

Анализ вещества

Substances analysis

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-3-5-13>МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПЛАНАРНЫЕ СЕНСОРЫ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФЕПИМА© Елена Григорьевна Кулапина^{1*}, Руслан Кямранович Мурсалов¹,
Ольга Ивановна Кулапина², Влада Денисовна Анкина²,
Елена Николаевна Чердакова¹¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83; *e-mail: kulapinaeg@mail.ru² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: olgakulapina@mail.ru

*Статья поступила 19 декабря 2022 г. Поступила после доработки 15 января 2023 г.
Принята к публикации 25 января 2023 г.*

Разработаны планарные screen-printed потенциометрические сенсоры, чувствительные к цефалоспориновому антибиотику четвертого поколения — цефепиму. Цефепим — амфотерный антибиотик с карбоксильной и аминотиазольной группами, существующий в виде катиона в сильноокислой, цвиттер-иона — в слабоокислой и нейтральной, аниона — в щелочной среде. Установлен интервал pH = 1,5 – 2,0 получения катионных электродных функций для определения цефепима. В качестве электродно-активных компонентов (ЭАК) использованы ассоциаты цефепим-тетрафенилборат; оптимальное содержание ЭАК для планарных сенсоров — 2 – 3 %. Интервалы линейности электродных функций — $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, угловые коэффициенты — 50 ± 2 мВ/рС, время отклика — 20 с для немодифицированных сенсоров. Показана роль модификатора — наночастиц ZnO — в улучшении электроаналитических свойств сенсоров. Введение в углеродсодержащие чернила би-нарной смеси оксида цинка и хлорида цетилпиридиния приводит к снижению предела обнаружения цефепима ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), увеличению углового коэффициента (58 ± 1 мВ/рС) и интервала линейности электродных функций ($1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л), время отклика сенсора — 17 с. Использование ПАВ в качестве сомодификатора электродной поверхности приводит к стабилизации дисперсии наночастиц. Показано применение модифицированных screen-printed сенсоров для определения цефепима в лекарственных и биологических средах, в частности, в слюне.

Ключевые слова: цефепим; планарные потенциометрические сенсоры; наночастицы; катионные поверхностно-активные вещества; лекарственные и биологические среды.

MODIFIED PLANAR SENSORS FOR CEFEPIME DETERMINATION

© Elena G. Kulapina^{1*}, Ruslan K. Mursalov¹, Olga I. Kulapina²,
Vlada D. Ankina², Elena N. Cherdakova¹¹ N. G. Chernyshevsky Saratov National Research State University, 83, ul. Astrakhanskaya, Saratov, 410012, Russia; *e-mail: kulapinaeg@mail.ru² V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112, ul. Bolshaya Kazach'ya, Saratov, 410012, Russia; e-mail: olgakulapina@mail.ru

Received December 19, 2022. Revised January 15, 2023. Accepted January 25, 2023.

Planar screen-printed potentiometric sensors sensitive to cefepime, cephalosporine antibiotic of the fourth generation, has been developed. Cefepime is an amphoteric antibiotic with carboxyl and aminothiazole groups which exists as a cation in a strongly acidic media, a zwitter-ion in a weakly acidic and neutral media, and as an anion in an alkaline media. The interval of pH = 1.5 – 2.0 is set for obtaining cationic electrode functions for the cefepime determination. Cefepime-tetraphenylborate associates are used as electrode-active components (EAC). The optimal EAC content for planar sensors is 2 – 3 %. The electrode functions are linear in the range of 1×10^{-5} – 1×10^{-2} M, angular coefficients 50 ± 2 mV/pC, response time 20 sec for unmodified cefepime sensors. The role of the modifier, ZnO nanoparticles, in improving the

electroanalytic properties of sensors is shown. The introduction of a binary mixture of zinc oxide and cetylpyridinium chloride into carbon-containing ink leads to a decrease in the detection limit of cefepime (1×10^{-6} M), an increase in the angular coefficient (58 ± 1 mV/pC) and the interval of linearity of electrode functions ($1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-2}$ mole/liter), sensor response time being 17 sec. The use of a surfactant as an electrode surface comodifier leads to stabilization of the nanoparticle dispersion. The use of modified screen-printed sensors for the cefepime determination in medicinal and biological media, in particular, in saliva, is shown.

Keywords: cefepime; planar potentiometric sensors; nanoparticles; cationic surface-active substances; medicinal and biological media.

Введение

Цефепим — цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения — обладает расширенным спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефепим назначают для лечения умеренной и тяжелой внутрибольничной пневмонии, а также инфекций, вызванных множественными лекарственно-устойчивыми микроорганизмами (например, синегнойной палочкой).

Для определения цефепима используют электрохимические [1–4] и спектральные методы [5–7], в том числе, спектрофлуориметрию [8–12], различные виды хроматографии [12–18], капиллярный электрофорез [19], микробиологические [21] и другие методы [22]. Для экспрессного определения антибиотиков в лекарственных препаратах и биологических средах перспективно применение потенциометрических сенсоров [3, 4, 21, 23, 24]. В качестве анализируемых объектов выступают препараты [1, 2, 4–11, 21, 22], образцы мочи человека [3, 17], цельная кровь [18], плазма [10–20] и сыворотка крови [15], спинномозговая жидкость [10, 16].

Для определения антибиотиков используют планарные screen-printed сенсоры [21, 23, 24], в частности, с модифицированными электродами [21, 25], химически измененная поверхность которых проявляет новые качества, используемые в электрохимическом анализе. Чаще всего модификаторами служат проводящие полимеры (полипиррол, полианилин) и наночастицы (НЧ), которые улучшают взаимодействие с аналитом [26]. Наличие НЧ в потенциометрических сенсорах приводит к увеличению аналитического сигнала и повышению селективности по отношению к определяемому веществу [27].

Новый метод изготовления модифицированных углеродными квантовыми точками планарных потенциометрических сенсоров предложен для определения гемифлоксацина [26], наночастицы оксида магния и оксида меди использованы в качестве модификаторов проволочных электродов для определения летрозолола в фармацевтических препаратах и биологических образцах [27], наносферы сульфида меди — для определения хлорамфеникола [28], наночастицы маг-

нетита (Fe_3O_4) — для биологического определения изониазида [29].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) используются в потенциометрических сенсорах для повышения их чувствительности и селективности [30–33]. Так, додецилсульфат натрия применяли в качестве модификатора в планарных сенсорах, чувствительных к эритромицину [30], октилфенолэтоксилат и лаурилсульфат натрия — в антронселективных screen-printed сенсорах [31]. Модификатор является амфифильным, что обеспечивает хорошее диспергирование частиц графита в пасте и широкий выбор функциональных групп (алкилсульфонаты) [33].

В качестве модификаторов сенсоров с трафаретной печатью авторами работы [34] предложены О-(4-(4-(метилтиобензилиденамино)феноксидекан-1-тиол с наночастицами золота для определения Cu (II) и поли-[3-(додецилтио)-N-гексацилакриламид] — для определения Cr (III) в образцах воды [35].

Стеклоуглеродные электроды, модифицированные карбоксилированными однослойными углеродными нанотрубками и поверхностно-активными веществами в качестве сомодификаторов, предложены для определения морина в листьях шелковицы [32], тимола [36] методом дифференциально-импульсной вольтамперометрии.

Предложено вольтамперометрическое определение тартазина на электроде, модифицированном наночастицами диоксида церия и бромидом цетилтрифенилфосфония [37].

Таким образом, среди модификаторов электродной поверхности электрохимических сенсоров представляют интерес токопроводящие полимеры и оксиды металлов в высших степенях окисления с ПАВ в качестве сомодификаторов. Показано, что катионные ПАВ — бромиды цетилпиридиния и цетилтрифенилфосфония — обеспечивают стабилизацию дисперсий наноматериалов и концентрирование аналитов на поверхности электродов за счет электростатического и гидрофобного взаимодействия [36, 37].

Цель настоящего исследования заключалась в разработке планарных screen-printed потенциометрических сенсоров, чувствительных к це-

фециму, и оценке влияния различных модификаторов на их электроаналитические свойства.

Экспериментальная часть

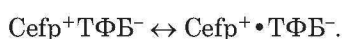
Аппаратура и реактивы. В работе использован препарат цефепима (ПАО «Красфарма», Красноярск) — порошок для приготовления раствора для инъекций по 1000 мг во флаконе. Один флакон содержит 1000 мг цефепима в виде стерильной смеси цефепима гидрохлорида и L-аргинина [38].

В работе использовали 0,01 М растворы цефепима в дистиллированной воде, приготовленные по точным навескам антибиотика. Растворы с концентрацией цефепима $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л готовили последовательным разбавлением (рН = 1,5 – 2,0).

В качестве противоиона при синтезе электродно-активных компонентов (ЭАК) использовали тетрафенилборат натрия (ТФБ) с содержанием основного вещества 98,5 % (Chemapol).

Титр ТФБ устанавливали потенциометрическим титрованием стандартным раствором хлорида калия.

Раствор цефепима готовили при рН = 1,5 – 2,0. ЭАК для планарных потенциометрических сенсоров получали смешиванием 50 мл 0,01 М раствора ТФБ и 50 мл 0,01 М раствора цефепима. Осадок выпадал в течение получаса, затем его центрифугировали и высушивали на воздухе в течение суток:



В работе исследовали немодифицированные и модифицированные планарные сенсоры на основе ассоциатов цефепим-тетрафенилборат ($C_{\text{ЭАК}} = 1, 2, 3 \%$). Планарные screen-printed сенсоры представляют собой полиуретановую подложку толщиной 0,1 – 0,15 мм с углеродсодержащими чернилами, электродно-активным компонентом, изолятором и токоотводом. Размер сенсоров составлял 30 × 12 мм. Углеродсодержащие чернила содержали смесь порошка углерода, пластификатора (дибутилфталата), растворителя (циклогексанон:ацетон = 1:1), полимерной матрицы (поливинилхлорида) и ЭАК. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при небольшом нагревании до полного растворения компонентов. Оптимальное соотношение компонентов в чернилах: 30 – 32 % порошка углерода, 16 – 18 % ПВХ, 48 – 50 % ДБФ, 1 – 3 % ЭАК.

При изучении немодифицированных сенсоров в углеродсодержащие чернила вносили ЭАК, а в случае модифицированных — ЭАК, наночастицы оксида цинка или бинарные смеси хлорида цетилпиридиния и наночастиц. Для ста-

билизации электродных потенциалов цефепим-селективных сенсоров использовали наночастицы оксида цинка ($d = 50$ нм, Sigma-Aldrich), хлорид цетилпиридиния (ЦПХ) (ОАО «Реактив», Санкт-Петербург) в соотношениях ЭАК:ZnO = 1:1, ZnO:ЦПХ = 1:2,5 – 1:0,5.

Подготовка сенсоров к работе. Перед проведением измерений планарные сенсоры кондиционировали в течение часа в 0,001 М растворе цефепима.

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

Ag, AgCl/KCl_{нас}//исследуемый раствор/углеродсодержащие чернила,

Ag, AgCl/|KCl_{нас}//исследуемый раствор/модификатор/углеродсодержащие чернила.

ЭДС цепи измеряли с помощью иономера «Эксперт-00-3(01)» при температуре 20 ± 3 °С (погрешность измерения ЭДС — ± 1 мВ); электрод сравнения — стандартный хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ. Измерения ЭДС в анализируемых растворах проводили от меньшей концентрации к большей.

Время установления стационарного потенциала — время отклика τ сенсоров определяли при скачкообразном изменении концентраций цефепима на порядок величины. Измерения проводили в растворах с концентрацией $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л согласно рекомендациям ИЮПАК [41]. Ионную силу $\mu = 0,1$ создавали добавлением 0,1 М раствора хлорида натрия.

Для контроля значения рН растворов использовали рН-метр рН150ХП со стеклянным ЭСЛ-63-07 и хлоридсеребряным ЭВЛ-1МЗ электродами, а также универсальные индикаторные бумаги рН 0 – 12.

Произведение растворимости (K_s) ионных ассоциатов цефепим-тетрафенилборат определяли методом потенциометрического титрования. Точку эквивалентности находили графически [40].

Для отделения белковых компонентов из смешанной слюны применяли центрифугу Centrifuge 5430 R (Eppendorf, Германия).

Спектрофотометрические исследования проводили с использованием спектрофотометра Shimadzu UV-1800 в кварцевых кюветках ($l = 1$ см).

Определение антибиотиков в модельных водных растворах, лекарственных препаратах, ротовой жидкости проводили способом градуировочного графика; правильность результатов анализа контролировали методом «введено – найдено».

Обсуждение результатов

Цефепим (рис. 1) амфотерный антибиотик с карбоксильной и аминотиазольной группами (ИЮПАК: 1-[[7-[(2-Амино-4-тиазолил)(метокси-

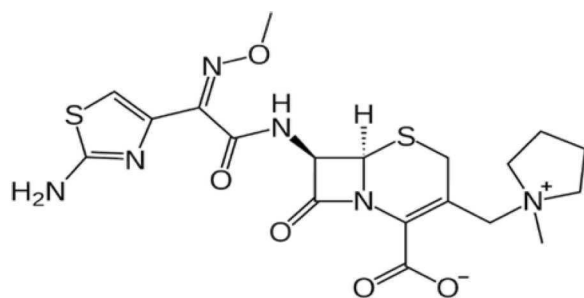


Рис. 1. Химическая формула цефепима

Fig. 1. Cefepime chemical formula

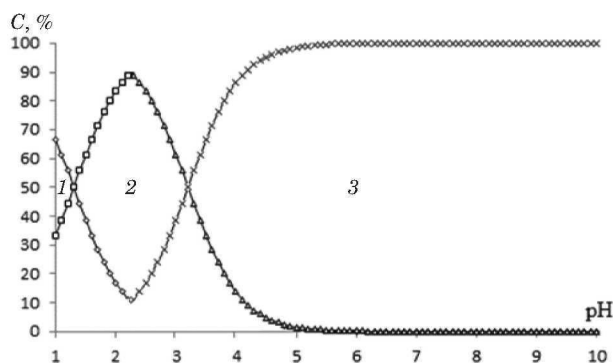


Рис. 2. Диаграмма распределения форм цефепима в водном растворе в зависимости от pH: 1 — Cefr^+ ; 2 — $\text{Cefr}^\pm$; 3 — Cefr^-

Fig. 2. Diagram of the distribution of cefepime forms in aqueous solution depending on pH: 1 — Cefr^+ ; 2 — $\text{Cefr}^\pm$; 3 — Cefr^-

имно)ацетил]-амино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-аза-бицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил]-1-метилпирролидиния гидроксид) — полусинтетический цефалоспорин четвертого поколения широкого спектра действия [38].

Как и большинство цефалоспоринов, цефепим имеет β -лактамное кольцо, слитое с шестичленным серосодержащим дигидротиазинным кольцом, что является важным фактором их биологической активности.

Состояние цефепима в водных растворах. Константа диссоциации карбоксильной группы цефепима — $1,3 \pm 0,3$, аминотиазольной —

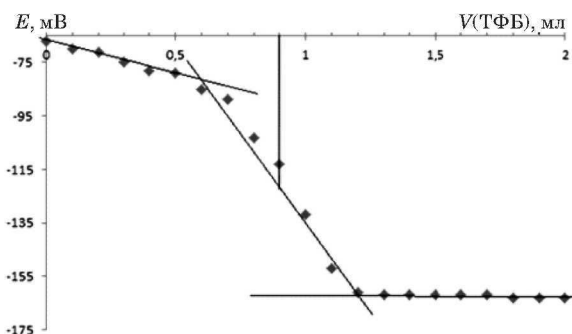


Рис. 3. Кривая потенциометрического титрования цефепима тетрафенилборатом натрия ($V_{\text{Cefp}} = 1,0$ мл; $C_{\text{Cefp}} = C_{\text{ТФБ}} = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Fig. 3. Potentiometric titration curve of cefepime with sodium tetraphenylborate ($V_{\text{Cefp}} = 1.0$ mL; $C_{\text{Cefp}} = C_{\text{TPB}} = 1 \cdot 10^{-2}$ M)

$3,1 \pm 0,1$ [39]. Цефепим может существовать в виде равновесных форм: аниона L^- в щелочной среде, цвиттер-иона $\text{HL}^\pm$ в нейтральной и слабокислой средах и катиона L^+ в кислой среде.

Диаграмма распределения различных форм цефепима при варьировании кислотности среды представлена на рис. 2.

Поскольку исследуемые сенсоры чувствительны к катионам цефепима, электроаналитические свойства сенсоров изучали при $\text{pH} = 1,5 - 2,0$.

Физико-химические характеристики ЭАК на основе ионных ассоциатов цефепим-тетрафенилборат. Состав ионных ассоциатов определяли методом потенциометрического титрования $1 \cdot 10^{-2}$ М раствора цефепима $1 \cdot 10^{-2}$ М раствором тетрафенилбората натрия (рис. 3).

Установлено, что молярное соотношение компонентов в ионных ассоциатах Cefp-ТФБ составляет 1:1.

Произведение растворимости ассоциата цефепим-ТФБ рассчитывали по кривым потенциометрического титрования цефепима тетрафенилборатом натрия [40]: $K_s = (1,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-8}$ ($n = 3$; $P = 0,95$).

Тетрафенилборат цефепима является труднорастворимым соединением и может быть использован в качестве электродно-активного ком-

Таблица 1. Электроаналитические характеристики планарных немодифицированных сенсоров на основе ионного ассоциата Cefp-ТФБ в растворах цефепима при различных концентрациях ЭАК ($n = 3$; $P = 0,95$)

Table 1. Electroanalytical characteristics of planar unmodified sensors based on Cefp-TPB ion associate in cefepime solutions for different EAC ($n = 3$; $P = 0.95$)

$C_{\text{ЭАК}}, \%$	Линейный диапазон электродных функций, моль/л	$S \pm \Delta S, \text{ мВ/рС}$	$C_{\text{min}}, \text{ моль/л}$	$\tau, \text{ с}$ ($10^{-4} - 10^{-3} \text{ моль/л}$)
1	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$	46 ± 2	$4,9 \cdot 10^{-5}$	22
2	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$	50 ± 2	$1,3 \cdot 10^{-5}$	20
3	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$	50 ± 1	$1,0 \cdot 10^{-5}$	17

понента для планарных потенциометрических сенсоров, чувствительных к цефепиму.

Влияние концентрации ЭАК на электроаналитические свойства немодифицированных цефепим-селективных сенсоров. Показано, что исследуемые сенсоры на основе Сефр-ТФБ ($C_{ЭАК} = 1, 2, 3 \%$) обладают чувствительностью к цефепиму в широком концентрационном интервале (табл. 1).

Содержание активного компонента в чернилах влияет на крутизну электродных функций: при $C_{ЭАК} = 1 \%$ угловой коэффициент составляет 44 – 48 мВ/рС. Увеличение содержания ЭАК в чернилах приводит к возрастанию наклона электродных функций в растворах цефепима. При содержании ЭАК свыше 3 % ухудшаются электроаналитические характеристики сенсоров: не происходит его полного растворения в чернилах, что обусловлено ограниченной растворимостью ЭАК в пластификаторе и неоднородностью чернил.

Интервалы линейности электродных функций сенсоров одинаковы при всех исследуемых концентрациях ЭАК; с увеличением $C_{ЭАК}$ уменьшаются дрейф потенциала и время отклика. Следовательно, оптимальное содержание ЭАК в чернилах составляет 2 – 3 %.

Влияние модификаторов на электроаналитические характеристики цефепим-селективных сенсоров. На рис. 4 в качестве примера представлены зависимости электродных потенциалов сенсоров на основе ассоциата цефепим-тетрафенилборат в водных растворах цефепима (рН 2,0).

В табл. 2 приведены электроаналитические характеристики различных цефепим-селективных планарных сенсоров.

Из рис. 4. и табл. 2 следует, что планарные сенсоры на основе Сефр-ТФБ обладают чувствительностью к цефепиму в широком концентрационном интервале. Для немодифицированных сенсоров в растворах цефепима характерны заниженные угловые коэффициенты электродных функций (48 – 50) и значительный дрейф потенциала (3 – 5 мВ/сут). Введение оксида цинка в углеродсодержащие чернила сенсоров приводит к улучшению их характеристик (см. табл. 2). Кроме оксида цинка, в качестве модификаторов мы ранее использовали наночастицы оксида меди, оксида никеля и др., оказывающие аналогичное влияние.

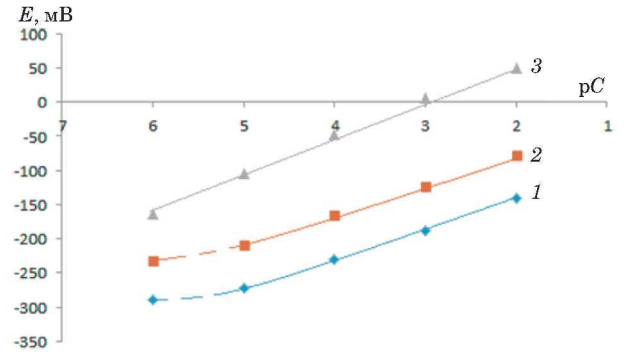


Рис. 4. Электродные функции планарных сенсоров в растворах цефепима: 1 — немодифицированные; 2 — модифицированные наночастицами оксида цинка; 3 — модифицированные наночастицами оксида цинка с сомодификатором ЦПХ ($C_{ЭАК} = 2 \%$)

Fig. 4. Electrode functions of planar sensors in cefepime solutions: unmodified (1), nanoparticle-modified zinc oxide (2), nanoparticle-modified zinc oxide with CPH comodifier (3) ($C_{EAC} = 2 \%$)

Угловые коэффициенты электродных функций для модифицированных сенсоров соответствуют теоретическим значениям для однозарядных ионов, время отклика составило 17 с в $1 \cdot 10^{-2}$ М растворах цефепима, дрейф потенциала — 2 – 3 мВ/сут, срок службы сенсоров — 2 – 3 мес.

В литературе описано применение ПАВ совместно с оксидами металлов в качестве модификаторов поверхности электрохимических сенсоров [30 – 37], однако нет упоминаний об использовании ПАВ в качестве сомодификаторов сенсоров, чувствительных к цефалоспориновым антибиотикам. Сомодификаторы обеспечивают хорошее диспергирование частиц графита в пасте, стабилизацию дисперсий наноматериалов и концентрирование аналитов на поверхности электродов за счет электростатического и гидрофобного взаимодействия, что приводит к улучшению электроаналитических свойств сенсоров. Использование в качестве сомодификатора хлорида цетилпиридиния приводит к улучшению электроаналитических свойств планарных сенсоров, при этом снижается предел обнаружения, угловые коэффициенты электродных функций соответствуют теоретическим для однозарядных ионов, увеличивается интервал линейности электродных функций.

Таблица 2. Электрохимические характеристики планарных сенсоров в водных растворах цефепима ($n = 3; P = 0,95$)
Table 2. Electrochemical characteristics of planar sensors in aqueous solutions of cefepime ($n = 3; P = 0.95$)

Модификатор	$E = f(C)$, моль/л	$S \pm \Delta S$, мВ/рС	τ , с ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л)	C_{min} , моль/л
Немодифицированные	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-2}$	50 ± 2	~20	$1 \cdot 10^{-5}$
Наночастицы ZnO	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-2}$	56 ± 1	~15	$1 \cdot 10^{-5}$
Наночастицы ZnO + ЦПХ	$1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}$	58 ± 1	~17	$1 \cdot 10^{-6}$

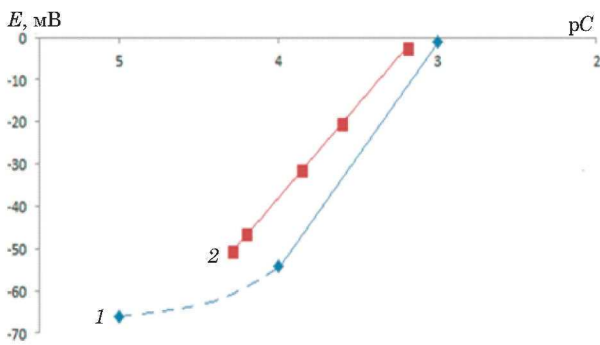


Рис. 5. Электродные функции немодифицированных (1) и модифицированных оксидом цинка (2) планарных сенсоров в растворах цефепима на фоне смешанной слюны

Fig. 5. Electrode functions of unmodified (1) and zinc oxide-modified (2) planar sensors in cefepime solutions against the background of mixed saliva

Проведено определение цефепима в модельных растворах лекарственных препаратов с использованием модифицированных ZnO и ЦПХ планарных сенсоров (табл. 3).

Как видно из табл. 3, планарные сенсоры, модифицированные наночастицами оксида цинка и ЦПХ, могут быть применены для экспрессного определения цефепима в лекарственных препаратах. Относительная погрешность определения цефепима не превышает 8 %.

Потенциометрическая селективность исследуемых сенсоров. Планарные сенсоры чувствительны к катионам цефепима, поэтому их определению не мешают другие цефалоспорины, поскольку их определяют при pH 5–6 в виде анионов (используют сенсоры на основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебро-антибиотик) [21, 23, 24]. Коэффициенты потенциометрической селективности сенсоров определяли по отношению к катионам натрия, калия, магния, кальция, которые могут оказывать существенное влияние на отклик сенсора в смешанной слюне (жидкости ротовой полости, ЖРП), методом бионных потенциалов [41].

Таблица 3. Результаты потенциометрического определения цефепима в растворах лекарственного препарата ($n = 3$; $P = 0,95$)

Table 3. Results of potentiometric cefepime determination in drug solutions ($n = 3$; $P = 0.95$)

Введено m , мг/10 мл	Найдено $m_{cp} \pm \Delta m$, мг/10 мл	S_r	D , %
12,7	$12,1 \pm 0,4$	0,01	4,7
8,5	$8,1 \pm 0,4$	0,02	4,7
2,6	$2,5 \pm 0,1$	0,02	3,8
1,3	$1,2 \pm 0,1$	0,03	7,6
0,85	$0,8 \pm 0,1$	0,05	3,5

Сенсоры, чувствительные к цефепиму, характеризуются селективностью по отношению к основному иону ($K_{ij} \ll 1$). Полученные коэффициенты селективности свидетельствуют о возможности определения цефепима при 1000–9000-кратных избытках мешающих неорганических ионов, что важно при определении антибиотика в биологических жидкостях.

Исследование поведения сенсоров в жидкости ротовой полости. Слюна является клинически информативной биологической жидкостью, которая может быть использована в лабораторной и клинической диагностике, а также для мониторинга содержания антибиотиков при лечении пациентов с инфекционными заболеваниями [42, 43].

Пробу собственной ЖРП собирали через два часа после еды в чистые полиэтиленовые пробирки, центрифугировали в течение 15 мин при 4000 мин^{-1} для отделения белков и остатков пищи. Для исключения белкового отравления сенсоры предварительно кондиционировали в чистой ЖРП (без антибиотика) в течение 20–30 мин [23]. В подготовленные пробы ротовой жидкости вносили растворы цефепима различных концентраций и измеряли ЭДС с использованием немодифицированных и модифицированных оксидом цинка сенсоров (рис. 5).

На фоне ЖРП происходит уменьшение угловых коэффициентов электродных функций и времени отклика.

Результаты определения цефепима с использованием модифицированных наночастицами оксида цинка сенсоров в ротовой жидкости с внесенными добавками антибиотика представлены в табл. 4.

Относительная погрешность определения антибиотика на фоне ЖРП не превышает 9 %. Полученные данные свидетельствуют о применимости исследуемых сенсоров для потенциометрического определения антибиотика в смешанной слюне.

Таблица 4. Содержание цефепима в лекарственном препарате на фоне ротовой жидкости ($n = 3$; $P = 0,95$)

Table 4. The content of cefepime in the drug product against the background of oral fluid ($n = 3$; $P = 0.95$)

Введено, мг/3 мл	Найдено $m \pm \Delta m$, мг/3 мл	S_r	D , %
4,2	$4,0 \pm 0,3$	0,03	4,7
1,3	$1,2 \pm 0,1$	0,03	7,6
1,1	$1,0 \pm 0,1$	0,04	9,0
0,42	$0,4 \pm 0,05$	0,05	4,8
0,21	$0,2 \pm 0,02$	0,04	4,8

Заключение

В настоящей работе предложены немодифицированные и модифицированные планарные потенциометрические сенсоры для определения цефепима на основе ионных ассоциатов цефепим-тетрафенилборат, определены их электроаналитические свойства. Оценены физико-химические характеристики ассоциата — соотношение компонентов и произведение растворимости. Исследуемый ионный ассоциат является мало-растворимым ($K_s = n \cdot 10^{-8}$) и может быть использован в качестве активного компонента планарных цефепим-селективных сенсоров.

В качестве модификаторов использованы наночастицы оксида цинка и бинарные смеси ZnO-хлорид цетилпиридиния. Показана роль сомодификатора (ЦПХ) в улучшении электроаналитических свойств планарных сенсоров, чувствительных к цефепиму: снижение предела обнаружения, увеличение интервалов линейности и угловых коэффициентов электродных функций.

Предложенные модифицированные screen-printed сенсоры могут быть использованы для определения цефепима в лекарственных препаратах и ротовой жидкости.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-23-00420.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chauhan N., Balayan S., Gupta S., et al. Enzyme-based sensing on nanohybrid film coated over FTO electrode for highly sensitive detection of antibiotics / *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2021. Vol. 44. N 12. P 2469 – 2479. DOI: 10.1007/s00449-021-02618-3
2. Shahrokhian S., Hosseini-Nassaba N., Ghalkhanian M. Construction of Pt nanoparticle-decorated graphene nanosheets and carbon nanospheres nanocomposite-modified electrodes: application to ultrasensitive electrochemical determination of cefepime / *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. N 15. P 7786 – 7794. DOI: 10.1039/c3ra44309d
3. Erkmen C., Palabiyik B. B., Uslu B. Sensitive electrochemical determination of Cefpirome in human urine using differential pulse voltammetry / *CSJ.* 2021. Vol. 42. N 3. P 593 – 601. DOI: 10.17776/csj.900483
4. Кулапина Е. Г., Кулапина О. И., Каренко В. А. Потенциометрические сенсоры для определения цефепима в водных и биологических средах / *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Химия. Биология. Экология.* 2016. Т. 16. № 2. С. 138 – 143. DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-2-138-143
5. Papanna R. K., Krishnegowda J. B., Nagaraja P. Spectrophotometric method for the determination of cefepime, cefazolin sodium and cefalothin sodium in pure and pharmaceutical dosage forms by using ninhydrin / *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 7. N 5. P 194 – 199.
6. Hashim H. J., Abood N. K., Nief O. A. Spectroscopic estimation of cefepime by using batch, cloud point extraction and flow injection analysis methods / *Egypt. J. Chem.* 2021. Vol. 64. N 12. P 6971 – 6800. DOI: 10.21608/ejchem.2021.62847.3440
7. Farid N. F., Abdelwahab N. S. New ecological method for determination of different β -lactams: application to real human plasma samples / *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. N 34. P 19539 – 19548. DOI: 10.1039/C9RA02671A
8. Abdel-Aziz H., Tolba M. M., El-Enany N., et al. Green and sensitive spectrofluorimetric method for the determination of two cephalosporins in dosage forms / *R. Soc. Open Sci.* 2021. Vol. 8. N 8. P 210329 – 210342. DOI: 10.1098/rsos.210329
9. Huang Y., Zhang Y., Yan Z., Liao S. Assay of ceftazidime and cefepime based on fluorescence quenching of carbon quantum dots / *Luminescence.* 2015. Vol. 30. N 7. P 1133 – 1139. DOI: 10.1002/bio.2871
10. Derayea S. M., Hytham M. A., Abdelmageed O. H., Hareedy A. M. New valid spectrofluorimetric method for determination of selected cephalosporins in different pharmaceutical formulations using safranin as fluorophore / *Spectrochim. Acta, Part A.* 2016. Vol. 153. P 655 – 660. DOI: 10.1016/j.saa.2015.10.001
11. El-Hamd M. A., Alia R., Hareedy A. M., et al. Application of Hantzsch reaction as a new method for spectrofluorimetric determination of some cephalosporins / *J. Appl. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 7. N 2. P 147 – 155. DOI: 10.7324/JAPS.2017.70220
12. Legrand T., Vodovar D., Tournier N., et al. Simultaneous Determination of Eight β -Lactam Antibiotics, Amoxicillin, Cefazolin, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cloxacillin, Oxacillin, and Piperacillin, in Human Plasma by Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection / *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. N 8. P 4734 – 4742. DOI: 10.1128/AAC.00176-16
13. Rehm S., Rentsch K. HPLC LC-MS/MS method for the quantification of cefepime, imipenem and meropenem / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 186. P 113289 – 113296. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113289
14. Dabrowska M., Opoka W., Starek M. Determination of cefuroxime axetil and cefepime in biological materials by thin-layer chromatography — densitometry / *J. Planar Chromatogr.* 2017. Vol. 30. N 4. P 291 – 298. DOI: 10.1556/1006.2017.30.4.9
15. Bjergum M. W., Barreto E. F., Scheetz M. H., et al. Stability and validation of a high-throughput LC-MS/MS method for the quantification of cefepime, meropenem, and piperacillin and tazobactam in Serum / *J. Appl. Lab. Med.* 2021. Vol. 6. N 5. P 1202 – 1212. DOI: 10.1093/jalm/jfab036
16. Bellouard R., Deslandes G., Morival C., et al. Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 178. P 112904 – 112912. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112904
17. Moorthy G. S., Vedar C., Zane N. R., et al. Development and validation of a volumetric absorptive microsampling-liquid chromatography mass spectrometry method for the analysis of cefepime in human whole blood: Application to pediatric pharmacokinetic study / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 179. N 3. P 113002 – 113033. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.113002
18. Kummer M., Šestáková N., Theurillat R., Thormann W. Monitoring of cefepime in urine by micellar electrokinetic capillary chromatography with UV detection and liquid chromatography coupled to mass spectrometry / *J. Sep. Sci.* 2018. Vol. 41. N 21. P 4067 – 4074. DOI: 10.1002/jssc.201800763
19. Al-Attas A., Nasr J. J., El-Enany N., Belal F. A green capillary zone electrophoresis method for the simultaneous determination of piperacillin, tazobactam and cefepime in pharmaceutical formulations and human plasma / *Biomed. Chromatogr.* 2015. Vol. 29. N 12. P 1811 – 1818. DOI: 10.1002/bmc.3500
20. Saviano M. A., Lourenco F. R. Rapid microbiological methods (RMMs) for evaluating the activity of cephalosporin antibiotics employing triphenyltetrazolium chloride / *Talanta.* 2018. Vol. 185. P 520 – 527. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.04.020
21. Кулапина Е. Г., Кулапина О. И., Анкина В. Д. Планарные потенциометрические сенсоры на основе углеродных материалов для определения цефотаксима и цефуроксима / *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 2. С. 145 – 152. DOI: 10.31857/S0044450220020115

22. Ali R., Ali H. R., Batakoushy H. A., et al. A reductant colorimetric method for the rapid detection of certain cephalosporins via the production of gold and silver nanoparticles / *Microchem. J.* 2019. Vol. 146. P. 864 – 871. DOI: 10.1016/j.microc.2019.02.023
23. Кулапина Е. Г., Тютликова М. С., Кулапина О. И., Дубасова А. Е. Твердоточные потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в лекарственных препаратах и ротовой жидкости / *Журн. аналит. химии.* 2019. Т. 74. № 7. С. 63 – 70. DOI: 10.1134/S0044450219070156
24. Кулапина Е. Г., Кулапина О. И., Чердакова Е. Н., Анкина В. Д. Потенциометрические сенсоры, чувствительные к некоторым цефалоспориновым антибиотикам: свойства, применение / *Журн. аналит. химии.* 2022. Т. 77. № 8. С. 721 – 733. DOI: 10.31857/S004440222080059
25. Pavón E., Martín-Rodríguez R., Perdígón A., Alba M. D. New trends in nanoclay-modified sensors / *Inorganics.* 2021. Vol. 9. N 6. P. 43 – 66. DOI: 10.3390/inorganics9060043
26. Ayad M. F., Trabik Y. A., Abdelrahman M. H., et al. Potentiometric carbon quantum dots-based screen-printed arrays for nano-tracing gemifloxacin as a model fluoroquinolone implicated in antimicrobial resistance / *Chemosensors.* 2020. Vol. 9. N 8. P. 8 – 24. DOI: 10.3390/chemosensors9010008
27. Shawky A. M., El-Tohamy M. F. Highly functionalized modified metal oxides polymeric sensors for potentiometric determination of letrozole in commercial oral tablets and biosamples / *Polymers.* 2021. Vol. 13. N 9. P. 1384 – 1401. DOI: 10.3390/polym13091384
28. Govindasamy M., Kumaravel S., Ramalingam R. J., et al. Facile synthesis of copper sulfide decorated reduced graphene oxide nanocomposite for high sensitive detection of toxic antibiotic in milk / *Ultrason. Sonochem.* 2019. Vol. 52. P. 382 – 390. DOI: 10.1016/j.ultrason.2018.12.015
29. Shabani R., Rizi Z. L., Moosavi R. Selective potentiometric sensor for isoniazid ultra-trace determination based on Fe₃O₄ nanoparticles modified carbon paste electrode (Fe₃O₄/CPE) / *Int. J. Nanosci. Nanotechnol.* 2018. Vol. 14. N 3. P. 241 – 249.
30. Veseli A., Mullallari F., Balidemaj F., et al. Electrochemical determination of erythromycin in drinking water resources by surface modified screen-printed carbon electrodes / *Microchem. J.* 2019. Vol. 148. P. 412 – 418. DOI: 10.1016/j.microc.2019.04.086
31. Prinith N. S., Manjunatha J. G. Surfactant modified electrochemical sensor for determination of anthrone — a cyclic voltammetry / *Mater. Sci. Technol.* 2019. Vol. 2. N 3. P. 408 – 416. DOI: 10.1016/j.mset.2019.05.004
32. Ziyatdinova G., Ziganshina E., Budnikov H. Electrooxidation of morin on glassy carbon electrode modified by carboxylated single-walled carbon nanotubes and surfactants / *Electrochim. Acta.* 2014. Vol. 145. P. 209 – 216. DOI: 10.1016/j.electacta.2014.08.062
33. Digua K., Kauffmann J. M., Delplancke J. L. Surfactant modified carbon paste electrode: Part 1: Electrochemical and microscopic characterization / *Electroanalysis.* 1994. Vol. 6. N 5 – 6. P. 451 – 458. DOI: 10.1002/elan.1140060515
34. Ali T. A., Abd-Elal A. A., Mohamed G. G. Screen printed ion selective electrodes based on self-assembled thiol surfactant-gold-nanoparticles for determination of Cu (II) in different water samples / *Microchem. J.* 2021. Vol. 160. P. 105693. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105693
35. Ali T. A., Al-Sabagh A. Synthesis of thiol amine surfactant for sensor fabrication to determine chromium (III) ions in different water samples / *Egypt. J. Chem.* 2020. Vol. 64. N 1. P. 177 – 185. DOI: 10.21608/ejchem.2020.37861.2780
36. Зиятдинова Г. К., Ромашкина С. А., Зиганшина Э. Р., Будников Г. К. Вольтамперометрическое определение тимола на электроде, модифицированном соимобилизованными карбоксилированными многостенными углеродными нанотрубками и поверхностно-активными веществами / *Журн. аналит. химии.* 2018. Т. 73. № 1. С. 52 – 59. DOI: 10.7868/S0044450218010073
37. Зиятдинова Г. К., Будников Г. К. Вольтамперометрическое определение татразина на электроде, модифицированном наночастицами диоксида церия и пентилтрифенилфосфоний бромидом / *Журн. аналит. химии.* 2022. Т. 77. № 6. С. 514 – 521. DOI: 10.31857/S0044450222060202
38. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Новая Волна, 2021. — 1216 с.
39. Алексеев В. Г. Бионеорганическая химия пенициллинов и цефалоспоринов. — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2009. — 104 с.
40. Марьянов Б. М. Метод линеаризации в инструментальной титриметрии. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 2001. — 158 с.
41. Белюстин А. А. Потенциометрия: физико-химические основы и применения. — СПб.: Лань, 2015. — 336 с.
42. Teubl B. J., Stojkovic B., Docter D., et al. The effect of saliva on the fate of nanoparticles / *Clin. Oral Invest.* 2018. Vol. 22. N 2. P. 929 – 940. DOI: 10.1007/s00784-017-2172-5
43. Савинов С. С., Анисимов А. А. Влияние условий отбора образцов слюны человека на результаты определения макро- и микроэлементов / *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 4. С. 327 – 332. DOI: 10.31857/S0044450220040143

REFERENCES

1. Chauhan N., Balayan S., Gupta S., et al. Enzyme-based sensing on nanohybrid film coated over FTO electrode for highly sensitive detection of antibiotics / *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2021. Vol. 44. N 12. P. 2469 – 2479. DOI: 10.1007/s00449-021-02618-3
2. Shahrokhian S., Hosseini-Nassaba N., Ghalkhanian M. Construction of Pt nanoparticle-decorated graphene nanosheets and carbon nanospheres nanocomposite-modified electrodes: application to ultrasensitive electrochemical determination of cefepime / *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. N 15. P. 7786 – 7794. DOI: 10.1039/c3ra44309d
3. Erkmén C., Palabiyik B. B., Uslu B. Sensitive electrochemical determination of Cefpirome in human urine using differential pulse voltammetry / *CSJ.* 2021. Vol. 42. N 3. P. 593 – 601. DOI: 10.17776/csj.900483
4. Kulapina E. G., Kulapina O. I., Karenko V. A. Potentiometric sensors for determination of cefepime in water and biological environments / *Izv. Saratov. Univ. Nov. Ser. Ser. Khim. Biol. Ékol.* 2016. Vol. 16. N 2. P. 138 – 143 [in Russian]. DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-2-138-143
5. Papanna R. K., Krishnegowda J. B., Nagaraja P. Spectrophotometric method for the determination of cefepime, cefazolin sodium and cefalothin sodium in pure and pharmaceutical dosage forms by using ninhydrin / *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 7. N 5. P. 194 – 199.
6. Hashim H. J., Abood N. K., Nief O. A. Spectroscopic estimation of cefepime by using batch, cloud point extraction and flow injection analysis methods / *Egypt. J. Chem.* 2021. Vol. 64. N 12. P. 6971 – 6800. DOI: 10.21608/ejchem.2021.62847.3440
7. Farid N. F., Abdelwahab N. S. New ecological method for determination of different β -lactams: application to real human plasma samples / *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. N 34. P. 19539 – 19548. DOI: 10.1039/C9RA02671A
8. Abdel-Aziz H., Tolba M. M., El-Enany N., et al. Green and sensitive spectrofluorimetric method for the determination of two cephalosporins in dosage forms / *R. Soc. Open Sci.* 2021. Vol. 8. N 8. P. 210329 – 210342. DOI: 10.1098/rsos.210329
9. Huang Y., Zhang Y., Yan Z., Liao S. Assay of ceftazidime and cefepime based on fluorescence quenching of carbon quantum dots / *Luminescence.* 2015. Vol. 30. N 7. P. 1133 – 1139. DOI: 10.1002/bio.2871
10. Derayea S. M., Hytham M. A., Abdelmageed O. H., Haredy A. M. New valid spectrofluorimetric method for determination of selected cephalosporins in different pharmaceutical formulations using safranin as fluorophore / *Spectrochim. Acta, Part A.* 2016. Vol. 153. P. 655 – 660. DOI: 10.1016/j.saa.2015.10.001
11. El-Hamd M. A., Alia R., Haredy A. M., et al. Application of Hantzsch reaction as a new method for spectrofluorimetric de-

- termination of some cephalosporins / *J. Appl. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 7. N 2. P. 147 – 155. DOI: 10.7324/JAPS.2017.70220
12. **Legrand T., Vodovar D., Tournier N., et al.** Simultaneous Determination of Eight β -Lactam Antibiotics, Amoxicillin, Cefazolin, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cloxacillin, Oxacillin, and Piperacillin, in Human Plasma by Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection / *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. N 8. P. 4734 – 4742. DOI: 10.1128/AAC.00176-16
 13. **Rehm S., Rentsch K.** HILIC LC-MS/MS method for the quantification of cefepime, imipenem and meropenem / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 186. P. 113289 – 113296. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113289
 14. **Dabrowska M., Opoka W., Starek M.** Determination of cefuroxime axetil and cefepime in biological materials by thin-layer chromatography — densitometry / *J. Planar Chromatogr.* 2017. Vol. 30. N 4. P. 291 – 298. DOI: 10.1556/1006.2017.30.4.9
 15. **Bjergum M. W., Barreto E. F., Scheetz M. H., et al.** Stability and validation of a high-throughput LC-MS/MS method for the quantification of cefepime, meropenem, and piperacillin and tazobactam in Serum / *J. Appl. Lab. Med.* 2021. Vol. 6. N 5. P. 1202 – 1212. DOI: 10.1093/jalm/jfab036
 16. **Bellouard R., Deslandes G., Morival C., et al.** Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 178. P. 112904 – 112912. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112904
 17. **Moorthy G. S., Vedar C., Zane N. R., et al.** Development and validation of a volumetric absorptive microsampling- liquid chromatography mass spectrometry method for the analysis of cefepime in human whole blood: Application to pediatric pharmacokinetic study / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 179. N 3. P. 113002 – 113033. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.113002
 18. **Kummer M., Šestáková N., Theurillat R., Thormann W.** Monitoring of cefepime in urine by micellar electrokinetic capillary chromatography with UV detection and liquid chromatography coupled to mass spectrometry / *J. Sep. Sci.* 2018. Vol. 41. N 21. P. 4067 – 4074. DOI: 10.1002/jssc.201800763
 19. **Al-Attas A., Nasr J. J., El-Enany N., Belal F. A.** A green capillary zone electrophoresis method for the simultaneous determination of piperacillin, tazobactam and cefepime in pharmaceutical formulations and human plasma / *Biomed. Chromatogr.* 2015. Vol. 29. N 12. P. 1811 – 1818. DOI: 10.1002/bmc.3500
 20. **Saviano M. A., Lourenco F. R.** Rapid microbiological methods (RMMs) for evaluating the activity of cephalosporin antibiotics employing triphenyltetrazolium chloride / *Talanta*. 2018. Vol. 185. P. 520 – 527. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.04.020
 21. **Kulapina E. G., Kulapina O. I., Ankina V. D.** Screen-printed potentiometric sensors based on carbon materials for determining cefotaxime and cefuroxime / *J. Anal. Chem.* 2020. Vol. 75. N 2. P. 231 – 237. DOI: 10.1134/S1061934820020100
 22. **Ali R., Ali H. R., Batakoushy H. A., et al.** A reductant colorimetric method for the rapid detection of certain cephalosporins via the production of gold and silver nanoparticles / *Microchem. J.* 2019. Vol. 146. P. 864 – 871. DOI: 10.1016/j.microc.2019.02.023
 23. **Kulapina E. G., Tyutlikova M. S., Kulapina O. I., Dubasova A. E.** Solid-contact potentiometric sensors for the determination of some cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and oral fluid / *J. Anal. Chem.* 2019. Vol. 74. N 2. P. 52 – 58. DOI: 10.1134/S1061934819070128
 24. **Kulapina E. G., Kulapina O. I., Cherdakova E. N., Ankina V. D.** Potentiometric sensors sensitive to some cephalosporin antibiotics: properties, application / *J. Anal. Chem.* 2022. Vol. 77. N 8. P. 963 – 973. DOI: 10.1134/S1061934822080056
 25. **Pavón E., Martín-Rodríguez R., Perdígón A., Alba M. D.** New trends in nanoclay-modified sensors / *Inorganics*. 2021. Vol. 9. N 6. P. 43 – 66. DOI: 10.3390/inorganics9060043
 26. **Ayad M. F., Trabik Y. A., Abdelrahman M. H., et al.** Potentiometric carbon quantum dots-based screen-printed arrays for nano-tracing gemifloxacin as a model fluoroquinolone implicated in antimicrobial resistance / *Chemosensors*. 2020. Vol. 9. N 8. P. 8 – 24. DOI: 10.3390/chemosensors9010008
 27. **Shawky A. M., El-Tohamy M. F.** Highly functionalized modified metal oxides polymeric sensors for potentiometric determination of letrozole in commercial oral tablets and biosamples / *Polymers*. 2021. Vol. 13. N 9. P. 1384 – 1401. DOI: 10.3390/polym13091384
 28. **Govindasamy M., Kumaravel S., Ramalingam R. J., et al.** Facile synthesis of copper sulfide decorated reduced graphene oxide nanocomposite for high sensitive detection of toxic antibiotic in milk / *Ultrason. Sonochem.* 2019. Vol. 52. P. 382 – 390. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2018.12.015
 29. **Shabani R., Rizi Z. L., Moosavi R.** Selective potentiometric sensor for isoniazid ultra-trace determination based on Fe_3O_4 nanoparticles modified carbon paste electrode ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CPE}$) / *Int. J. Nanosci. Nanotechnol.* 2018. Vol. 14. N 3. P. 241 – 249.
 30. **Veseli A., Mullallari F., Balidemaj F., et al.** Electrochemical determination of erythromycin in drinking water resources by surface modified screen-printed carbon electrodes / *Microchem. J.* 2019. Vol. 148. P. 412 – 418. DOI: 10.1016/j.microc.2019.04.086
 31. **Prinith N. S., Manjunatha J. G.** Surfactant modified electrochemical sensor for determination of anthrone — a cyclic voltammetry / *Mater. Sci. Technol.* 2019. Vol. 2. N 3. P. 408 – 416. DOI: 10.1016/j.mset.2019.05.004
 32. **Ziyatdinova G., Ziganshina E., Budnikov H.** Electrooxidation of morin on glassy carbon electrode modified by carboxylated single-walled carbon nanotubes and surfactants / *Electrochim. Acta*. 2014. Vol. 145. P. 209 – 216. DOI: 10.1016/j.electacta.2014.08.062
 33. **Digua K., Kauffmann J. M., Delplancke J. L.** Surfactant modified carbon paste electrode: Part 1: Electrochemical and microscopic characterization / *Electroanalysis*. 1994. Vol. 6. N 5 – 6. P. 451 – 458. DOI: 10.1002/elan.1140060515
 34. **Ali T. A., Abd-Elal A. A., Mohamed G. G.** Screen printed ion selective electrodes based on self-assembled thiol surfactant-gold-nanoparticles for determination of Cu (II) in different water samples / *Microchem. J.* 2021. Vol. 160. P. 105693. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105693
 35. **Ali T. A., Al-Sabagh A.** Synthesis of thiol amine surfactant for sensor fabrication to determine chromium (III) ions in different water samples / *Egypt. J. Chem.* 2020. Vol. 64. N 1. P. 177 – 185. DOI: 10.21608/ejchem.2020.37861.2780
 36. **Ziyatdinova G. K., Romashkina S. A., Ziganshina E. R., Budnikov H. C.** Voltammetric determination of thymol on an electrode modified by coimmobilized carboxylated multiwalled carbon nanotubes and surfactants / *J. Anal. Chem.* 2018. Vol. 73. N 1. P. 63 – 70. DOI: 10.1134/S1061934818010148
 37. **Ziyatdinova G. K., Budnikov H. C.** Voltammetric determination of tartrazine on an electrode modified with cerium dioxide nanoparticles and cetyltriphenylphosphonium bromide / *J. Anal. Chem.* 2022. Vol. 77. N 6. P. 664 – 670. DOI: 10.1134/S106193482206017X
 38. **Mashkovsky M. D.** Medicines. — Moscow: Novaya volna, 2021. — 1216 p. [in Russian].
 39. **Alekseev V. G.** Bioinorganic chemistry of penicillins and cephalosporins. — Tver': Tver. Gos. Univ., 2009. — 104 p. [in Russian].
 40. **Maryanov B. M.** Linearization method in instrumental titrimetry. — Tomsk: Izd. Tomsk. Univ., 2001. — 158 p. [in Russian].
 41. **Belyustin A. A.** Potentiometry: physical and chemical basics and applications. — St. Petersburg: Lan', 2015. — 336 p. [in Russian].
 42. **Teubl B. J., Stojkovic B., Docter D., et al.** The effect of saliva on the fate of nanoparticles / *Clin. Oral Invest.* 2018. Vol. 22. N 2. P. 929 – 940. DOI: 10.1007/s00784-017-2172-5
 43. **Savinov S. S., Anisimov A. A.** Effect of conditions for sampling of human saliva on the results of determination of macro- and micronutrients / *J. Anal. Chem.* 2020. Vol. 75. N 4. P. 453 – 458. DOI: 10.1134/S1061934820040139