

Методы и подходы для определения антибиотиков

А. К. М. АЛСОВЭЙДИ¹, О. А. КАРАВАЕВА², *О. И. ГУЛИЙ^{2,3}

¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, Российская Федерация

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, Российская Федерация

³ Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов, Российская Федерация

Methods and Approaches for Antibiotics Detection

ALI KADHIM MOHAMMED ALSOWAIDI¹, OLGA A. KARAVAEVA², *OLGA I. GULIY^{2,3}

¹ Saratov State University, Saratov, Russian Federation

² Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, Saratov, Russian Federation

³ Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov, Russian Federation

Резюме

Антибактериальные препараты являются одними из самых важных лекарств, используемых в здравоохранении и ветеринарии. Широкое использование антибиотиков привело к значительному загрязнению окружающей среды и, особенно, водных ресурсов. В связи с этим актуальным является проблема контроля содержания антибиотиков в лекарственных формах, а также их определение в жидкостях, в продуктах питания, сточных водах фармацевтических предприятий и других объектах. Для обнаружения антибиотиков используют микробиологические, спектрофотометрические, флуориметрические, хемилюминесцентные, хроматографические, а также биосенсорные методы. В статье приводится обзор методов и подходов для определения антибиотиков. Показан прогресс в разработке биосенсорных систем для анализа антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотики; методы определения; биосенсоры; аптамеры; антитела; микробные клетки

Для цитирования: Алсовэйдиди А. К. М., Караваева О. А., Гулий О. И. Методы и подходы для определения антибиотиков. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 53–61. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-53-61.

Abstract

Antibacterial drugs are some of the most important medications used in health and veterinary medicine. The widespread use of antibiotics has led to significant pollution of the environment and water resources, in particular. In this regard, the problem of controlling antibiotic content in dosage forms, as well as their detection in liquids, food products, waste waters of pharmaceutical enterprises, and the other objects, is urgent. Microbiological, spectrophotometric, fluorimetric, chemiluminescent, chromatographic, as well as biodection methods are used to identify antibiotics. The article provides a brief overview of methods and approaches for the detection of antibiotics. Progress in the development of biosensor systems for the analysis of antibiotics has been shown.

Keywords: antibiotics; determination methods; biosensors; aptamers; antibodies; microbial cells

For citation: Alsowaidi A. K. M., Karavaeva O. A., Guliy O. I. Methods and approaches for antibiotics detection. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 53–61. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-53-61.

Введение

Фармацевтический рынок является одним из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики. Совокупный объем продаж антибиотиков 4 основных групп (цефалоспорины, макролиды, хинолоны и пенициллины) охватывает около 82% мирового объема продаж [1]. Широкое применение антибиотиков приводит к антибиотикорезистентности и появлению антибиотиков в окружающей среде и

продуктах питания. Загрязнение антибактериальными средствами и накопление их в окружающей среде — это проблема загрязнения не только антибиотиками, но и различными биологически активными соединениями в целом (лекарства, метаболиты лекарств или эндокринные разрушители). Из-за возможности попадания потенциальных загрязнителей в круговорот воды, особый интерес представляет анализ воды на наличие антибиотиков. В связи с этим актуальным является определение антибактериальных

© Коллектив авторов, 2022

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

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 13 Entuziastov ave., Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Saratov, 410049 Russian Federation. E-mail: gulyi_olga@mail.ru

препаратов в жидкостях, в продуктах питания, сточных водах фармацевтических предприятий и других объектах. В статье приводится обзор современных методов определения антибиотиков.

Микробиологические методы

Микробиологические методы анализа являются исторически первыми, которые применяются и в настоящее время для определения содержания антибиотиков в биологических средах [2–3]. Методы основаны на способности антибиотиков диффундировать в агаровую среду, содержащую определённый вид бактерий с высокой чувствительностью к антибиотикам, и задерживать процесс размножения бактерий. Это приводит к образованию прозрачных зон подавления роста, по диаметру которых устанавливают концентрацию антибиотика.

Данные методы характеризуются высокой чувствительностью определения, но достаточно длительны [4]. Широкая специфичность этих методов не позволяет проводить идентификацию отдельных антибиотиков, поэтому такие методы применяют, в основном, для качественного контроля. Ферментные методы являются достаточно быстрыми (время проведения анализа около 20 мин) и основаны на специфическом эффекте ингибирования активности определённых ферментов в присутствии антибиотиков [5].

Несмотря на то, что микробиологические методы не нуждаются в сложном оборудовании и доступны для клинических лабораторий, они практически не применяются для мониторинга антибиотиков. Это связано с продолжительностью анализа, отсутствием специфичности и невысокой точностью при определении больших концентраций, так как размножение и развитие микроорганизмов зависит от температуры, времени выдержки и др. Отклонение от оптимальной температуры влияет на чувствительность тест-микроба по отношению к определяемым веществам. Вместе с тем для изучения фармакокинетики антибиотиков микробиологические методы применяются довольно часто [6].

Аналитические методы

Аналитические методы обнаружения антибиотиков можно разделить на две группы: подтверждающие и скрининговые [7].

- Подтверждающие методы зависят от свойств жидкостной хроматографии наряду с масс-спектрометрией при определении концентраций аналита. Другие методы обнаружения включают комбинацию подходов, основанных на жидкостной хроматографии и УФ или электрофорезе [7].

- Скрининговые методы, в основном, используются для получения полуколичественных измерений. Этот подход применяется благодаря довольно низкой вероятности получения ложноположительных данных, простоте эксплуатации, быстрому периоду анализа, экономической эффективности и хорошей избирательности.

Хроматографические методы анализа используются для разделения и определения различных групп антибиотиков, поскольку характеризуются высокой избирательностью, но требуют значительных временных затрат и дороги в эксплуатации. При определении остаточных количеств антибиотиков в биологических объектах проводят их предварительное концентрирование. Например, в работе [6] показано определение цефтриаксона в крови и тканях (печень, лёгкие) здоровых крыс методом ионообменной хроматографии с УФ-детектированием. Техника ионного обмена позволяет концентрировать разбавленные пробы непосредственно на аналитической колонке, без потери эффективности разделения. Отсутствие этапа твердофазного концентрирования образца на отдельной колонке значительно снижает время и трудоёмкость анализов.

Для определения антибиотиков успешно применяются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография (ЖХ), хромато-масс-спектрометрия (ХМС), капиллярный электрофорез. ВЭЖХ является одним из самых эффективных, селективных и чувствительных методов [6], поэтому он широко применяется при анализе лекарственных средств. ВЭЖХ — метод разделения веществ на мелкозернистых сорбентах (с частицами размером менее 15 мкм) при повышенном давлении, метод позволяет разделять смеси, содержащие десятки и сотни компонентов.

Описано достаточно много работ по применению ЖХ для определения различных антибиотиков, например, таких как ванкомицин [8], меропенем [9] и другие карбапенемы [10], цефалоспорины [11], гемифлоксацин мезилат [12], амоксициллин [13] и неомицин В [14] в плазме, сыворотке крови и моче человека.

Крайне востребовано применение наночастиц (НЧ) в качестве компонентов иммунохроматографических тестов для определения антибиотиков, позволяющих за 5–10 мин (время движения пробы по мембранам тест-полоски) устанавливать наличие и оценивать содержание контролируемого соединения на основании связывания окрашенной метки. Используемые в иммунохроматографическом анализе (ИХА) комплексы НЧ — антитело (Ат) обеспечивают распознавание аналита (с помощью Ат), как показано в работе [15] при определении ампициллина и тетрациклина.

В другом исследовании [16] ИХА был применён для одновременного обнаружения ципрофлоксацина и хлорамфеникола, антибиотиков групп фторхинолонов и амфениколов в молочных продуктах. ИХА проводился в формате прямой конкуренции с использованием НЧ золота в качестве метки.

Антитела и антигены являются эффективными и высокоспецифичными инструментами для диагностики. Иммуноферментный анализ (ИФА) — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген–антитело. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала. ИФА нашёл широкое применение для определения остаточных количеств антибиотиков, особенно в качестве рутинных скрининговых методов [17]. В работе [18] описан колориметрический конкурентный метод прямого ИФА с использованием поликлональных Ат для определения остатков неомицина в продуктах питания животного происхождения, предел обнаружения составляет 0,1 мкг/кг, при этом перекрёстной реактивности антител с другими аминокликозидами не наблюдалось.

Авторами исследования [19] описан метод быстрой и высокоспецифичной поляризационной флуоресценции ИФА для мониторинга остатков энрофлоксацина в продуктах питания животного происхождения (свиной печени и курицы). Анализ занял 8 мин без учёта предварительной обработки образца.

Колориметрия и спектрофотометрия в видимом свете также активно применяются для определения антибиотиков. Основным достоинством колориметрических методов определения являются их простота, скорость и сравнительно высокая точность, недостатком является их малая специфичность [6]. Для колориметрического определения антибиотики превращают в окрашенные производные. При этом используют цветные реакции либо с самими антибиотиками, либо с продуктами их расщепления.

При спектрофотометрии применяют ультрафиолетовый свет, поскольку большинству антибиотиков свойствен характерный спектр поглощения в ультрафиолетовой области. Недостатком этих методов является возможность определения антибиотиков лишь в чистых образцах. Например, описаны спектрофотометрический и спектрофлуориметрический способы обнаружения 4 пенициллинов (амоксициллина, бакампициллина, пиперациллина и сультамициллина) и 10 цефалоспориновых антибиотиков в фармацевтических препаратах, которые

основаны на окислении антибиотиков церием (IV) в среде, содержащей H_2SO_4 , при $100^\circ C$ [20].

В работе [21] показана возможность определения амоксициллина, цефалексина, ампициллина и цефрадина спектрофотометрически в чистом виде и в фармацевтических препаратах, метод основан на гидролизе исследуемого препарата в основной среде и восстановлении образующегося гидролизованного продукта.

Инфракрасная спектроскопия является специфичным методом для качественного и количественного определения антибиотиков. При использовании данного метода обычно достигается точность, равная точности спектрофотометрии в ультрафиолетовом свете [22]. Однако при анализе веществ в растворах необходимо выбрать подходящий растворитель, который сам бы не поглощал инфракрасные лучи в данной области.

Флуориметрия — это один из наиболее чувствительных методов определения антибиотиков, приближающийся по своей чувствительности к биологическим методам. В основном, данный метод применяется для определения тетрациклиновых антибиотиков, которые сами по себе флуоресцируют жёлтым светом в умеренной щелочной среде. Антибиотики, которые сами по себе не флуоресцируют и не образуют флуоресцирующих продуктов разложения также можно определять флуориметрическим путём с подходящим флуоресцирующим веществом и выделения подходящего дополнительного соединения. Например, описан флуориметрический метод определения ампициллина с пределом обнаружения 0,05 мкг/мл [23].

Иной подход описан в работе [24], в которой авторы разработали протокол применения микроплашетов с помощью двух дополнительных методов: спектрофлуориметрии и стандартного микробиологического определения антибиотиков. Результаты позволили изучать влияние дозы и выведения на внутрибактериальное накопление антибиотиков, а также определять низкие концентрации антибиотиков.

Антибиотики, содержащие в своей молекуле восстанавливающиеся группы (например, нитрогруппы, кетогруппы, примыкающие к одной или более двойной связи, альдегидные группы, карбокисильные группы, примыкающие к двойным связям) либо имеющие хиноподобную структуру, могут быть восстановлены на ртутном капельном электроде и поэтому могут определяться полярографически. Например, в работе [25] разработан и апробирован дифференциальный импульсный полярографический метод прямого определения амоксициллина и ципрофлоксацина в фармацевтических препаратах.

Особенность методов электрохимического анализа состоит в том, что в анализируемую си-

стему не вводятся какие-либо химические реагенты, а используются процессы, связанные с переносом ионов или электронов. Из электрохимических методов для определения антибиотиков в биологических жидкостях и фармацевтических формах чаще всего применяются вольтамперометрия и потенциометрия. Различные варианты вольтамперометрии (циклическая, адсорбционная, инверсионная, дифференциальная импульсная) используются для определения основных групп антибиотиков. Перспективы использования электрохимического анализа для определения антибиотикочувствительности продемонстрированы в работе [22].

Авторами другого исследования [26] предлагается использовать электроаналитический метод на основе прямоугольной вольтамперометрии для одновременного определения амоксициллина и нестероидного противовоспалительного препарата нимесулида в моче и пробах окружающей среды.

Для чувствительного определения амоксициллина было разработано электрохимическое устройство, основанное на комбинации наноматериалов [27]. Морфологические, структурные и электрохимические характеристики наноструктурированного материала оценивали с использованием методов дифракции рентгеновских лучей, конфокальной микроскопии, просвечивающей электронной микроскопии и вольтамперометрии. Синергизм между этими материалами увеличивал электрохимическую активность, скорость переноса электронов и площадь поверхности электрода, что приводило к высокой величине анодного пикового тока для определения амоксициллина. Электрохимическое определение антибиотика проводили с помощью прямоугольной вольтамперометрии. Представленный метод может быть альтернативным не только для анализа фармацевтических продуктов и клинических образцов (моча), но и для исследования качества пищевых продуктов (образцы молока).

Другие методы, такие как кондуктометрия и амперметрическое (полярометрическое) титрование, используются крайне редко для определения антибиотиков. Амперметрическое (полярометрическое) титрование является достаточно точным, однако недостаточно специфичным методом, по сравнению с обычной непосредственной полярографией. Тем не менее, в работе [28] электрохимический анализ дыхания клеток на основе феррицианида был адаптирован для применения в тестах по определению чувствительности к противомикробным препаратам широкого спектра действия. Тестовые культуры клеток обрабатывали лекарственным препаратом и с помощью амперметрического анализа измеряли гибель клеток, вызванную лекарством.

Присутствие окисляемой серы в молекулярной структуре антибиотиков (например, ампициллин, пенициллин, линкомицин, цефалоспорин и сульфаниламид) позволяет напрямую определять её с помощью импульсной амперометрии, как описано в работе [29]. Импульсная амперометрия — это электрохимический метод обнаружения, при котором импульсная форма волны потенциал–время на поверхности электрода для электрокаталитического окисления аналитов пропорционально концентрации антибиотика. Интеграция тока в сочетании с быстро изменяющимися потенциалами напряжения называется интегрированным импульсным амперометрическим обнаружением.

При детекции антибиотиков также применяют радиоактивные и тяжёлые изотопы. Меченые препараты можно применять как для аналитического контроля при производстве, так и для решения основных проблем действия антибиотиков на микроорганизм и макроорганизм, для объяснения механизмов всасывания, циркуляции, накопления и выведения антибиотиков. Возможности применения изотопов для определения воздействия антибиотиков на бактерии показаны в обзорах [30, 31].

Определение антибиотиков при помощи препаратов, меченных изотопами, проводят обычным методом разбавления изотопов. Этот способ применим для анализа образца любой химической природы, если только из него можно получить хотя бы небольшое количество чистого антибиотика. Например, к культуральной жидкости прибавляют заранее известное количество чистого меченого антибиотика с известной удельной радиоактивностью. При этом меченый препарат в определённой степени разбавляют антибиотиком, содержащимся в образце. Затем из жидкости выделяют антибиотик и несколько раз перекристаллизовывают до постоянной удельной радиоактивности. Поскольку изотопы нельзя определить простыми физическими методами, степень разбавления меченого препарата, содержащегося и в выделенном антибиотике, а также его удельная радиоактивность будут обратно пропорциональны содержанию антибиотика в культуральной жидкости.

Например, в работе [32] продемонстрирована возможность применения стабильных изотопов и лазерной масс-спектрометрии для визуализации роста бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*) и определения их устойчивости к антибиотикам на примере меропенема, тобрамицина и ципрофлоксацина.

Основная сложность определения антибиотиков в биологических жидкостях обусловлена их низкой концентрацией на фоне большого избытка мешающих веществ. Недостаточная чувствительность и селективность большинства методов при определении антибиотиков в био-

логических средах обуславливают необходимость их предварительного концентрирования, а дополнительная операция концентрирования влияет на точность анализа и увеличивает время анализа. Довольно часто при определении антибиотиков необходимо проводить анализ на достаточно большом количестве образцов, поэтому для решения данных вопросов активно развиваются биосенсорные методы экспресс-анализа.

Биосенсорные методы для определения антибиотиков

Одним из перспективных направлений для определения антибиотиков являются биосенсорные системы, которые отличаются высокой чувствительностью и селективностью, оперативностью получения результата и возможностью работы вне лабораторных условий. Однако биосенсоры имеют ряд ограничений, связанных как со стабильностью работы, так и со стерилизацией отработанных образцов.

Биосенсоры представляют собой компактные аналитические приборы, сочетающие три основных компонента: чувствительный биологический объект, трансдьюсер и генератор сигнала. В биосенсорах используются различные механизмы преобразования на основе генерирования сигналов (электрохимического, оптического и др.) или изменения свойств (например, изменения массы) после формирования комплекса [33]. Для определения антибиотиков всё чаще применяются биосенсоры, обладающие различной конструкцией и механизмом действия [34, 35].

Одними из наиболее популярных биосенсоров являются электрохимические, они создавались с целью объединения чувствительности электрохимического детектора и специфичности активного слоя. Например, в работе [36] описан электрохимический биосенсор на основе принципов аффинности для обнаружения остатков цефтиофура в образцах мяса с помощью спектроскопии электрохимического импеданса.

Возможности сенсора на основе стеклоглиноидного электрода и плёнок хитозана для определения норфлоксацина в фармацевтических препаратах, синтетической моче и сыворотке в присутствии дофамина, кофеина и мочевины кислоты продемонстрированы в работе [37]. Морфологические, структурные и электрохимические характеристики наноструктурированного материала оценивали с помощью спектроскопии, рентгеновской дифракции, просвечивающей электронной микроскопии и вольтамперометрии.

Самая большая группа биосенсоров, используемых для обнаружения антибиотиков,

основана на использовании иммунохимических реакций биораспознавания — иммуносенсоры (ИС). ИС — устройства, состоящие из специфичного антигена/антитела, связанного поверхностью датчика. В работе иммуносенсоров обязательно принимают участие антитела, выступающие в качестве определяемых соединений или распознающих молекул. В последнем случае их иммобилизуют на сенсоре или вводят в пробу при выполнении конкурентного формата анализа. Наиболее часто применяемые ИС — электрохимический и оптический, последний чаще всего является биосенсором поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Хотя иммуносенсоры очень селективны, скорость анализа зависит от времени инкубации, необходимого для образования комплекса антиген–антитело. Кроме того, полная регенерация датчика также может занять довольно много времени [38, 39].

Среди иммуносенсоров выделяют четыре основных типа датчиков: измерители электрохимических процессов (потенциметрия, амперометрия); измерители массы (пьезоэффект); измерители тепла (колориметрия); измерители оптических свойств.

Например, в работе [40] представлен одноразовый амперометрический магнитоиммуносенсор, включающий использование антител, иммобилизованных на поверхности магнитных шариков с белком G (ProtG-MB) и угольных электродов с трафаретной печатью для количественного и специфичного определения остатков тетрациклинов в молоке. Для решения проблемы определения остатков антибиотиков в молоке авторы другой работы [41] предложили объединить иммунофлуоресцентный анализ на основе многоцветных квантовых точек (QD) и метод матричного анализа для одновременного, чувствительного и визуального обнаружения стрептомицина, тетрациклина и пенициллина G в молоке в нескольких образцах за один прогон (высокопроизводительный анализ).

Применение для аффинного взаимодействия аптамеров — молекул некоторых пептидов, коротких полимеров нуклеиновых кислот ДНК или РНК, а также их фрагментов (линейных олигонуклеотидов) — явилось началом разработки аптасенсоров. По специфичности взаимодействий аптамеры подобны антителам, но отличаются большей устойчивостью и способностью к обратимой денатурации, могут быть химически синтезированы, обладают высокой термической стабильностью, легко модифицируются и иммобилизуются [42]. Для получения аптамеров с заданными свойствами была предложена технология SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment) — си-

стематическая эволюция лигандов путём экспоненциального обогащения [43]. Описаны биосенсоры на основе аптамера (аптасенсеры) для определения антибиотиков [44–47]. Возможности применения флуоресцентных аптасенсоров разработаны для определения стрептомицина [48] и хлорамфеникола [49], а также люминесцентный метод на основе аптамеров для определения канамицина [50].

Молекулярный импринтинг (МИП) (*англ.* molecular imprinting) — метод получения «молекулярных отпечатков», основанный на полимеризации функциональных мономеров в присутствии специально введённых целевых молекул-темплатов (от *англ.* template — шаблон) широко применяется в биосенсорных системах для определения антибиотиков [51–55]. Например, в работе [56] коллективом авторов проведён подбор условий синтеза наночастиц полимеров с МИП для применения в качестве распознающего слоя пьезоэлектрического сенсора для высокочувствительного определения рактопамина в водных средах.

Методы электроакустического анализа также используются в качестве основы сенсорной системы при анализе антибиотиков. Акустические датчики в сравнении с некоторыми другими видами датчиков имеют некоторые преимущества, поскольку они способны обнаруживать изменения сразу двух типов параметров среды: механических (упругость, вязкость, плотность) и электрических (диэлектрическая проницаемость и проводимость). Акустические датчики считывают изменения характеристик акустических волн при распространении в пьезоэлектрическом кристалле, соприкасающимся со средой. Пьезоэлектрические кристаллы бывают нескольких типов: ниобат лития (LiNbO_3), кварц ($\alpha\text{-SiO}_2$), лангасит ($\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$), лангатат ($\text{La}_3\text{Ga}_{5.5}\text{Ta}_{0.5}\text{O}_{14}$), танталат лития (LiTaO_3) и др.

Среди большого количества вариантов акустических датчиков особенно выделяются те, которые основаны на пьезоэлектрических резонаторах и на линиях задержки на поверхностных (пластинчатых) акустических волнах. Впервые возможность применения акустических датчиков для определения антибиотиков была показана на примере сенсора на основе поверхностных акустических волн и пенициллина G в молоке [57].

Датчики, основанные на резонаторах с продольным электрическим полем, при контакте с жидкостью способны реагировать только на изменение механических свойств жидкости, практически не захватывая электрические, в то время как датчики с поперечным электрическим полем имеют более высокий потенциал для исследования свойств различных жидкостей, в том

числе и биологических суспензий, за счёт возможности работы с двумя параметрами среды одновременно.

В отличие от резонаторов с продольным электрическим полем у датчиков с поперечным электрическим полем электроды расположены на одной стороне подложки, а акустическая волна распространяется между электродами. При этом чувствительная поверхность, граничащая с жидкостью или биохимическим слоем исследуемого образца, остаётся свободной, и исследуемая жидкость не контактирует с электродами. Поверхность датчика свободная от металлизации позволяет реагировать как на механические свойства исследуемого образца, так и на электрические.

На основе резонаторов с поперечным электрическим полем разработано два типа акустических биодатчиков — с иммобилизацией компонентов анализа на поверхности датчика и без их иммобилизации. В первом случае используют плёнки биорецепторы, закрепляемые на поверхности пьезоэлектрического кристалла на пути следования акустической волны. Взаимодействие такого типа приводит к изменениям характерного аналитического сигнала (фаза и амплитуда выходного сигнала, резонансная частота, электрический импеданс/адмиттанс и т.д.). Например, в работе [58] показана возможность применения иммуносенсора, включающего пьезоэлектрический резонатор и слой электрогенерированного полимера для определения антибиотиков в мясе, молоке, яйцах, мёде.

Наряду с использованием акустических биосенсоров с активными слоями возможно изучение биомолекулярных взаимодействий непосредственно в растворах, без нанесения на поверхность резонатора специфичных антител или компонентов анализа. Например, в работе [59] показаны возможности пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для определения антибактериальной активности антибиотиков на примере полимиксина.

Поскольку антибиотики активны в отношении бактерий, последние могут выступать в качестве чувствительного элемента биосенсорной системы для определения антибактериальных препаратов. Принцип действия таких сенсоров основан на ингибировании ферментативной активности бактерий под действием антибиотиков, как показано в работах [60–62], при этом регистрируемый сигнал зависит от концентрации препарата.

В другой работе [63] предложена сенсорная система на основе свехвысокочастотного резонатора и микробных клеток, иммобилизованных на плёнках полистирола, в качестве чувствительного элемента сенсора для определения ан-

тибиотиков.

Оптические сенсоры, в том числе на основе поверхностного плазмонного резонанса (ППР), довольно часто используются для количественного определения остатков антибактериальных препаратов в пищевой промышленности [64–66]. Оптические сенсоры особенно привлекательны для применения с целью прямого (без метки) обнаружения антибиотиков. Принцип действия этих датчиков основан на измерении физических параметров, таких как интенсивность поглощения и отражения света, интенсивность люминесценции и т. д. [64].

Весьма важным направлением развития сенсорных систем для анализа антибиотиков является использование гибридных методов, которые сочетают электрохимию с оптическими методами для мониторинга и анализа биохимических процессов, как показано в работе [67]. Авторами другого исследования [68] разработан датчик ППР в сочетании с наноразмерной полимерной плёнкой с молекулярным отпечатком в качестве элемента распознавания для селективного обнаружения антибиотика ципрофлоксацина. Интересный подход к распознаванию антибиотиков был описан в работе [69] с использованием функционализированных наночастиц золота для усиления сигнала ППР и повышения чувствительности сенсора при определении аминогликозидов (неомицина, канамицина, стрептомицина) в образцах молока.

Разработана мультиплексная оптическая сенсорная система для анализа сульфаниламидов в сыром молоке при их связывании с иммобилизованными иммунореагентами с помощью оптического сенсорного устройства [70]. Например, в работе [71] показана возможность применения метода электрооптического анализа для определения ампициллина при воздействии на бактерии. Используемый метод основан на регистрации изменений анизотропии поляризуемости клеток при воздействии определяемого препарата.

Заключение

Антибактериальные препараты являются одними из самых важных лекарств, используемых в здравоохранении и ветеринарии. Чрезмерное использование антибиотиков приводит

не только к широкому их распространению в окружающей среде, но и загрязнению водных ресурсов. Поэтому важно проводить анализ воды, в том числе и питьевой воды, на наличие антибиотиков. Как показано в данном материале, для обнаружения антибиотиков используют микробиологические, спектрофотометрические, флуориметрические, хемилюминесцентные, различные варианты хроматографических методов, в том числе высокоэффективную жидкостную хроматографию и хромато-масс-спектрометрию, инверсионную вольтамперометрию, электроаналитическое определение с модифицированными электродами. В идеале, чтобы вызвать наиболее эффективный ответ на воздействие антибиотика, необходима сеть биосенсоров «скоростного типа», чтобы служить в качестве первоначального предупреждения о наличии/отсутствии антибактериального препарата в диагностируемом образце. Для достижения этой цели желательно использовать портативный биосенсор с высокой чувствительностью и точностью, который может обнаруживать антибиотик в режиме реального времени.

Классические микробиологические методы анализа для определения антибиотиков являются весьма важным предварительным условием и выбором критерия для дальнейшего детального изучения с помощью биосенсорной техники. Продолжение исследований для улучшения зондов и платформ должно привести к созданию эффективных биосенсоров, которые могут быть использованы в реальных образцах для анализа антибиотиков. В целом, область биосенсоров включает широкий спектр с большим потенциалом роста в ближайшем будущем. Дальнейшая стандартизация и автоматизация биосенсорных методов позволит расширить круг их применения и использования для анализа антибиотиков в микробиологии, биотехнологии, ветеринарии, медицине, защите окружающей среды.

Литература/References

1. Antibiotic Resistance Protocols: Second Edition, Gillespie S.H., McHugh T.D. (eds.), *Methods in molecular biology*. Springer Science+Business Media. LLC 2010; 642.
2. Drug resistance in microorganisms — Handbooks, manuals, etc. [DNLM: 1. Microbial Sensitivity Tests — methods — Laboratory Manuals. 2. Antibacterial Agents — pharmacology — Laboratory Manuals. 3. Drug Resistance, Bacterial — Laboratory Manuals. QW 25.5 M6 M2945 2005] I. Cavalieri, Stephen J. II. American Society for Microbiology.

3. Кулапина Е.Г., Баринаова О.И., Кулапина О.И., Ути, И.А., Снесарев С.В. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах (обзор). *Антибиотики и химиотер.* 2009; 54 (9–10): 53–60. [Kulapina E.G., Barinova O.V., Kulapina O.I., Uti I.A., Snesarev S.V. Modern methods of antibiotic determination in biological samples and drugs (review). *Antibiot Khimioter.* 2009; 54 (9–10): 53–60. Russian. PMID: 20415266. (in Russian)]
4. Riediker S., Diserens J.-M., Stadler R.H. Analysis of β -lactam antibiotics in incurred raw milk by rapid test methods and liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49: 4171–4176. doi: 10.1021/jf010057k.

5. *Althaus R.L., Molina M.P., Rodriguez M., Fernandez N.* Detection limits of β -lactam antibiotics in ewe milk by penzym enzymatic test. *J. Food Prot.* 2001; 64: 1844–1847. doi: 10.4315/0362-028X-64.11.1844.
6. *Кулапина Е.Г., Барينوва О.И., Кулапина О.И., Утц, И.А., Снесарев С.В.* Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах (обзор). Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (9–10): 53–60. [Kulapina E.G., Barinova O.V., Kulapina O.I., Uts I.A., Snesarev S.V. Modern methods of antibiotic determination in biological samples and drugs (review). *Antibiot Khimioter.* 2009; 54 (9–10): 53–60. Russian. PMID: 20415266. (in Russian)]
7. *Cháfer-Pericás C., Maquieira Á., Puchades R.* Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *Trends Anal Chem.* 2010; 29:1038–1049.
8. *Abu-Shandi K.H.* Determination of vancomycin in human plasma using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 395 (2): 527–532.
9. *Elragehy N.A., Abdel-Moety E.M., Hassan N.Y., Rezk M.R.* Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product. *Talanta.* 2008; 77 (1): 28–36. doi: 10.1016/j.talanta.2008.06.045.
10. *Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L., Nicolau D.P.* Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther.* 2004; (8): 1187–1198. doi: 10.1016/s0149-2918(04)80001-8.
11. *Nemutlu E., Kır S., Katlan D., Beksaç M.S.* Simultaneous multiresponse optimization of an HPLC method to separate seven cephalosporins in plasma and amniotic fluid: application to validation and quantification of cefepime, cefixime and cefoperazone. *Talanta.* 2009; 80 (1): 117–126. doi: 10.1016/j.talanta.2009.06.034.
12. *Rote A.R., Pingle S.P.* Reverse phase-HPLC and HPTLC methods for determination of gemifloxacin mesylate in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877 (29): 3719–3723. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.08.013. Epub 2009 Aug 18.
13. *Pires de Abreu L.R., Ortiz R.M., de Castro S.C., Pedrazzoli J. Jr.* HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration. *J Pharm Pharm Sci.* 2003; 6 (2): 223–230.
14. *Hanko V.P., William R.L., Dasenbrock C.O., Rohrer J.S.* Determination of sulfur-containing antibiotics using high-performance liquid chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Drug Dev Res.* 2001; 53 (4): 268–280. doi: 10.1002/ddr.1196.
15. *Berlina A.N., Bartosh A.V., Sotnikov D.V., Zherdev A.V., Xu C., Dzantiev B.B.* Complexes of gold nanoparticles with antibodies in immunochromatography: comparison of direct and indirect immobilization of antibodies for the detection of antibiotics. *Nanotechnol Russia.* 2018; 13: 430–438. doi: 10.1134/S195078018040031.
16. *Hendrickson O.D., Zvereva E.A., Shanin I.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B.* Development of a multicomponent immunochromatographic test system for the detection of fluoroquinolone and amphenicol antibiotics in dairy products. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2019; 99 (8): 3834–3842. doi: 10.1002/jsfa.9605.
17. *Gazzaz S.S., Rasco B.A., Dong F.M.* Application of immunochemical assays to food analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1992; 32: 197–229. doi: 10.1080/10408399209527597.
18. *Wang S., Xu B., Zhang Y., He J.X.* Development of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of neomycin residues in pig muscle, chicken muscle, egg, fish, milk and kidney. *Meat Sci.* 2009; 82: 53–58. doi: 10.1016/j.meatsci.2008.12.003. Epub 2008 Dec 14
19. *Shen X., Chen J., Lv S., Sun X., Dzantiev B.B., Eremin S.A., Zherdev A.V., Xu J., Sun Y., Lei H.* Fluorescence polarization immunoassay for determination of enrofloxacin in pork liver and chicken. *Molecules.* 2019; 24: 4462. doi:10.3390/molecules24244462.
20. *Walily A.F.M. El., Gazy A.A.K., Belal S.F., Khamis E.F.* Use of cerium (IV) in the spectrophotometric and spectrofluorimetric determinations of penicillins and cephalosporins in their pharmaceutical preparations. *Spectrosc Lett.* 2000; 33: 931–948. doi: 10.1080/00387010009350169.
21. *Al-Momani I.F.* Flow-injection spectrophotometric determination of amoxicillin, cephalixin, ampicillin, and cephadrine in pharmaceutical formulations. *Anal Lett.* 2004; 37: 2099–2110. doi: 10.1081/AL-200026683.
22. *Islam R., Luu H.T.L., Kuss S.* Review — electrochemical approaches and advances towards the detection of drug resistance. *J Electrochemical Society.* 2020; 167: 045501.
23. *Raksawong P., Nurerk P., Chullasat K., Kanatharana P., Bunkoed O.* A polypyrrole doped with fluorescent CdTe quantum dots and incorporated into molecularly imprinted silica for fluorometric determination of ampicillin. *Microchim Acta.* 2019; 186: 338. doi: 10.1007/s00604-019-3447-0.
24. *Dumont E., Vergalli J., Conraux L., Taillier C., Vassort A., Pajovic J., Réfrégiers M., Mourez M., Pages J.M.* Antibiotics and efflux: combined spectrofluorimetry and mass spectrometry to evaluate the involvement of concentration and efflux activity in antibiotic intracellular accumulation. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74 (1): 58–65. doi: 10.1093/jac/dky396.
25. *Salam A.H. Al-Ameri, Najlah M.H.* Al-Waeli Differential pulse polarographic study of amoxicillin and ciprofloxacin and its determination in pharmaceuticals. *Int J Bioanal Methods Bioequival Stud.* 2016; 3 (1): 47–54. doi: dx.doi.org/10.19070/2470-4490-150006.
26. *Deroco P.B., Rocha-Filho R.C., Fatibello-Filho O.* A new and simple method for the simultaneous determination of amoxicillin and nimesulide using carbon black within a dihexadecylphosphate film as electrochemical sensor. *Talanta.* 2018; 179: 115–123. doi: 10.1016/j.talanta.2017.10.048.
27. *Wong A., Santos A.M., Cincotto F.H., Moraes F.C., Fatibello-Filho O., Sotomayor M.D.P.T.* A new electrochemical platform based on low cost nanomaterials for sensitive detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices. *Talanta.* 2020; 206: 120252. doi: 10.1016/j.talanta.2019.120252.
28. *Chotinantakul K., Suginta W., Schulte A.* Advanced amperometric respiration assay for antimicrobial susceptibility testing. *Anal Chem.* 2014; 86 (20): 10315–22. doi: 10.1021/ac502554s. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25222107.
29. *Hanko V.P., William R.L., Dasenbrock C.O., Rohrer J.S.* Determination of sulfur-containing antibiotics using high-performance liquid chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Drug Dev Res.* 2001; 53 (4): 268–280. doi: 10.1002/ddr.1196.
30. *Auletta S., Galli E., Lauri C., Martinelli D., Santino I., Signore A.* Imaging bacteria with radiolabelled quinolones, cephalosporins and siderophores for imaging infection: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2016; 4: 229–252. doi: 10.1007/s40336-016-0185-8.
31. *Vrioni G., Tsiamis C., Oikonomidis G., Theodoridou K., Kapsimali V., Tsakris A.* MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: current achievements and future perspectives. *Ann Transl Med.* 2018; 6 (12): 240.
32. *Jung J.S., Eberl T., Sparbier K., Lange C., Kostrzewa M., Schubert S., Wieser A.* Rapid detection of antibiotic resistance based on mass spectrometry and stable isotopes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 949–955. doi: 10.1007/s10096-013-2031-5.
33. *Turner A.P.F., Karube I., Wilson G.S.* Biosensors: fundamentals and applications. Oxford University Press, Oxford. 1987.
34. *Leca-Bouvier B., Blum L.* Enzyme for biosensing application. Recognition receptors in biosensors. M. Zourob (ed.) Springer. New York: 2010; 177–220.
35. *Moreira F., Dutra R., Noronha J., Sales G.* Novel sensory surface for creatine kinase electrochemical detection. *Biosensors Bioelectron.* 2014; 56: 217–222. doi: 10.1016/j.bios.2013.12.052.
36. *Stevenson H.S., Shetty S.S., Thomas N.J., Dhamu V.N., Bhide A., Prasad S.* Ultrasensitive and rapid-response sensor for the electrochemical detection of antibiotic residues within meat samples. *ACS Omega.* 2019; 4: 6324–6330. doi: 10.1021/acsomega.8b03534.
37. *Santos A.M., Wong A., Cincotto F.H., Moraes F.C., Fatibello-Filho O.* Square-wave adsorptive anodic stripping voltammetric determination of norfloxacin using a glassy carbon electrode modified with carbon black and CdTe quantum dots in a chitosan film. *Mikrochim Acta.* 2019; 186 (3): 148. doi: 10.1007/s00604-019-3268-1.
38. *Fernandez F., Hegnerova K., Pilarik M., Sanchez-Baeza F., Homola J., Marco M.P.* A label-free and portable multichannel surface plasmon resonance immunosensor for on site analysis of antibiotics in milk samples. *Biosensors Bioelectron.* 2010; 26 (4): 1231–1238. doi: 10.1016/j.bios.2010.06.012. Epub 2010 Jun 20.
39. *Fernandez F., Pinacho D.G., Sanchez-Baeza F., Marco M.P.* Portable surface plasmon resonance immunosensor for the detection of fluoroquinolone antibiotic residues in milk. *J Agric Food Chem.* 2011; 59: 5036–5043. doi: 10.1021/jf1048035. Epub 2011 Apr 8.
40. *Conzueto F., Gamella M., Campuzano S., Reviejo A.J., Pingarrón J.M.* Disposable amperometric magneto-immunosensor for direct detection of tetracyclines antibiotics residues in milk. *Anal Chim Acta.* 2012; 737: 29–36. doi: 10.1016/j.aca.2012.05.051.
41. *Song E., Yu M., Wang Y., Hu W., Cheng D., Swihart M.T., Song Y.* Multi-color quantum dot-based fluorescence immunoassay array for simultaneous visual detection of multiple antibiotic residues in milk. *Biosensors Bioelectron.* 2015; 72: 320–325. doi: 10.1016/j.bios.2015.05.018.
42. *Reder-Christ K., Bendas G.* Biosensor applications in the field of antibiotic research—a review of recent developments. *Sensors.* 2011; 11: 9450–9466. doi: 10.3390/s111009450.
43. *Famulok M., Mayer G.* Aptamer modules as sensors and detectors. *Acc Chem Res.* 2011; 44: 1349–1358. doi: 10.1021/ar2000293. Epub 2011 Aug 5.
44. *Song K.M., Jeong E., Jeon W., Jo H., Ban C.* A coordination polymer nanobelt (CPNB)-based aptasensor for sulfadimethoxine. *Biosensors Bioelectron.* 2012; 33 (1): 113–119. doi: 10.1016/j.bios.2011.12.034. Epub 2011 Dec 29.
45. *Ni H., Zhang S., Ding X., Mi T., Wang Z., Liu M.* Determination of enrofloxacin in bovine milk by a novel single-stranded DNA aptamer chemiluminescent enzyme immunoassay. *Analytical Letters.* 2014; 47: 2844–2856.
46. *Zhou L., Li D.-J., Gai L., Wang J.-P., Li Y.-B.* Electrochemical aptasensor for the detection of tetracycline with multi-walled carbon nanotubes amplification. *Sens Actuators B Chem.* 2012; 162 (1): 201–208. doi: 10.1016/j.snb.2011.12.067.
47. *Yan L., Luo C., Mao W., Zhang D., Ding S.* A simple and sensitive electrochemical aptasensor for determination of Chloramphenicol in honey based on target-induced strand release. *J Electroanalytical Chemistry.* 2012; 687: 89–94. doi: 10.1016/j.jelechem.2012.10.016.
48. *Taghdisi S.M., Danesh N.M., Nameghi M.A., Ramezani M., Abnous K.* A label-free fluorescent aptasensor for selective and sensitive detection of

- streptomycin in milk and blood serum. *Food Chem.* 2016; 203:145–149. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.02.017. Epub 2016 Feb 2
49. Wu S., Zhang H., Shi Z., Duan N., Fang C.C., Dai S., Wang Z. Aptamer-based fluorescence biosensor for chloramphenicol determination using upconversion nanoparticles Author links open overlay panel. *Food Control.* 2015; 50: 597–604. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.10.003.
 50. Leung K-H., He H-Z., Chan DS-H., Fu W-C., Leung C-H., Ma D-L. An oligonucleotide-based switch-on luminescent probe for the detection of kanamycin in aqueous solution. *Sens Actuators B Chem.* 2013; 177: 487–492. doi: 10.1016/j.snb.2012.11.053.
 51. Lian W., Liu S., Yu J., Xing X., Li J., Cui M., Huang J. Electrochemical sensor based on gold nanoparticles fabricated molecularly imprinted polymer film at chitosan-platinum nanoparticles/graphene-gold nanoparticles double nanocomposites modified electrode for detection of erythromycin. *Biosens Bioelectron.* 2012; 38: 163–169. doi: 10.1016/j.bios.2012.05.017.
 52. Liu B., Tang D., Zhang B., Que X., Yang H., Chen G. Au(III)-promoted magnetic molecularly imprinted polymer nanospheres for electrochemical determination of streptomycin residues in food. *Biosens Bioelectron.* 2013; 41: 551–556. doi: 10.1016/j.bios.2012.09.021. Epub 2012 Sep 24.
 53. Yola M.L., Uzun L., Özalpin N., Denizli A. Development of molecular imprinted nanosensor for determination of tobramycin in pharmaceuticals and foods. *Talanta.* 2014; 120: 318–324. doi: 10.1016/j.talanta.2013.10.064. Epub 2013 Dec 1.
 54. Ермолаева Т.Н., Чернышова В.Н., Бессонов О.И. Микро- и наночастицы полимеров с молекулярными отпечатками — синтез, характеристика и применение в пьезокварцевых сенсорах. Сорбционные и хроматографические процессы. 2015; 15 (3): 345–365. [Ermolaeva T.N., Chernyshova V.N., Bessonov O.I. Micro- and nanoparticles molecularly imprinted polymers — synthesis, the characteristic and application in the piezoelectric sensors. Sorption and chromatographic processes. 2015; 15 (3): 345–365. (in Russian)].
 55. Munteanu F-D., Titoiu A.M., Marty J-L., Vasilescu A. Detection of antibiotics and evaluation of antibacterial activity with screen-printed electrodes. *Sensors.* 2018; 18: 901. doi: 10.3390/s18030901.
 56. Ermolaeva T.N., Farafonova O.V., Chernyshova V.N., Zyablov A.N., Tarasova N.V. A Piezoelectric Sensor Based on Nanoparticles of Ractopamine Molecularly Imprinted Polymers. *Journal of Analytical Chemistry.* 2020; 75 (10): 1270–1277.
 57. Gruhl F.J., Länge K. Surface acoustic wave (SAW). Biosensor for rapid and label-free detection of penicillin G in milk. *Food Anal Methods.* 2014; 7: 430–437. doi: 10.1007/s12161-013-9642.
 58. Karaseva N.A., Ermolaeva T.N. A piezoelectric immunosensor for chloramphenicol detection in food. *Talanta.* 2012; 93: 44–48. doi: 10.1016/j.talanta.2011.12.047.
 59. Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Шихабудинов А.М., Бородина И.А., Ларионова О.С., Жничкова Е.Г. Определение чувствительности микробных клеток к полимиксину методом электроакустического анализа. Антибиотики и химиотер. 2017; 62 (3–4): 3–9. [Guliy O.I., Zaitsev B.D., Shikhabudinov A.M., Borodina I.A., Lariionova O.S., Zhnichkova Ye.G. Determination of microbial sensitivity to polymyxin by the method of electroacoustic analysis. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2017; 62 (3–4): 3–9. (in Russian).]
 60. Ferrini A.M., Mannoni V., Carpico G., Pellegrini G.E. Detection and identification of β -lactam residues in milk using a hybrid biosensor. *J Agric Food Chem.* 2008; 56: 784–788. doi: 10.1021/jf071479i.
 61. Das S., Kumar N., Vishweswaraiiah R.H., Halidar L., Gaare M., Singh V.K., Puniya A.K. Microbial based assay for specific detection of β -lactam group of antibiotics in milk. *J Food Sci Technol.* 2014; 51: 1161–1166. doi: 10.1007/s13197-011-0609-4.
 62. Narang R., Mohammadi S., Mohammadi Ashani M., Sadabadi H., Hejazi H., Hossein Zarifi M., Sanati-Nezhad A. Sensitive, real-time and non-invasive detection of concentration and growth of pathogenic bacteria using microfluidic-microwave ring resonator biosensor. *Sci. Rep.* 2018; 8: 15807. doi: 10.1038/s41598-018-34001-w.
 63. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Alsowaidi A.K.M., Larionova O.S., Borodina I.A. Microbial sensor for determination of amoxicillin activity. *Antibiotics and chemotherapy.* 2020; 1–2: 3–9. doi: 10.1016/0235-2990-2020-65-1-2-3-9.
 64. Mungroo N.A., Neethirajan S. Biosensors for the detection of antibiotics in poultry industry — a review. *Biosensors.* 2014; 4: 472–493. doi: 10.3390/bios4040472.
 65. Chen H-E, Lin C-H., Su C-Y., Chen H-P., Chiang Y-L. Surface plasmon resonance biotechnology for antimicrobial susceptibility test. Chapter 21 in the book *Biosensors for Health, Environment and Biosecurity.* 2011; 453–468.
 66. Galatus R., Feier B., Cristea C., Cennamo N., Zeni L. SPR based hybrid electro-optic biosensor for β -lactam antibiotics determination in water. *Proceedings of the SPIE.* 2017; 10405: 104050C6.
 67. Blidar A., Feier B., Tertis M., Galatus R., Cristea C. Electrochemical surface plasmon resonance (EC-SPR) aptasensor for ampicillin detection. *Anal Bioanal Chem.* 2019; 411: 1053–1065. doi: 10.1007/s00216-018-1533-5.
 68. Luo Q., Yu N., Shi C., Wang X., Wu J. Surface plasmon resonance sensor for antibiotics detection based on photo-initiated polymerization molecularly imprinted array. *Talanta.* 2016; 161: 797–803. doi: 10.1016/j.talanta.2016.09.049.
 69. Frascioni M., Tel-Vered R., Riskin M., Willner I. Surface plasmon resonance analysis of antibiotics using imprinted boronic acid-functionalized Au nanoparticle composites. *Anal Chem.* 2010; 82: 2512–2519. doi: 10.1021/ac902944k
 70. Suárez G., Jin Y.-H., Auerswald J., Berchtold S., Knapp H.F., Diserens J.-M., Leterrier Y., Månson J.-A.E., Voirin G. Lab-on-a-chip for multiplexed biosensing of residual antibiotics in milk. *Lab Chip.* 2009; 9: 1625–1630. doi: 10.1039/b819688e. Epub 2009 Mar 13.
 71. Guliy O.I., Bunin V.D. Electro-optical analysis as sensing system for detection and diagnostics of bacterial cells. In: P. Chandra, L.M. Pandey (Eds.), *Biointerface Engineering: Prospects in Medical Diagnostics and Drug Delivery*, Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020; 233–254. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-4790-4_11.

Информация об авторах

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

Караваяева Ольга Александровна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, Российская Федерация

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, Саратов, Российская Федерация; профессор кафедры микробиологии, биотехнологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова», Саратов, Российская Федерация

About the authors

Ali Kadhim Mohammed Alsowaidi — full-time Ph. D. student, Saratov State University, Saratov, Russian Federation

Olga A. Karavaeva — Ph. D. in biology, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Saratov, Russian Federation

Olga I. Guliy — D. Sc. in biology, Professor, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov, Russian Federation