

Микробный датчик для определения активности амоксициллина

*О. И. ГУЛИЙ^{1,2}, Б. Д. ЗАЙЦЕВ³, А. В. СМЕРНОВ⁴, О. А. КАРАВАЕВА¹,
А. К. М. АЛСОВЭЙДИ⁵, О. С. ЛАРИОНОВА², И. А. БОРОДИНА³

¹ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов

² Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

³ Институт Радиотехники и Электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратовский филиал, Саратов

⁴ Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Москва

⁵ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов

Microbial Sensor for Determination of Amoxicillin Activity

*O. I. GULIY^{1,2}, B. D. ZAITSEV³, A. V. SMIRNOV⁴, O. A. KARAVAEVA¹, A. K. M. ALSOWAIDI⁵, O. S. LARIONOVA², I. A. BORODINA³

¹ Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, RAS, Saratov

² Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov

³ Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, RAS, Saratov Branch, Saratov

⁴ Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, RAS, Moscow

⁵ Saratov State University, Saratov

Разработан датчик на основе электродинамического сверхвысокочастотного (СВЧ) резонатора для определения антибактериальной активности антибиотиков на примере амоксициллина. В качестве чувствительного элемента датчика использовали микробные клетки, иммобилизованные на поверхности плёнки полистирола. Определены оптимальные условия иммобилизации микробных клеток *Escherichia coli* XI-1 на поверхности тонкой плёнки полистирола, модифицированной в плазме высокочастотного разряда аргона и нанесённой на пластину ниобата лития. Исследовано влияние амоксициллина на иммобилизованные микробные клетки с помощью СВЧ резонатора. Установлено, что воздействие амоксициллина (от 5 до 50 мкг/мл) приводит к существенному изменению коэффициента отражения S11 на резонансной частоте от пластины ниобата лития в интервале от -12,6 дБ до -15,1 дБ. Показано, что с помощью микробного датчика на основе электродинамического СВЧ резонатора можно определять антибактериальную активность препаратов в исследуемом диапазоне концентраций при времени анализа 15 мин.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, амоксициллин, иммобилизация, тонкие плёнки, полистирол, микробный сенсор, коэффициент отражения, антибактериальная активность.

A sensor based on the electrodynamic microwave resonator has been developed to determine the antibacterial activity of antibiotics using amoxicillin as an example. Microbial cells immobilized on the polystyrene film surface were used as a sensitive element of the sensor. The optimal conditions for the immobilization of *Escherichia coli* XI-1 microbial cells on the surface of a thin polystyrene film modified in high-frequency argon discharge plasma and deposited on a lithium niobate plate were determined. The effect of amoxicillin on immobilized microbial cells was studied using the developed sensor. It has been established that the increase in concentration of amoxicillin from 5 to 50 µg/ml leads to a significant change in the reflection coefficient S11 at the resonance frequency from the lithium niobate plate in the range of -12.6 dB — -15.1 dB. It has been shown that the developed sensor allows determining the antibacterial activity of drugs in the studied concentration range with an analysis time of 15 min.

Keywords: *Escherichia coli*, amoxicillin, immobilization, thin films, polystyrene, microbial sensor, reflection coefficient, antibacterial activity.

Введение

Антибиотики активно используются в медицине, ветеринарии, пищевой промышленности при консервировании и для обработки пищевых продуктов при транспортировке. Одним из основных моментов при использовании антибиотиков является сохранение их стабильности и антибактериальной активности. Существует два метода определения стабильности антибиотиков: классический метод и метод «ускоренного старения». В рамках первого метода лекарственное средство в течение срока годности хранят с со-

блюдением требуемых условий и анализируют активность каждые полгода или каждый год в зависимости от срока годности. Затем дают заключение об оптимальном сроке хранения. Однако это длительный метод. Метод «ускоренного старения» позволяет за 15 дней — 6 мес. при температуре 40–70°C установить срок годности лекарственного средства. Этот метод основан на изучении кинетики реакций разложения лекарственных веществ. Определение ведут в климатических шкафах, автоматически создающих заданные условия хранения: температуру, влажность, свет. Исследуя физические и химические изменения вещества, оценивают его стабильность.

Довольно часто на практике необходимо получить сведения об активности препарата в краткие сроки и во внелабораторных условиях. Поэто-

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: 410049 Саратов, пр. Энтузиастов, 13. Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН. E-mail: gulyi_olga@mail.ru

му актуальным является развитие методов для экспресс-анализа активности препарата, в том числе, в процессе его хранения. В этом направлении биосенсорные методы, позволяющие получить результат в течение короткого времени, представляются перспективными. Возможность комбинирования биочувствительных элементов с различными преобразователями создает огромное разнообразие сенсоров. Иммобилизация чувствительного элемента является одним из этапов при создании биосенсоров. Например, в работе [1] описан процесс подготовки стабильных тонких плёнок SiO_2 и процесс иммобилизации тромбин-связывающего аптамера (ТВА29 против тромбина) и IgG-антител на их поверхности для диагностики концентраций тромбина (от 4 до 270 нМ) с помощью гравиметрического сенсора.

Возможности акустических датчиков с поверхностной акустической волной продемонстрированы в работе [2] для определения уровня *d*-серина с использованием инактивированной формы *d*-сериндегидратазы, имобилизованной на покрытой плёнкой золота поверхности датчика. Процесс связывания между «инактивированной» *d*-сериндегидратазой и *d*-серином контролировали путём анализа выходных параметров акустической линии задержки.

В работе [3] изучены условия получения распознающего слоя пьезоэлектрического сенсора на основе многостенных углеродных нанотрубок (УНТ) для высокочувствительного определения фторхинолонов в прямом и конкурентном форматах иммуноанализа.

В работе [4] разработана методика фотохимического синтеза тонких плёнок для определения цефалоспоринов, включающая иммобилизацию антибиотиков на модифицированную γ -аминопропилтриэтоксисиланом поверхность электрода пьезоэлектрического сенсора и последующее дозирование неводного раствора метакриловой кислоты, этиленгликольдиметакрилата и 2.2-азобис(изобутиролнитрила) на подготовленную поверхность сенсора. Установлены диапазоны определяемых концентраций антибиотиков (1–26 мкг/см³ для цефтазидима, 1–31 мкг/см³ для цефтриаксона и 1–34 мкг/см³ для цефотаксима).

Описан пьезоэлектрический иммуносенсорный анализ для определения интерферона [5]. В этом случае антитела, специфичные к интерферону, имобилизовали на электродах.

Изучены условия формирования распознающего слоя пьезоэлектрического сенсора на основе углеродных нанотрубок для высокочувствительного определения рактопамина в прямом формате иммуноанализа. Диапазон определяемых содержаний рактопамина с помощью пьезоэлектрического сенсора составляет (нг/см³) 0,09–25, предел обнаружения 0,03 [6].

Ранее с помощью датчика на основе электродинамического сверхвысокочастотного (СВЧ) резонатора была оптимизирована процедура подготовки плёнок полистирола и иммобилизации на них микробных клеток для определения вирусных частиц и жизнеспособности микробных клеток [7].

Цель работы — оценка воздействия амоксициллина на микробные клетки, имобилизованные на плёнках полистирола, с помощью датчика на основе электродинамического СВЧ резонатора для определения антибактериальной активности препарата.

Материал и методы

Микробные клетки и антибиотик. В работе использовались микробные клетки *Escherichia coli* XI-1 (IBPPM 632), полученные из коллекции ризосферных микроорганизмов ИБФРМ РАН (г. Саратов) (<http://collection.ibppm.ru>).

Для получения бульонных культур этого штамма микроорганизмов использовалась жидкая питательная среда LB следующего состава (г/л): NaCl — 5; дрожжевой экстракт — 5 и пептон — 10. Культивирование проводилось при интенсивном перемешивании на шейкере (160 об/мин) в течение 18 ч при $30 \pm 1^\circ\text{C}$. После достижения логарифмической фазы роста клетки промывались дистиллированной водой (электропроводность 1,8 мкСм/см) и затем отделялись центрифугированием при 3354 g в течение 5 мин. Потом клетки суспендировались в дистиллированной воде и далее использовались для иммобилизации.

В работе использовали антибиотик амоксициллин (Sigma, США).

Детектирующая система. Для создания СВЧ электромагнитного резонатора использовался отрезок прямоугольного волновода длиной 74 мм с сечением $28,5 \times 12,6 \text{ мм}^2$. Один его торец был электрически закорочен запаянной медной пластинкой, а на втором — располагался тщательно отшлифованный стандартный фланец, на котором были установлены направляющие в виде медных полированных пластинок толщиной 0,8 мм для точного позиционирования пластины ниобата лития с диэлектрической проницаемостью порядка 35–40. Эта пластина полностью заполняла поперечное сечение волновода. Таким образом, резонанс возникал на отрезке волновода, ограниченном с одной стороны медной пластинкой, а с другой стороны — пластиной ниобата лития с чувствительным слоем. Чувствительный слой представлял собой тонкую плёнку полистирола, которая равномерно наносилась на поверхность пластины ниобата лития и модифицировалась в плазме высокочастотного (ВЧ) разряда аргона. Данное устройство с помощью коаксиально-волнового перехода и коаксиального кабеля подключалось ко входу измерителя S-параметров («Agilent», США). Коэффициент отражения S_{11} измерялся в диапазоне частот 5–8,5 ГГц.

Формирование и модификация тонких плёнок полистирола.

В работе микробные клетки имобилизовали на поверхности тонких плёнок ПС, модифицированных в плазме ВЧ разряда аргона. Тонкие полимерные плёнки, в том числе и плёнки ПС, находят широкое применение в различных областях медицины, нано- и биотехнологий, а также в сенсорных технологиях [8–9]. Поверхностная плазменная модификация является уникальным инструментом, который позволяет избирательно улучшать поверхностные свойства материала, не затрагивая его объёмных свойств, и обеспечивать биосовместимость плёнок и увеличение их адсорбционных свойств [10–12].

В работе тонкие плёнки полистирола (ПС) получали методом центрифугирования в герметичной камере в атмосфере насыщенных паров четыреххлористого углерода при скорости вращения подложки 1800 об/мин. Предварительно ПС растворялся в четырёххлористом углероде (CCl_4 , 96 масс. %). Толщина

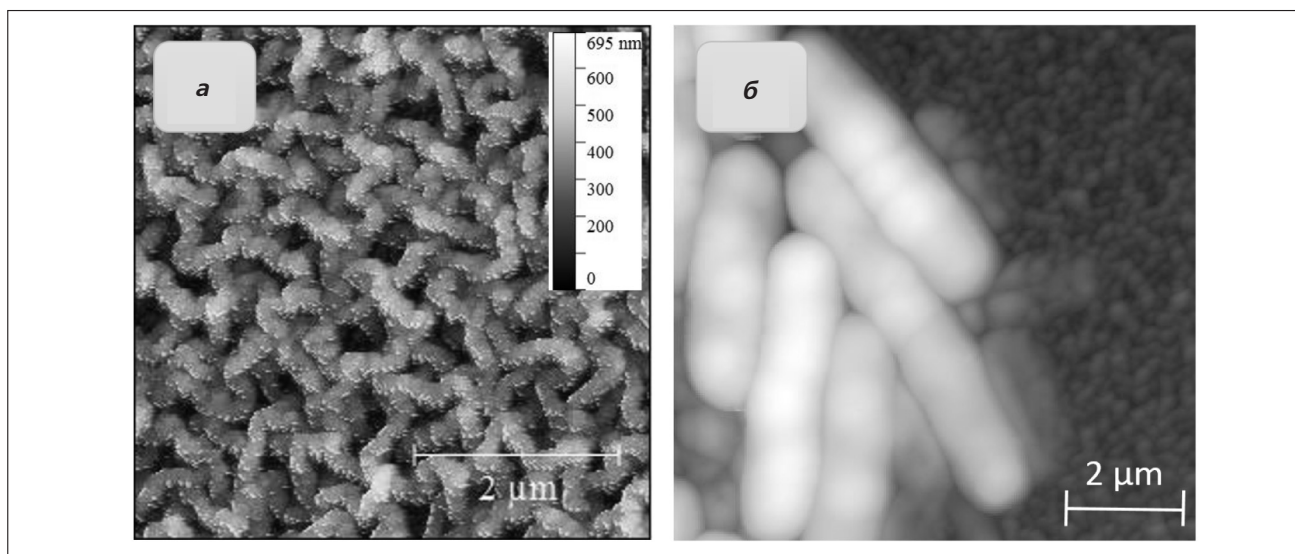


Рис. 1. СЗМ (а) изображение поверхности тонкой плёнки полистирола после модификации в плазме в течение 30 с, и (б) изображение плёнки, содержащей иммобилизованные микробные клетки.

полученных плёнок, оцененная по её сколу методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), составляла 150 ± 10 нм. Модификацию поверхности тонких плёнок ПС осуществляли в камере вакуумной установки Ogiop-40T («VTC», Южная Корея). Подложки с нанесённой плёнкой ПС располагались в зоне эрозии мишени магнетрона. ВЧ разряд (13,56 МГц) зажигался в атмосфере аргона, который заполнял камеру с расходом 100 мл/мин, а на мишень подавалось ВЧ смещение. Мощность разряда составляла ~ 100 Вт при давлении в камере 10^{-3} мбар. Обработка плёнки осуществлялась в течение 30 с.

Определение концентрации микробных клеток. Концентрацию микробных клеток определяли по величине оптической плотности суспензии на длине волны 540 нм (D_{540}) в кювете с толщиной оптического слоя 1,0 см на спектрофотометре «Specol-221» («Carl Zeiss Jena», Германия). Массу сухих клеток (г/л) определяли на основании предварительно построенных калибровочных кривых.

Иммобилизация микробных клеток. После подготовки плёнок ПС, модифицированных в плазме ВЧ магнетронного разряда, проводили оптимизацию условий иммобилизации микробных клеток. Были выбраны следующие условия иммобилизации: оптимальное время обработки плёнок в плазме — 30 с; время иммобилизации микробных клеток на плёнках ПС — 20 мин; количество клеток в исходной суспензии (микробная нагрузка) $\sim 1,34$ г сухой массы клеток/л. Использование очень большого количества клеток в суспензии оказалось нецелесообразным, поскольку в этом случае количество клеток, адсорбирующихся на носителе, уменьшалось, а остающихся в свободном состоянии — увеличивалось. Иммобилизацию клеток проводили в дистиллированной воде (электропроводность 1,8–2 мкСм/см), а количество микробных клеток определялось при 27°C. Оценка количества адсорбированных клеток осуществлялась по разнице их содержания в супернатанте после инкубации с сорбентом и в исходном растворе. Такой вариант расчёта не исключал ошибки при определении абсолютных величин сорбции, однако воспроизводимость результатов свидетельствовала об их достоверности.

Поверхность ПС до и после иммобилизации микробных клеток изучали методом сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) с помощью зондовой нанолаборатории Ntegra Spectra («NT-MDT», Россия). Изображения поверхности ПС получали в полуконтактном режиме с помощью кремниевого зонда NSG-10. Обработку изображений проводили с помощью программного обеспечения Gwyddion. Зондовая микроскопия позволяла подробно рассмотреть модифицированную поверх-

ность плёнки, которая представлена цепочечными микродоменными структурами. На рис. 1 представлено СЗМ — изображение поверхности плёнки после модификации в плазме в течение 30 с (а), и (б) — СЗМ изображение плёнки после иммобилизации бактериальных клеток. На рис. 1 б хорошо видны иммобилизованные на поверхности ПС микробные клетки.

Далее ПС с иммобилизованными клетками использовали для измерений с помощью СВЧ резонатора. Общая схема проведения экспериментов представлена на рис. 2.



Рис. 2. Общая схема проведения экспериментов.

Результаты исследования

В работе применяли одну из наиболее многочисленных среди всех антибактериальных групп — бета-лактамы антибиотики [13]. Бета-лактамы антибиотики являются основой современной химиотерапии, так как занимают ведущее место в лечении большинства инфекционных заболеваний. В качестве антибактериального препарата использовали амоксициллин, как представитель группы бета-лактамов антибиотиков.

Активность бета-лактамов антибиотиков в значительной степени определяется их способностью взаимодействовать с клеточной поверхностью и изменять барьерные свойства цитоплазматической мембраны [14]. Амоксициллин активен в отношении ряда грамотрицательных палочек, поэтому в качестве модельного объекта исследования использовались микробные клетки *Escherichia coli* штамма XL-1. Ранее было показано, что клетки данного штамма являются чувствительными к амоксициллину [15].

После иммобилизации клеток на поверхности плёнок ПС изучалась возможность определения активности амоксициллина с помощью СВЧ резонатора. С помощью коаксиально-волноводного перехода электродинамический СВЧ резонатор подключался к измерителю S параметров E5071C и измерялась зависимость коэффициента отражения S_{11} от частоты в диапазоне 5,5–8,5 ГГц. Эта зависимость для модифицированной плёнки ПС, не содержащей иммобилизованных микробных клеток, представлена на рис. 3. Видно, что в указанном диапазоне наблюдались три ярко выраженных минимума, соответствующих резонансным частотам 5,67; 7,11 и 8,06 ГГц. Теоретический анализ показал, что для этих резонансов вдоль резонатора укладывается в волноводе одна, две и три половины длины волны, соответственно.

Третий резонанс (на частоте 8,06 ГГц) характеризовался наименьшим коэффициентом отражения (–10,1 дБ по мощности или 0,31 по амплитуде). В этом случае коэффициент стоячей волны (КСВ), равный ≈ 2 , оказался наименьшим из всех трёх

резонансов. Это означало, что изменение электрических граничных условий в плоскости, где находится пластинка ниобата лития, в этом случае будет сильнее влиять на параметры резонатора по сравнению с другими резонансами. В связи с этим дальнейшее изучение влияния иммобилизованных бактериальных клеток и биологических взаимодействий на плёнке ПС проводили именно для этого резонанса.

На рис. 4 представлена частотная зависимость коэффициента отражения S_{11} для резонатора с немодифицированной (0) и обработанной в плазме плёнкой полистирола, содержащей микробные клетки, после иммобилизации в течение 10 (1), 20 (2), 30 (3) и 40 (4) мин. На рис. 5 представлена зависимость коэффициента отражения S_{11} на резонансной частоте от времени иммобилизации

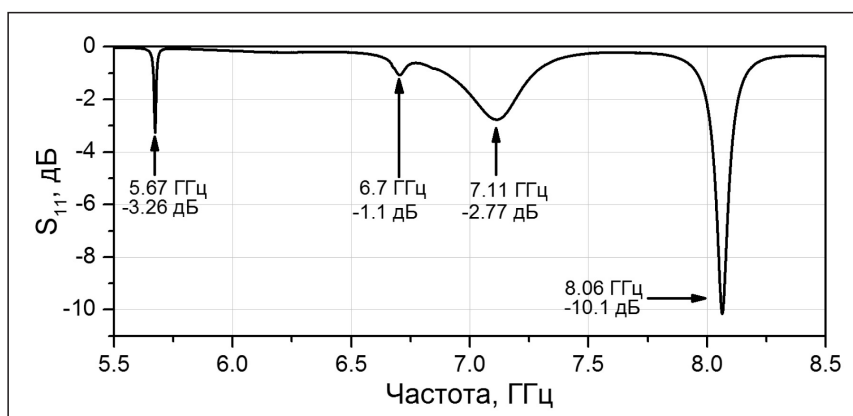


Рис. 3. Частотная зависимость коэффициента отражения S_{11} для резонатора с модифицированной в плазме плёнкой полистирола, не содержащей микробные клетки.

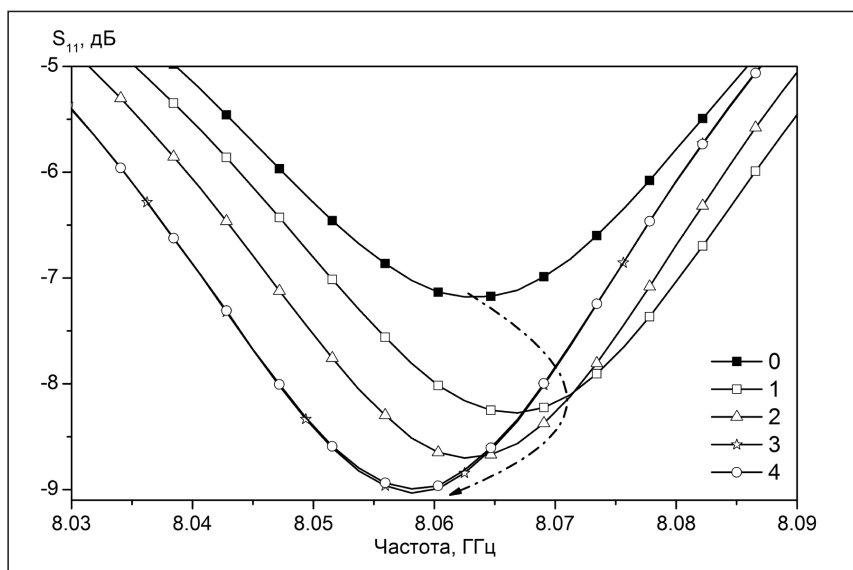


Рис. 4. Частотная зависимость коэффициента отражения S_{11} для резонатора с немодифицированной (0) и обработанной в плазме плёнкой полистирола, содержащей микробные клетки, после иммобилизации в течение 10 (1), 20 (2), 30 (3) и 40 (4) мин.

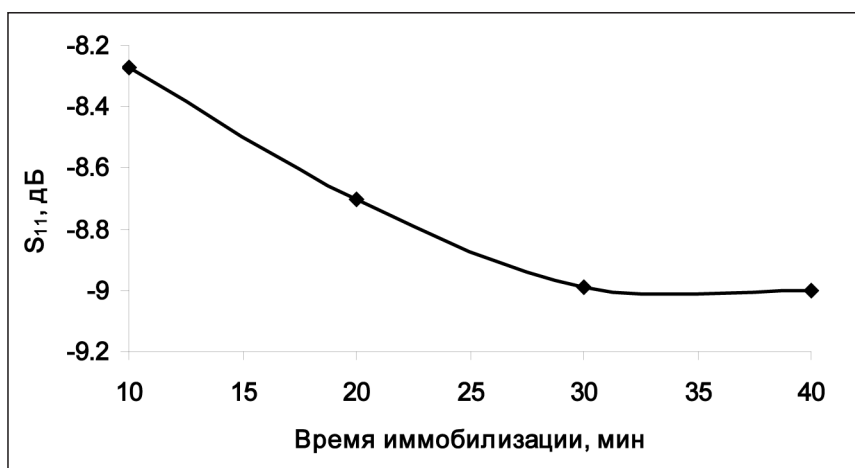


Рис. 5. Зависимость коэффициента отражения S_{11} на резонансной частоте от времени иммобилизации бактериальных клеток.

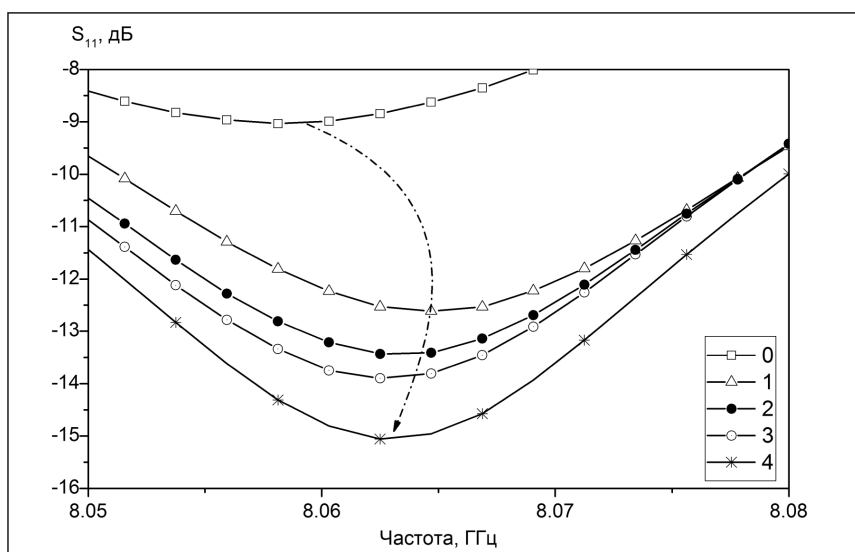


Рис. 6. Частотная зависимость коэффициента отражения S_{11} для резонатора после иммобилизации клеток (0), а также после внесения антибиотика, мкг/мл: (1) — 5, (2) — 10, (3) — 25, (4) — 50.

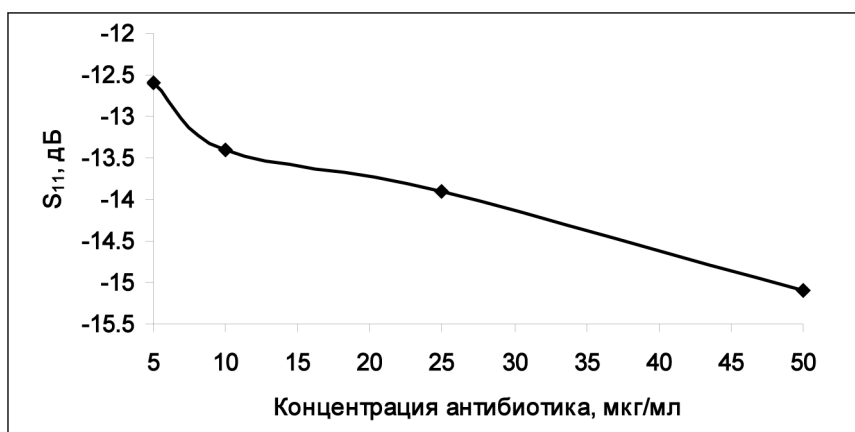


Рис. 7. Зависимость коэффициента отражения S_{11} на резонансной частоте от концентрации добавляемого антибиотика.

бактериальных клеток. Видно, что с увеличением времени иммобилизации от 10 мин до 30 мин коэффициент отражения S_{11} вблизи третьего резонансного пика увеличивается по абсолютной величине от 8,27 до 9 дБ. При этом частота пика уменьшилась от 8,067 до 8,057 ГГц. Дальнейшее увеличение времени иммобилизации (более 30 мин) не приводило к каким-либо изменениям. Исходя из полученных данных, время для иммобилизации клеток составляло 20 мин.

Далее к иммобилизованным клеткам добавляли разное количество антибиотика (5, 10, 25 и 50 мкг/мл) и определяли частотную зависимость параметра S_{11} вблизи третьего резонансного пика (рис. 6). Выбор концентраций антибиотика был обусловлен ранее проведенными исследованиями [15]. На рис. 7 представлена зависимость коэффициента отражения S_{11} на резонансной частоте от концентрации добавляемого амоксициллина.

Из рис. 7 видно, что при увеличении количества антибиотика от 5 до 50 мкг/мл величина S_{11} изменяется от -12,6 до -15,1 дБ. При этом во всех случаях резонансная частота менялась в небольших пределах: 8,065–8,062 ГГц. Поскольку изменение величины S_{11} зависит от концентрации антибиотика, полученные данные могут быть использованы для определения концентраций амоксициллина в водных растворах.

Была изучена динамика изменения коэффициента отражения от пленки полистирола с иммобилизованными клетками при воздействии амоксициллина в течение 10, 15 и 20 мин. На рис. 8 представлена частотная зависимость коэффициента отражения S_{11} для резонатора после иммобилизации клеток (0), а также после воздействия антибиотика (10 мкг/мл) в течение (1) — 10, (2) — 15, (3) — 20 мин.

Зависимость этого коэффициента на резонансной частоте от времени воздействия показана на рис. 9. Видно, что S_{11} увеличивается по абсолютной величине и, начиная с 15 мин, стремится к насыщению. При этом частота пика 8,065 ГГц остаётся неизменной. Дальнейшее увеличение времени взаимодействия не приводило к изменению наблюдаемой частотной зависимости параметра S_{11} .

Таким образом, воздействие антибиотика приводит к существенному изменению значения коэффициента отражения S_{11} на резонансной частоте при времени воздействия 15 мин и более. Это означает, что с помощью микробного датчика на основе электродинамического СВЧ резонатора возможно провести оценку активности антибиотика в исследуемом диапазоне концентраций при времени анализа 15 мин.

Заключение

В работе показана возможность иммобилизации микробных клеток *E.coli* методом адсорбции на ПС носителе и оптимизированы условия проведения анализа при анализе амоксициллина с помощью сенсорной системы на основе электродинамического СВЧ резонатора. Описанный способ может быть использован для определения активности образцов антибактериального препарата на всех стадиях производства антибиотиков и для определения стабильности антибиотиков в процессе их хранения. Вопрос сохранения активности препаратов возникает не только при непосредственном применении антибиотика в качестве лекарственного препарата, но и в процессе их хранения, а также при производстве антибиотиков. Поскольку изменение величины S_{11} зависит от концентрации антибиотика, полученные данные могут быть использованы для определения концентраций

амоксициллина в водных растворах. Преимуществом разработанного подхода является возможность проведения анализа во внелабораторных условиях за короткий промежуток времени, а также возможность полной автоматизации процедуры анализа и обработки результатов.

Работа выполнена в рамках государственного задания и частично поддержана Российским Фондом Фундаментальных исследований (Проекты № 19-07-00304, 18-57-7802).

ЛИТЕРАТУРА

1. De Miguel-Ramos M., Díaz-Durán B., Escolano J., Barba M., Mirea T., Olivares J. et al. Gravimetric biosensor based on a 1.3 GHz AlN shear-mode solidly mounted resonator. *Sensors and Actuators B* 2017; 239: 1282–1288. doi: 10.1016/j.snb.2016.09.079
2. Di Pietrantonio F., Benettia M., Cannata D., Veronab E., Girasolec M., Foscat M. et al. A Shear horizontal surface acoustic wave biosensor for a rapid and specific detection of d-serine. *Sensors and Actuators* 2016; 226: 1–6. doi: 10.1016/j.snb.2015.11.099

3. Шукшина Е.И., Фарафонова О.В., Шанин И.А., Гражуглене С.С., Еремин С.А., Ермолаева Т.Н. Аффинные взаимодействия на поверхности пьезоэлектрического сенсора, модифицированного углеродными нанотрубками, при определении фторхинолонов. Сорбционные и хроматографические процессы. — 2018. — № 18 (3). — С. 394–403. / Shukshina E.I., Farafonova O.V., Shanin I.A., Grazhulene S.S., Eremin S.A., Ermolaeva T.N. Affinnye vzaimodejstviya na poverkhnosti p'zeoel'ektricheskogo sensora, modifitsirovannogo uglerodnymi nanotrubkami, pri opredelenii ftorkhinolonov. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy* 2018; 18 (3): 394–403. [in Russian] doi: <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2018.18/544>.

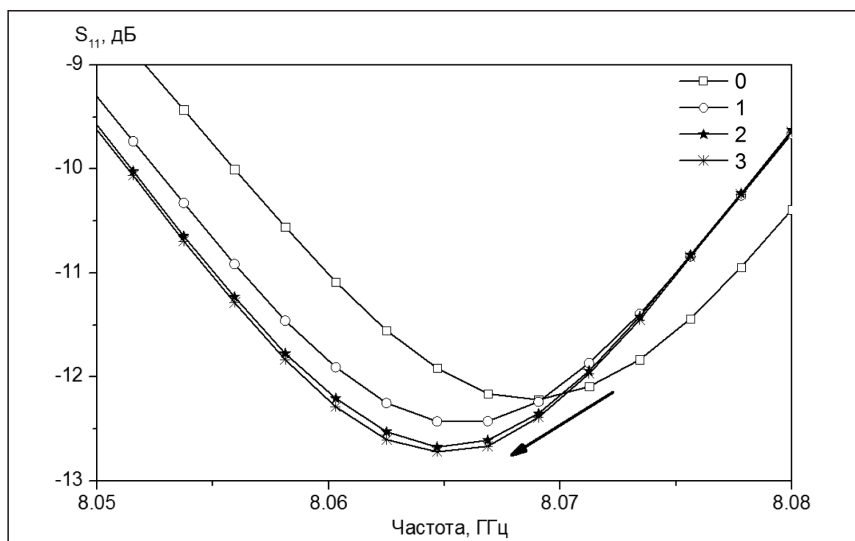


Рис. 8. Частотная зависимость коэффициента отражения S_{11} для резонатора после иммобилизации клеток (0), а также после воздействия антибиотика в течение (1) — 10 мин, (2) — 15 мин, (3) — 20 мин.

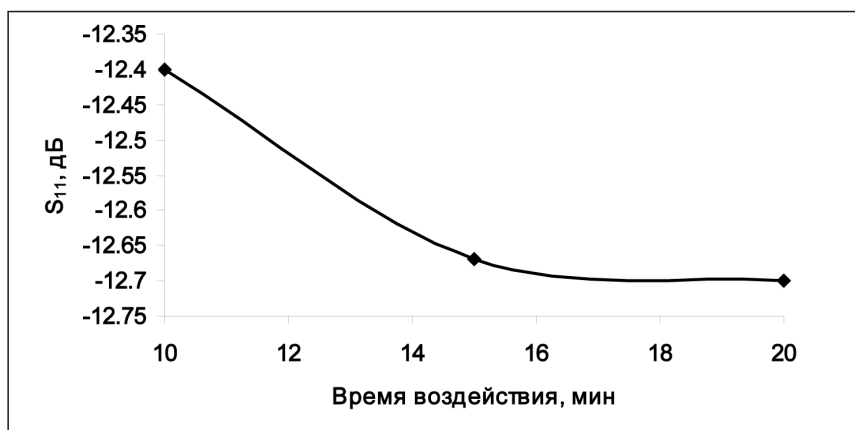


Рис. 9. Зависимость коэффициента отражения на резонансной частоте от времени воздействия антибиотика.

4. *Фарафонова О.В., Потанина А.Ю., Тарасова Н.В., Ермолаева Т.Н.* Синтез методом фотополимеризации и применение тонких плёнок полимеров с молекулярными отпечатками для молекулярного распознавания цефалоспоринов. Сорбционные и хроматографические процессы. — 2018. — № 18 (4). — С. 495–504. / *Farafonova O.V., Potanina A.Yu., Tarasova N.V., Ermolaeva T.N.* Sintez metodom fotopolimerizatsii i primeneniye tonkikh plenok polimerov s molekulyarnymi otpechatkami dlya molekulyarnogo raspoznavaniya tsefalosporinov. Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy 2018; 18 (4): 495–504. [in Russian]
5. *Don E., Farafonova O., Pokhil S., Barykina D., Nikiforova M., Shulga D. et al.* Use of Piezoelectric Immunosensors for Detection of Interferon-Gamma Interaction with Specific Antibodies in the Presence of Released-Active Forms of Antibodies to Interferon-Gamma. Sensors (Basel) 2016; 16 (1): 96. doi:10.3390/s16010096
6. *Фарафонова О.В., Шукишина Е.И., Гражжулене С.С., Ермолаева Т.Н.* Поверхностные ансамбли на основе углеродных нанотрубок в пьезоэлектрическом иммуносенсоре для высокочувствительного определения рактопина. Сорбционные и хроматографические процессы. — 2017. — № 17 (4). — С. 548–556. / *Farafonova O.V., Shukshina E.I., Grazhulene S.S., Ermolaeva T.N.* Poverkhnostnye ansambli na osnove uglerodnykh nanotrubok v p'zelektricheskom immunosensore dlya vysokochuvstvitelnogo opredeleniya raktopina. Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy 2017; 17 (4): 548–556. [in Russian]
7. *Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Смирнов А.В., Караваева О.А., Бородин И.А.* Биосенсор для детекции бактериофагов на основе сверхвысокочастотного резонатора. Прикладная биохимия и микробиология. — 2017. — № 53 (6). — С. 642–650. / *Gulij O.I., Zajtsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Borodina I.A.* Biosensor dlya detektsii bakteriofagov na osnove sverkhvysokochastotnogo rezonatora. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya 2017; 53 (6): 642–650. [in Russian] doi: 10.7868/S0555109917060083
8. *Tsui O.K.C.* Polymer thin films. World Scientific. Co-edited by O. K. C. Tsui and T. P. Russell, World Scientific, Singapore; 2008; 267–294.
9. *Otero T.F.* Polymer sensors and actuators. Eds. Y. Osada, D. E. De Rossi. Berlin; Springer; 2000; 295–324.
10. *Шереметьев С.В., Штейнберг Е.М.* Использование функциональных полимеров в медицине. Казань: СибАК; 2012. / *Sheremet'ev S.V., Shtejnberg E.M.* Ispol'zovanie funktsional'nykh polimerov v meditsine. Kazan': SibAK; 2012. [in Russian]
11. *Chu P.K., Chen J.Y., Wang L.P., Huang N.* Plasma-surface modification of biomaterials. Mat Sci Eng R 2002; 36 (5): 143–206.
12. *Jacobs T., Morent R., De Geyter N., Dubruel P., Leys C.* Plasma Surface Modification of Biomedical Polymers: Influence on Cell-Material Interaction Plasma. Chem Plasma Process 2012; 32 (5): 1039–1073.
13. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017.
14. Antibiotic Resistance Protocols: Second Edition, Gillespie SH, McHugh TD (eds.), Methods in Molecular Biology, vol. 642, Springer Science+Business Media, LLC 2010.
15. *Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Семенов А.С., Ларионова О.С., Караваева О.А., Бородин И.А.* Оценка воздействия амоксицилина на микробные клетки методом электроакустического анализа. Биофизика. — 2018. — № 63 (3). — С. 496–502. / *Gulij O.I., Zajtsev B.D., Semenov A.S., Larionova O.S., Karavaeva O.A., Borodina I.A.* Otsenka vozdeystviya amoksisillina na mikrobnnye kletki metodom elektroakusticheskogo analiza. Biofizika 2018; 63 (3): 496–502. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гулий Ольга Ивановна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук (ИБФРМ РАН), Саратов; профессор кафедры микробиологии, биотехнологии и химии ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

Зайцев Борис Давыдович — д. физ.-мат. наук, профессор, заведующий лабораторией физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов

Смирнов Андрей Владимирович — к. физ.-мат. н., старший научный сотрудник лаборатории электронных процессов в полупроводниковых материалах Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Москва

Караваева Ольга Александровна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (ИБФРМ РАН), Саратов

Алсовэиди Али Кадхим Мохаммед — аспирант очной формы обучения Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского, Саратов

Ларионова Ольга Сергеевна — д. б. н., заведующая кафедрой микробиологии, биотехнологии и химии ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов.

Бородин Ирина Анатольевна — к. физ.-мат. н., ведущий научный сотрудник лаборатории физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов