг $m_{cp} \pm \Delta m$, mg	S_r	$D, \%$
12,73	$11,9 \pm 0,3$	0,01	6,5
8,48	$8,1 \pm 0,3$	0,01	4,3
2,55	$2,4 \pm 0,1$	0,02	7,5
1,27	$1,17 \pm 0,05$	0,02	7,8
0,85	$0,80 \pm 0,06$	0,04	5,5

Относительная погрешность определения не превышает 10% для немодифицированных и 8% для модифицированных ПАНИ планарных сенсоров.

Таким образом, разработанные планарные сенсоры могут быть применены для экспрессного определения исследуемых антибиотиков в лекарственных и биологических средах.

Заключение

Разработаны планарные потенциометрические сенсоры, чувствительные к доксициклину,

на основе ионного ассоциата тетрафенилборат – доксициклин. Определены оптимальные содержания ЭАС в составе углеродсодержащих чернил. Соотношение реагирующих компонентов в ЭАС Dox-ТФБ составляет 1:1, произведение растворимости ($K_s = n \cdot 10^{-7}$). Оценены электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных ПАНИ планарных доксициклин-селективных сенсоров. Показано, что введение модификатора в углеродсодержащие чернила сенсоров приводит к стабилизации их потенциала, к увеличению угловых коэффи-



циентов электродных функций (56 ± 1 мВ/рС), срока службы (1 месяц), уменьшению времени отклика (20 с) и снижению предела обнаружения (4×10^{-5} М). По величинам коэффициентов потенциометрической селективности показана возможность определения доксициклина в биологических средах. Определено содержание доксициклина в лекарственных препаратах и ротовой жидкости.

Список литературы

1. Alessandro C., Federica P., Gianandrea G., Sergio C., Lorenzo C. Tetracyclines: Insights and updates of their use in human and animal pathology and their potential toxicity // *The Open Biochem. J.* 2019. Vol. 13, № 1. P. 1–12. <https://doi.org/10.2174/1874091X01913010001>
2. Bortolanza M., Nascimento G. C., Socias S. B., Ploper D., Chehín R. N., Raisman-Vozari R., Del-Bel E. Tetracycline repurposing in neurodegeneration: Focus on Parkinson's disease // *J. Neural Transm.* 2018. Vol. 125, № 10. P. 1403–1415. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1913-1>
3. Golub L. M., Elburki M. S., Walker C., Ryan M., Sorsa T., Tenenbaum H., Goldberg M., Wolff M., Gu Y. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases // *Intern. Dental J.* 2016. Vol. 66, № 3. P. 127–135. <https://doi.org/10.1111/idj.12221>
4. Perry E. A., Bennett C. F., Luo C., Balsa E., Jedrychowski M., O'Malley K. E., Latorre-Muro P., Ladley R. P., Reda K., Wright P., Gygi S., Myers A., Puigserver P. Tetracyclines promote survival and fitness in mitochondrial disease models // *Nat. Metab.* 2021. Vol. 3, № 1. P. 33–42. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00334-1>
5. Fabio G. C., Cesar R. Tetracyclines in food and feeding-stuffs: from regulation to analytical methods, bacterial resistance, and environmental and health implications // *J. Anal. Methods in Chem.* 2017. Vol. 2017. P. 1–24.
6. Fujita H., Sakamoto N., Ishimatsu Y., Kakugawa T., Hara S., Hara A., Amenomori M., Ishimoto H., Nagata T., Mukae H., Kohno S. Effects of doxycycline on production of growth factors and matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis // *Respiration.* 2011. Vol. 81, № 5. P. 420–430. <https://doi.org/10.1159/000324080>
7. Шайдарова Л. Г., Гедмина А. В., Сюткина В. Н., Челнокова И. А., Будников Г. К. Использование электрода, модифицированного поливинилпирролидоновой пленкой с включенным осадком золота, для вольтамперометрического определения тетрациклина в молоке // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* 2019. Т. 161, № 1. С. 20–30. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2019.1.20-30>
8. Qin J., Xie L., Ying Y. Determination of tetracycline hydrochloride by terahertz spectroscopy with PLSR model // *Food Chemistry.* 2015. Vol. 170. P. 415–422. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.050>
9. Сергеева А. С., Щепина Н. Д. Косвенное экстракционно-атомноабсорбционное определение тетрациклина // *Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация.* 2020. № 2. С. 16–23.
10. Rodríguez M. P., Pezza H. R., Pezza L. Simple and clean determination of tetracyclines by flow injection analysis // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2016. Vol. 153. P. 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.08.048>
11. Смирнова Т. Д., Паращенко И. И., Желобицкая Е. А. Возможность стационарной и разрешенной во времени сенсibilизированной флуоресценции при определении некоторых тетрациклинов в мицеллярных средах // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2015. Т. 15, вып. 2. С. 13–19. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2015-15-2-13-19>
12. Амелин В. Г., Шаока З. А. Ч., Большаков Д. С. Твердофазно-флуориметрическое определение тетрациклинов в лекарственных препаратах на целлюлозной бумаге и тонком слое силикагеля с использованием смартфона // *Хим.-фарм. журнал.* 2021. Т. 55, № 3. С. 52–57. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-3-52-57>
13. Zhao N., Wang Y., Hou S., Zhao L. Functionalized carbon quantum dots as fluorescent nanoprobe for determination of tetracyclines and cell imaging // *Microchim. Acta.* 2020. Vol. 187, № 6. P. 351. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04328-1>
14. Wei W., He J., Wang Y., Kong M. Ratiometric method based on silicon nanodots and Eu³⁺ system for highly-sensitive detection of tetracyclines // *Talanta.* 2019. Vol. 204. P. 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.06.036>
15. Jia P., Bu T., Sun X., Liu Y., Liu J., Wang Q., Shui Y., Guo S., Wang L. A sensitive and selective approach for detection of tetracyclines using fluorescent molybdenum disulfide nanoplates // *Food Chem.* 2019. Vol. 297. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.124969>
16. Xing X., Huang L., Zhao S., Xiao J., Lana M. S. N-Doped carbon dots for tetracyclines sensing with a fluorometric spectral response // *Microchem. J.* 2020. Vol. 157. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105065>
17. Mookantsa S. O. S., Dube S., Nindi M. M. Development and application of a dispersive liquid–liquid microextraction method for the determination of tetracyclines in beef by liquid chromatography mass spectrometry // *Talanta.* 2016. Vol. 148. P. 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.006>
18. Yang Y., Yin S., Yang D., Jiang Y., Li Y., Zhou C., Sun C. Carboxyl Fe₃O₄ magnetic nanoparticle-based SPE and HPLC method for the determination of six tetracyclines in water // *Anal. Bioanal. Chem.* 2019. Vol. 411, № 2. P. 507–515. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.006>
19. Черкашина К. Д., Сумина А. И., Вах К. С., Булатов А. В. Жидкостная микроэкстракция тетрациклинов из биологических жидкостей для их последующего определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75, № 11. С. 1014–1020. <https://doi.org/10.31857/S0044450220090078>



20. Tang H. Z., Wang Y. H., Li S., Wu J., Gao Z. X., Zhou H. Y. Development and application of magnetic solid phase extraction in tandem with liquid-liquid extraction method for determination of four tetracyclines by HPLC with UV detection // *J. Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 57. P. 2884–2893. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04320-w>
21. Di X., Zhao X., Guo X. Hydrophobic deep eutectic solvent as a green extractant for high-performance liquid chromatographic determination of tetracyclines in water samples // *J. Sep. Sci.* 2020. Vol. 43, № 15. P. 3129–3135. <https://doi.org/10.1002/jssc.202000477>
22. Pamreddy A., Hidalgo M., Havel J., Salvado V. Determination of antibiotics (tetracycline's and sulfonamides) in biosolids by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2013. Vol. 1298. P. 68–75.
23. Nour A. A., Sereshti H., Hijazi A., Rashidi N. H. Determination of three tetracyclines in bovine milk using magnetic solid phase extraction in tandem with dispersive liquid-liquid microextraction coupled with HPLC // *J. Chromatogr. B.* 2018. Vol. 1092. P. 480–488. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.06.049>
24. Wang G., Zhang H. C., Liu J., Wang J. P. A receptor-based chemiluminescence enzyme linked immunosorbent assay for determination of tetracyclines in milk // *Anal. Biochem.* 2019. Vol. 564–565. P. 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2018.10.017>
25. Ozbek O., Berkel C., Isildak O. Applications of potentiometric sensors for the determination of drug molecules in biological samples // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2020. Vol. 52, № 4. P. 768–779. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1825065>
26. Кулапина Е. Г., Тютликова М. С., Кулапина О. И., Дубасова А. Е. Твердодоконтатные потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в лекарственных препаратах и ротовой жидкости // *Журн. аналит. химии.* 2019. Т. 74, № 7. С. 63–70. <https://doi.org/10.1134/S0044450219070156>
27. Кулапина Е. Г., Кулапина О. И., Анкина В. Д. Планарные потенциометрические сенсоры на основе углеродных материалов для определения цефотаксима и цефуросксима // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75, № 2. С. 145–152. <https://doi.org/10.31857/S0044450220020115>
28. Кулапина Е. Г., Чанина В. В. Экспрессное определение цефазолина в малых объемах проб с применением планарных потенциометрических сенсоров // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2019. Т. 19, вып. 1. С. 4–10. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-1-4-10>
29. Луу М., Лао Ж., Ван Х., Су З., Луу Ж., Вен Л., Йин З., Луо К., Пен Х. Электрохимическое определение тирозина на стеклоглеродном электроде, модифицированном композитом графена и наночастицами золота // *Электрохимия.* 2021. Т. 57, № 1. С. 47–58. <https://doi.org/10.31857/S0424857020110067>
30. Ватандост Э., Сарай А. Г. Х., Чекин Ф., Раэйсу Ш. Н., Шахиди С.-А. Электрохимический сенсор на основе гибридного материала магнитный Fe₃O₄-восстановленный оксид графена для высокочувствительного определения бинафтола // *Электрохимия.* 2021. Т. 57, № 5. С. 265–275. <https://doi.org/10.31857/S0424857021050133>
31. Двараканат Ш. Ч., Шиванна С. Г. Синтез палладиевых нанолент и их применение для электрохимического определения гемоглобина // *Электрохимия.* 2021. Т. 57, № 4. С. 239–248. <https://doi.org/10.31857/S0424857021040083>
32. Луу Ж., Ма Л.-Т., Лин А.-С., Лев М., Кон Ф.-Д., Ван Ж. Электрохимическое поведение метимазола на стеклоглеродном электроде, модифицированном Au-C // *Электрохимия.* 2021. Т. 57, № 4. С. 256–262. <https://doi.org/10.31857/S042485702104006X>
33. Багхери А., Маранд М. Х. Вольтамперометрическое и потенциометрическое определение Cu²⁺ с помощью электрохимического сенсора на основе сверхокисленного полипиррола // *Электрохимия.* 2020. Т. 56, № 6. С. 483–493. <https://doi.org/10.31857/S042485702006002X>
34. Mengarda P., Fernando A. L. D., João V. C. Determination of lactate levels in biological fluids using a disposable ion-selective potentiometric sensor based on polypyrrole films // *Sens. Actuators B Chem.* 2019. Vol. 296. P. 126663–126677. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.126663>
35. Kamel A. H., Amr A. E. G. E., Abdalla N. S., El-Naggar M. Novel solid-state potentiometric sensors using Polyaniline (PANI) as a solid-contact transducer for flucarbazone herbicide assessment // *Polymers.* 2019. Vol. 11, № 11. P. 1796–1806. <https://doi.org/10.3390/polym11111796>
36. Марьянов Б. М. Метод линеаризации в инструментальной титриметрии. Томск : Изд-во Томского ун-та, 2001. 158 с.
37. De Oliveira J. L. S., Teles Júnior G. A. C., Bonfim D. A., Carvalho Júnior C. M. R., Santos J. A., Ferreira M. S., Santos Júnior A. de F. Effect of medium pH on *in vitro* dissolution of marketed tetracyclines (tetracycline and doxycycline) solid oral dosage forms in Bahia, Brazil // *Dissolution Technol.* 2020. Vol. 27, № 2. P. 32–40. <https://doi.org/10.14227/DT270220P32>
38. Ali T. A., Mohamed G. G., Omar M. M., Abdrabou V. N. Improved determination of mebeverine hydrochloride in urine, serum and pharmaceutical preparations utilizing a modified carbon paste electrode // *Intern. J. Electrochem. Sci.* 2015. Vol. 10, № 3. P. 2439–2454.

References

1. Alessandro C., Federica P., Gianandrea G., Sergio C., Lorenzo C. Tetracyclines: Insights and updates of their use in human and animal pathology and their potential toxicity. *The Open Biochem. J.*, 2019, vol. 13, no. 1, pp. 1–12. <https://doi.org/10.2174/1874091X01913010001>
2. Bortolanza M., Nascimento G. C., Socias S. B., Ploper D., Chehín R. N., Raisman-Vozari, R., Del-Bel E. Tetra-



- cycline repurposing in neurodegeneration: Focus on Parkinson's disease. *J. Neural Transm.*, 2018, vol. 125, no. 10, pp. 1403–1415. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1913-1>
3. Golub L. M., Elburki M. S., Walker C., Ryan M., Sorsa T., Tenenbaum H., Goldberg M., Wolff M., Gu Y. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *Intern. Dental J.*, 2016, vol. 66, no. 3, pp. 127–135. <https://doi.org/10.1111/idj.12221>
 4. Perry E. A., Bennett C. F., Luo C., Balsa E., Jedrychowski M., O'Malley K. E., Latorre-Muro P., Ladley R. P., Reda K., Wright P., Gygi S., Myers A., Puigserver P. Tetracyclines promote survival and fitness in mitochondrial disease models. *Nat. Metab.*, 2021, vol. 3, no. 1, pp. 33–42. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00334-y>
 5. Fabio G. C., Cesar R. Tetracyclines in food and feedingstuffs: from regulation to analytical methods, bacterial resistance, and environmental and health implications. *J. Anal. Methods in Chem.*, 2017, vol. 2017, pp. 1–24.
 6. Fujita H., Sakamoto N., Ishimatsu Y., Kakugawa T., Hara S., Hara A., Amenomori M., Ishimoto H., Nagata T., Mukae H., Kohno S. Effects of doxycycline on production of growth factors and matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis. *Respiration*, 2011, vol. 81, no. 5, pp. 420–430. <https://doi.org/10.1159/000324080>
 7. Shaidarova L. G., Gedmina A. V., Syutkina V. N., Chelnokova I. A., Budnikov H. C. The use of an electrode modified by polyvinylpyrrolidone film with a gold deposit for voltammetric determination of tetracycline in milk. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki* [Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series], 2019, vol. 161, no. 1, pp. 20–30 (in Russian). <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2019.1.20-30>
 8. Qin J., Xie L., Ying Y. Determination of tetracycline hydrochloride by terahertz spectroscopy with PLSR model. *Food Chemistry*, 2015, vol. 170, pp. 415–422. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.050>
 9. Sergeeva A. S., Shchepina N. D. Indirect and extraction determination of tetracycline by flame atomic-absorption spectrometry. *Bulletin of VSU. Ser. Chemistry. Biology. Pharmacy*, 2020, no. 2, pp. 16–23 (in Russian).
 10. Rodríguez M. P., Pezza H. R., Pezza L. Simple and clean determination of tetracyclines by flow injection analysis. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2016, vol. 153, pp. 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.08.048>
 11. Smirnova T. D., Paraschenko I. I., Zhelobitskaya E. A. Possibilities of stationary and time-resolved sensitized fluorescence in the determination of some tetracyclines in micellar media. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2015, vol. 15, iss. 2, pp. 13–19 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2015-15-2-13-19>
 12. Amelin V. G., Shogan Z. A. C., Bol'shakov D. S. Solid phase-fluorimetric determination of tetracyclines in medical preparations on cellulose paper and in thin-layer silica gel with the use of smartphone. *Chem. Pharm. J.*, 2021, vol. 55, no. 3, pp. 52–57 (in Russian). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-3-52-57>
 13. Zhao N., Wang Y., Hou S., Zhao L. Functionalized carbon quantum dots as fluorescent nanoprobe for determination of tetracyclines and cell imaging. *Microchim. Acta*, 2020, vol. 187, no. 6, pp. 351. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04328-1>
 14. Wei W., He J., Wang Y., Kong M. Ratiometric method based on silicon nanodots and Eu³⁺ system for highly-sensitive detection of tetracyclines. *Talanta*, 2019, vol. 204, pp. 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.06.036>
 15. Jia P., Bu T., Sun X., Liu Y., Liu J., Wang Q., Shui Y., Guo S., Wang L. A sensitive and selective approach for detection of tetracyclines using fluorescent molybdenum disulfide nanoplates. *Food Chem.*, 2019, vol. 297, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.124969>
 16. Xing X., Huang L., Zhao S., Xiao J., Lana M. S. N-Doped carbon dots for tetracyclines sensing with a fluorometric spectral response. *Microchem. J.*, 2020, vol. 157, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105065>
 17. Mookantsa S. O. S., Dube S., Nindi M. M. Development and application of a dispersive liquid–liquid microextraction method for the determination of tetracyclines in beef by liquid chromatography mass spectrometry. *Talanta*, 2016, vol. 148, pp. 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.006>
 18. Yang Y., Yin S., Yang D., Jiang Y., Li Y., Zhou C., Sun C. Carboxyl Fe₃O₄ magnetic nanoparticle-based SPE and HPLC method for the determination of six tetracyclines in water. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, vol. 411, no. 2, pp. 507–515. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.006>
 19. Cherkashina K. D., Sumina A. I., Vakh K. S., Bulatov A. V. Liquid–liquid microextraction of tetracyclines from biological fluids for their subsequent determination by high-performance liquid chromatography with UV detection. *J. Anal. Chem.*, 2020, vol. 75, no. 11, pp. 1424–1429. <https://doi.org/10.1134/S1061934820090075>
 20. Tang H. Z., Wang Y. H., Li S., Wu J., Gao Z. X., Zhou H. Y. Development and application of magnetic solid phase extraction in tandem with liquid–liquid extraction method for determination of four tetracyclines by HPLC with UV detection. *J. Food Sci. Technol.*, 2020, vol. 57, pp. 2884–2893. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04320-w>
 21. Di X., Zhao X., Guo X. Hydrophobic deep eutectic solvent as a green extractant for high-performance liquid chromatographic determination of tetracyclines in water samples. *J. Sep. Sci.*, 2020, vol. 43, no. 15, pp. 3129–3135. <https://doi.org/10.1002/jssc.202000477>
 22. Pamreddy A., Hidalgo M., Havel J., Salvado V. Determination of antibiotics (tetracycline's and sulfonamides) in biosolids by pressurized liquid extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 2013, vol. 1298, pp. 68–75.
 23. Nour A. A., Sereshti H., Hijazi A., Rashidi N. H. Determination of three tetracyclines in bovine milk using



- magnetic solid phase extraction in tandem with dispersive liquid-liquid microextraction coupled with HPLC. *J. Chromatogr. B*, 2018, vol. 1092, pp. 480–488. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.06.049>
24. Wang G., Zhang H.C., Liu J., Wang J. P. A receptor-based chemiluminescence enzyme linked immunosorbent assay for determination of tetracyclines in milk. *Anal. Biochem.*, 2019, vol. 564–565, pp. 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2018.10.017>
25. Ozbek O., Berkel C., Isildak O. Applications of Potentiometric Sensors for the Determination of Drug Molecules in Biological Samples. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 2020, vol. 52, no. 4, pp. 768–779. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1825065>
26. Kulapina E. G., Tyutlikova M. S., Kulapina O. I., Dubasova A. E. Solid-contact potentiometric sensors for the determination of some cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and oral fluid. *J. Anal. Chem.*, 2019, vol. 74, no. 2, pp. 52–58. <https://doi.org/10.1134/S1061934819070128>
27. Kulapina E. G., Kulapina O. I., Ankina V. D. Screen-printed potentiometric sensors based on carbon materials for determining cefotaxime and cefuroxime. *J. Anal. Chem.*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 231–237. <https://doi.org/10.1134/S1061934820020100>
28. Kulapina E. G., Chanina V. V. Express method for cefazolin determination in small samples sensors planar potentiometric. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2019, vol. 19, iss. 1, pp. 4–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-1-4-10>
29. Liu M., Lao J., Wang H., Su Z., Liu J., Wen L., Ying Z., Lo K., Pen H. Electrochemical determination of tyrosine on a glass-carbon electrode modified with a graphene composite and gold nanoparticles. *Electrochem.*, 2021, vol. 57, no. 1, pp. 47–58 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0424857020110067>
30. Vatandost E., Saray A. G.H., Chekin F., Raeisi Sh. N., Shahidi S.-A. Electrochemical sensor based on hybrid material magnetic Fe₃O₄-reduced graphene oxide for highly sensitive determination of binaphthol. *Electrochem.*, 2021, vol. 57, no. 5, pp. 265–275 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0424857021050133>
31. Dvarakanat Sh. Ch., Shivappa S. G. Synthesis of palladium nanolents and their application for electrochemical determination of hemoglobin. *Electrochem.*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 239–248 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0424857021040083>
32. Liu J., Ma L.-T., Lin A.-S., Lv M., Kon F.-D., Wang J. Electrochemical behavior of methimazole on a glass-carbon electrode modified by Ai-S. *Electrochem.*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 256–262 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S042485702104006X>
33. Bagheri A., Maran M. H. Voltammetric and potentiometric determination of Cu²⁺ using an electrochemical sensor based on super-oxidized polypyrrole. *Electrochem.*, 2020, vol. 56, no. 6, pp. 483–493 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S042485702006002X>
34. Mengarda P., Fernando A. L. D., João V. C. Determination of lactate levels in biological fluids using a disposable ion-selective potentiometric sensor based on polypyrrole films. *Sens. Actuators B Chem.*, 2019, vol. 296, pp. 126663–126677. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.126663>
35. Kamel A. H., Amr A. E. G. E., Abdalla N. S., El-Naggar M. Novel solid-state potentiometric sensors using Polyaniline (PANI) as a solid-contact transducer for flucarbazone herbicide assessment. *Polymers*, 2019, vol. 11, no. 11, pp. 1796–1806. <https://doi.org/10.3390/polym11111796>
36. Maryanov B. M. *Metod linearizatsii v instrumental'noj titrimetrii* [Linearization method in instrumental titrimetry]. Tomsk, Izd-vo Tomskogo un-ta, 2001. 158 p. (in Russian).
37. De Oliveira J. L. S., Teles Júnior G. A. C., Bonfim D. A., Carvalho Júnior C. M. R., Santos J. A., Ferreira M. S., Santos Júnior A. de F. Effect of medium pH on *in vitro* dissolution of marketed tetracyclines (tetracycline and doxycycline) solid oral dosage forms in Bahia, Brazil. *Dissolution Technol.*, 2020, vol. 27, no. 2, pp. 32–40. <https://doi.org/10.14227/DT270220P32>
38. Ali T. A., Mohamed G. G., Omar M. M., Abdrabou V. N. Improved determination of mebeverine hydrochloride in urine, serum and pharmaceutical preparations utilizing a modified carbon paste electrode. *Intern. J. Electrochem. Sci.*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. 2439–2454.

Поступила в редакцию 07.12.22; одобрена после рецензирования 15.12.22; принята к публикации 15.12.22
The article was submitted 07.12.22; approved after reviewing 15.12.22; accepted for publication 15.12.22