

# Молекулярно-імпринтовані полімери як штучні аналоги біологічних рецепторів.

## 2. Практичне застосування у новітній біотехнології

Т. А. Сергеева

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, Україна, 03680

t\_sergeyeva@yahoo.co.uk

---

*Огляд присвячено аналізу робіт у галузі отримання штучних аналогів біологічних рецепторів та їхньому практичному застосуванню в біотехнології. Основну увагу в цьому сенсі приділено таким галузям новітньої біотехнології, як сенсорна технологія, твердофазова екстракція, псевдоімуноаналіз, а також хроматографія.*

*Ключові слова: молекулярний імпринтинг, молекулярно-імпринтовані полімери, полімери-біоміметики.*

---

У попередньому огляді [1] детально розглянуто базові принципи і поняття, пов'язані із синтезом штучних аналогів біологічних рецепторів методом молекулярного імпринтингу та описано основні типи молекулярно-імпринтованих полімерів, що їх застосовують у сучасній біотехнології. Основну увагу приділено полімерам-біоміметикам, синтезованим методом нековалентного молекулярного імпринтингу, а також застосованим для їхнього синтезу методичним підходам. Молекулярно-імпринтовані полімери на сьогодні є найбільшим та найперспективнішим з точки зору практичного використання та комерціалізації класом синтетичних рецепторів. Даний огляд присвячено застосуванню молекулярно-імпринтованих полімерів у таких галузях новітньої біотехнології, як сенсорна технологія, твердофазова екстракція, псевдоімуноаналіз і хроматографія.

*Хроматографія.* Рідинна хроматографія історично була першим і залишається найпоши-

ренішим методом, запропонованим для вивчення здатності молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП) селективно розпізнавати відповідні матричні молекули. Сьогодні МІП широко застосовують як стаціонарну фазу для високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). ВЕРХ також є найдослідженішим напрямком у практичному застосуванні МІП, що зумовлено можливістю технології молекулярного імпринтингу забезпечувати створення стаціонарної фази з передбаченою селективністю або до індивідуальних речовин, або до групи структурно-подібних речовин залежно від дослідницьких чи технологічних потреб. Опубліковано велику кількість робіт, присвячених застосуванню МІП як стаціонарної фази при хроматографічному визначенні лікарських препаратів [2–8], наркотиків [9], амінокислот [10–13], цукрів [14–16], пестицидів [17–20], антиоксидантів [21], пептидів [22–25], фенолів [26, 27] і т. д.

Рідинна хроматографія є ефективним методом дослідження властивостей МІП. Однак практичне

застосування останніх у рідинній хроматографії має низку істотних недоліків. Перш за все – це розширення хроматографічних піків, зумовлене труднощами масопереносу через густо-зшитий полімер та наявністю в ньому сайтів з різною афінністю до матричних молекул. Серед селективних сайтів молекулярно-імпринтованого полімеру є невелика частина високоафінних сайтів, інші ж значно менш афінні або слабоафінні. Високоафінні сайти швидко насичуються, а матричні молекули в них міцно утримуються, тому розділення подібних за структурою речовин у процесі хроматографії відбувається переважно за участі менш афінних сайтів, що призводить до гіршого розділення (розширення, а іноді й перекривання піків). Іншою причиною є те, що в хроматографії переважно застосовують полімерні частинки неправильної форми (20–25 мкм у діаметрі), отримані подрібненням блок-полімерів.

У більшості робіт із застосування МІП у хроматографії використовують традиційні акрилатні або метакрилатні полімери, які, в основному, є кополімерами метакрилової кислоти та етиленглікольди-метакрилату, одержані методом полімеризації в масі. Кращі результати при хроматографічному розділенні часто дає залучення МІП, синтезованих суспензійною полімеризацією [8, 28, 29], багата-стадійною полімеризацією з набряканням [30–34], поверхневою модифікацією кремнезему [35], а також пористих МІП-монолітів [36–43]. Саме ці напрямки є на сьогодні найперспективнішими у хроматографічному розділенні різноманітних речовин із застосуванням МІП.

*Твердофазова екстракція (ТФЕ).* Через зростаючу необхідність розробки ефективних методів попереднього концентрування та очищення зразків в аналітичній хімії, біотехнології, медицині, харчовій промисловості та екологічному моніторингу використання МІП у цих галузях привертає значну увагу науковців [44, 45]. ТФЕ застосовують для екстракції аналітів та видалення інтерферуючих компонентів з комплексних зразків, зміни розчинників з водних на органічні, зберігання та транспортування зразків.

Інтерес до ТФЕ зумовлений тим, що аналіз токсичних речовин за допомогою як традиційних інс-

трументальних, так і біосенсорних методів аналізу в реальних зразках часто неможливий без їхньої попередньої обробки. Ця процедура займає до 90 % часу аналізу, становить до 85 % його вартості, а також залишається головним джерелом помилок при аналітичній ідентифікації токсичних молекул. Існує нагальна потреба у розробці нових способів ТФЕ, що забезпечило б селективне попереднє концентрування зразків токсичних молекул і можливість їхнього аналізу в наднизьких (порядку  $10^{-9}$  М) концентраціях. Зважаючи на це, ТФЕ є найперспективнішою галуззю з точки зору практичного застосування МІП та їхньої комерціалізації. Про це свідчить різке збільшення кількості робіт із використанням МІП для попередньої обробки реальних зразків, що суттєво полегшує подальший аналіз за допомогою традиційних аналітичних методів.

МІП мають низку переваг порівняно з традиційними сорбентами для ТФЕ. Основна проблема ТФЕ з використанням традиційних адсорбентів – недостатня селективність останніх. При роботі з реальними зразками відбувається надмірно висока неспецифічна сорбція компонентів зразків. Це призводить до появи високого рівня «шуму», а також великого неспецифічного піка при подальшій хроматографії, що ускладнює ефективний аналіз. Поряд з високоспецифічними імуноадсорбентами МІП забезпечують селективну адсорбцію матричних молекул або групи подібних за структурою речовин, що дає змогу отримати екстракти без інтерферуючих компонентів, а сама процедура складається з одного етапу навіть при роботі з реальними зразками. Порівняно з імуноадсорбентами методи синтезу МІП дуже прості та швидкі, процедура синтезу може бути легко відтворена, вартість значно нижча, при цьому МІП мають набагато більшу адсорбційну ємність та стабільність при зберіганні [46, 47]. Стабільність МІП за присутності кислот, лугів та органічних розчинників дозволяє на відміну від імуноадсорбентів застосовувати картриджі або колонки на основі цих матеріалів безпосередньо (on-line) у процесі ВЕРХ.

Вперше МІП використано у твердофазовій екстракції для визначення пентамідину в сечі [48]. Сьогодні їх широко застосовують для очищення та попереднього концентрування аналітів з реальних

зразків у медицині [49–56], харчовій промисловості [57–66] та моніторингу навколишнього середовища [67–77], що дає змогу істотно (у 10–100 разів) знизити межі визначення відповідних аналітів.

Більшість МІП, застосованих у ТФЕ, синтезовано згідно з методом нековалентного імпринтингу полімеризацією в масі [48, 49, 57, 59, 61, 66, 69–71, 74, 77, 78], преципітаційною [79], суспензійною [80], або одно-, дво- та багатостадійною полімеризацією з набряканням [81–83]. У більшості випадків пропонується використання традиційних акрилатних або метакрилатних мономерів, а МІП синтезують за допомогою методу полімеризації в масі. Більшість з них є кополімерами метакрилової кислоти та етиленглікольдиметакрилату.

Полімеризацію в масі (блок-полімеризацію) вважають найпростішим та найуживанішим з наведених методів. Вона полягає у подрібненні синтезованих полімерних мономерів та фракціонуванні отриманих полімерних частинок за розміром (як правило, застосовують частинки розміром 25–50 мкм). Недоліком тут є те, що 30–40 % полімеру втрачається у процесі фракціонування, а неправильна форма частинок у разі поєднання (on-line) ТФЕ з рідинною хроматографією призводить до появи широких асиметричних піків. Коли ж ці дві процедури виконувати послідовно (off line), цей недолік усувається. Методи преципітаційної, суспензійної, а також одно/багатостадійної полімеризації з набряканням характеризуються меншими втратами матеріалу, але значно складніші і триваліші порівняно до методу полімеризації в масі.

Цікавим підходом у твердофазній екстракції є застосування як матричних молекул при синтезі полімеру їхніх близьких структурних аналогів [82, 84–90]. Це дозволяє, з одного боку, уникнути проблем, пов'язаних з вимиванням матричних молекул у процесі екстракції, що може вплинути на точність подальшого аналізу. З іншого боку, це дає змогу зменшити вартість молекулярно-імпринтованого полімеру, що особливо актуально за високої вартості матриці. Такий підхід є ефективним, якщо матрична молекула виявилася токсичною або небезпечною (бактеріальні та мікотоксини, речовини, що впливають на роботу нервової системи, вибухові речовини тощо). Ватабе і співавт., а також Ку-

бо і співавт. [84, 85] показали можливість синтезу моночастинок МІП для селективної адсорбції бісфенолу А методом двостадійної полімеризації з використанням *n*-третбутилфенолу як псевдоматриці. Застосування такого полімеру в ТФЕ у поєднанні з методом ВЕРХ дало змогу визначати бісфенол А у наднизьких концентраціях у зразках річкової води. Подібний підхід виявився придатним у синтезі самеридин-селективних [91] та D,L-тетрагідропальматин-селективних полімерів [86], полімерів, селективних до протипухлинних препаратів – гарману, гармаліну та гарміну [87], *S*-напроксену та ібупрофену [88], фенобарбіталу [89], гербіцидів на основі фенілсечовини [92], атразину [93], зеараленону [94], домоевої кислоти [82], охратоксину А [95] та антивірусного препарату абакавіру [96].

Найширше застосовуваний формат ТФЕ – це скляні або поліпропіленові картриджі, заповнені відповідним сорбентом, розташованим між двома пористими фритами з поліетилену, тефлону чи нержавіючої сталі. Основним недоліком використання сорбентів у такому форматі є незначний поперечний переріз картриджів, що зумовлює відносно невелику ефективність при прокачуванні великих об'ємів. Загальноновизнано, що головне обмеження полягає в складності поєднання власне процесу ТФЕ з інструментальними методами аналізу (газова хроматографія з мас-спектрометрією, високоефективна рідинна хроматографія та високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометрією тощо). З цієї точки зору перспективною є така модифікація ТФЕ, як твердофазова мікроекстракція, вперше запропонована Костером і співавт. [97]. У даному разі екстракція аналіту відбувається на поверхні фібрил (волокон) з діоксиду кремнію, модифікованих тонким шаром молекулярно-імпринтованого полімеру. Розвинувши ідею, запропоновану Костером і співавт., автори роботи [98] розробили метод твердофазової мікроекстракції триазинових гербіцидів, поєднаної з високоефективною рідинною хроматографією, що дало змогу визначати прометрин, пропазин, атразин, симетрин, аметрин, тертбутилазин та тертбутрин у межах 0,012–0,09 мкг/л. У повідомленні [99] запропоновано синтез охратоксину А-імпринтованого полімеру методом електрополімеризації поліпіролу на по-

верхні фритів з нержавіючої сталі, що безпосередньо включаються в процес високоефективної рідинної хроматографії.

Одним із найперспективніших напрямків є застосування у ТФЕ МПП-монолітів, синтезованих методом полімеризації в масі [43, 86, 100–103] або методом прищепленої полімеризації [104]. Пориста структура таких полімерних адсорбентів може забезпечити швидкий масоперенос, високу продуктивність та ефективну адсорбцію молекул-аналітів. Використання пористих МПП-монолітів дозволяє уникнути основних недоліків аналізу із застосуванням полімерних частинок – тривалого процесу синтезу та значних втрат селективних сайтів зв'язування у процесі фракціонування полімеру. Серед недоліків МПП-монолітів варто звернути увагу на відсутність універсальної процедури отримання пористих монолітів з високою продуктивністю, що зумовлює необхідність оптимізації процедури синтезу для кожної нової матричної молекули.

У цьому сенсі на особливу увагу заслуговують роботи, присвячені застосуванню у твердофазовій екстракції пористих МПП-мембран, отриманих методом полімеризації *in situ* [105–116], а також прищепленою полімеризацією тонкого шару МПП на комерційно-доступних пористих мікрофільтраційних мембранах-матрицях [117–120], вперше запропоновані нашою групою. Такі методи синтезу пористих МПП-мембран є універсальними, нескладними у виконанні, не потребують оптимізації при застосуванні різноманітних матричних молекул, а в процесі синтезу немає втрат полімерного матеріалу, як при отриманні полімерних частинок. МПП-мембрани є високопродуктивними та забезпечують швидкий масоперенос. Додатковою перевагою таких матеріалів є те, що спосіб їхнього одержання може бути безпосередньо (*on-line*) поєднаним з інструментальними методами аналізу. Крім того, синтезовані нами полімерні мембрани за рахунок відсутності механічної деформації у процесі отримання виявляють найвищі із задокументованих на сьогодні для МПП величини адсорбційної ємності щодо матричних молекул (60–160 мкМ/г полімеру). Адсорбційна ж ємність сучасних МПП-адсорбентів у вигляді полімерних частинок є значно меншою (хоча і досить високою порівняно з тра-

диційними адсорбентами для ТФЕ) і, згідно з даними, представленими різними авторами, варіює від 1 до 40 мкМ/г полімеру.

*Твердофазний псевдоімуноаналіз на основі молекулярно-імпринтованих полімерів.* Завдяки унікальним властивостям антитіл до селективного розпізнавання відповідних антигенів за останні десятиріччя радіоімуноаналіз і особливо твердофазний імуноферментний аналіз стали рутинними методами визначення найрізноманітніших аналітів у лабораторній практиці [121–124]. Оскільки молекулярно-імпринтованим полімерам, як і антитілам, властиве селективне розпізнавання аналітів, у присутності яких вони були синтезовані, їх можна використовувати в імуноаналізі як високостабільну альтернативу природним рецепторам. За аналогією до імуноаналізу зазначений підхід називають молекулярно-імпринтованим твердофазним імуноаналізом (МІІ).

Витоки застосування МІІ в імуноаналізі варто віднести до піонерської роботи Мосбаха і співавт. [125], які розробили процедуру конкурентного псевдоімуноаналізу з використанням радіоактивної мітки для визначення теофіліну та діазепаму. Аналізували теофілін та діазепам, екстраговані зі зразків плазми обмеженим розчинником. Частинки МІІ відокремлювали центрифугуванням і визначали концентрацію радіоактивно міченого аналіту в супернатанті. Автори показали можливість виявлення теофіліну та діазепаму в межах 14–224 мкМ, що відповідало чутливості імуноаналізу для цих речовин. Такий підхід був розвинений далі і показано можливість застосування МІІ у псевдоімуноаналізі морфіну та енкефаліну [126]. Особливістю згаданих полімерів є їхня здатність до розпізнавання аналітів у водному середовищі. Незважаючи на те, що афінність і селективність полімерів у водному середовищі є гіршими порівняно з органічними розчинниками, чутливість і селективність аналізу виявилися подібними до такої імуноаналізу. Із застосуванням таких принципів розроблено варіанти твердофазного псевдоімуноаналізу (S)-теофіліну [127], (S)-пропанолу [128], атразину [129, 130], естрадіолу [131], кортикостерону, кортизолу [132], -лактамних антибіотиків [133, 134], 2,4-Д [135–137] та ін. Важливим є те, що МІІ можна от-

римувати не лише до низькомолекулярних речовин. У даному контексті особливого значення набувають роботи [138, 139], де наведено дані з візуалізації радіоактивно мічених білків – альбуміну, лактальбуміну, імуноглобулінів, лізоциму, рибонуклеази та стрептавідину. Білок-селективні молекулярно-імпринтовані сайти отримували плазмозовою полімеризацією  $C_3F_6$ , який наносили на білки, адсорбовані на поверхні слюди, покриті шаром дисахариду. Видалення слюди та екстракція матричних молекул призводили до утворення в плазмаполімері відбитків білків, здатних до селективної адсорбції радіоактивно мічених аналогів матричних молекул, використаних при синтезі полімеру.

Окрім радіоактивних міток, у МІПІ успішно використовують і ферментативні мітки. Із застосуванням пероксидази тютюну та пероксидази хрому розроблено варіанти МІПІ для виявлення 2,4-Д, атразину, епінефрину та фенілефдрину [140–145]. Межі визначення відповідних аналітів знаходилися в субмікромолярному діапазоні, тобто відповідали межам визначення аналітів за допомогою твердофазного імуноаналізу на основі антитіл. У низці випадків селективність молекулярно-імпринтованого твердофазного імуноаналізу була навіть вищою, ніж в аналогічному аналізі із застосуванням природних антитіл [128, 129].

Найперспективнішими із розроблених варіантів твердофазного імуноаналізу за допомогою МІП є роботи, у яких полімерами, отриманими методом прищепленої полімеризації, модифікують поверхню стандартних 96-лункових планшетів для імуноферментного аналізу [143, 144, 146]. Це дає змогу уникнути технологічних труднощів при застосуванні полімерних частинок (відмивання та відокремлення полімеру за допомогою центрифугування), а також проводити відносно швидкий масовий аналіз зразків. Пілецький і співавт. запропонували тест-систему для визначення епінефрину та ефедрину [143]. Розроблено метод модифікації поверхні полістиролових планшетів для ІФА тонким шаром полі-3-амінофенілборної кислоти, імпринтованим відповідними матричними молекулами. 3-Амінофенілборну кислоту застосовували одночасно як функціональний мономер, здатний до утворення комплексів з матричними молекулами за рахунок

формування електростатичних, гідрофобних та зворотних ковалентних зв'язків, а також як зшиваючий агент, відповідальний за фіксацію комплексів матриця–функціональний мономер у полімерній сітці. Чутливість розробленої тест-системи 1–100 мкМ. На жаль, зазначені полімери не придатні для аналізу біологічних зразків, оскільки присутність цукрів і білків сироватки крові призводить до суттєвого зниження чутливості аналізу, що обмежує їхнє застосування лише тестуванням небіологічних зразків.

Аналогічний підхід використано при розробці псевдоімуно-тест-системи для визначення атразину [144, 146], де застосовано варіант аналізу, який ґрунтується на конкуренції атразину та його аналога 5-(4,6-дихлоротриазиніл)амінофлуоресцеїну за атразин-селективні сайти зв'язування МІП. Доведено можливість створення тест-систем не лише для низькомолекулярних речовин (атразину, епінефрину, ефедрину), а й для визначення білків (мікропероксидази, лактопероксидази, пероксидази хрому та цитохрому С). У цьому разі функцію антитіл виконує прищеплений до поверхні полістиролу молекулярно-імпринтований поліанілін, застосування якого не потребує додаткових барвників, що традиційно використовують в імуноаналізі для візуалізації зв'язаних молекул.

Більшість сучасних варіантів імуноаналізу із застосуванням МІП за допомогою як радіоактивних, так і ферментативних міток мають гетерогенний формат, що потребує стадії розділення зв'язаного з полімером та незв'язаного аналіту. Перспективним напрямком у псевдоімуноаналізі є застосування його гомогенного варіанта, що стало можливим завдяки флуоресцентним міткам. Даний підхід ґрунтується на використанні при синтезі полімеру флуоресцентних функціональних мономерів, тоді як зв'язування молекул-матриць із зазначеним мономером у складі аналіт-селективного сайту призводить до змін в інтенсивності флуоресценції, пропорційних концентрації аналіту у зразку. Найефективнішим у даному разі виявився метод ковалентного імпринтингу, за якого взаємодія матриця–функціональний мономер опосередкована зворотними ковалентними зв'язками [147, 148]. Нековалентний підхід при розробці флуоресцентного

гомогенного псевдоімуноаналізу наведено в роботах [149–152], де показано здатність формування електростатичних або водневих зв'язків між флуоресцентними функціональними мономерами та молекулами-матрицями. Серед недоліків такого методу варто відмітити високий флуоресцентний фон, що часто унеможлиблює розробку високочутливого аналізу.

Підсумовуючи наведене вище, потрібно наголосити, що антитіла залишаються найшироковживанішими реагентами для імуноаналізу, однак МІП видаються привабливою альтернативою. Незважаючи на те, що розпізнавання аналітів молекулярно-імпринтованими полімерами у водному середовищі в багатьох випадках потребує подальшого покращення, аналіз із застосуванням МІП в органічних розчинниках часто за чутливістю переважає аналогічний аналіз із застосуванням антитіл. Це суттєво розширює можливості визначення неімуногенних речовин.

*Молекулярно-імпринтовані полімери у сенсорній технології.* Загально визнано, що біосенсорні методи є одними з найперспективніших методів сучасної біотехнології, оскільки їм властива висока чутливість та селективність аналізу, поєднані з експресністю, мобільністю та невисокою вартістю. Як альтернативу антитілам МІП можна успішно застосовувати не лише у псевдоімуноаналізі, а й у сенсорній технології. Принцип роботи сенсорів на основі МІП аналогічний до імуносенсорних або ензимосенсорних пристроїв. МІП виконує роль селективного елемента сенсора, що відповідає за розпізнавання аналіту, і перебуває в контакті чи безпосередній близькості з фізичним перетворювачем, який переводить сигнал, що виникає в процесі розпізнавання аналіту, в електрохімічний, термічний або оптичний, який є пропорційним концентрації аналіту в зразку.

Подібно до імуносенсорних пристроїв, зв'язування МІП з відповідним аналітом не супроводжується появою електроактивних продуктів – протонів чи електронів, а сенсори для прямої детекції взаємодії МІП–аналіт ґрунтуються на зміні властивостей іммобілізованого МІП (сумарний заряд, маса, ємність) внаслідок його контакту з аналітом. Незважаючи на те, що подібні зміни є несуттєвими,

опубліковано низку робіт, які базуються на детекції події зв'язування МІП–аналіт з використанням мас-селективних детекторів (кварцових резонаторів [153–162] та осциляторів на поверхневих акустичних хвилях і хвилях Лява [154, 163]). Такі перетворювачі дали змогу створити сенсорні пристрої для визначення глюкози на основі електрополімеризованого полі(*o*-фенілендіаміну) [153], органічних розчинників на основі поліуретанів [155, 157], (S)-пропанолу [158] та кофеїну [161] на базі традиційних акрилатних полімерів. Оскільки маса іммобілізованого МІП після взаємодії з аналітом змінюється несуттєво, чутливість пристроїв такого типу є відносно невисокою через те, що можливість визначення аналітів обмежена мікромілімолярним діапазоном.

Серед публікацій, присвячених прямій детекції взаємодії МІП–аналіт, на особливу увагу заслуговують роботи з розробки ємнісних та потенціометричних МІП-сенсорів, що ґрунтуються на модифікації фізичних перетворювачів (електродів/польових транзисторів) тонким шаром МІП, синтезованого методом прищепленої полімеризації [117, 146, 164–168]. До обмежень такого підходу варто віднести обов'язкову водорозчинність потенційних матричних молекул, що унеможлиблює створення сенсорів для аналітів, нерозчинних у водних розчинах.

Не менш перспективним видається підхід, який передбачає наявність у аналіту певних властивостей (аналіт є флуоресцентним [154, 169, 170] або електрохімічно активним [171]), що можна використати для його детекції після селективного зв'язування з МІП. Так, Суарез-Родрігез і Діаз-Гарсія застосували хроматографічну систему з флуоресцентною детекцією як сенсорну для визначення флуоресцентної сполуки флавонолу в наномолярному діапазоні [170].

У разі, коли сам аналіт не є флуоресцентним чи електрохімічно активним, використовують конкурентні варіанти аналізу за допомогою міченого аналіту, який конкурує з батьківським за селективні сайти зв'язування полімеру [134, 172–175]. Так, Хаупт і співавт. запропонували сенсор для визначення гербіциду 2,4-Д на основі конкуренції 2,4-Д з його аналогом, міченим флуоресцеїнізотіоціана-

том або  $^{14}\text{C}$ . Застосування обох типів міток забезпечувало виявлення 2,4-Д з межею визначення його концентрації у конкурентному варіанті аналізу 100 нМ.

На думку автора, найперспективнішим напрямком при створенні сенсорних пристроїв на основі МПП є підхід, у якому б сенсорний сигнал генерувався безпосередньо полімером і не залежав від властивостей матричної молекули (аналіту), що призвело б до значного спрощення аналізу. Прикладом можуть слугувати дослідження, де МПП модифікують так званими сигнальними групами, здатними генерувати чи підсилювати сенсорний відгук [149, 176–179]. Так, Туркевич і співавт., а також Матсуї і співавт. запропонували подібний підхід, що полягає у застосуванні флуоресцентних функціональних мономерів при синтезі молекулярно-імпринтованого полімеру (транс-4-[*n*-(N,N'-діетиламіно)стирил]-N-вінілбензилпіридинхлориду і флуоресцентного металопорфірину відповідно) [149, 176]. Зв'язування цАМФ та 9-етиладеніну із зазначеними функціональними мономерами призводить до зменшення флуоресценції полімерів, пропорційного концентрації аналітів. Останнім часом з'явилися приклади застосування молекулярно-імпринтованих полімерів на основі зшитого флуоресцентного полі-(*n*-феніленвінілену), тоді як зв'язування аналіту 2,4,6-тринітротолуолу призводить до пропорційних змін природної флуоресценції полімеру [180]. За допомогою пристроїв на основі МПП, модифікованих сигнальними групами, можна визначати відповідні аналіти в мікромолярному діапазоні.

Ще значно універсальніший підхід до створення сенсорів на основі МПП, здатних генерувати сенсорний відгук, запропоновано нашою групою [181, 182]. Він ґрунтується на синтезі молекулярно-імпринтованих полімерів у формі мембран та на здатності матричних молекул (зокрема, гербіцидів триазинового ряду) змінювати електропровідність МПП-мембран, яку визначали за допомогою кондуктометричної схеми вимірювань. Зміна електропровідності МПП-мембран була пропорційною концентрації триазинових гербіцидів у межах 5–100 нМ, причому аналіз не потребує мічення чи модифікації ані полімеру, ані аналіту.

Залежно від типу фізичного перетворювача, який використовують при створенні псевдоімуно/псевдоензимосенсора на основі МПП, існуючі сенсорні пристрої можна віднести до електрохімічних (амперометричні [171, 183], потенціометричні [184–186], кондуктометричні [181, 187], ємнісні [167, 188]) або оптичних (флуоресцентні [149, 169], акустичні [155], колориметричні [173]).

Ефективність застосування МПП як селективних елементів псевдоімуносенсорних пристроїв продемонстровано численними дослідженнями. МПП забезпечують високоселективне визначення аналітів, подібне або таке, що перевищує за селективністю аналогічні імуносенсорні пристрої. Основні проблеми, які виникають при розробці сенсорів на основі МПП, пов'язані з реєстрацією події зв'язування аналіту, а також із розробкою підходів до інтеграції МПП з відповідними фізичними перетворювачами (це може бути однією з основних причин низької чутливості створених сенсорних пристроїв). Найперспективнішим з точки зору автора підходом до розв'язання згаданих проблем є розробка універсального методу синтезу молекулярно-імпринтованих полімерів, здатних як до селективного розпізнавання відповідних аналітів, так і до генерації сигналу, який можна зареєструвати.

Підводячи підсумок, варто зазначити перспективність використання молекулярно-імпринтованих полімерів для створення передових біотехнологічних методів. Застосування МПП у таких галузях новітньої біотехнології, як хроматографія, твердофазова екстракція, псевдоімуноаналіз і сенсорна технологія, становить привабливу альтернативу використанню біологічних рецепторів і ферментів. Потрібно наголосити, що основні проблеми, які виникають при застосуванні МПП як альтернативи біологічним рецепторам у біотехнології, в основному пов'язані з технологічними труднощами при використанні полімерів у формі полімерних частинок як при розділенні речовин, так і при розробці тест-систем та сенсорних систем на їхній основі. На думку автора, найефективнішим у практичному застосуванні МПП є напрямок, пов'язаний із створенням високоселективних полімерів-біоміметиків у формі мембран та тонких плівок.

Роботу виконано за фінансової підтримки Національної академії наук України (комплексні науково-технічні програми «Сенсорні системи для медико-екологічних та промислово-технологічних потреб» та «Новітні медико-біологічні проблеми та оточуюче середовище людини»).

*T. A. Sergeeva*

Molecularly-imprinted polymers as synthetic mimics of bioreceptors. 2. Applications in modern biotechnology

#### Summary

*The review is devoted to the analysis of publications on the synthesis of artificial mimics of biological receptors as well as their application in biotechnology. The special attention is paid to such areas of biotechnology: sensor technology, solid-phase extraction, pseudoimmunoassay, and chromatography.*

*Keywords: molecular imprinting, molecularly imprinted polymer, polymers-biomimics.*

*T. A. Сергеева*

Молекулярно-импринтированные полимеры как искусственные аналоги биологических рецепторов.

2. Практическое применение в современной биотехнологии

#### Резюме

*Обзор посвящен анализу работ в области получения искусственных аналогов биологических рецепторов и их практическому применению в современной биотехнологии. Особое внимание в этом плане уделено таким областям биотехнологии, как сенсорная технология, твердофазовая экстракция, псевдоиммуноанализ, а также хроматография.*

*Ключевые слова: молекулярный импринтинг, молекулярно-импринтированные полимеры, полимеры-биомиметики.*

#### PERELIK LITERATURY

1. *Sergeeva T. A.* Molecularly imprinted polymers as synthetic mimics of bioreceptors. 1. General principles of molecular imprinting // *Biopolymers and Cell.*—2009.—**25**, N 4.—P. 253–265.
2. *Sanbe H., Haginaka J.* Restricted access media-molecularly imprinted polymer for propranolol and its application to direct injection analysis of beta-blockers in biological fluids // *Analyst.*—2003.—**128**, N 6.—P. 593–597.
3. *Lai J.-P., Cao X. F., Wang X. L., He X. W.* Chromatographic characterization of molecularly imprinted microspheres for the separation and determination of trimethoprim in aqueous buffers // *Anal. Bioanal. Chem.*—2002.—**372**, N 2.—P. 391–396.
4. *Allender C. J., Brain K. R., Ballatore C., Cahard D., Siddiqui A., McGuigan C.* Separation of individual antiviral nucleotide prodrugs from synthetic mixtures using cross-reactivity of a molecularly imprinted stationary phase // *Anal. Chim. Acta.*—2001.—**435**, N 1.—P. 107–113.

5. *Yan L. S., Wang Z. H., Luo G., Wang Y. M.* Determination of caffeine by micro high performance liquid chromatography with a molecularly imprinted capillary monolithic column // *Chin. J. Anal. Chem.*—2004.—**32**, N 2.—P. 148–152.
6. *Gill R. S., Marquez M., Larsen G.* Molecular imprinting of a cellulose/silica composite with caffeine and its characterization // *Microporous and Mesoporous Materials.*—2005.—**85**, N 1–2.—P. 129–135.
7. *Hwang C. C., Lee W. C.* Chromatographic resolution of the enantiomers of phenylpropanolamine by using molecularly imprinted polymer as the stationary phase // *J. Chromatogr. B.*—2001.—**765**, N 1.—P. 45–53.
8. *Lai J. P., Lu X. Y., Lu C. Y., Ju H. F., He X. W.* Preparation and evaluation of molecularly imprinted polymeric microspheres by aqueous suspension polymerization for use as a high-performance liquid chromatography stationary phase // *Anal. Chim. Acta.*—2001.—**442**, N 1.—P. 105–111.
9. *Piletska E. V., Romero-Guerra M., Guerreiro A. R., Karim K., Turner A. P. F., Piletsky S. A.* Adaptation of the molecularly imprinted polymers towards polar environment // *Anal. Chim. Acta.*—2005.—**542**, N 1.—P. 47–51.
10. *Kim H., Kaczmarek K., Guiochon G.* Intraparticle mass transfer kinetics on molecularly imprinted polymers of structural analogues of a template // *Chem. Eng. Sci.*—2001.—**61**, N 4.—P. 1122–1137.
11. *Simon R., Houck S., Spivak D. A.* Comparison of particle size and flow rate optimization for chromatography using one-monomer molecularly imprinted polymers versus traditional non-covalent molecularly imprinted polymers // *Anal. Chim. Acta.*—2005.—**542**, N 1.—P. 104–110.
12. *Sun R., Yu H., Luo H., Shen Z.* Construction and application of a stoichiometric displacement model for retention in chiral recognition of molecular imprinting // *J. Chromatogr. A.*—2004.—**1055**, N 1–2.—P. 1–9.
13. *Lu Y., Li C., Liu X., Huang W.* Molecular recognition through the exact placement of functional groups on non-covalent molecularly imprinted polymers // *J. Chromatogr. A.*—2002.—**950**, N 1–2.—P. 89–97.
14. *Striegler S., Tewes E.* Investigation of sugar-binding sites in ternary ligand-copper(II)-carbohydrate complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.*—2002.—N 2.—P. 487–495.
15. *Striegler S.* Carbohydrate recognition in cross-linked sugar-templated poly(acrylates) // *Macromolecules.*—2003.—**36**, N 4.—P. 1310–1317.
16. *Wulff G., Schauhoff S.* Racemic resolution of free sugars with macroporous polymers prepared by molecular imprinting. Selectivity dependence on the arrangement of functional groups versus spatial requirements // *J. Org. Chem.*—2001.—**56**, N1.—P. 395–400.
17. *Baggiani C., Giraudi G., Giovannoli C., Trotta F., Vanni A.* Chromatographic characterization of molecularly imprinted polymers binding the herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid // *J. Chromatogr. A.*—2000.—**883**, N 1–2.—P. 119–126.
18. *Tamayo F. G., Martin-Esteban A.* Selective high performance liquid chromatography imprinted-stationary phases for the screening of phenylurea herbicides in vegetable samples // *J. Chromatogr. A.*—2005.—**1098**, N 1–2.—P. 116–122.
19. *Prasad B. B., Banerjee S.* Determination of diquat herbicide by selective enrichment by column chromatography on imprinted polymer immobilised on silica gel // *Chromatographia.*—2002.—**55**, N 3–4.—P. 171–176.
20. *Baggiani C., Anfossi L., Baravalle P., Giovannoli C., Tozzi C.* Selectivity features of molecularly imprinted polymers re-



- cognising the carbamate group // *Anal. Chim. Acta.*—2005.—**531**, N 2.—P. 199–207.
21. *Bruggemann O., Visnjovski A., Burch R., Patel P.* Selective extraction of antioxidants with molecularly imprinted polymers // *Anal. Chim. Acta.*—2004.—**504**, N 1.—P. 81–88.
  22. *Andersson L. I., Muller R., Mosbach K.* Molecular imprinting of the endogenous neuropeptide Leu-5 enkephalin and some derivatives thereof // *Macromol. Res. Commun.*—1996.—**17**, N 1.—P. 65–71.
  23. *Yano K., Nakagiri T., Takeuchi T., Matsui J., Ikebukuro K., Karube I.* Stereoselective recognition of dipeptide derivatives in molecularly imprinted polymers which incorporate an L-valine derivative as a novel functional monomer // *Anal. Chim. Acta.*—1997.—**357**, N 1–2.—P. 91–98.
  24. *Rachkov A., Hu M., Bulgarevich E., Matsumoto T., Minoura N.* Molecularly imprinted polymers prepared in aqueous solution selective for [Sar1, Ala8]angiotensin II // *Anal. Chim. Acta.*—2004.—**504**, N 1.—P. 191–197.
  25. *Janiak D. S., Kofinas P.* Molecular imprinting of peptides and proteins in aqueous media // *Anal. Bioanal. Chem.*—2007.—**389**, N 2.—P. 399–404.
  26. *Janotta M., Weiss R., Mizaikoff B., Bruggemann O., Ye L., Mosbach K.* Molecularly imprinted polymers for nitrophenols – An advanced separation material for environmental analysis // *Int. J. Environ. Anal. Chem.*—2001.—**80**, N 2.—P. 75–86.
  27. *Moller K., Nilsson U., Crescenzi C.* Synthesis and evaluation of molecularly imprinted polymers for extracting hydrolysis products of organophosphate flame retardants // *J. Chromatogr. A.*—2001.—**938**, N 1–2.—P. 121–130.
  28. *Ansell R. J., Mosbach K.* Molecularly imprinted polymers by suspension polymerisation in perfluorocarbon liquids, with emphasis on the influence of the porogenic solvent // *J. Chromatogr. A.*—1997.—**787**, N 1–2.—P. 55–66.
  29. *Flores A., Cunliff D., Whitcombe M. J., Vulfson E. N.* Imprinted polymers prepared by aqueous suspension polymerization // *J. Appl. Polym. Sci.*—2000.—**77**, N 8.—P. 1841–1850.
  30. *Zhang L. Y., Cheng G. X., Fu C., Liu X. H.* Tyrosine imprinted polymer beads with different functional monomers via seed swelling and suspension polymerization // *Polym. Eng. Sci.*—2003.—**43**, N 3.—P. 965–974.
  31. *Li Y. C., Fu Q. Q., Zhang Q. Q., He L. C.* Preparation and evaluation of uniform-size (-)-ephedrine-imprinted polymeric microspheres by multi-step swelling and suspension polymerisation // *Anal. Chim. Acta.*—2006.—**22**, N 10.—P. 1355–1360.
  32. *Haginaka J., Tabo H., Ichitani M., Takihara T., Sugimoto A., Sambe H.* Uniformly-sized, molecularly imprinted polymers for (-)-epigallocatechin gallate, -epicatechin gallate and gallic acid by multi-step swelling and polymerization method // *J. Chromatogr. A.*—2007.—**1156**, N 1–2.—P. 45–50.
  33. *Liu X. J., Chen Z. Y., Zhao R., Shangguan D., Liu G. Q., Chen Y.* Uniform-sized molecularly imprinted polymer for metsulfuron-methyl by one-step swelling and polymerization method // *Talanta.*—2007.—**71**, N 3.—P. 1205–1210.
  34. *Sambe H., Hoshina K., Haginaka J.* Molecularly imprinted polymers for triazine herbicides prepared by multi-step swelling and polymerization method – Their application to the determination of methylthio-triazine herbicides in river water // *J. Chromatogr. A.*—2007.—**1152**, N 1–2.—P. 130–137.
  35. *Tamayo F. G., Titirici M. M., Martin-Esteban A., Sellergren B.* Synthesis and evaluation of new propazine-imprinted polymer formats for use as stationary phases in liquid chromatography // *Anal. Chim. Acta.*—2005.—**542**, N 1.—P. 38–46.
  36. *Kim H. J., Guiochon G.* Comparison of the thermodynamic properties of particulate and monolithic columns of molecularly imprinted copolymers // *Anal. Chem.*—2005.—**77**, N 1.—P. 93–102.
  37. *Jin H. L., Row K. H.* Special selectivity of molecularly imprinted monolithic stationary phase // *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*—2005.—**28**, N 20.—P. 3147–3155.
  38. *Sun H. W., Qiao F. X., Liu G. Y.* Characteristic of theophylline imprinted monolithic column and its application for determination of xanthine derivatives caffeine and theophylline in green tea // *J. Chromatogr. A.*—2006.—**1134**, N 1–2.—P. 194–200.
  39. *Haginaka J., Futagami A.* Addition of N-carbobenzyloxy-tryptophan as a co-template molecule to molecularly imprinted polymer monoliths for (+)-nilvadipine // *J. Chromatogr. A.*—2008.—**1185**, N 2.—P. 258–262.
  40. *Lui H., Zhuang X., Turson M., Zhang M., Dong X.* Enrofloxacin-imprinted monolithic columns synthesized using reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization // *J. Separ. Sci.*—2008.—**31**, N 10.—P. 1694–1701.
  41. *Yan H., Row K. H.* Novel molecularly imprinted monolithic column for selective on-line extraction of ciprofloxacin from human urine // *Biomed. Chromatogr.*—2008.—**22**, N 5.—P. 487–493.
  42. *Seebach A., Seidel-Morgenstern A.* Enantioseparation on molecularly imprinted monoliths – Preparation and adsorption isotherms // *Anal. Chim. Acta.*—2007.—**591**, N 1.—P. 57–62.
  43. *Svec F.* Less common applications of monoliths: Preconcentration and solid-phase extraction // *J. Chromatogr. B.*—2006.—**841**, N 1–2.—P. 52–64.
  44. *Masque N., Marce R. M., Borrull F.* Molecularly imprinted polymers: new tailor-made materials for selective solid-phase extraction // *Trends Anal. Chem.*—2001.—**20**, N 9.—P. 477–486.
  45. *Owens P. K., Karlsson L., Lutz E. S. M., Andersson L. I.* Molecular imprinting for bio- and pharmaceutical analysis // *Trends Anal. Chem.*—1999.—**18**, N 3.—P. 146–154.
  46. *Ferrer I., Barcello D.* Validation of new solid-phase extraction materials for the selective enrichment of organic contaminants from environmental samples // *Trends Anal. Chem.*—1999.—**18**, N 3.—P. 180–192.
  47. *Poole C. F.* New trends in solid-phase extraction // *Trends Anal. Chem.*—2003.—**22**, N 6.—P. 362–373.
  48. *Sellergren B.* Direct drug determination by selective sample enrichment on an imprinted polymer // *Anal. Chem.*—1994.—**66**, N 9.—P. 1578–1582.
  49. *Suedee R., Seechamnaturakit V., Canyuk B., Ovatiarnporn C., Martin G. P.* Temperature sensitive dopamine-imprinted (N,N'-methylene-bis-acrylamide cross-linked) polymer and its potential application to the selective extraction of adrenergic drugs from urine // *J. Chromatogr. A.*—2006.—**1114**, N 2.—P. 239–249.
  50. *Martin P. D., Jones G. R., Stringer F., Willson I. D.* Comparison of normal and reversed-phase solid-phase extraction methods for extraction of beta-blockers from plasma using molecularly imprinted polymers // *Analyst.*—2003.—**128**, N 4.—P. 345–350.
  51. *Sambe H., Hoshina K., Hosoya K., Haginaka J.* Direct injection analysis of bisphenol A in serum by combination of isotope imprinting with liquid chromatography-mass spectrometry // *Analyst.*—2005.—**130**, N 1.—P. 38–40.
  52. *Mullet W., Dirie M., Lai E. P. C., Guo H., He X.* A 2-aminopyridine molecularly imprinted polymer surrogate microcolumn for selective solid-phase extraction and determina-

- tion of 4-aminopyridine // *Anal. Chim. Acta.*—2000.—**414**, N 1–2.—P. 123–131.
53. *Crescenzi C., Bayouth S., Cormack P. A. G., Klein T., Ensing K.* Determination of clenbuterol in bovine liver by combining matrix solid-phase dispersion and molecularly imprinted solid-phase extraction followed by liquid chromatography/electrospray ion trap multiple stage mass spectrometry // *Anal. Chem.*—2001.—**73**, N 10.—P. 2171–2177.
  54. *Caro E., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borról F.* A new molecularly imprinted polymer for the selective extraction of naproxen from urine samples by solid-phase extraction // *J. Chromatogr. B.*—2004.—**5813**, N 1–2.—P. 137–143.
  55. *Abdel-Rehim M., Andersson L. I., Altun Z., Blomberg L. G.* Microextraction in packed syringe online with liquid chromatography-tandem mass spectrometry: molecularly imprinted polymer as packing material for MSPE in selective extraction of ropivacaine from plasma // *J. Liq. Chromatogr.*—2006.—**29**.—P. 1725–1736.
  56. *Cobb Z., Selligren B., Andersson L. I.* Water-compatible molecularly imprinted polymers for efficient direct injection on-line solid-phase extraction of ropivacaine and bupivacaine from human plasma // *Analyst.*—2007.—**132**, N 12.—P. 1262–1271.
  57. *Cacho C., Turiel E., Martín-Esteban A., Pérez-Conde C., Camara C.* Clean-up of triazines in vegetable extracts by molecularly-imprinted solid-phase extraction using a propazine-imprinted polymer // *Anal. Bioanal. Chem.*—2003.—**376**, N 4.—P. 491–496.
  58. *dePrada A. G. V., Ruiz-Martínez P., Reviejo A. J., Pingarrón J. M.* Solid-phase molecularly imprinted on-line preconcentration and voltammetric determination of sulfamethazine in milk // *Anal. Chim. Acta.*—2005.—**539**, N 1–2.—P. 125–132.
  59. *Piletsky S., Piletska E., Karim K., Foster G., Legge C., Turner A.* Custom synthesis of molecular imprinted polymers for biotechnological application: Preparation of a polymer selective for tylosin // *Anal. Chim. Acta.*—2004.—**504**, N 1.—P. 123–130.
  60. *Puoci F., Carreffa C., Iemma F., Muzzalupo R., Spizzirri U. G., Picci N.* Molecularly imprinted solid-phase extraction for detection of sudan I in food matrices // *Food Chem.*—2005.—**93**, N 2.—P. 349–353.
  61. *Farrington K., Magner E., Regan F.* Predicting the performance of molecularly imprinted polymers: selective extraction of caffeine by molecularly imprinted solid-phase extraction // *Anal. Chim. Acta.*—2006.—**566**, N 1.—P. 60–68.
  62. *Liu Q., Zhou Y. X., Meng Z. H., Wang Q. Q., Xu X. Y., Liu Y. T.* Determination of nerve agent degradation products in rice by molecular imprinting polymer solid-phase extraction and capillary electrophoresis // *Clin. J. Anal. Chem.*—2001.—**29**, N 4.—P. 387–390.
  63. *Molinelli A., Weiss R., Mizakoff B.* Advanced solid-phase extraction using molecularly-imprinted polymers for the determination of quercetin in red wine // *J. Agric. Food. Chem.*—2002.—**50**, N 7.—P. 1804–1808.
  64. *Lai J. P., Niessner R., Knopp D.* Benzo[a]pyrene imprinted polymers: synthesis, characterization and SPE application in water and coffee samples // *Anal. Chim. Acta.*—2004.—**522**, N 2.—P. 137–144.
  65. *Zhou S. N., Lai E. P. C., Miller J. D.* Analysis of wheat extracts for ochratoxin A by molecularly imprinted solid-phase extraction and pulsed elution // *Anal. Bioanal. Chem.*—2004.—**378**, N 8.—P. 1903–1906.
  66. *Turner N. W., Piletska E. V., Karim K., Whitcombe M., Malecha M., Magan N., Baggiani C., Piletsky S. A.* Effect of the solvent on recognition properties of molecularly imprinted polymer specific for ochratoxin A // *Biosensors and Bioelectronics.*—2004.—**20**, N 6.—P. 1060–1067.
  67. *Zhu X. L., Yang J., Su Q. D., Cai J. B., Gao Y.* Selective solid-phase extraction using molecularly imprinted polymer for the analysis of polar organophosphorus pesticides in water and soil samples // *J. Chromatogr. A.*—2005.—**1092**, N 2.—P. 161–169.
  68. *Gallego-Gallegos M., Liva M., Olivás R. M., Camara C.* Focused ultrasound and molecularly imprinted polymers: a new approach to organotin analysis in environmental samples // *J. Chromatogr. A.*—2006.—**1114**, N 1.—P. 82–88.
  69. *Tamayo F. G., Casillas J. L., Martín-Esteban A.* Clean-up of phenylurea herbicides in plant sample extracts using molecularly imprinted polymers // *Anal. Bioanal. Chem.*—2005.—**381**, N 6.—P. 1234–1240.
  70. *Martín-Esteban A., Turiel E., Stevenson D.* Effect of template size on the selectivity of molecularly imprinted polymers for phenylurea herbicides // *Chromatographia.*—2001.—**53** (Special issue)—P. S434–437.
  71. *Mena M. L., Martínez-Ruiz P., Reviejo A. J., Pingarrón J. M.* Molecularly imprinted polymers for on-line preconcentration by solid-phase extraction of primicarb in water samples // *Anal. Chim. Acta.*—2002.—**451**, N 2.—P. 297–304.
  72. *Zhu O. Z., deGermann P., Niessner R., Knopp D.* Selective trace analysis of sulfonylurea herbicides in water and soil samples based on solid-phase extraction using a molecularly imprinted polymer // *Environ. Sci. Technol.*—2002.—**36**, N 24.—P. 5411–5420.
  73. *Tamayo F. G., Casillas J. L., Martín-Esteban A.* Highly selective fenuron-imprinted polymer with a homogeneous binding site distribution prepared by precipitation polymerization and its application to the clean-up of fenuron in plant samples // *Anal. Chim. Acta.*—2003.—**482**, N 2.—P. 165–173.
  74. *Baggiani C., Giovannoli C., Anfossi L., Tozzi C.* Molecularly imprinted solid-phase extraction sorbent for the clean-up of chlorinated phenoxyacids from aqueous samples // *J. Chromatogr. A.*—2001.—**938**, N 1–2.—P. 35–44.
  75. *Caro E., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borról F.* Molecularly imprinted solid-phase extraction of naphthalene sulfonates from water // *J. Chromatogr. A.*—2004.—**1047**, N 2.—P. 175–180.
  76. *Say R., Ersoz A., Turk H., Denizli A.* Selective separation and pre-concentration of cyanide by a column packed with cyanide-imprinted polymeric microbeads // *Sep. Purif. Technol.*—2004.—**40**, N 1.—P. 9–14.
  77. *Chianella I., Piletsky S. A., Tothill I. E., Chen B., Turner A. P.* MIP-based solid-phase extraction cartridges combined with MIP-based sensors for the determination of microcystin-LR // *Biosensors and Bioelectronics.*—2003.—**18**, N 2.—P. 119–127.
  78. *Pérez-Moral N., Mayes A. G.* Comparative study of imprinted polymer particles prepared by different polymerisation methods // *Anal. Chim. Acta.*—2004.—**504**, N 1.—P. 15–21.
  79. *Turiel E., Tadeo J. L., Cormack P. A. G., Martín-Esteban A.* HPLC imprinted-stationary phase prepared by precipitation polymerisation for the determination of thiabendazole in fruit // *Analyst.*—2005.—**130**, N 12.—P. 1601–1608.
  80. *Pérez-Moral N., Mayes A. G.* Direct rapid synthesis of MIP beads in SPE cartridges // *Biosensors and Bioelectronics.*—2006.—**21**, N 9.—P. 1798–1803.
  81. *Sanbe H., Hoshina K., Haginaka J.* Direct injection analysis of bisphenol A in serum by combination of isotope imprinting

- with liquid chromatography-mass spectrometry // *Analyst.*—2005.—**130**, N 1.—P. 38–46.
82. Kubo T., Nomachi M., Nemoto K., Sano T., Hosoya K., Tanaka N., Kaya K. Chromatographic separation for domoic acid using a fragment imprinted polymer // *Anal. Chim. Acta.*—2006.—**577**, N 1.—P. 1–7.
  83. Sanbe H., Haginaka J. Restricted access media-molecularly imprinted polymer for propranolol and its application to direct injection analysis of  $\beta$ -blockers in biological fluids // *Analyst.*—2003.—**128**, N 6.—P. 593–598.
  84. Watabe Y., Kondo T., Morita M., Tanaka N., Haginaka J., Hosoya K. Determination of bisphenol A in environmental water at ultra-low level by high performance liquid chromatography with an effective on-line pre-treatment device // *J. Chromatogr. A.*—2004.—**1032**, N 1–2.—P. 9–45.
  85. Kubo T., Hosoya K., Watabe Y., Ikegami T., Tanaka N., Sano T., Kaya K. On-column concentration of bisphenol A with one-step removal of humic acids in water // *J. Chromatogr. A.*—2003.—**987**, N 1–2.—P. 389–394.
  86. Ou J., Kong L., Pan C., Su X., Lei X., Zou H. Determination of dl-tetrahydropalmatine in *Corydalis yanhusuo* by l-tetrahydropalmatine imprinted monolithic column coupling with reversed-phase high performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.*—2006.—**117**, N 2.—P. 163–169.
  87. Xie J., Zhu L., Xu X. Affinitive separation and on-line identification of antitumor components from *Peganum nigrilustrum* by coupling a chromatographic column of target analogue imprinted polymer with mass spectrometry // *Anal. Chem.*—2002.—**74**, N 10.—P. 2352–2360.
  88. Haginaka J., Sanbe H. Uniform-sized molecularly imprinted polymers for 2-arylpropionic acid derivatives selectively modified with hydrophilic external layer and their applications to direct serum injection analysis // *Anal. Chem.*—2000.—**72**, N 21.—P. 5206–5210.
  89. Hu S., Wang S. W., He X. W. An amobarbital molecularly imprinted microsphere for selective solid-phase extraction of phenobarbital from human urine and medicines and their determination by high-performance liquid chromatography // *Analyst.*—2003.—**128**, N 12.—P. 1485–1489.
  90. Theodoridis G., Kantişes A., Manesiotis P., Raikos N., Tsoukali-Papandopolou H. Preparation of a molecularly-imprinted polymer for the solid-phase extraction of scopolamine with hyoscyamine as a dummy template molecule // *J. Chromatogr. A.*—2003.—**987**, N 1–2.—P. 103–109.
  91. Andersson L. I., Paprica A., Arvidsson T. A highly selective solid phase extraction sorbent for pre-concentration of sameridine made by molecular imprinting // *Chromatographia.*—1997.—**46**, N 1–2.—P. 57–62.
  92. Wang J. C., Guo R. B., Chen J. P., Zhang Q., Liang X. M. Phenylurea herbicides-selective polymer prepared by molecular imprinting using N-(4-isopropylphenyl)-N'-butyleneurea as dummy template // *Anal. Chim. Acta.*—2005.—**540**, N 1–2.—P. 307–315.
  93. Matsui J., Fujiwara K., Takeuchi T. Atrazine-selective polymers prepared by molecular imprinting of trialkylmelamines as dummy template species of atrazine // *Anal. Chem.*—2000.—**72**, N 8.—P. 1810–1813.
  94. Urraca J. L., Marazuela M. D., Merino E. R., Orellana G., Moreno-Bondi M. C. Molecularly imprinted polymers with a streamlined mimic for zearalenone analysis // *J. Chromatogr. A.*—2006.—**1116**, N 1–2.—P. 127–134.
  95. Jodlbauer J., Maier N. M., Lindner W. Towards ochratoxin A selective molecularly imprinted polymers for solid-phase extraction // *J. Chromatogr. A.*—2002.—**945**, N 1.—P. 45–63.
  96. Chianella I., Karim K., Piletska E. V., Preston C., Piletsky S. A. Computational design and synthesis of molecularly imprinted polymers with high binding capacity for pharmaceutical applications-model case: adsorbent for abacavir // *Anal. Chim. Acta.*—2006.—**559**, N 1.—P. 73–78.
  97. Koster M. E. H., Crescenzi C., Hoedt W. D., Ensing K., de Jong G. J. Fibers coated with molecularly imprinted polymers for solid-phase microextraction // *Anal. Chem.*—2001.—**73**, N 13.—P. 3140–3145.
  98. Hu X., Hu Y., Li G. Development of novel molecularly imprinted solid-phase microextraction fiber and its application for the determination of triazines in complicated samples coupled with high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.*—2007.—**1147**, N 1.—P. 1–9.
  99. Yu J. C. C., Krushkova S., Lai E. P. C., Dabek-Zlotorzynska E. Molecularly-imprinted polypyrrole-modified stainless steel frits for selective solid phase preconcentration of ochratoxin A // *Anal. Bioanal. Chem.*—2005.—**382**, N 7.—P. 1534–1540.
  100. Xie S., Svec F., Frechet J. Porous polymer monoliths: preparation of sorbent materials with high-surface areas and controlled surface chemistry for high-throughput, online, solid-phase extraction of polar organic compounds // *Chem. Mater.*—1998.—**10**, N 12.—P. 4072–4078.
  101. Tan A., Benetton S., Henion J. Chip-based solid-phase extraction pretreatment for direct electrospray mass spectrometry analysis using an array of monolithic columns in a polymeric substrate // *Anal. Chem.*—2003.—**75**, N 20.—P. 5504–5511.
  102. Ou J., Hu L., Hu L., Li X., Zou H. Determination of phenolic compounds in river water with on-line coupling bisphenol A imprinted monolithic precolumn with high performance liquid chromatography // *Talanta.*—2006.—**69**, N 4.—P. 1001–1006.
  103. Zhang M., Xie J., Zhou Q., Chen G., Liu Z. On-line solid-phase extraction of ceramides from yeast with ceramide III imprinted monolith // *J. Chromatogr. A.*—2003.—**984**, N 2.—P. 173–183.
  104. Courtois J., Fischer G., Sellergren B., Irgum K. Molecularly imprinted polymers grafted to flow through poly(trimethylolpropane trimethacrylate) monoliths for capillary-based solid-phase extraction // *J. Chromatogr. A.*—2006.—**1109**, N 1.—P. 92–99.
  105. Pat. of Ukraine UA82805C2. Polymeric membrane for selective adsorption of herbicides (variants) / T. A. Sergeeva, O. O. Brovko, V. F. Matyushov, L. A. Goncharova, L. M. Sergeeva, L. V. Stepanenko, G. V. El'ska // *Bull.* N 9. 12.05.2008.
  106. Eur. pat. EP 1 521 800. Porous molecularly-imprinted polymer membranes / S. A. Piletsky, O. V. Piletska, A. P. F. Turner, P. J. Warner P. J., Sergeeva T. A., Brovko O. O., El'ska G. V. Porous molecularly-imprinted polymer membranes // *Publ.* 13.07.2002.
  107. Sergeeva T. A., Piletsky S. A., Piletska E. V., Brovko O. O., Karabanova L. V., Sergeeva L. M., El'skaya A. V. Synthesis of molecularly imprinted polymer membranes for solid-phase extraction of triazine herbicides from aqueous solutions // *Dopovidi NAN Ukrainy.*—2003.—N 6.—P. 170–174.
  108. Sergeeva T. A., Piletsky S. A., Piletska E. V., Brovko O. O., Karabanova L. V., Sergeeva L. M., Turner A. P. F., El'skaya A. V. *In situ* formation of porous molecularly imprinted polymer membranes // *Macromolecules.*—2003.—**36**, N 19.—P. 7352–7357.
  109. Sergeeva T. A., Brovko O. O., Piletska E. V., Piletsky S. A., Goncharova L. A., Karabanova L. V., Sergeeva L. M., El'skaya A. V. Porous molecularly imprinted polymer membranes

- and polymeric particles // *Anal. Chim. Acta.*—2007.—**582**, N 2.—P. 311–319.
110. *Sergeyeva T. A., Piletska O. V., Piletsky S. A., Sergeeva L. M., Brovko O. O., El'ska G. V.* Data on structure and recognition properties of template-selective binding sites in semi-IPN-based molecularly imprinted polymer membranes // *Mater. Sci. and Eng. C.*—2008.—**28**, N 8.—P. 1482–1479.
  111. *Sergeyeva T. A., Piletska O. V., Brovko O. O., Goncharova L. A., Piletsky S. A., El'ska G. V.* Aflatoxin-selective molecularly imprinted polymer membranes based on acrylate-polyurethane semi-interpenetrating polymer networks // *Ukr. Biokhim. Zhur.*—2007.—**79**, N 5.—P. 109–115.
  112. *Sergeyeva T. A., Piletska O. V., Goncharova L. A., Brovko O. O., Piletsky S. A., El'ska G. V.* Sensor system based on molecularly imprinted polymer membranes for selective recognition of aflatoxin B1 // *Ukr. Biokhim. Zhur.*—2008.—**80**, N 3.—P. 84–93.
  113. *Brovko O. O., Sergeyeva T. A., Goncharova L. A., Shtompel V. I., Kochetov O. O., Sergeeva L. M., El'ska G. V.* Structure and properties of polymer membranes based on semi-interpenetrating polymer networks // *Ukr. Khim. Zhur.*—2006.—**22**, N 7.—P. 42–47.
  114. *Karabanova L. V., Brovko O. O., Sergeyeva T. A., Lutsyk O. D., Goncharova L. A., Kochetov O. O.* Structural and morphological special features of molecularly imprinted polymer membranes synthesized according to the IPN principle // *Polymernyi Zhur.*—2008.—**30**, N 2.—P. 111–115.
  115. *Karabanova L. V., Brovko O. O., Sergeyeva T. A., Goncharova L. A., Lutsyk O. D.* Thermodynamics of interactions between polymer components during synthesis of toxin-selective molecularly imprinted polymer membranes, synthesized according to the IPN principle // *Polymernyi Zhur.*—2009.—**31**, N 1.—P. 162–169.
  116. *Goncharova L. A., Brovko O. O., Shtompel V. I., Sergeyeva T. A., Karabanova L. V., Sergeyeva L. M., Kochetov O. O., Svyatina A. V.* Microporous films based on polyurethane-polyurethaneacrylate semi-interpenetrating polymer networks // *Polymernyi Zhur.*—2007.—**29**, N 4.—P. 271–280.
  117. *Eur. Pat. EP 1244516A1.* Verfahren zur herstellung templategepragter materialien mit honer bindungsspezifitat und selektivitat und ihre verwendung / M. Ulbricht, T. A. Sergeyeva, H. Matuschewski, U. Schedler, S. A. Piletsky // *Publ.* 01.12.2000.
  118. *Sergeyeva T. A., Matuschewski H., Piletsky S. A., Bendig J., Schedler U., Ulbricht M.* Molecularly imprinted polymer membranes for substance-selective solid-phase extraction from water by surface photo-grafting technique // *J. Chromatogr. A.*—2001.—**907**, N 1–2.—P. 89–99.
  119. *Sergeyeva T. A., Matuschewski H., Piletsky S. A., Schedler U., Ulbricht M.* Development of molecularly imprinted polymer membranes with specificity to triazine herbicides prepared by the «surface photo-grafting technique» // *Biopolymers and Cell.*—2004.—**20**, N 4.—P. 307–314.
  120. *Matuschewski H., Sergeyeva T. A., Bendig J., Piletsky S. A., Ulbricht M., Schedler U.* Surface engineering: molecularly imprinted affinity membranes by photograft polymerization // *Proc. SPIE.*—2001.—**4205**—P. 65–74.
  121. *Yellow R. S., Berson S. A.* Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods // *Nature.*—1959.—**184**, N 4699.—P. 1648–1649.
  122. *Gonzalez-Martinez M. A., Puchades R., Maquieira A.* On-line immunoanalysis for environmental pollutants: from batch assays to automated sensors // *TrAC Trends Anal. Chem.*—1999.—**18**, N 3.—P. 204–218.
  123. *Degelau A., Freitag R., Linz F., Middendorf C., Scheper T., Bley T., Muller S., Stoll P., Reardon K. F.* Immuno- and flow cytometric analytical methods for biotechnological research and process monitoring // *J. Biotechnol.*—1992.—**25**, N 1–2.—P. 115–144.
  124. *Franek M., Hruska K.* Antibody based methods for environmental and food analysis: a review // *Veterin. Med.—Czech.*—2005.—**50**, N 1.—P. 1–10.
  125. *Vlatakis G., Andersson L. I., Muller R., Mosbach K.* Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting // *Nature.*—1993.—**361**, N 6413.—P. 645–647.
  126. *Andersson L. I., Muller R., Vlatakis G., Mosbach K.* Mimics of the binding sites of opioid receptors obtained by molecular imprinting of enkephalin and morphine // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—**92**, N 11.—P. 4788–4792.
  127. *Yilmaz E., Mosbach K., Haupt K.* Influence of functional and cross-linking monomers and the amount of template on the performance of molecularly imprinted polymers in binding assays // *Anal. Commun.*—1999.—**36**, N 5.—P. 167–170.
  128. *Andersson L. I.* Application of molecular imprinting to the development of aqueous buffer and organic solvent based radioligand binding assays for (S)-propranolol // *Anal. Chem.*—1996.—**68**, N 1.—P. 111–117.
  129. *Muldoon M. T., Stanker L. H.* Polymer synthesis and characterization of a molecularly imprinted sorbent assay for atrazine // *J. Agric. Food. Chem.*—1995.—**43**, N 6.—P. 1424–1427.
  130. *Siemann M., Andersson L., Mosbach K.* Selective recognition of the herbicide atrazine by noncovalent molecularly imprinted polymers // *J. Agric. Food. Chem.*—1996.—**44**, N 1.—P. 141–145.
  131. *Ye L., Cormack P. A. G., Mosbach K.* Molecularly imprinted monodisperse microspheres for competitive radioassay // *Anal. Commun.*—1999.—**36**, N 2.—P. 35–38.
  132. *Ramstrom O., Ye L., Mosbach K.* Artificial antibodies to corticosteroids prepared by molecular imprinting // *Chem. Biol.*—1996.—**3**, N 6.—P. 471–477.
  133. *Urraca J. L., Moreno-Bondi M. C., Orellana G., Sellergren B., Hall A. J.* Molecularly imprinted polymers as antibody mimics in automated on-line fluorescent competitive assays // *Anal. Chem.*—2007.—**79**, N 13.—P. 4915–4923.
  134. *Benito-Pena E., Moreno-Bondi M. C., Aparicio S., Orellana G., Cederfur J., Kempe M.* Molecular engineering of fluorescent penicillins for molecularly imprinted polymer assays // *Anal. Chem.*—2006.—**78**, N 6.—P. 2019–2027.
  135. *Haupt K., Dzgoev A., Mosbach K.* Assay system for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid using a molecularly imprinted polymer as an artificial recognition element // *Anal. Chem.*—1998.—**70**, N 3.—P. 628–631.
  136. *Lu C.-H., Zhou W.-H., Han B., Yang H.-H., Chen X., Wang X.-R.* Surface-imprinted core-shell nanoparticles for sorbent assays // *Anal. Chem.*—2007.—**79**, N 14.—P. 5457–5461.
  137. *Haupt K.* Noncovalent molecular imprinting of a synthetic polymer with the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the presence of polar protic solvents // *ACS Symp. Ser.*—1998.—**703**—P. 135–142.
  138. *Shi H. Q., Tsai W. B., Garisson M. D., Ferrari S., Ratner B. D.* Template-imprinted nanostructured surfaces for protein recognition // *Nature.*—1999.—**398**, N 6728.—P. 593–597.
  139. *Shi H. Q., Ratner B. D.* Template recognition of protein-imprinted polymer surfaces // *J. Biomed. Mater. Res.*—2000.—**49**, N 1.—P. 1–11.
  140. *Surugiu I., Ye L., Yilmaz E., Dzgoev A., Danielsson B., Mosbach K., Haupt K.* An enzyme-linked molecularly imprinted sorbent assay // *Analyst.*—2000.—**125**, N 1.—P. 13–16.

141. *Surugiu I., Danielsson B., Ye L., Mosbach K., Haupt K.* Chemiluminescence imaging ELISA using, instead of an antibody, an imprinted polymer as the recognition element // *Anal. Chem.*—2001.—**73**, N 3.—P. 487–491.
142. *Surugiu I., Svitel J., Ye L., Haupt K., Danielsson B.* Development of a flow injection capillary chemiluminescent ELISA using an imprinted polymer instead of the antibody // *Anal. Chem.*—2001.—**73**, N 17.—P. 4388–4392.
143. *Piletsky S. A., Piletska E. V., Chen B., Karim K., Weston D., Barret G., Lowe P., Turner A. P. F.* Chemical grafting of molecularly imprinted homopolymers to the surface of microplates. Application of artificial adrenergic receptor in enzyme-linked assay for  $\alpha$ -agonists determination // *Anal. Chem.*—2000.—**72**, N 18.—P. 4381–4385.
144. *Piletsky S. A., Piletska E. V., Bossi A., Karim K., Lowe P., Turner A. P. F.* Substitution of antibodies and receptors with molecularly imprinted polymers in enzyme-linked and fluorescent assays // *Biosensors and Bioelectronics.*—2001.—**16**, N 9.—P. 701–707.
145. *Nicholls C., Karim K., Piletsky S., Saini S., Setford S.* Displacement imprinted polymer receptor analysis (DIPRA) for chlorophenolic contaminants in drinking water and packaging materials // *Biosensors and Bioelectronics.*—2006.—**21**, N 7.—P. 1171–1177.
146. *Pat. of Germany, DE 198 32 598 C2.* Oberflächenmodifizierung von mikrotiterplatten mit pH- und/oder redoxsensitiven und/oder molekular gepragten polymeren sowie die verwendung solcher modifizierter mikrotiterplatten in assays bzw. Test- und screeningsystemen / S. A. Piletsky, M. Ulbricht, U. Shedler, O. V. Piletska, T. L. Panasyuk, T. A. Sergejeva, G. V. E'lska // *Publ.* 09.07.1998.
147. *Piletsky S. A., Piletskaya E. V., Yano K., Kugimiya A., Elgersma A. V., Levi R., Kahlow U., Takeuchi T., Karube I., Panasyuk T. L., E'lskaya A. V.* A biomimetic receptor system for sialic acid based on molecular imprinting // *Anal. Lett.*—1996.—**29**, N 2.—P. 157–170.
148. *Wang W., Gao S. H., Wang B. H.* Building fluorescent sensors by template polymerization: the preparation of a fluorescent sensor for D-fructose // *Org. Lett.*—1999.—**1**, N 8.—P. 1209–1212.
149. *Turkewitsch P., Wandelt B., Darling C. D., Powell W. S.* Fluorescent functional recognition sites through molecular imprinting. A polymer-based fluorescent chemosensor for aqueous cAMP // *Anal. Chem.*—1998.—**70**, N 10.—P. 2025–2030.
150. *Wandelt B., Mielniczaka A., Turkewitsch P., Wysocki S.* Steady-state and time-resolved fluorescence studies of fluorescent imprinted polymers // *J. Lumines.*—2003.—**102–103** (Special ).—P. 774–781.
151. *Rathbone D. L., Su D., Wang Y., Billington D. C.* Molecular recognition by fluorescent imprinted polymers // *Tetrahedron Lett.*—2000.—**41**, N 1.—P. 123–126.
152. *Rathbone D. L., Ge Y.* Selectivity of response in fluorescent polymers imprinted with N1-benzylidene pyridine-2-carboxamidrazones // *Anal. Chim. Acta.*—2001.—**435**, N 1.—P. 129–136.
153. *Malitesta C., Losito I., Zamboni P. G.* Molecularly imprinted electrosynthesized polymers: new materials for biomimetic sensors // *Anal. Chem.*—1999.—**71**, N 7.—P. 1366–1370.
154. *Dickert F. L., Tortschanoff M., Bulst W. E., Fischerauer G.* Molecularly imprinted sensor layers for the detection of polycyclic aromatic hydrocarbons in water // *Anal. Chem.*—1999.—**71**, N 20.—P. 4559–4563.
155. *Dickert F. L., Forth P., Lieberzeit P., Tortschanoff M.* Molecular imprinting in chemical sensing – Detection of aromatic and halogenated hydrocarbons as well as polar solvent vapors // *Fresenius J. Anal. Chem.*—1998.—**360**, N 7–8.—P. 759–762.
156. *Dickert F. L., Forth P., Lieberzeit P. A., Voigt G.* Quality control of automotive engine oils with mass-sensitive chemical sensors: QCMs and molecularly imprinted polymers // *Fresenius J. Anal. Chem.*—2000.—**366**, N 8.—P. 802–806.
157. *Dickert F. L., Thierer S.* Molecularly imprinted polymers for optochemical sensors // *Avd. Mater.*—1996.—**8**, N 12.—P. 987–990.
158. *Haupt K., Noworyta K., Kutner W.* Imprinted polymer-based enantioselective acoustic sensor using a quartz crystal microbalance // *Anal. Commun.*—1999.—**36**, N 11–12.—P. 391–393.
159. *Ji H.-S., McNiven S., Ikebukuro K., Karube I.* Selective piezoelectric odor sensors using molecularly imprinted polymers // *Anal. Chim. Acta.*—1999.—**390**, N 1–3.—P. 93–100.
160. *Ji H.-S., McNiven S., Lee K. H., Saito T., Ikebukuro K., Karube I.* Increasing the sensitivity of piezoelectric odor sensors based on molecularly imprinted polymers // *Biosensors and Bioelectronics.*—2000.—**15**, N 7–8.—P. 403–409.
161. *Liang C., Peng H., Bao X., Nie L., Yao S.* Study of a molecular imprinting polymer coated BAW bio-mimic sensor and its application to the determination of caffeine in human serum and urine // *Analyst.*—1999.—**124**, N 12.—P. 1781–1785.
162. *Liao H., Zhang Z., Nie L., Yao S.* Electrosynthesis of imprinted polyacrylamide membranes for the stereospecific L-histidine sensor and its characterization by AC impedance spectroscopy and piezoelectric quartz crystal technique // *J. Biochem. Biophys. Meth.*—2004.—**59**, N 1.—P. 75–87.
163. *Jakoby B., Ismail G. M., Byfield M. P., Vellekoop M. J.* A novel molecularly imprinted thin film applied to a Love wave gas sensor // *Sensors and Actuators.*—1999.—**76**, N 1–3.—P. 93–97.
164. *Panasyuk-Delaney T., Mirsky V., Sergejeva T., Wolfbeis O.* Impedometric chemosensors based on thin film polymers: Proc. of the 7<sup>th</sup> Int. Workshop on Appl. Phys. of Condensed Matter. (17–19 September, 2001).—Demanovska Dolina, 2001.—P. 199–202.
165. *Zayats M., Lahav M., Kharitonov A. B., Willner I.* Imprinting of specific molecular recognition sites in inorganic and organic thin layer membranes associated with ion-sensitive field-effect transistors // *Tetrahedron.*—2002.—**58**, N 4.—P. 815–824.
166. *Panasyuk-Delaney T., Mirsky V. M., Ulbricht M., Wolfbeis O. S.* Impedometric herbicide chemosensors based on molecularly imprinted polymers // *Anal. Chim. Acta.*—2001.—**435**, N 1.—P. 157–162.
167. *Panasyuk-Delaney T., Mirsky V. M., Wolfbeis O. S.* Capacitive creatinine sensor based on a photografted molecularly imprinted polymer // *Electroanalysis.*—2002.—**14**, N 3.—P. 221–227.
168. *Sergejeva T. A., Panasyuk-Delaney T. L., Piletska O. V., Piletsky S. A., El'ska G. V.* Development of a capacitive sensor for environmental monitoring based on molecularly imprinted polymer thin films. Computational modeling for optimization of composition of synthetic mimics of bioreceptors // *Ukr. Biokhim. Zhurn.*—2006.—**78**, N 2.—P. 121–130.
169. *Kriz D., Ramstrom O., Svensson A., Mosbach K.* A biomimetic sensor based on a molecularly imprinted polymer as a recognition element combined with fiber-optic detection // *Anal. Chem.*—1995.—**67**, N 13.—P. 2142–2144.
170. *Suarez-Rodriguez J. L., Diaz-Garcia M. E.* Flavonol fluorescent flow-through sensing based on a molecular imprinted polymer // *Anal. Chim. Acta.*—2000.—**405**, N 1–2.—P. 67–76.

171. *Kriz D., Mosbach K.* Competitive amperometric morphine sensor based on an agarose immobilised molecularly imprinted polymer // *Anal. Chim. Acta.*—1995.—**300**, N 1–3.—P. 71–75.
172. *Haupt K., Mayes A. G., Mosbach K.* Herbicide assay using an imprinted polymer-based system analogous to competitive fluoroimmunoassays // *Anal. Chem.*—1998.—**70**, N 18.—P. 3936–3939.
173. *Levi R., McNiven S., Piletsky S. A., Cheong S.-H., Yano K., Karube I.* Optical detection of chloramphenicol using molecularly imprinted polymers // *Anal. Chem.*—1997.—**69**, N 11.—P. 2017–2021.
174. *Haupt K.* Molecularly imprinted sorbent assays and the use of non-related probes // *React. Funct. Polym.*—1999.—**41**, N 1.—P. 125–131.
175. *Piletsky S. A., Terpetschnik E., Andersson H. S., Nicholls I. A., Wolfbeis O. S.* Application of non-specific fluorescent dyes for monitoring enantio-selective ligand binding to molecularly imprinted polymers // *Fresenius J. Anal. Chem.*—1999.—**364**, N 6.—P. 512–516.
176. *Matsui J., Higashi M., Takeuchi T.* Molecularly imprinted polymer as 9-ethyladenine receptor having a porphyrin-based recognition center // *J. Amer. Chem. Soc.*—2000.—**122**, N 21.—P. 5218–5219.
177. *Shughart E. L., Ahsan K., Detty M. R., Bright F. V.* Site selectively templated and tagged xerogels for chemical sensors // *Anal. Chem.*—2006.—**78**, N 9.—P. 3165–3170.
178. *Kubo H., Yoshioka N., Takeuchi T.* Fluorescent imprinted polymers prepared with 2-acrylamidoquinoline as a signaling monomer // *Org. Lett.*—2005.—**7**, N 3.—P. 359–362.
179. *Manesiotis P., Hall A. J., Sellergren B.* Improved imide receptors by imprinting using pyrimidine-based fluorescent reporter monomers // *J. Org. Chem.*—2005.—**70**, N 7.—P. 2729–2738.
180. *Li J., Kendig C. E., Nesterov E. E.* Chemosensory performance of molecularly imprinted fluorescent conjugated polymer materials // *J. Amer. Chem. Soc.*—2007.—**129**, N 51.—P. 15911–15918.
181. *Sergeyeva T. A., Piletsky S. A., Brovko A. A., Slinchenko E. A., Sergeeva L. M., Panasyuk T. L., E'lskaya A. V.* Conductometric sensor for atrazine detection based on molecularly imprinted polymer membranes // *Analyst.*—1999.—**124**, N 3.—P. 331–335.
182. *Sergeyeva T. A., Piletsky S. A., Brovko A. A., Slinchenko E. A., Sergeeva L. M., E'lskaya A. V.* Selective recognition of atrazine by molecularly imprinted polymer membranes. Development of conductometric sensor for herbicides detection // *Anal. Chim. Acta.*—1999.—**392**, N 2–3.—P. 105–111.
183. *Yamazaki T., Meng Z., Mosbach K., Sode K.* A Novel amperometric sensor for organophosphotriester insecticides detection employing catalytic polymer mimicking phosphotriesterase catalytic center // *Electrochemistry.*—2001.—**69**, N 12.—P. 969–972.
184. *Hutchins R. S., Bachas L. G.* Nitrate-selective electrode developed by electrochemically mediated imprinting/doping of polypyrrole // *Anal. Chem.*—1995.—**67**, N 10.—P. 1654–1660.
185. *Andersson L. I., Miyabayashi A., O'Shannessy D. J., Mosbach K.* Enantiomeric resolution of amino acid derivatives on molecularly imprinted polymers as monitored by potentiometric measurements // *J. Chromatogr. A.*—1990.—**516**, N 2.—P. 323–331.
186. *Hedborg E., Winquist F., Lundstrom I., Andersson L. I., Mosbach K.* Some studies of molecularly-imprinted polymer membranes in combination with field-effect devices // *Sensors and Actuators A.*—1993.—**37–38**.—P. 796–799.
187. *Piletsky S. A., Piletskaya E. V., Elgersma A. V., Yano K., Karube I., Parhometz Y. P., Elskaya A. V.* Atrazine sensing by molecularly imprinted membranes // *Biosensors and Bioelectronics.*—1995.—**10**, N 9–10.—P. 959–964.
188. *Panasyuk T., Mirsky V. M., Piletsky S. A., Wolfbeis O. S.* Electropolymerized molecularly imprinted polymers as receptor layers in capacitive chemical sensors // *Anal. Chem.*—1999.—**71**, N 20.—P. 4609–4613.

УДК 577.1 + 573.6 + 543.393 + 543.556 + 004.942  
Надійшла до редакції 24.03.09