

## Ензимний кондуктометричний сенсор для визначення концентрації формальдегіду у модельних зразках

О. О. Солдаткін, О. Ф. Сосовська, І. В. Бенілова, М. В. Гончар<sup>1</sup>, Я. І. Корпан

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

<sup>1</sup>Інститут біології клітини НАН України  
Вул. Драгоманова, 14/16, Львів, 79005, Україна

E-mail: ya\_korpan@yahoo.com

---

*Для розробки біосенсора, чутливого до формальдегіду, використано тонкоплівкові планарні електроди і бактерійну формальдегіддегідрогеназу *Pseudomonas putida*. Запропоновано новий підхід до створення біоселективної мембрани сенсора, який дозволяє визначати концентрацію формальдегіду без використання екзогенного NAD в аналізованому зразку та проводити виміри на одному й тому ж перетворювачі без регенерації NAD через його високу (100 мМ) локальну концентрацію у мембрані. Час аналізу формальдегіду в розчині не перевищує 2 хв і 10 с у стаціонарному і кінетичному режимах вимірювання сигналів кондуктометричного біосенсора відповідно. Лінійний динамічний діапазон концентрації формальдегіду, яку можна визначити, знаходиться в межах 1–50 мМ. Досліджено залежність величини сигналу біосенсора від рН, концентрації буфера та іонної сили. Вивчено також операційну стабільність, стабільність при зберіганні і селективність створеного кондуктометричного біосенсора.*

---

*Ключові слова:* біосенсор, формальдегіддегідрогеназа, кондуктометрія.

---

Вступ. Швидко визначення різноманітних токсичних речовин у доквіллі, товарах масового споживання і продуктах харчування є надзвичайно актуальним упродовж останнього десятиліття, а також одним із основних напрямків розвитку сучасних аналітичних біо/хемотехнологій.

Серед комерційних реагентів одним із найважливіших вважається формальдегід завдяки його надзвичайно високій хімічній активності, можливості простого і дешевого отримання у високоочищеному стані [1]. Формальдегід — надзвичайно важлива сировина для нафтопереробної, деревообробної, текстильної і косметичної промисловостей [3]. Він є незамінним при виробництві м'яких засобів,

олій, деяких газів [2, 4], а також використовується як розчинник і дезінфікуючий засіб [3, 5]. Формальдегід постійно присутній у навколишньому середовищі, що є наслідком не лише промислових викидів, а й результатом життєдіяльності деяких організмів [6], фотохімічного окислення вуглеводнів в атмосфері та присутності його у вихлопних газах [3, 16]. Він також привертає до себе значну увагу завдяки негативному впливу на здоров'я людини [7, 8]. Ця токсична речовина може стати причиною порушення росту, сліпоты та респіраторних захворювань великої кількості живих організмів [6, 9]. Він викликає алергічні реакції дихальної системи, очей і шкіри людини. Формальдегід є одним із хімічних медіаторів апоптозу та належить до категорії канцерогенів [6, 10].

Для кількісного і якісного аналізу формальдегіду використовують різні стандартні методи, зокрема, газову хроматографію [11], рідинну хроматографію [12], флуориметрію, рефрактометрію і спектрофотометрію [13–15]. Однак при їхньому застосуванні дослідники стикаються з досить істотними труднощами, серед яких необхідність придбання дорогого і складного обладнання, використання токсичних реагентів, а також виникає потреба у висококваліфікованому персоналі. Окрім того, більшість з цих методів недостатньо чутливі, селективні і непридатні для експресного аналізу великої кількості зразків.

Отже, виявлення формальдегіду вимагає розробки альтернативних підходів, які були б позбавлені більшості (а в ідеалі — усіх) недоліків, притаманних рутинним методам його визначення. На наш погляд, цим вимогам відповідають біо/хемосенсиори — аналітичні пристрої нової генерації на основі різних типів перетворювачів і селективних молекул біологічного або хімічного походження. Слід зазначити, що впродовж останніх років для кількісного визначення формальдегіду у модельних та реальних зразках запропоновано цілу низку біо/хемосенсорів [3, 6, 17–21, [http://chem.ch.huji.ac.il/~eugeniik/electron\\_mediators.htm](http://chem.ch.huji.ac.il/~eugeniik/electron_mediators.htm)], включаючи біосенсиори на основі ферментів алкогольоксидази [19–21] і формальдегіддегідрогенази [3, 6, 18]. Проте найбільшим недоліком останніх є використання екзогенного NAD в аналізованому зразку, включення у біоселективну мембрану (БСМ) сенсора, ковалентно зв'язаного NAD, регенерація кофактора для проведення повторного аналізу внаслідок його електрохімічного чи ензиматичного відновлення з NADH.

Роботу присвячено створенню, дослідженню і модифікації аналітичних характеристик кондуктометричного біосенсора для визначення концентрації формальдегіду із застосуванням принципово нової методики формування біоселективної мембрани, в якій створюється висока локальна концентрація NAD<sup>+</sup> та вводиться іонообмінна матриця для зв'язування кофактора.

**Матеріали і методи. Матеріали.** В роботі використано формальдегіддегідрогеназу (ФДГ) з *Pseudomonas putida* (КФ 1.2.1.46) з активністю 3,7 од. акт/мг, альбумін сироватки бика (БСА), NAD, параформ та 25 %-й глутаровий альдегід (ГА) від «Sigma-Aldrich Chemie» (Франція), ДЕАЕ-декстран від «Fluka Biochemica» (Франція), всі інші реакти-

ви — вітчизняного виробництва кваліфікації «ос. ч» і «х. ч.»

**Субстрат** формальдегід (5 М) отримували з параформу методом гідролізу. Параформ (1,5 г) розводили у 10 мл дистильованої води, запаювали у скляну ампулу і витримували протягом доби за температури 100 °С до повного зникнення осаду.

**Конструкція перетворювача.** Використовували кондуктометричні перетворювачі (рис. 1), вироблені в інституті хемо- і біосенсорики (Німеччина), які складаються з двох ідентичних пар платинових гребінчастих електродів, виготовлених вакуумним напленням платини на скляну основу (5 × 40 мм). Чутлива поверхня кожної електродної пари складає 1,0 × 1,5 мм. Відстань між пальцями гребінок та ширина самих пальців гребінок становить 20 мкм.

**Одержання біоселективних мембран.** Спочатку готували 0,1 М розчин NAD<sup>+</sup> у 20 мМ К-фосфатному буфері, який додатково нейтралізували 6 М NaOH до рН 7,2. Потім у 40 мкл зазначеного розчину розводили 2 мг ФДГ, 2 мг БСА і 5 мг ДЕАЕ-декстрану і отримували вихідний розчин для формування БСМ. Аналогічний розчин для формування референтної мембрани (РМ) готували таким же чином, як і в разі БСМ, але замість наважки ферменту брали 2 мг БСА. Кожен з вихідних розчинів наносили крапельним методом на відповідний (вимірювальний і референтний) гребінчастий електрод кондуктометричного перетворювача, який потім витримували впродовж 30 хв в атмосфері насичених парів ГА за температури 25 °С. Отриманий чіп з БСМ та РМ висушували на повітрі за кімнатної температури протягом 15 хв, відмивали 10 мМ боратним буфером, рН 8,7, протягом 12 год за температури 4 °С та використовували в подальших експериментах

**Блок-схему вимірювальної установки** зображено на рис. 2. З низькочастотного генератора сигналів ГЗ-118 подається змінна напруга з частотою 100 кГц та амплітудою 10 мВ на гребінчасті електроди (диференційна пара), які знаходяться у комірниці з досліджуваним розчином. Отриманий сигнал на електродах сенсора знімається з опорів навантаження R<sub>n</sub> = 1 кОм і надходить через диференційний підсилювач Unipan-233-6 на селективний нановольтметр Unipan-233. Далі цей сигнал подається на реєструвальний пристрій.

**Методика реєстрації сигналів біосенсора.** Вимірювання проводили при денному світлі за кім-

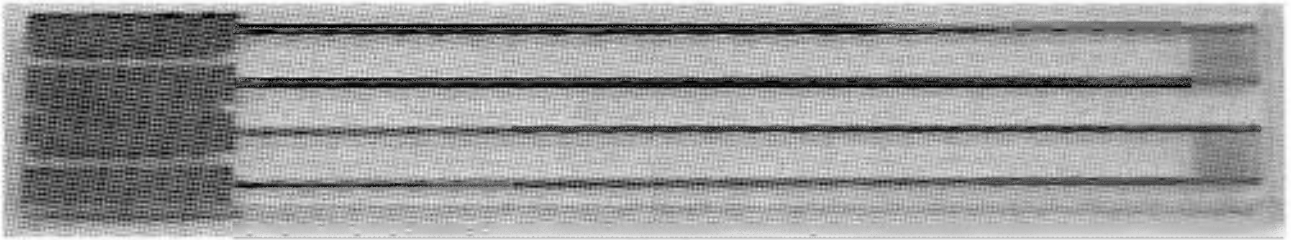


Рис. 1. Загальний вигляд тонкоплівкових гребінчастих планарних електродів

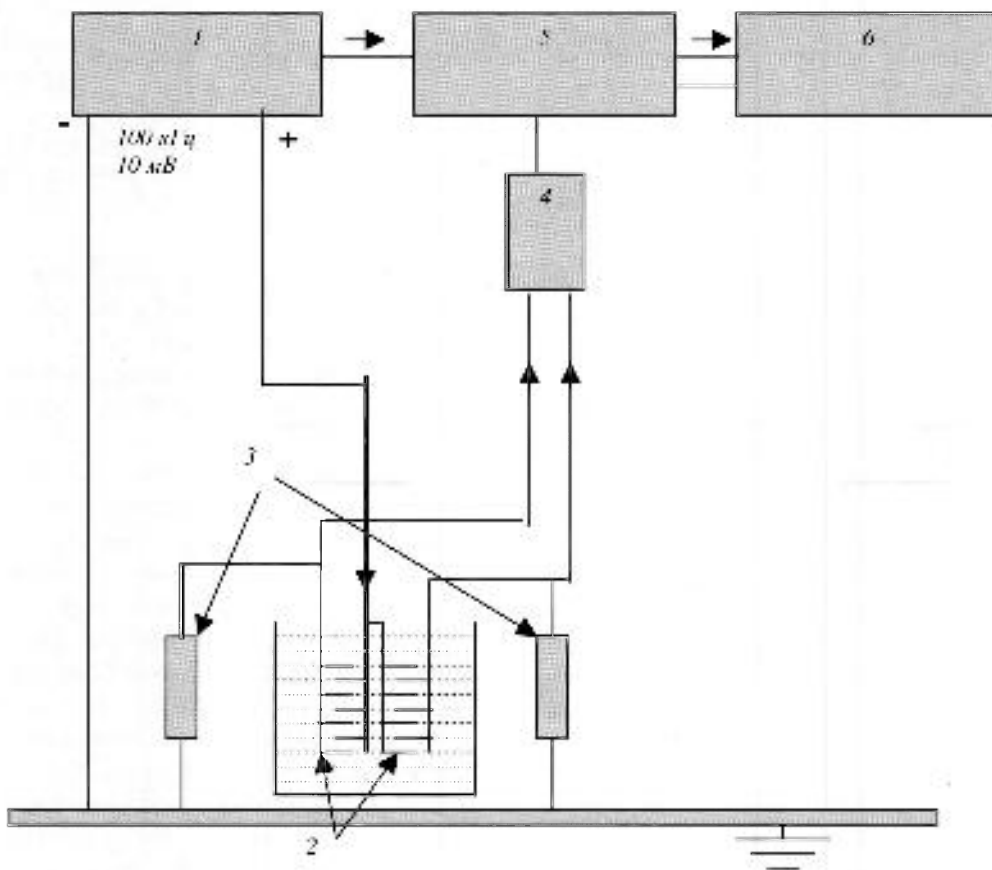


Рис. 2. Блок-схема вимірювальної установки: 1 – генератор; 2 – електроди; 3 – опори навантаження; 4 – диференційний підсилювач; 5 – фазочутливий нановольтметр; 6 – реєструвальний пристрій

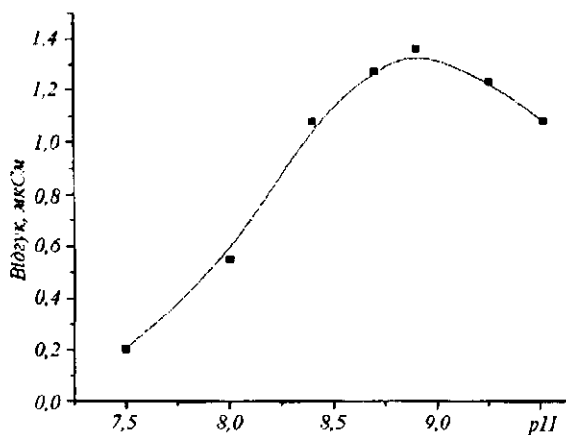
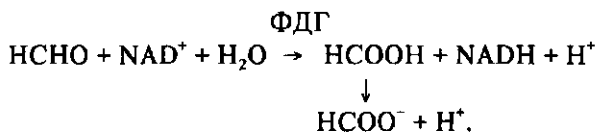


Рис. 3. Залежність відгуку біосенсора від величини рН розчину. Вимірювання проводили в 10 мМ боратному буфері, концентрація формальдегіду складала 10 мМ

натної температури (25 °С) у скляній комірці. Сенсорний чіп занурювали у вимірювальну комірку, заповнену 2 мл 10 мМ боратного буфера, рН 8,7, який активно перемішували. Після цього виписували базову лінію вихідного сигналу біосенсора і до комірки вносили аналіт — формальдегід. Диференційний вихідний сигнал між вимірювальним і референтним гребінчастими електродами кондуктометричного перетворювача реєстрували за допомогою вимірювальної установки (рис. 2) і отримували залежність величини сигналу біосенсора від концентрації субстрату.

**Результати і обговорення.** В основі роботи формальдегід-чутливого біосенсора лежить ферментативна реакція, яка викликає генерацію протонів і форміат-аніонів, що спричиняє зміну провідності розчину, а також виникнення кондуктометричного сигналу:



Принципово новою є запропонована методика формування БСМ на поверхні тонкоплівкових планарних електродів, яка полягає в іммобілізації ферменту ФДГ у присутності його кофактора NAD і ДЕАЕ-декстрану (деталі дивись у розділі «Матеріали і методи»). Останній завдяки електростатичній взаємодії запобігає активному вимиванню NAD із БСМ, а висока концентрація NAD (0,1 М) дозволяє багаторазово застосовувати створений біосенсор без регенерації кофактора. Для порівняння:

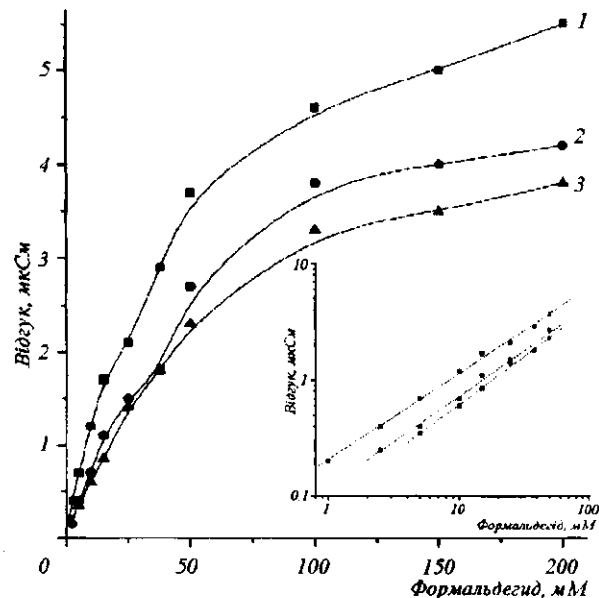


Рис. 4. Калібрувальні криві для визначення концентрації формальдегіду. Вимірювання проводили у 5 мМ (1), 10 мМ (2) і 15 мМ (3) боратному буфері, рН 8,7

більшість із створених раніше біосенсорних пристроїв на основі ФДГ [3, 6, 18] базується на застосуванні ковалентно зв'язаного NAD, що суттєво знижує його доступність та ефективність для ферментно-субстратних взаємодій (<http://www.brenda.uni-koeln.de>).

Відомо, що кожен фермент має свій рН-діапазон функціонування і свій оптимум дії. Так, ФДГ з *P. putida* найефективніше працює в діапазоні рН від 7,8 до 8,9, а оптимальне значення рН складає 8,9 (<http://www.brenda.uni-koeln.de>). Проте необхідно знати, яка саме величина рН буде оптимальною для ферменту в іммобілізованому стані, оскільки процес іммобілізації, як правило, призводить до суттєвої зміни рН-оптимуму його функціонування. Тому було досліджено залежність величини відгуку створеного кондуктометричного біосенсора від рН буфера. Як видно з рис. 3, діапазон рН і рН-оптимум для іммобілізованої на поверхні кондуктометричних перетворювачів ФДГ повністю збігається з відповідними параметрами вільного ферменту, що свідчить про вірний вибір методики отримання БСМ та відсутність значної модифікації просторової структури ФДГ під час іммобілізації.

Кондуктометричний метод досліджень ґрунтується на вимірюванні зміни провідності аналізованого розчину, яка в свою чергу залежатиме, очевидно, від природи самої ферментативної реакції і

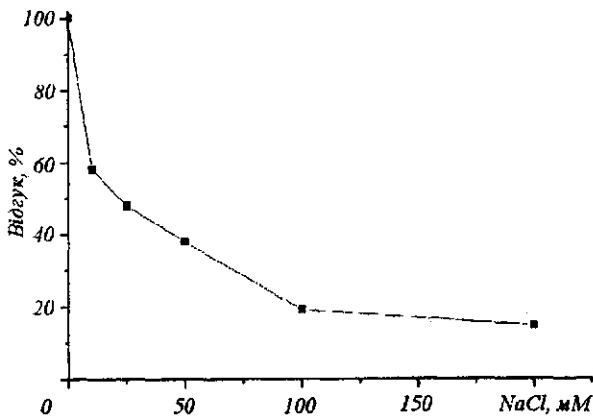


Рис. 5. Залежність величини сигналу біосенсора від іонної сили розчину. Вимірювання проводили в 10 мМ боратному буфері, рН 8,7

характеристик розчину, де ця реакція відбувається. Зважаючи на ці факти, було досліджено залежність величини відгуку створеного кондуктометричного біосенсора від концентрації формальдегіду і буфера (рис. 4). Виявлено, що лінійний діапазон концентрації формальдегіду, яка може бути визначена, складає 1—50 мМ (у логарифмічних координатах). Сконструйований нами кондуктометричний сенсор на основі ФДГ, як і створені раніше потенціометричний і кондуктометричний сенсори з використанням алкогольоксидази [19—21], характеризується значно меншою залежністю величин відгуків від концентрації буфера порівняно з потенціометричним сенсором на основі клітин метилотрофних дріжджів [22].

Ще одним фактором, який може викривити результати аналізу формальдегіду за допомогою кондуктометричного біосенсора, є іонна сила. Вона здатна негативно вплинути на роботу створеного біосенсора, якщо мова йде про реальні зразки, такі як сироватка крові і сеча, де концентрація NaCl інколи сягає 200 мМ. Досліджено вплив KCl (рис. 5) на величину сигналу біосенсора і показано, що, як і для більшості раніше створених кондуктометричних біосенсорів [21], сигнал істотно зменшується при зростанні концентрації солі у зразку до 50 мМ і залишається практично незмінним при подальшому збільшенні вмісту NaCl (до 200 мМ). Найвірогіднішим поясненням отриманих результатів видається порушення електростатичної взаємодії у комплексі NAD—ДЕАЕ—декстран і можливе вимивання із БСМ частини NAD, необхідної для протікання ензиматичної реакції.

Вивчали також селективність розробленого біо-

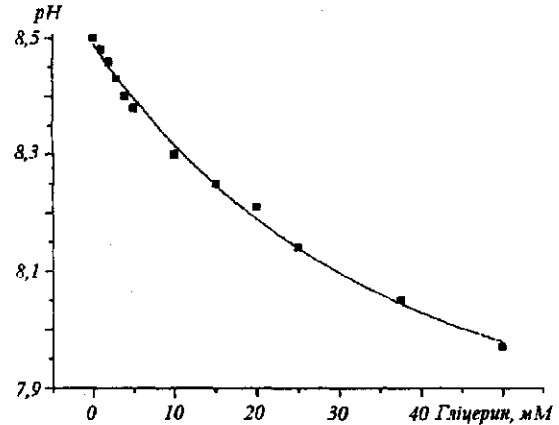


Рис. 6. Зміна величини рН робочого 10 мМ боратного буфера залежно від концентрації гліцерину

сенсора на основі ФДГ. При концентрації використаних речовин 25 мМ величина відгуку біосенсора (у мкСм) становила: для метанолу —  $0,05 \pm 0,0015$ ; етанолу —  $0,04 \pm 0,00144$ ; гліцерину —  $0,12 \pm 0,00468$ ; формальдегіду —  $1,8 \pm 0,063$ . Як і очікувалося, створений сенсор є високоселективним щодо свого основного субстрату — формальдегіду (ФДГ із *P. putida*, здатна каталізувати також перетворення цілої низки деяких альдегідів і спиртів). Інші використані речовини, зокрема, метанол і етанол призводять до несуттєвої зміни сигналу кондуктометричного сенсора і складають лише 2 % (нижче похибки вимірювання) від величини сигналу у відповідь на формальдегід. Щодо гліцерину, то величина відгуку формальдегід-чутливого біосенсора на нього більш ніж у 10 разів нижча порівняно із сигналом на формальдегід. Відгук біосенсора на гліцерин зумовлений, напевно, не стільки його взаємодією з іммобілізованою ФДГ, скільки тим, що він вступає у реакцію з компонентами боратного буфера (рис. 6), викликаючи зміну величини рН розчину (0,01 од. рН/мМ гліцерину) у вимірювальній комірі. Зміна ж рН (у даному разі зниження) спричиняє зменшення буферної ємності самого боратного буфера, що і реєструється кондуктометричним перетворювачем. Проте наявність сигналу на гліцерин у практичному аналізі не є суттєвою, оскільки він відсутній у багатьох реальних зразках, а також не є супутньою речовиною при синтезі формальдегіду або використанні його у фармацевтичній промисловості.

Однією з найважливіших характеристик будь-якого сенсора є його операційна стабільність і стабільність при зберіганні. Щоб дослідити першу, ми протягом одного робочого дня з інтервалом у

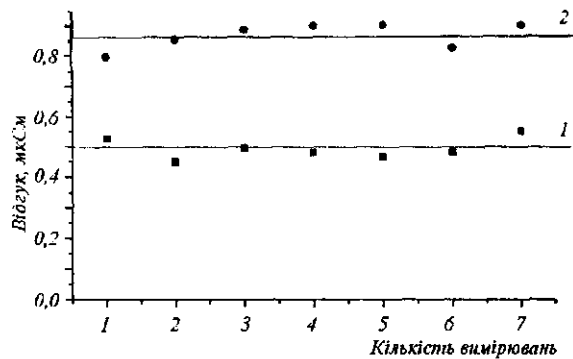


Рис. 7. Відтворюваність сигналу біосенсора: 1 — 10 мМ; 2 — 25 мМ. Вимірювання проводили в 10 мМ боратному буфері, рН 8,7

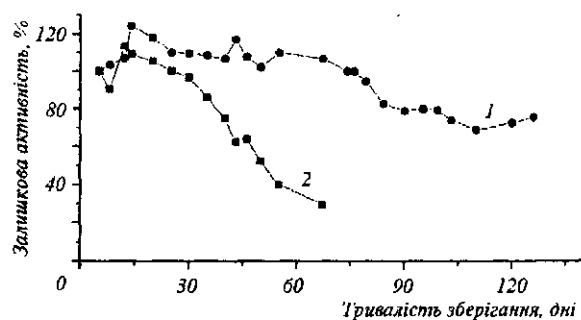


Рис. 8. Стабільність відгуку біосенсора при зберіганні в 10 мМ боратному буфері, рН 8,7, за температури 4 °С (1) та 20 °С (2)

#### Порівняльні характеристики біосенсорів для визначення формальдегіду

Перетворювач	Біоселективна мембрана	Діапазон визначення	Нижня межа детекції	Термін зберігання	Примітка	Джерело
Кондуктометричний	Формальдегід-дегідрогеназа	1,0—50,0 мкМ	1 мМ	Більше 130 днів	Найтриваліший термін зберігання сенсора. Немає потреби у застосуванні NAD-регенерувальної системи	Ця робота
Амперометричний	Формальдегід-дегідрогеназа	1,0—50,0 мкМ	1,0 мкМ	За 30 днів активність втрачалася повністю	Нетривалий період зберігання. NAD додається в комірку окремо. Присутній медіатор	[3]
П'єзоелектричний	Водорості двох видів: <i>Klebsormidium</i> і <i>Chlorella</i>	1,33 мкМ—50,0 мМ	0,33 мкМ	Не наведено	Сигнал залежить від інтенсивності освітлення. Потрібно підтримувати густину іммобілізованих клітин. Низька селективність	[17]
Амперометричний	Формальдегід-дегідрогеназа	0,1—1,0 мМ	0,1 мМ	За два тижні втрата активності 10 і 50 % за температури 20 і 4 °С відповідно	Вузький лінійний діапазон вимірювання	[6]
Потенціометричний	Формальдегід-дегідрогеназа	10,0—200,0 мкМ	10,0 мкМ	Приблизно один місяць	Авторами описано метод на основі потенціометрії, а не власне біосенсор	[18]
Кондуктометричний	Алкогольоксидаза	0,05—100,0 мМ	0,05 мМ	Більше одного місяця	Сигнал дуже залежить від буферної ємності	[20]
Амперометричний	Формальдегід-дегідрогеназа	33 мкМ—0,2 мМ	10,0 мкМ	Не наведено	Стабільна робота лише протягом 7 год	[23]
Потенціометричний	Алкогольоксидаза	5,0—200,0 мМ	5,0 мМ	60 днів	—	[19]
	Клітини	5,0—50,0 мМ		30 днів	—	[19]
Амперометричний	Формальдегід-дегідрогеназа	1,67—33,0 мкМ	1,37 мкМ	6 год	Механізм генерації сигналу незрозумілий, оскільки автори взагалі не використовують NAD	[24]

40 хв реєстрували сигнали біосенсора на дві концентрації формальдегіду — 10 і 25 мМ. З рис. 7 видно, що створений біосенсор давав відтворювані відгуки на кожну з досліджуваних концентрацій формальдегіду, а стандартне відхилення величин сигналів сенсора не перевищувало 4 %. Щодо стабільності при зберіганні (рис. 8), то найкращі результати одержано в разі зберігання біосенсора в 10 мМ боратному буфері, рН 8,7, за температури 4 °С. Відгук біосенсора залишався стабільним щонайменше упродовж 130 днів, а збільшення його величини на 30 % і подальша незмінність після 10-ї доби зумовлені повним урівноваженням БСМ.

Для визначення перспектив подальшої комерціалізації розробленого кондуктометричного біосенсора буде здійснено серію експериментів по дослідженню особливостей його роботи у реальних зразках, зокрема, для оцінювання умов зберігання і безпеки споживання деяких видів свіжозамороженої риби, що можуть містити формальдегід, а також аналізу промислових стічних вод. Окрім того, буде вивчено специфічність (залежність величини сигналу сенсора на формальдегід за присутності інших речовин) створеного біосенсора.

**Висновки.** Розроблено новий кондуктометричний біосенсор для визначення формальдегіду на основі тонкоплівкових гребінчастих планарних електродів та іммобілізованої бактерійної формальдегіддегідрогенази. Іммобілізація останньої у присутності NAD (у високих концентраціях) і ДЕАЕ-декстрану у біоселективній мембрані дозволяє застосовувати створений біосенсор без допоміжних і дорогих ферментів — NADази і діафори — для регенерації кофактора. Підібрано оптимальні умови роботи формальдегід-чутливого біосенсора у водних зразках, які забезпечують високий рівень чутливості, селективності, стабільності при довгостроковій роботі (більше 500 вимірювань) та зберіганні (щонайменше 4 місяці). Сконструйований біосенсор може бути використано для аналізу реальних зразків, зокрема, для охорони довкілля і контролю якості деяких харчових продуктів. За аналітичними характеристиками створений нами сенсор на основі ФДГ та кондуктометричних перетворювачів є одним із найкращих серед відомих біосенсорів (таблиця).

Автори щиро вдячні INTAS (Грант № 03-51-6278), NATO (Грант № LST.NUKR.CLG 980621) та НАН України (угода 27/1-2005) за фінансову підтримку.

*O. O. Soldatkin, O. F. Sosovskaya, I. V. Benilova, M. V. Gonchar, Y. I. Korpan*

Enzymatic conductometric sensor for formaldehyde detection in model samples

Summary

*Thin-film planar electrodes and formaldehyde dehydrogenase from Pseudomonas putida have been used for the development of formaldehyde-sensitive enzyme conductometric biosensor. A new approach to create a biologically active sensor membrane has been proposed. This approach allows to detect formaldehyde concentration without usage of exogenous NAD in the analyzed sample since the biomembrane contains NAD at high concentration (100 mM). Moreover, because of this the formaldehyde concentration can be measured many times with the same transducer without NAD regeneration. The time of formaldehyde analysis in the solution is no longer than 2 min and 10 s in steady-state and kinetic modes of the biosensor signal measuring, respectively. The linear dynamic range of the sensor output signals corresponds to 1–50 mM formaldehyde concentration. The optimal values of pH, buffer capacity and ionic strength have been determined. Operational stability, storage stability and selectivity of the developed conductometric biosensor have also been analyzed*

*Key words: biosensor, formaldehyde dehydrogenase, conductometry.*

*A. A. Солдаткин, О. Ф. Сосовская, И. В. Бенилова, М. В. Гончар, Я. И. Корпан*

Энзиматический кондуктометрический сенсор для определения концентрации формальдегида в модельных образцах

Резюме

*Для разработки биосенсора, чувствительного к формальдегиду, использовали тонкопленочные планарные электроды и бактериальную формальдегиддегидрогеназу Pseudomonas putida. Предложен новый подход к созданию биоселективной мембраны сенсора, позволяющий определять концентрацию формальдегида без использования экзогенного NAD в анализируемом образце и проводить измерения на одном и том же преобразователе без необходимости регенерации NAD из-за его высокой (100 мМ) локальной концентрации в мембране. Время анализа формальдегида не превышает 2 мин и 10 с соответственно в стационарном и кинетическом режимах измерения сигналов кондуктометрического биосенсора. Линейный динамический диапазон определяемой концентрации формальдегида находится в пределах 1–50 мМ. Исследованы зависимость величины сигнала биосенсора от pH, концентрации буфера и ионной силы, а также операционная стабильность, стабильность при хранении и селективность созданного кондуктометрического биосенсора.*

*Ключевые слова: биосенсор, формальдегиддегидрогеназа, кондуктометрия.*

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gerberich H. R., Seaman G. C. Formaldehyde. Encyclopaedia of Chemical Technology.—New York: John Wiley & Sons, 1994.—Vol. 11.—P. 929—951.
2. Hileman B. Formaldehyde: how did EPA develop its formaldehyde policy? // Environ. Sci. Technol.—1982.—16.—P. 543A—547A.
3. Herschkovitz Y., Eskinazi I., Campbell C. E., Rishpon J. An electrochemical biosensor for formaldehyde // J. Electroanal. Chem.—2000.—491.—P. 182—187

4. Ho M. H., Richards R. A. Enzymatic method for the determination of formaldehyde // *Environ. Sci. Technol.*—1990.—24.—P. 201—204.
5. Gigante A. C., Gotardo M. A., Tognolli J. O., Pezza L., Pezza H. R. Spectrophotometric determination of formaldehyde with chromotropic acid in phosphoric acid medium assisted by microwave oven // *Microchem. J.*—2004.—77.—P. 47—51.
6. Katakly R., Bryce M. R., Goldenberg L., Hayes S., Nowak A. A biosensor for monitoring formaldehyde using a new lipophilic tetrathiafulvalene-tetracyanoquinodimethane salt and a polyurethane membrane // *Talanta.*—2002.—56.—P. 451—458.
7. Coggon D., Harris E. C., Poole J., Palmer K. T. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde // *J. Nat. Cancer Inst.*—2003.—95.—P. 1608—1615.
8. Hauptmann M., Lubin J. H., Stewart P. A., Hayes R. B., Blair A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries // *J. Nat. Cancer Inst.*—2003.—95.—P. 1615—1623.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Formaldehyde // *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Wood Dust and Formaldehyde.*—Lyon, 1995.—Vol. 62.—P. 217—362.
10. Sexton K., Petreas M. X., Liu K. Formaldehyde exposure inside mobile homes // *Environ. Sci. Technol.*—1989.—23.—P. 985—988.
11. Dumas T. Determination of formaldehyde in air by gas chromatography // *J. Chromatogr.*—1982.—247.—P. 289—295.
12. Mann B., Grajeski M. L. New chemiluminescent derivatizing agent for the analysis of aldehydes and ketones by high-performance liquid chromatography with peroxioxalate chemiluminescence // *J. Chromatogr.*—1987.—386.—P. 149—158.
13. West P. W., Sen B. Spectrophotometric determination of traces of formaldehyde // *Fresenius Z. Anal. Chem.*—1956.—153.—P. 177—183.
14. Pickard A. D., Clark E. R. The determination of traces of formaldehyde // *Talanta.*—1984.—31.—P. 763—771.
15. Mohimann G. R. Formaldehyde detection in air by laser induced fluorescence // *Appl. Spectrosc.*—1985.—39.—P. 98—101.
16. Grosjean D. Ambient level of formaldehyde, acetaldehyde and formic acid in Southern California: results of a one-year base-line study // *Environ. Sci. Technol.*—1991.—25.—P. 710—715.
17. Podola B., Nowack E. C. M., Melkonian M. The use of multiple-strain algal sensor chips for the detection and identification of volatile organic compounds // *Biosensors and Bioelectronics.*—2004.—19.—P. 1253—1260.
18. Vianello F., Stefani A., Di Paolo M. L., Rigo A., Lui A., Margesin B., Zen M., Scarpa M., Soncini G. Potentiometric detection of formaldehyde in air by an aldehyde dehydrogenase FET // *Sensor and Actuators.*—1996.—B37.—P. 49—54.
19. Korpan Y. I., Gonchar M. V., Sibirny A. A., El'skaya A. V. A novel enzyme biosensor specific for formaldehyde based on pH-sensitive field effect transistors // *J. Chem. Technol. and Biotechnol.*—1997.—68.—P. 209—213.
20. Korpan Y. I., Gonchar M. V., Sibirny A. A., Martelet C., El'skaya A. V., Gibson T. D., Soldatkin A. P. Development of highly selective and stable potentiometric sensors for formaldehyde determination // *Biosensors and Bioelectronics.*—2000.—15.—P. 77—83.
21. Dzyadevych S. V., Arkhytova V. N., Korpan Y. I., El'skaya A. V., Soldatkin A. P., Jaffrezic-Renault N., Martelet C. Conductometric formaldehyde sensitive biosensor with specifically adapted analytical characteristics // *Anal. Chim. Acta.*—2001.—445.—P. 47—55.
22. Korpan Y. I., Gonchar M. V., Starodub N. F., Shul'ga A. A., Sibirny A. A., El'skaya A. V. A self biosensor specific for formaldehyde based on pH-sensitive transistor coupled to methylotrophic yeast cells with genetically adjusted metabolism // *Anal. Biochem.*—1993.—215.—P. 216—222.
23. Hammerle M., Hall E. A. H., Cade N., Hodgins D. Electrochemical enzyme sensor for formaldehyde operating in the gas phase // *Biosensors and Bioelectronics.*—1996.—11.—P. 239—246.
24. Vastarella W., Nicastrì R. Enzyme/semiconductor nanoclusters combined systems for novel amperometric biosensors // *Talanta.*—2005.—66.—P. 627—633.

УДК 577.15; 573.6

Надійшла до редакції 01.06.2005