

Возможности применения молекулярно импринтированных полимеров для выделения биосинтетических антибиотиков*

М. И. Яркинд,^а К. Р. Таранцева,^а М. А. Марынова,^а П. А. Стороженко,^б М. М. Расулов^{б*}

^а Пензенский государственный технологический университет,
Российская Федерация, 440039 Пенза, пр-д Байдукова, 1а.
Факс: (841 2) 49 6086. E-mail: yah@mail333.com

^б Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений,
Российская Федерация, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 38.
Факс: (495) 913 2538. E-mail: maksud@bk.ru

Проанализирована опубликованная информация по молекулярно импринтированным полимерам (МИП) для биосинтетических антибиотиков с целью оценки возможности применения МИП для сорбционного выделения этих антибиотиков. Проведена систематизация МИП по целевым молекулам и по используемым мономерам и образующимся полимерам, а также по их применению. По результатам систематизации и анализа предложено использовать акриловые МИП для выделения кислых, основных и амфотерных биосинтетических антибиотиков.

Ключевые слова: молекулярно импринтированные полимеры, биосинтетические антибиотики, сорбционное выделение.

Создание искусственных рецепторов, способных к распознаванию и связыванию разнообразных молекул-мишеней с высокой специфичностью, представляет большой интерес. Известно, что во многих случаях природные рецепторы взаимодействуют с лигандами (комплексами биологически активных веществ различной природы) с очень высоким сродством. На взаимодействии лиганд—рецептор основаны многие ферментативные реакции, внутриклеточный транспорт, регуляция клеточной активности и др. Взаимодействие антиген—антитело также можно рассматривать как разновидность реакции лигандов с макромолекулярными рецепторами. Однако биологические рецепторы в нефизиологических условиях крайне нестабильны, а возможности их получения в значительных количествах часто ограничены. Кроме того, далеко не все молекулы имеют свои природные рецепторы. В связи с этим весьма привлекательными для создания искусственных рецепторов являются молекулярно импринтированные полимеры (МИП)^{1–4}, что обусловлено такими их свойствами, как необычайно высокая стабильность, простота получения для широкого круга анализируемых веществ, высокая селективность, которая, однако, в целом уступает селективности природных рецепторов.

Образцы МИП получают в результате молекулярного импринтинга — сополимеризации функционального и сшивающего мономеров в присутствии целевой молекулы (шаблона)¹. После удаления такой

молекулы из сетчатого полимера в структуре матрицы образуются полости, комплементарные целевой молекуле стереометрически и по расположению активных центров (образующих связи с соответствующими элементами указанной молекулы). Вследствие этого МИП обладают высокой селективностью и сорбционной емкостью в отношении шаблона и (во многих случаях) наиболее близких к нему по структуре соединений.

Взаимодействие шаблона с функциональным мономером и затем с МИП возможно за счет ковалентных или нековалентных связей, чему соответствует ковалентный или нековалентный молекулярный импринтинг. Нековалентный импринтинг проще в осуществлении и не накладывает жестких ограничений на выбор функциональных мономеров и целевых молекул, что делает возможным получение МИП для самых разных молекул¹. У таких МИП целевая молекула легко экстрагируется из матрицы, что вместе с высокой селективностью и сорбционной емкостью создает оптимальные условия для проведения сорбционных процессов. Выбор функционального и сшивающего мономеров важен для эффективного формирования большого количества устойчивых предполимеризационных комплексов и последующего образования молекулярных отпечатков в полимере. При подборе пары функциональный мономер—шаблон необходимо учитывать следующие факторы¹.

1. Использование шаблонов, взаимодействующих с мономером посредством нескольких функциональных групп, приводит к образованию большего числа специфичных участков молекулярного распознавания. Обычно максимальное количество таких

* По материалам «Первой Российской конференции по медицинской химии» (MedChem Russia-2013) с международным участием (8—12 сентября 2013 г., Москва).

взаимодействий обеспечивается, если шаблоны, содержащие кислотные и основные группы, импринтируются при участии основных или кислотных мономеров соответственно.

2. Конфигурация шаблона должна обеспечивать стерическую комплементарность, достаточную для эффективной дифференциации этой молекулы и ее структурных аналогов.

Получение МИП, их свойства и применение подробно описаны в обзорах^{1–4}. Обычно для их синтеза используется способ полимеризации. Стандартный протокол получения МИП этим способом включает следующие этапы.

1. Подготовка реакционной смеси. На рассматриваемом этапе готовится смесь функциональных мономеров и шаблона. При этом происходит так называемая предорганизация — образование межмолекулярных предполимеризационных комплексов между молекулами мономеров и шаблона.

2. Реакция полимеризации. На указанном этапе в результате поликонденсации (полимеризации) предполимеризационных комплексов с большим избытком сшивающего агента образуется полимерная матрица, содержащая участки с фиксированным расположением функциональных групп, которое задается шаблоном.

3. Отмывка полимера. На этом этапе из полимерной сетки удаляется шаблон с помощью жидкостной экстракции (в случае нековалентного импринтинга) либо химического расщепления связей молекулы-шаблона с полимером (в случае ковалентного им-

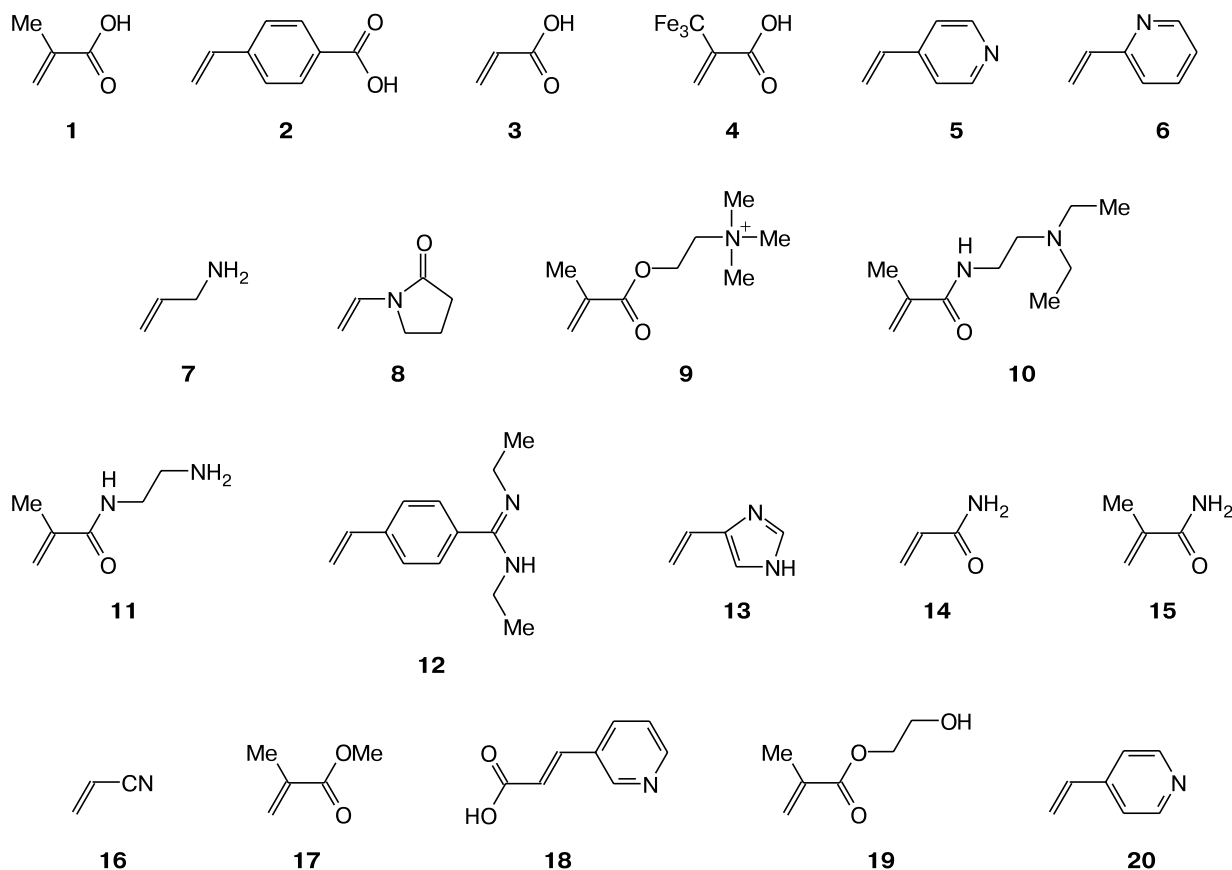
принтинга). В результате в материале образуются полости, которые в идеале должны быть комплементарны шаблону по размеру, форме и расположению функциональных групп.

Основные используемые функциональные мономеры^{1–20} представлены ниже.

Мономеры метакриловая кислота (1), 4-винилбензойная кислота (2), акриловая кислота (3) и 2-(трифторметил)акриловая кислота (4) являются кислотными, 4-винилпиридин (5), 2-винилпиридин (6), аллиламин (7), *N*-винилпирролидон (8), (*N,N,N*-триметиламиноэтил)метакрилат (9), *N*-(*N,N*-диэтиламиноэтил)метакриламид (10), *N*-(2-аминоэтил)метакриламид (11), *N,N'*-диэтил-4-стириламин (12) и 4-винил-1*H*-имидазол (13) — основными; акриламид (14), метакриламид (15), акрилонитрил (16), метилметакрилат (17), *транс*-3-(3-пиридил)акриловая кислота (18), (2-гидроксиэтил)метакрилат (19) и стирол (20) — нейтральными.

Выбор сшивающего мономера определяется природой функционального мономера. Популярными сшивающими агентами являются диметакрилат этиленгликоля и более гидрофобный дивинилбензол, содержащие по две винильные группировки, триметакрилат триметилпропана и др.¹

Сшивающий компонент не только «закрепляет» пространственную конфигурацию участков молекулярного распознавания и обеспечивает механическую стабильность полимерной матрицы, но и играет ключевую роль в процессе полимеризации. Мономеры, содержащие одну полимеризуемую группу, превращаются



в растворимые линейные макромолекулы. Участие в полимеризации мономеров, имеющих две или более полимеризуемые группы, приводит к образованию сложных нелинейных агрегатов, которые могут быть растворимыми или нерастворимыми и подразделяются на разветвленные, микродельевые и полимеры с макроскопической решеткой.

В современном молекулярном импринтинге преобладают нелинейные полимеры с макроскопической решеткой, обеспечивающие участкам связывания необходимую жесткость и механическую стабильность¹. Конечная структура таких полимеров определяется сшивающим коэффициентом, равным процентному мольному отношению сшивающего агента и мономера, а также объемом и природой порообразующего растворителя, в котором идет полимеризация.

Целью настоящей работы является систематизация и анализ имеющейся к настоящему времени в литературе информации по МИП для биосинтетических антибиотиков как одной из основных групп биотехнологических продуктов с целью оценки возможности использования МИП для их сорбционного выделения. Преимущество МИП перед сорбентами, обычно применяемыми для выделения этих антибиотиков (ионитами, неионогенными сорбентами), — в высокой селективности, что дает возможность использовать их для одностадийного выделения целевых продуктов из культуральных жидкостей, получаемых при ферментации. Обзоров подобного типа нами не обнаружено, однако опубликован⁵ близкий по тематике обзор, посвященный применению МИП для анализа различных антибиотиков, включая биосинтетические.

Известно, что систематизацию МИП можно осуществлять и по целевым молекулам, и по используемым мономерам и образующимся полимерам. Поэтому в данном обзоре представлен анализ МИП для биосинтетических антибиотиков как по шаблонам, так и по мономерам/полимерам, а также по применению этих МИП.

Биосинтетические антибиотики, для которых получены МИП. Наибольшее количество данных литературы посвящено МИП тетрациклинов (тетрациклин^{6–45}, окситетрациклин^{6,26,29,32,46–55}, хлортетрациклин^{26,29,32,56–59}, их смеси^{60–66}). Далее идут МИП пенициллинов (бензилпенициллин — пенициллин G,^{67–87} и феноксиметилпенициллин — пенициллин V (см. лит.^{56,88–90})) и макролидов (в основном эритромицин A,^{91–110} отдельные работы по тилозину^{101,111,112} и олеандомицину¹⁰¹). По существу эти работы охватывают все биосинтетические антибиотики, производимые в наибольших масштабах и широко применяемые в медицине и сельском хозяйстве, а также для получения полусинтетических производных. Из биосинтетических антибиотиков, производимых в значительных количествах, отсутствует только цефалоспориин С. По всей видимости, это связано с тем, что он используется только для получения полусинтетических производных, а большинство подобных работ касается обнаружения остатков применяе-

мых антибиотиков в пробах пищевых продуктов, окружающей среды и биологических пробах*.

Другие биосинтетические антибиотики производятся и применяются в меньших масштабах, и число работ, касающихся МИП таких антибиотиков, невелико. Несколько исследований посвящено аминокликозидам (стрептомицин^{113–119}, гентамицин^{40–42}, канамицин^{119,120}, неомицин^{119,121}, смесь стрептомицин—неомицин—гентамицин¹²²), опубликованы отдельные работы по изучению линкомицина А (группа линкозамидов)^{123,124}, рифамицина SV (группа рифамицинов)¹²⁵, ванкомицина^{126–128} (группа гликопептидов). Дополнительно можно упомянуть о МИП сукциноил-L-тирозина^{129,130}, которые используются для удаления этого побочного продукта при очистке клавулановой кислоты — биосинтетического ингибитора \hat{a} -лактамаз.

Мономеры, используемые для получения МИП, и образующиеся полимеры. Почти все описанные в литературе функциональные мономеры, используемые для получения МИП биосинтетических антибиотиков, относятся к одной из четырех групп:

— акриловые мономеры** — метакриловая кислота, акриловая кислота, акриламид и некоторые их производные^{6–35,46–49,56–79,88–108,111–114,122–124,126–128};

— ароматические виниловые мономеры — стирол, винилпиридины, замещенные стиролы^{19,20,24,36–39,50,62,80–84,89,129,130};

— алкоксисиланы — алкил(арил)триалкоксисиланы (фенилтриметоксисилан, 3-аминопропилтриметоксисилан и др.) и тетраалкоксисиланы (обычно тетраэтоксисилан (ТЭОС), тетраметоксисилан (ТМОС))^{40–44,85–87,109,115,116};

— активные ароматические мономеры — производные бензола и пиридина с двумя функциональными группами (2-фенилендиамин, 2-меркаптониотиновая кислота, 4-меркаптофенилборная кислота, 3-аминофенилборная кислота), а также анилин и пиррол^{51–53,110,117–121}.

Мономеры последней группы применяют только при полимерном покрытии сенсоров методом электрополимеризации (в одном случае — при схожем процессе покрытия наночастиц под действием $[\text{AuCl}_4]^-$)¹¹⁷, а в других случаях они не могут быть использованы.

Не входят ни в одну из этих групп только два мономера. Из них берлинская лазурь^{54,55} $\text{FeCl}_3 + \text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ применяется для полимерного покрытия сенсора методом электрополимеризации подобно активным ароматическим мономерам. Гексафтортитанат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$, образующий при взаимодействии с борной кислотой МИП, в котором полимером является диоксид титана⁴⁵, используется только для разложения тетрациклина.

Кроме того, известен альтернативный метод получения МИП,^{22,125} отличающийся от описанного в на-

** Работы по МИП полусинтетических цефалоспоринов и пенициллинов известны (см., например, лит.⁵), но не включены в данный обзор.

*** Примеры акриловых и ароматических виниловых мономеров приведены выше.

чале обзора и применяемого во всех остальных работах. В этом случае сначала синтезируют полимер, содержащий активные группы, затем в растворе проводят его взаимодействие (за счет активных групп) с шаблоном, после чего осаждают полученный МИП. При этом функционального мономера как такового нет, хотя им можно считать мономер — источник активной группы²². Однако описан¹²⁵ вариант, в котором активная группа образуется после полимеризации, в результате дополнительной обработки полимера. В таком случае вообще нельзя говорить о функциональном мономере. Сшивающие агенты в указанных работах^{22,125} не применяются и при этом методе не обязательны.

Из мономеров основных четырех групп заметно чаще других используются акриловые, в первую очередь метакриловая кислота. При полимеризации с применением различных акриловых сшивающих агентов они дают акриловые полимеры.

Алкоксисиланы, ароматические виниловые мономеры и активные ароматические мономеры применяются заметно реже. При этом почти во всех работах, рассмотренных в данном обзоре (кроме лит.⁵⁰), ароматические виниловые мономеры полимеризовали с использованием акриловых сшивающих агентов. В результате полученные полимеры являются смешанными, причем, поскольку количество сшивающего агента во всех этих случаях было больше количества функционального мономера, эти полимеры можно считать акриловыми с включением некоторого количества стирольных или винилпиридиновых звеньев. Поэтому их можно рассматривать совместно с акриловыми. Следует отметить, что в качестве сшивающих агентов как для акриловых, так и для ароматических виниловых функциональных мономеров обычно используют одно из трех соединений — диметакрилат этиленгликоля (наиболее распространенный), триметакрилат триметилпропана и *N,N'*-метилен-бис(акриламид) — и чаще всего в количествах, превышающих количество функционального мономера.

Возможно применение и других сшивающих агентов. Так, в работе⁵⁰ сшивающим агентом для смеси стирола и МАК является дивинилбензол. При получении гибридных материалов с кремнеземом^{46,123} функциональным мономером является МАК, в качестве связующего с кремнеземом используют 3-(триметоксисилил)пропилметакрилат, кремнезем образуется в результате гидролиза ТЭОС, выступающего в качестве сшивающего агента. Описан⁹⁰ особый случай, в котором образование МИП происходит за счет полимеризации макромономера, поли(этилендиметакрилат)метакриловой кислоты, привитой на внутренней поверхности кварцевых капилляров для электрофореза. При этом можно считать, что макромономер одновременно является и функциональным, и сшивающим мономером. В то же время, как было отмечено выше, возможно использование альтернативного метода синтеза акриловых МИП без сшивающего агента²².

Полимеры на основе акриловых и ароматических виниловых мономеров могут быть получены как блочной полимеризацией с последующим измельчением, так и, например, дисперсионной, суспензионной полимеризацией в виде зерен. Последнее удобнее при применении. Они могут быть синтезированы также полимеризацией на подходящих частицах и поверхностях (в виде пленок и мембран).

Алкоксисиланы подвергают гидролизу, чтобы получить кремнеземные гели. При этом алкил(арил)триалкоксисиланы гидролизуют с добавлением тетраалкоксисиланов (ТЭОС, ТМОС), выступающих в таких случаях в качестве сшивающих агентов. Сами тетраалкоксисиланы гидролизуют без добавок, при этом их следует считать одновременно и функциональными, и сшивающими мономерами.

Эти гели могут быть синтезированы блочной полимеризацией с последующим измельчением или полимеризацией в виде пленок. Только в одной работе¹⁰⁹ описано получение гелей в виде наночастиц.

Активные ароматические мономеры, используемые для электрополимеризации, дают при этом соответствующие полимеры типа полианилина (электропроводящие покрытия). Сшивающие агенты в рассматриваемых случаях обычно не требуются, хотя в качестве такового может выступать другое соединение этой группы¹¹⁹.

Применение МИП. Рассмотренные в данном обзоре МИП для биосинтетических антибиотиков предназначены для различных целей, которые можно объединить в три группы — фармацевтическое применение (для выделения субстанций и получения готовых форм), аналитическое применение и очистка различных сред от этих антибиотиков.

Фармацевтическое применение. Сотрудниками Института высокомолекулярных соединений РАН предложены МИП для сорбционного выделения эритромицина А.^{106–108} Имеются публикации, посвященные использованию МИП пенициллина G,⁷⁹ тилозина¹¹² и линкомицина А (см. лит.¹²⁴) для выделения этих антибиотиков. К такому применению также следует отнести использование МИП сукциноил-L-тирозина для удаления этого побочного продукта при очистке клавулановой кислоты практически без уменьшения выхода целевого продукта^{129,130}.

Что касается готовых форм, то акриловые МИП с сорбированным антибиотиком (тетрациклином) можно использовать в препаратах для перорального применения с целью его замедленного высвобождения^{33,34}.

Аналитическое применение. Из работ, рассмотренных в данном обзоре, наибольшее количество связано с МИП, используемыми в качестве сорбентов для твердофазной экстракции (ТФЭ) соответствующих биосинтетических антибиотиков при подготовке проб^{6–20,22,40–44,46,50,56,57,60–71,80,81,88,91–100,109,111,113–115,122,123}, когда обнаруживаемое вещество присутствует в незначительных концентрациях и необходимо его предварительное концентрирование, осуществляемое в данном случае путем сорб-

ции этого вещества на МИП и последующей десорбции.

Несколько меньшее количество работ посвящено сенсорам на основе МИП, которые обычно предназначены для определения соответствующих антибиотиков в незначительных концентрациях. Большинство из них — электрохимические (потенциометрические^{26–30,37,38,47,58}, амперометрические^{23–25,36,51,59,78,85,86,110,120,121}, вольтамперметрические^{31,87,116,125}), но также описаны два оптических (фотонный³², поверхностного плазмонного резонанса¹¹⁹) и пьезокварцевый сенсоры¹⁰⁵.

Имеется несколько работ по радиоизотопному⁷³, флуоресцентному^{74–77,82} или ферментному псевдоиммуноанализу (ПИА)^{48,52–55,117,118}, причем в последнем случае используют вольтамперметрические сенсоры для обнаружения продуктов ферментативной реакции. Все эти методы являются конкурентными, и поэтому для них необходимо получение антибиотиков или их аналогов, имеющих соответствующие метки.

Неконкурентный ПИА возможен при использовании флуоресцентных МИП. Первый такой МИП упомянут в работе⁷⁵, однако исследования не были доведены до конца. Другой МИП указанного типа, для которого наблюдается гашение флуоресценции при сорбции антибиотика, описан в работе⁸⁴.

Рассмотренные выше аналитические методы обычно применяются для анализа проб пищевых продуктов, окружающей среды и биологических проб. Обнаружена только одна работа с описанием МИП для ТФЭ при анализе таблеток¹⁰⁹. Имеются сведения об использовании МИП в качестве неподвижной фазы для ВЭЖХ (см. лит.^{72,89,101,127}) и для покрытия внутренней поверхности кварцевых капилляров для электрофореза⁹⁰.

Очистка различных сред. Опубликованы результаты исследования получения молекулярно импринтированных мембран^{21,22,102–104}, использующихся обычно для очистки воды от биосинтетических антибиотиков. Описано также применение МИП для удаления антибиотиков из биологических проб⁸³, хотя по имеющейся в работе⁸³ информации сложно сделать вывод об эффективности этого метода.

Кроме того, изучены МИП тетрациклинов, используемые для ускорения разложения этих антибиотиков в водных средах на диоксиде титана^{35,39,45,49}. Это применение отличается от всех остальных, где не происходит трансформации антибиотиков.

МИП для выделения биосинтетических антибиотиков. Предварительно следует отметить, что использование МИП для ТФЭ имеет много общего с их применением для выделения биосинтетических антибиотиков. В обоих случаях осуществляется сорбция нужного вещества на зернах сорбента из водных сред и последующая десорбция. Основное различие связано с тем, что исходная концентрация антибиотиков при выделении выше, чем при ТФЭ. Кроме того, при выделении необходима длительная стабильная работа сорбента (десятки и сотни циклов), однако и для ТФЭ

также стараются применять регенерируемые колонки. Следовательно, МИП для ТФЭ можно использовать и для выделения антибиотиков.

При этом МИП с акриловыми функциональными мономерами, имеющими карбоксигруппы^{79,106–108,112,124}, применяют для выделения биосинтетических антибиотиков и для ТФЭ различных антибиотиков^{6–20,22,46,50,56,57,60–71,88,91–100,111,113,114,122,123}. Однако эти антибиотики обладают разными кислотно-основными свойствами. Из их числа пенициллины представляют собой органические кислоты, тогда как макролиды и аминогликозиды, а также линкомицин А содержат аминогруппы и являются органическими основаниями. Тетрациклины содержат как аминогруппы, так и фенольные гидроксигруппы и представляют собой амфотерные соединения. При этом для выделения и ТФЭ пенициллинов используют МИП с остатками метакриловой кислоты (слабокислотные катиониты)^{67–71,79,88}, хотя пенициллины сами являются кислотами и не содержат аминогрупп. Это означает, что сорбция в данном случае происходит за счет водородных связей, без участия ионогенных групп. В то же время при сорбции на подобных МИП органических соединений, содержащих аминогруппы (т.е. всех других антибиотиков, перечисленных выше), происходит также образование и ионных связей. Это значит, что все акриловые МИП, включая содержащие остатки метакриловой и акриловой кислот, являются универсальными, и их можно применять для сорбции органических кислот, органических оснований и амфотерных соединений.

Получение акриловых полимеров в целом — развитый раздел химии полимеров. Использование различных мономеров, сшивающих агентов и условий полимеризации дает возможность получать полимеры с разнообразными свойствами, а также улучшать их водостойкость и механическую прочность. Дополнительно отметим, что при выделении обычно используют сорбенты в виде зерен (гранул), поскольку это удобно для проведения сорбционных процессов в колоннах. И поскольку акриловые полимеры можно синтезировать как блочной полимеризацией с последующим измельчением, так и в виде зерен, например при дисперсионной, суспензионной полимеризации, это дает возможность получать сорбенты, подходящие для промышленного применения.

Использование кремнеземных гелей для выделения биосинтетических антибиотиков не описано, хотя они используются для ТФЭ^{40–44,109,115}. По всей видимости, для этого применения они не имеют преимуществ перед акриловыми МИП. Кремнеземные гели получают гидролизом и обычно блочной полимеризацией с последующим измельчением, поэтому они менее удобны для выделения.

Таким образом, в результате анализа МИП для биосинтетических антибиотиков можно предложить использование акриловых МИП для выделения различных биосинтетических антибиотиков — кислых, основных и амфотерных. В идеале производство таких синтетических материалов должно быть простым

и дешевым, а сами образующиеся структуры можно рассматривать как искусственные пластиковые рецепторы, характеризующиеся гораздо большей стабильностью, чем биологические.

Список литературы

1. О. Д. Гендриксон, А. В. Жердев, Б. Б. Дзантиев, *Успехи биол. химии*, 2006, **46**, 149.
2. Г. В. Лисичкин, Ю. А. Крутяков, *Успехи химии*, 2006, **75**, 998 [G. V. Lisichkin, Yu. A. Krutyakov, *Russ. Chem. Rev.*, 2006, **75**, 901].
3. С. Г. Дмитриенко, в кн. *Успехи аналитической химии*, под ред. Л. К. Шпигун, Наука, Москва, 2007, с. 239.
4. *Molecular Imprinting*, Ed. K. Haupt, Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg, 2012, 348 pp.
5. A. Fernández-González, L. Guardia, R. Badía-Laíño, M. E. Díaz-García, *Trends Anal. Chem.*, 2006, **25**, 949.
6. E. Caro, R. M. Marcé, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, F. Borrull, *Anal. Chim. Acta*, 2005, **552**, 81.
7. Y. Xiong, H. Zhou, Z. Zhang, D. He, C. He, *Analyst*, 2006, **131**, 829.
8. C.-Y. Yang, Y. Xiong, C. He, Z.-J. Zhang, *Chin. J. Appl. Chem.*, 2007, **24**, 273.
9. China Pat. 101130580A, 2008; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101130580A&FT=D>.
10. M. P. Divya, Y. S. Rajput, R. Sharma, *Anal. Lett.*, 2010, **43**, 919.
11. T. Jing, X. D. Gao, P. Wang, Y. Wang, Y. F. Lin, X. C. Zong, Y. K. Zhou, S. R. Mei, *Chin. Chem. Lett.*, 2007, **18**, 1535.
12. T. Jing, X.-D. Gao, P. Wang, Y. Wang, Y.-F. Lin, X.-Z. Hu, Q.-L. Hao, Y.-K. Zhou, S.-R. Mei, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2009, **393**, 2009.
13. China Pat. 101397163A, 2009; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101397163A&FT=D>.
14. China Pat. 101402706A, 2009; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101402706A&FT=D>.
15. G. Qu, S. Zheng, Y. Liu, W. Xie, A. Wu, D. Zhang, *J. Chromatogr. B*, 2009, **877**, 3187.
16. J. Dai, J. Pan, L. Xu, X. Li, Z. Zhou, R. Zhang, Y. Yan, *J. Hazard. Mater.*, 2012, **205–206**, 179.
17. China Pat. 101246150A, 2008; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101246150A&FT=D>.
18. X. Sun, X. He, Y. Zhang, L. Chen, *Talanta*, 2009, **79**, 926.
19. X. Hu, J. Pan, Y. Hu, Y. Huo, G. Li, *J. Chromatogr. A*, 2008, **1188**, 97.
20. X. Hu, J. Pan, Y. Hu, G. Li, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2011, **120**, 1266.
21. R. Suedee, T. Srichana, T. Chuchoe, U. Kongmark, *J. Chromatogr. B*, 2004, **811**, 191.
22. F. Trotta, C. Baggiani, M. P. Luda, E. Drioli, T. Massari, *J. Membr. Sci.*, 2005, **254**, 13.
23. China Pat. 101672820A, 2010; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101672820A&FT=D>.
24. China Pat. 201965114U, 2011; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=201965114U&FT=D>.
25. H. Wang, H. Zhao, X. Quan, S. Chen, *Electroanalysis*, 2011, **23**, 1863.
26. China Pat. 102116759A, 2011; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=102116759A&FT=D>.
27. Z. Y. Guo, P. P. Gai, J. Duan, H. N. Zhang, S. Wang, *Chin. Chem. Lett.*, 2010, **21**, 1235.
28. П. Гай, Ж. Гюо, Ф. Янг, Ж. Дуан, Т. Хао, С. Ван, *Электрохимия*, 2011, **47**, 1005 [P. Gay, G. Guo, F. Yang, G. Duan, T. Khao, S. Van, *Russ. J. Electrochem. (Engl. Transl.)*, 2011, **47**, 940].
29. China Pat. 102116758A, 2011; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=102116758A&FT=D>.
30. Z. Guo, P. Gai, J. Duan, H. Zhang, *Chin. J. Pharm. Anal.*, 2010, **30**, 1904.
31. P. Wang, X. F. Fu, J. Li, J. Luo, X. Y. Zhao, M. J. Sun, Y. Z. Shang, C. Ye, *Chin. Chem. Lett.*, 2011, **22**, 611.
32. L.-Q. Wang, F.-Y. Lin, L.-P. Yu, *Analyst*, 2012, **137**, 3502.
33. W. Cai, R. B. Gupta, *Separ. Purif. Technol.*, 2004, **35**, 215.
34. M. Mirzaei, S. A. H. Najafabadi, M. Abdouss, S. Azodi-Deilami, E. Asadi, M. R. M. Hosseini, M. Piramoon, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2013, **128**, 1557.
35. N. Lu, S. Chen, H. Wang, X. Quan, H. Zhao, *J. Solid State Chem.*, 2008, **181**, 2852.
36. China Pat. 101324541A, 2008; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101324541A&FT=D>.
37. F. T. C. Moreira, J. R. L. Guerreiro, V. L. Azevedo, A. H. Kamel, M. G. F. Sales, *Anal. Methods*, 2010, **2**, 2039.
38. F. T. C. Moreira, A. H. Kamel, R. L. Guerreiro, V. Azevedo, M. G. F. Sales, *Procedia Eng.*, 2010, **5**, 1200.
39. X. Liu, P. Lv, G. Yao, C. Ma, P. Huo, Y. Yan, *Chem. Eng. J.*, 2013, **217**, 398.
40. E. C. Morais, G. G. Correa, R. Brambilla, P. R. Livotto, J. H. Z. dos Santos, M. B. Cardoso, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 2012, **64**, 324.
41. E. C. Morais, G. G. Correa, R. Brambilla, C. Radtke, I. M. Baibich, J. H. Z. dos Santos, *Colloids Surfaces B*, 2013, **103**, 422.
42. E. C. Morais, G. G. Correa, R. Brambilla, J. H. Z. dos Santos, A. G. Fisch, *J. Separ. Sci.*, 2013, **36**, 636.
43. E.-R. E. Mojica, J. Autschbach, F. V. Bright, D. S. Aga, *Anal. Chim. Acta*, 2011, **684**, 72.
44. E.-R. E. Mojica, J. Autschbach, F. V. Bright, D. S. Aga, *Analyst*, 2011, **136**, 749.
45. H. Wang, X. Wu, H. Zhao, X. Quan, *Chin. Sci. Bull.*, 2012, **57**, 601.
46. Y.-K. Lv, L.-M. Wang, L. Yang, C.-X. Zhao, H.-W. Sun, *J. Chromatogr. A*, 2012, **1227**, 48.
47. F. T. C. Moreira, A. H. Kamel, J. R. L. Guerreiro, M. G. F. Sales, *Biosens. Bioelectron.*, 2010, **26**, 566.
48. Z.-Q. Chen, J.-P. Li, Y.-P. Li, *Chin. J. Anal. Chem.*, 2011, **39**, 1009.
49. P. Huo, Z. Lu, X. Liu, X. Liu, X. Gao, J. Pan, D. Wu, J. Ying, H. Li, Y. Yan, *Chem. Eng. J.*, 2012, **198–199**, 73.
50. L. Chen, J. Liu, Q. Zeng, H. Wang, A. Yu, H. Zhang, L. Ding, *J. Chromatogr. A*, 2009, **1216**, 3710.
51. W. Lian, S. Liu, J. Yu, J. Li, M. Cui, W. Xu, J. Huang, *Anal. Lett.*, 2013, **46**, 1117.
52. J. Li, F. Jiang, X. Wei, *Anal. Chem.*, 2010, **82**, 6074.
53. J. Li, F. Jiang, Y. Li, Z. Chen, *Biosens. Bioelectron.*, 2011, **26**, 2097.
54. J. Li, Y. Li, Y. Zhang, G. Wei, *Anal. Chem.*, 2012, **84**, 1888.

55. China Pat. 102621216A, 2012; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=102621216A&FT=D>.
56. China Pat. 102135527A, 2011; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=102135527A&FT=D>.
57. S. Qu, X. Wang, C. Tong, J. Wu, *J. Chromatogr. A*, 2010, **1217**, 8205.
58. J. R. L. Guerreiro, V. Freitas, M. G. F. Sales, *Microchem. J.*, 2011, **97**, 173.
59. W. Lian, J. Huang, J. Yu, X. Zhang, Q. Lin, X. He, X. Xing, S. Liu, *Food Control*, 2012, **26**, 620.
60. T. Jing, Y. Wang, Q. Dai, H. Xia, J. Niu, Q. Hao, S. Mei, Y. Zhou, *Biosens. Bioelectron.*, 2010, **25**, 2218.
61. T. Jing, J. Niu, H. Xia, Q. Dai, H. Zheng, Q. Hao, S. Mei, Y. Zhou, *J. Separ. Sci.*, 2011, **34**, 1469.
62. China Pat. 101857664A, 2010; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101857664A&FT=D>.
63. G. Gong, L. Jia, H. Li, X. Qi, *Appl. Mech. Mater.*, 2012, **128–129**, 407.
64. J. Kong, Y. Wang, C. Nie, D. Ran, X. Jia, *Anal. Methods*, 2012, **4**, 1005.
65. China Pat. 101650335A, 2010; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101650335A&FT=D>.
66. China Pat. 101397355A, 2009; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101397355A&FT=D>.
67. China Pat. 101139411A, 2008; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101139411A&FT=D>.
68. J. Zhang, H. Wang, W. Liu, L. Bai, N. Ma, J. Lu, *Anal. Lett.*, 2008, **41**, 3411.
69. H. Wang, J. Zhang, Z. Mao, N. Ma, *China Dairy Ind.*, 2008, **36**, No. 6, 58.
70. J. Yin, Z. Meng, M. Du, C. Liu, M. Song, H. Wang, *J. Chromatogr. A*, 2010, **1217**, 5420.
71. H. Kempe, M. Kempe, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2010, **396**, 1599.
72. H. Kempe, M. Kempe, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2010, **398**, 3087.
73. J. Cederfur, Y. Pei, M. Zihui, M. Kempe, *J. Comb. Chem.*, 2003, **5**, 67.
74. Spain Pat. 2197811, 2005; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=ES&NR=2197811B2&FT=D>.
75. M. C. Moreno-Bondi, E. Benito-Peca, B. San Vicente, F. Navarro-Villoslada, M. E. de Leyn, G. Orellana, S. Aparicio, J. Molina, M. Kempe, G. C. Fiaccabrino, *Transducers'03. 12th Int. Conf. on Transducers, Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Boston, 8–12 June 2003)*, 2003, **2**, 975.
76. E. Benito-Peca, M. C. Moreno-Bondi, S. Aparicio, G. Orellana, J. Cederfur, M. Kempe, *Anal. Chem.*, 2006, **78**, 2019.
77. M. C. Moreno-Bondi, J. L. Urraca, E. Benito-Peca, F. Navarro-Villoslada, S. A. Martins, G. Orellana, B. Sellergren, *Proc. SPIE*, 2007, **6619**, 66190C.
78. China Pat. 102175733A, 2011; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=102175733A&FT=D>.
79. M. Javanbakht, K. A. Pishro, A. H. Nasab, B. Akbari-adergani, *Mater. Sci. Eng. C*, 2012, **32**, 2367.
80. J. L. Urraca, A. J. Hall, M. C. Moreno-Bondi, B. Sellergren, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 5158.
81. J. L. Urraca, M. C. Moreno-Bondi, A. J. Hall, B. Sellergren, *Anal. Chem.*, 2007, **79**, 695.
82. J. L. Urraca, M. C. Moreno-Bondi, G. Orellana, B. Sellergren, A. J. Hall, *Anal. Chem.*, 2007, **79**, 4915.
83. US Pat. Appl. 2012/070879, 2012; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2012070879A1&FT=D>.
84. R. Wagner, W. Wan, M. Biyikal, E. Benito-Peca, M. C. Moreno-Bondi, I. Lazraq, K. Rurack, B. Sellergren, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1377.
85. China Pat. 101762630A, 2010; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101762630A&FT=D>.
86. L. Li, J. Zhang, J. Zhao, Y. Wu, D. Wang, *Chin. J. Bioprocess Eng.*, 2010, **8**, No. 5, 53.
87. Y. Hu, J. Li, Z. Zhang, H. Zhang, L. Luo, S. Yao, *Anal. Chim. Acta*, 2011, **698**, 61.
88. X. Zhang, L. Chen, Y. Xu, H. Wang, Q. Zeng, Q. Zhao, N. Ren, L. Ding, *J. Chromatogr. B*, 2010, **878**, 3421.
89. K. Skudar, O. Brüggenmann, A. Wittelsberger, O. Ramström, *Anal. Commun.*, 1999, **36**, 327.
90. C. Giovannoli, C. Passini, P. Baravalle, L. Anfossi, G. Giraudi, C. Baggiani, *J. Mol. Recognit.*, 2012, **25**, 377.
91. S. Song, A. Wu, X. Shi, R. Li, Z. Lin, D. Zhang, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2008, **390**, 2141.
92. China Pat. 101143910A, 2008; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101143910A&FT=D>.
93. China Pat. 101148464A, 2008; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101148464A&FT=D>.
94. X. Kou, L. Geng, J. Lei, G. Ma, Z. Su, *Chin. J. Process Eng.*, 2011, **11**, 481.
95. X. Kou, J. Lei, L. Geng, H. Deng, Q. Jiang, G. Zhang, G. Ma, Z. Su, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2012, **12**, 7388.
96. China Pat. 101507916A, 2009; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=101507916A&FT=D>.
97. P. Guan, X. Hu, L. Zhu, *Key Eng. Mater.*, 2012, **501**, 263.
98. L. Geng, X. Kou, J. Lei, H. Su, G. Ma, Z. Su, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2012, **87**, 635.
99. L. Geng, X. Kou, J. Lei, H. Su, G. Ma, Z. Su, *Ion Exchange Adsorp.*, 2011, **27**, 495.
100. Z. Zhang, X. Yang, H. Zhang, M. Zhang, L. Luo, Y. Hu, S. Yao, *J. Chromatogr. B*, 2011, **879**, 1617.
101. M. Siemann, L. I. Andersson, K. Mosbach, *J. Antibiotics*, 1997, **50**, 89.
102. P. Guan, X. Hu, M. Hao, *J. Funct. Mater.*, 2010, **41**, Suppl. 2, 379.
103. P. Guan, X. Hu, Y. Zhao, *Adv. Mater. Res.*, 2010, **87–88**, 119.
104. J. Yu, X. Hu, D. Li, C. Jiao, *Front. Earth Sci. China*, 2009, **3**, 480.
105. Z. Zhang, Y. Liu, Y. Long, L. Nie, S. Yao, *Anal. Sci.*, 2004, **20**, 291.
106. O. A. Писарев, Н. М. Ежова, И. С. Гаркушина, *Журн. физ. химии*, 2009, **83**, 142 [O. A. Pisarev, N. M. Ezhova, I. S. Garkushina, *Russ. J. Phys. Chem. A (Engl. Transl.)*, 2009, **83**, 125].
107. Н. М. Ежова, И. С. Гаркушина, О. А. Писарев, *Сорб. хром. процессы*, 2011, **11**, 828.
108. Н. М. Ежова, И. С. Гаркушина, О. А. Писарев, *Прикл. биохим. микробиол.*, 2011, **47**, 694 [N. M. Ezhova, I. S. Garkushina, O. A. Pisarev, *Appl. Biochem. Microbiol. (Engl. Transl.)*, 2011, **47**, 635].

109. Z. Zhang, L. Liu, L. Nie, *Acta Polym. Sin.*, 2010, 677.
110. W. Lian, S. Liu, J. Yu, X. Xing, J. Li, M. Cui, J. Huang, *Biosens. Bioelectron.*, 2012, **38**, 163.
111. X. Y. Du, T. Peng, J. S. Li, Z. D. Wang, *Chin. J. Vet. Med.*, 2007, **43**, No. 9, 87.
112. S. Piletsky, E. Piletska, K. Karim, G. Foster, C. Legge, A. Turner, *Anal. Chim. Acta*, 2004, **504**, 123.
113. China Pat. 1632563A, 2005; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=1632563A&FT=D>.
114. M. Yang, C. Hou, X. Li, D. Huo, Q. Huang, *Sci. Technol. Food Ind.*, 2012, **33**, No. 8, 155.
115. J. Li, M. Yang, D. Huo, C. Hou, X. Li, G. Wang, D. Feng, *J. Separ. Sci.*, 2013, **36**, 1142.
116. Y. Hu, Z. Zhang, H. Zhang, L. Luo, S. Yao, *J. Solid State Electrochem.*, 2012, **16**, 857.
117. B. Liu, D. Tang, B. Zhang, X. Que, H. Yang, G. Chen, *Biosens. Bioelectron.*, 2013, **41**, 551.
118. X. Que, B. Liu, L. Fu, J. Zhuang, G. Chen, D. Tang, *Electroanalysis*, 2013, **25**, 531.
119. M. Frasconi, R. Tel-Vered, M. Riskin, I. Willner, *Anal. Chem.*, 2010, **82**, 2512.
120. W. Lian, X. Xing, S. Liu, *J. Univ. Jinan Sci. Technol.*, 2012, **26**, 348.
121. W. Lian, S. Liu, J. Yu, J. Li, M. Cui, W. Xu, J. Huang, *Biosens. Bioelectron.*, 2013, **44**, 70.
122. China Pat. 1667409A, 2005; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=1667409A&FT=D>.
123. Y.-K. Lv, L.-M. Wang, S.-L. Yan, X.-H. Wang, H.-W. Sun, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2012, **126**, 1631.
124. X. Jiang, W. Li, Y. Zhang, X. Zhu, J. Chen, T. Su, *J. Wuhan Inst. Technol.*, 2012, **34**, No. 5, 16.
125. S. Gutierrez-Fernandez, M. J. Lobo-Castacyn, A. J. Miranda-Ordieres, P. Tucyn-Blanco, G. A. Carriedo, F. J. Garcia-Alonso, J. I. Fidalgo, *Electroanalysis*, 2001, **13**, 1399.
126. H. Asanuma, T. Akiyama, K. Kajiya, T. Hishiya, M. Komiyama, *Anal. Chim. Acta*, 2001, **435**, 25.
127. T. Akiyama, T. Hishiya, H. Asanuma, M. Komiyama, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2001, **41**, 149.
128. A. Poma, A. Guerreiro, M. J. Whitcombe, E. V. Piletska, A. P. F. Turner, S. A. Piletsky, *Adv. Funct. Mater.*, 2013, **23**, 2821.
129. US Pat. 7087748, 2006; <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7087748B2&FT=D>.
130. Y. Yu, L. Ye, V. de Biasi, K. Mosbach, *Biotechnol. Bioeng.*, 2002, **79**, 23.

Поступила в редакцию 6 декабря 2013;
после доработки — 25 марта 2014