На правах рукописи

Mon

ЗАГИТОВА ЛИАНА РУСТАМОВНА

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

02.00.02 – Аналитическая химия

ΑΒΤΟΡΕΦΕΡΑΤ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Уфа – 2021

Работа выполнена на кафедре аналитической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»

Научный руководитель:	Майстренко Валерий Николаевич доктор химических наук, профессор					
Официальные оппоненты:	Козицина Алиса Николаевна, доктор химических наук, доцент, заведующая кафедрой аналитической химии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»					
	Порфирьева Анна Вениаминовна кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»					
Ведущая организация:	ФГАОУ ВО «Национальный исслеловательский Томский					

Защита состоится <u>«24» июня</u> 2021 г. в <u>14:00</u> ч на заседании диссертационного совета КФУ.02.01 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

политехнический университет»

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета. Электронные версии автореферата и диссертации доступны на официальном сайте К(П)ФУ http://kpfu.ru. Отзывы на автореферат в двух экземплярах отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «___» ____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета КФУ.02.01 кандидат химических наук, доцент

(W Якимова Людмила Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Разработка простых и экспрессных устройств для распознавания И определения энантиомеров лекарственных препаратах, пищевых продуктах и биологически активных добавках является одним из перспективных направлений исследований в аналитической химии и других смежных областях. Энантиомерные формы молекул часто проявляют различную биологическую активность. Это обусловлено тем, что рецепторы, ферменты, антитела и другие элементы живых организмов также обладают хиральными свойствами. Структурное несоответствие между ними и энантиомерами биологически активных соединений препятствует их взаимодействию. Подобные примеры характерны для оптически активных лекарственных веществ, которые существуют в виде двух или нескольких пространственных изомеров. Их фармакологическая активность обычно связана с действием лишь одного стереоизомера. Появление энантиомерных препаратов, как и задачи их контроля в процессе произволства и мелико-биологического применения. требуют развития соответствующих методов определения отдельных энантиомеров как в смеси, так и в объектах произвольного состава на фоне оптически неактивных соединений. Всё это стимулирует развитие исследований в области распознавания и определения энантиомеров в вешествах биологически лекарственных и активных лобавках. Хроматографические метолы и капиллярный электрофорез с применением хиральных фаз, несмотря на их эффективность, зачастую недостаточно экспрессные и относительно лорогостоящие лля использования в рутинном анализе, особенно вне стационарных лабораторий, что обусловливает постоянно растуший интерес к развитию других методов энантиомерного анализа, в том числе на основе энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров (ЭВС).

Создание подобных устройств является важным шагом в реализации Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», принятой в соответствии с Указом Президента РФ № 642 от 01.12. 2016 г.

Степень разработанности проблемы. При разработке ЭВС всегда возникает вопрос. каким образом лискриминировать аналитические поскольку в большинстве случаев вольтамперограммы сигналы. энантиомеров имеют близкие характеристики, а потенциалы пиков незначительно собой. Лля различаются межлу получения дифференцированного аналитического сигнала требуется взаимодействие аналита с хиральным селектором. Универсальных селекторов, как и способов их синтеза и применения, не существует из-за сложности молекулярного распознавания отлельных энантиомеров. Кажлый селектор имеет свою область распознавания, часто ограниченную олним конкретным соединением, которая определяется экспериментально. До последнего времени большинство разработок при создании ЭВС базировалось на применении комплексов включения, полимеров с молекулярными отпечатками, элементов живых систем и их аналогов, а также других селекторов на основе хиральных органических и неорганических структур. Имеющиеся публикации свидетельствуют также о растущем значении использования наноматериалов для улучшения характеристик вольтамперометрических сенсоров. В ближайшие годы исследования по разработке и применению ЭВС будут сосредоточены на изучении возможностей использования в них новых материалов с хиральной специфичностью, позволяющих проводить определения в сложных биологических матрицах, а также на совершенствовании способов регистрации аналитических сигналов.

Настоящая работа является частью исследований, проводимых на кафедре аналитической химии Башкирского государственного университета, поддержана грантами РНФ (№ 16-13-10257) и РФФИ «Аспиранты» (№ 19-33-90182).

Пель работы заключается создании энантиоселективных В вольтамперометрических сенсоров на основе новых хиральных материалов – 3-неоментилиндена (НМИ), супрамолекулярных структур циануровой кислоты (ЦК) и хиральных нанокластеров 3,4,9,10перилентетракарбоновой кислоты (ПТКК), изучении их электрохимических и аналитических характеристик, применении для распознавания и определения энантиомеров триптофана (Трп), тирозина (Тир) и варфарина (Врф).

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Разработать и оптимизировать способы модифицирования наночастиц графитированной сажи (ГС) Carboblack С НМИ, самоорганизующимися супрамолекулярными структурами ЦК и нанокластерами ПТКК, создать на их основе пастовые электроды для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир, Врф;

характеристики модифицированных 2. Изучить И немодифицированных электродов методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), циклической вольтамперометрии (ЦВА), дифференциально-импульсной вольтамперометрии (ДИВ) и спектроскопии электрохимического импеданса (СЭИ);

3. С помощью молекулярно-динамического моделирования (МДМ) изучить особенности взаимодействия хиральных селекторов с аналитами, оценить энантиоселективность и аналитические характеристики сенсоров;

4. С использованием современных хемометрических методов обработки данных вольтамперометрических измерений оценить надежность полученных результатов и вероятность распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир, Врф в смеси, а также в моче и плазме крови человека.

Научная новизна работы заключается в создании энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров, ориентированных на распознавание и обнаружение оптически активных соединений в лекарственных средствах, с использованием достаточно простых и доступных хиральных материалов. Для решения указанной задачи:

- разработан и изучен энантиоселективный пастовый электрод на основе ГС Carboblack С, модифицированной НМИ (ГПЭ/НМИ) для распознавания и определения энантиомеров Трп;

- разработан и изучен энантиоселективный пастовый электрод на основе ГС Carboblack С, модифицированной самоорганизующимися хиральными супрамолекулярными структурами ЦК (ГПЭ/ЦК) для распознавания и определения энантиомеров Тир;

- разработан и изучен энантиоселективный пастовый электрод на основе ГС Carboblack С, модифицированной нанокластерами ПТКК (ГПЭ/ПТКК) для распознавания и определения энантиомеров Врф;

- изучены особенности взаимодействия селекторов с аналитами, оценены энантиоселективность и аналитические характеристики сенсоров для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф в смеси, а также в моче и плазме крови человека.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

1. Разработаны простые по конструкции, экспрессные и новые ЭВС на основе наночастиц ГС Carboblack C, НМИ, самоорганизующихся хиральных супрамолекулярных структур ЦК и нанокластеров ПТКК для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф. Оценена надежность полученных результатов и вероятность распознавания и определения аналитов в смеси энантиомеров, а также в моче и плазме крови человека с использованием хемометрических методов обработки данных.

2. В отличие от широко применяемых методов хроматографии и капиллярного электрофореза, предполагающих предварительное концентрирование определяемых компонентов. разделение И предложенные ЭВС могут применяться вне лаборатории после незначительной пробоподготовки. Измерения можно проводить как на стационарном лабораторном оборудовании, так in situ с регистрацией и обработкой получаемой информации непосредственно на контролируемом объекте (DART-анализ) с использованием методов хемометрики и "искусственного интеллекта".

3. Применение предложенных хиральных материалов и разработка способов модифицирования электродов, оценка количественных характеристик сенсоров позволят применить их не только для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф, но и более широкого круга хиральных аналитов.

Методология и методы исследования. При изучении процессов модифицирования наночастиц ГС Carboblack С хиральными селекторами, электрохимических и аналитических характеристик сенсоров применены такие методы, как СЭМ, СЭИ, ИК-спектроскопия, поляриметрия, газовая хроматография, ЦВА и ДИВ. Изучено влияние pH фонового электролита на величины максимальных токов пиков, установлена природа лимитирующих стадий электродных процессов. Аналитические возможности сенсоров оценены на модельных растворах исследуемых аналитов, содержащих биологические жидкости. Методом МДМ изучены особенности взаимодействия селекторов с целевыми аналитами. С помощью хемометрического метода проекции на латентные структуры выполнен регрессионный анализ смеси энантиомеров.

Положения, выносимые на защиту:

1. Электрохимические и аналитические характеристики ЭВС на основе пастового электрода, содержащего модифицированные НМИ наночастицы ГС Carboblack C, результаты распознавания и определения энантиомеров Трп;

2. Электрохимические и аналитические характеристики ЭВС на основе пастового электрода, содержащего модифицированные самоорганизующимися супрамолекулярными структурами ЦК наночастицы ГС Carboblack C, результаты распознавания и определения энантиомеров Тир;

3. Электрохимические и аналитические характеристики ЭВС на основе пастового электрода, содержащего модифицированные нанокластерами ПТКК наночастицы ГС Carboblack C, результаты определения и распознавания энантиомеров Врф;

4. Результаты исследования характеристик поверхности модифицированных хиральными селекторами наночастиц ГС Carboblack С методами СЭМ, СЭИ и ЦВА.

5. Оценка надежности полученных результатов, стабильности показаний сенсоров, вероятности распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф в смеси, а также в моче и плазме крови человека с помощью методов хемометрики.

Личный вклад автора состоит в постановке цели исследования и задач, в систематизации и анализе литературных данных по теме работы, в непосредственном участии в проведении экспериментов, статистической и хемометрической обработке полученных данных, а также в подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы.

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы. Достоверность полученных данных определяется использованием в работе современных физико-химических методов исследования и высокотехнологичного оборудования, а также хемометрических методов обработки экспериментальных результатов. Полученные данные и их интерпретация согласуются с общепринятой теорией электродных процессов с участием электрохимически активных веществ и подходами к исследованию химических сенсоров и аналитическим измерениям.

Результаты исследования по теме диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конференциях: III Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2018); XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (Нижний Новгород, 2019); Международная научно-техническая конференция молодых ученых «Инновационные материалы и технологии-2019» (Минск, 2019); Twelfth winter symposium on chemometrics «Modern methods of data analysis» (Саратов, 2020); X Юбилейная всероссийская конференция по электрохимическим методам анализа «ЭМА-2020» (Казань, 2020); Шестая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, 2020); V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 29 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в библиографические базы данных РИНЦ – 1, Web of Science и Scopus – 3, и 25 тезисов докладов на профильных конференциях. Соавторами публикаций являются научный руководитель д.х.н, профессор В.Н. Майстренко, к.х.н., доцент Зильберг Р.А., к.х.н., доцент Гуськов В.Ю., к.х.н. Яркаева Ю.А., Дубровский Д.И.

Объем и структура работы. Диссертационная работа имеет традиционную структуру и содержит введение, 3 главы, выводы и список литературы, состоящий из 240 наименований. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, включая 44 рисунка, 15 таблиц.

Во введении раскрыта актуальность темы, определены цели и задачи исследования, сформулирована научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В первой главе рассмотрены основные этапы исследований по применению хиральных материалов в аналитической химии, типы хиральности и механизм хирального распознавания, материалы для изготовления угольно-пастовых электродов, основные достижения в области разработки ЭВС для распознавания и определения оптических изомеров биологически активных соединений и лекарственных средств, описаны новые подходы и решения, примеры практического применения.

Во второй главе представлены сведения о реактивах и материалах, используемых методах и приборах, описаны рабочие условия проведения экспериментов.

Третья глава включает в себя три раздела, посвященных применению новых хиральных материалов в ЭВС для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф. Приведены основные результаты исследований и их обсуждение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимические измерения проводили с использованием потенциостата/гальваностата AUTOLAB PGSTAT 204 (Metrohm Autolab Ins., Нидерланды) с модулем FRA 32M и программным обеспечением Nova. В качестве рабочего электрода использовался ГПЭ с диаметром рабочей поверхности 3.5 мм, модифицированный НМИ, супрамолекулами ЦК, нанокластерами ПТКК. Диапазоны потенциалов варьировали в зависимости от исследуемого аналита, ЦВА регистрировали со скоростью сканирования 100 мВ/с, ДИВ регистрировали с амплитудой 50 мВ, интервалом времени 0.25 с, временем модуляции 0.025 с и скоростью сканирования 20 мВ/с. СЭИ регистрировали в диапазоне частот 100 кГц – 0.1 Гц с амплитудой сигнала 5 мВ при потенциале 0.24 В. Количественные

параметры спектров импеданса определяли с использованием эквивалентной схемы Рэндлса.

Методика изготовления сенсоров: 1. ГПЭ/НМИ; 2. ГПЭ/ЦК; 3. ГПЭ/ПТКК.

1. Навеску НМИ массой 0.2 г растворяли в 0.5 мл CHCl₃, добавляли 2 г ГС Carboblack С и тщательно перемешивали. Полученную смесь оставляли в сушильном шкафу на 15 мин при 60 °С для полного испарения CHCl₃. Для получения гомогенной пасты, 1.8 г модифицированной НМИ сажи тщательно смешивали с 0.8 мл сквалана.

2. Для самоорганизации молекул ЦК на поверхности ГС Carboblack C необходимым условием является высокая скорость перемешивания. Для этого к 50 мл водно-спиртового (3:1) раствора, термостатированного при 60 °C, добавляли 5 г сажи, и перемешивали полученную смесь со скоростью 500 об/мин. В полученную суспензию вводили 30 мл водноспиртового раствора (3:1) 500 мг ЦК, нагретого до 60°С, и перемешивали при той же температуре до испарения растворителя. Полученный порошок высушивали до постоянной массы при 100 – 110 °C в сушильном шкафу. Для получения гомогенной пасты, 0.8 г модифицированной ЦК сажи тщательно смешивали с 0.3 мл сквалана.

3. Для модифицирования ГС Carboblack C, 0.5 г образца диангидрида ПТКК растворяли в 60 мл 1 М КОН и кипятили в течение 12 ч. в колбе, снабженной обратным холодильником. После охлаждения раствора, вводили 5 г стеклянных шариков диаметром 2 мм и медленно добавляли конц. HCl в течение 3 ч до pH 1 при перемешивании со скоростью 1300 об/мин. Суспензию ПТКК отделяли от стеклянных шариков декантацией, коричнево-красный осалок образовавшийся отделяли центрифугированием и промывали 5 раз 100 мл деионизированной воды до удаления следов КСІ, сушили при комнатной температуре. Затем сажу Carboblack С добавляли к суспензии ПТКК в 100 мл воды при массовом соотношении Carboblack С:ПТКК 10:1 и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. со скоростью 200 об/мин. Модифицированную сажу Carboblack С фильтровали и сушили при комнатной температуре в течение 12 ч. Для получения гомогенной пасты, 0.5 г модифицированной ПТКК сажи тшательно смешивали с 0.75 мл сквалана.

Для изготовления ГПЭ часть пасты переносили в полость стеклянной трубки, снабженной Рt проволокой в качестве токоприемника. Перед каждым измерением поверхность ГПЭ обновляли удалением 1-2 мм пасты с выравниванием на кальке и стабилизированием электрода путем установления соответствующего потенциала в открытой цепи (функция Open circuit potential в программном обеспечении Nova).

Для приготовления модельных растворов, биологические жидкости центрифугировали в течении 20 минут. К 2.5 мл мочи здорового мужчины и плазмы крови (Уфимская республиканская станция переливания крови) добавляли известную навеску исследуемых аналитов и разбавляли в 10 раз соответствующим буферным раствором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дискриминация аналитических сигналов в ЭВС достигается за счет иммобилизации хирального селектора, сопряженного с электродом. Были предложены различные подходы и хиральные материалы на основе соединений природного или синтетического происхождения, обладающие молекулярной хиральностью в виде, как правило, асимметрического атома углерода (так называемые, *хиральные 1D-материалы*). Однако применение таких материалов для создания ЭВС в настоящее время сокращается из-за недостаточной стабильности сенсоров и необходимости в разработке более простых по конструкции электродов на основе доступных хиральных модификаторов. В последние годы повышенный интерес вызывают новые материалы – *хиральные 2D-материалы* (планарные структуры) и *хиральные 3D-материалы* (объёмные пористые структуры), но по сравнению с более традиционными формами хиральности, они мало изучены.

Раздел 3.1. Вольтамперометрический сенсор ГПЭ/НМИ для распознавания и определения энантиомеров Трп

Разработана технология получения нового сенсора на основе ГС Carboblack С, модифицированной НМИ в качестве хирального селектора для распознавания и определения энантиомеров Трп (рисунок 1а).



Рисунок 1 – Схема ГПЭ/НМИ (а). МДМ л-л взаимодействий НМИ и энантиомеров Трп с указанием общей энергии системы в двух конфигурациях (б)

ГС Carboblack С представляет собой углеродный наноматериал с высокой проводимостью, большой площадью поверхности и химической стабильностью. НМИ – энантиомерно чистое соединение, широко используемое в стереоселективном катализе. Благодаря своей структуре НМИ может взаимодействовать с энантиомерами Трп посредством вандер-ваальсовых и π - π -взаимодействий. Существует три конфигурации π - π взаимодействий: сэндвич, параллельно-смещенная и Т-образная. Сэндвич-конфигурация в данном случае невозможна из-за наличия массивных заместителей у НМИ и энантиомеров Трп. МДМ проводилось для параллельно-смещенной и Т-образной конфигураций. Общая энергия системы (E_{total}) взаимодействия НМИ с L-Трп намного ниже, чем с D-Трп в обоих случаях (*Рисунок 1б*).

Характеристики ГПЭ/НМИ по данным ИК-спектроскопии, СЭМ и электрохимических методов. ИК-спектр Carboblack С/НМИ содержит полосы поглощения при 2958, 2907, 2866, 2838, 1459, 1389, 773, 726 см⁻¹, которые являются характерными пиками валентных и деформационных колебаний НМИ (*рисунок 2a*). Из СЭМ-снимков (*рисунок 26, 2e*) видно, что НМИ диспергирован на поверхности сферических частиц Carboblack C, что подтверждает его успешную иммобилизацию.



Рисунок 2 – ИКспектры (а), СЭМснимки частиц Carboblack С (б) и Carboblack С/НМИ (в)

Для изучения электрохимических свойств предложенного сенсора использовали стандартную редокс-систему на основе ферроцианидов калия. На ГПЭ и ГПЭ/НМИ наблюдаются обратимые окислительновосстановительные пики (*рисунок 3a*), и полукруги с разным диаметром на диаграммах Найквиста (*рисунок 3b*). Сопротивление переноса электрона для ГПЭ/НМИ выше (3.1 ± 0.2 кОм), чем для ГПЭ (2.8 ± 0.1).



Затрудненный перенос электрона обусловлен неэлектроактивной природой НМИ. Эффективная площадь поверхности, рассчитанная по уравнению Рэндлса-Шевчика, составила 0.079 ± 0.004 см² для ГПЭ/НМИ и 0.097 ± 0.003 см² для ГПЭ.

Вольтамперометрическое поведение энантиомеров Трп на ГПЭ/НМИ. Известно, что Трп электроокисляется в нейтральной среде, по схеме на *рисунке 4a*. На ГПЭ различия в аналитических сигналах энантиомеров Трп практически отсутствуют (*рисунок 4б*). На ГПЭ/НМИ потенциалы пиков сместились, при этом разница составила 16 мВ, коэффициент энантиоселективности 1.34 (*рисунок 4в*). Более высокий ток пика L-Трп объясняется образованием энергетически более выгодного ассоциата НМИ с L-Трп, что подтверждается данными МДМ (*рисунок 16*). Было обнаружено, что наибольшие различия между аналитическими сигналами наблюдаются при соотношении НМИ и Carboblack C – 1:10.



Рисунок 4 – Схема электроокисления Трп (а). ДИВ 0.3 мМ растворов Lи D-Трп на фоне фосфатного буферного раствора (ФБ) с рН 6.9 на ГПЭ (б) и ГПЭ/НМИ (в) (n = 5, P = 0.95)

Аналитические характеристики сенсора ГПЭ/НМИ при определении энантиомеров Трп. Предлагаемый сенсор демонстрирует линейный диапазон концентраций от 2.5 до 300 мкМ, с уравнениями линейной регрессии 1 и 2:

 $i_{\rm p}$ (мкÅ) = (46.1 ± 0.2) c (мМ) + (0.26 ± 0.01), R^2 = 0.996 для L-Трп (1)

 i_p (мкА) = (34.0 ± 0.2) c (мМ) + (0.16 ± 0.01), $R^2 = 0.998$ для D-Трп (2)

Сенсор более чувствителен к L-Трп. Предел обнаружения (ПрО) и количественного определения (ПрКО) были рассчитаны с использованием $3S_b/m$ и $10S_b/m$ критериев, соответственно (где S_b - стандартное отклонение фона, а m - наклон калибровочной зависимости). Рассчитанные значения ПрО и ПрКО составили 1.7 мкМ и 4.2 мкМ для L-Трп, 2.2 мкМ и 6.6 мкМ для D-Трп, соответственно.

Для оценки правильности определения энантиомеров Трп с помощью ГПЭ/НМИ использовался метод «введено-найдено», при этом относительное стандартное отклонение не превышает 4.8 % (*таблица 1*).

Ha cencope I II $\mathcal{I}/HMII$ ha pohe $\Phi \mathcal{L}$ c pH 6.9 (n = 5, P = 0.95)							
Введен	ю, мкМ	Найден	ю, мкМ	Sr,	%	Правил	льность, %
L	D	L	D	L	D	L	D
100	100	102 ± 2	99 ± 3	1.9	2.5	102.4	98.9
60	60	63 ± 3	59 ± 2	3.3	2.3	104.3	98.6

4.4

4.8

104.0

103.5

Таблица 1. Определение энантиомеров Трп с помощью метода «введено-найдено» на сенсоре ГПЭ/НМИ на фоне ФБ с pH 6.9 (n = 5, P = 0.95)

Влияние скорости сканирования на электроокисление энантиомеров Трп было изучено в диапазоне от 10 до 200 мВ/с. Наблюдается линейная зависимость тока пика от квадратного корня скорости сканирования, с уравнениями регрессии 3 и 4:

 21 ± 1

20

 21 ± 1

20

 $i_{\rm p}$ (мкА) = (2.71 ± 0.05) $v^{1/2}$ (мВ/с) + (1.8 ± 0.1), $R^2 = 0.998$ для L-Трп (3)

 i_p (мкА) = (1.94 ± 0.03) $v^{1/2}$ (мВ/с) + (0.22 ± 0.02), $R^2 = 0.997$ для D-Трп (4)

Представленные зависимости свидетельствуют о том, что окисление энантиомеров Трп на сенсоре ГПЭ/НМИ является процессом, контролируемым диффузией.

Структурная единица индена может обеспечить л-л стэкинг с ароматическими фрагментами различных соединений, поэтому для изучения селективности сенсора были выбраны – тирозин (Тир), атенолол (Атн), пропранолол (Прл), а также метионин (Мет), не содержащий Вольтамперограммы ароматический фрагмент. энантиомеров регистрировались в одинаковых условиях на фоне ФБ с рН 6.9. Наибольшая разность токов пиков наблюдается для энантиомеров Трп, что подтверждает высокую селективность сенсора к данному аналиту (рисунок 5а). Чтобы оценить воспроизводимость сенсора, вольтамперограммы регистрировали с использованием пяти независимых модифицированных электродов, относительное стандартное отклонение при этом составило 2.4 % (рисунок 5б). Для изучения стабильности, сенсор хранили в ФБ при 4 °С, наблюдается небольшое уменьшение разности токов пиков до 4.6 % в течении пяти дней (рисунок 5в), стабильность разработанного сенсора удовлетворительная.



Тестирование сенсора ГПЭ/НМИ в модельных растворах. Сенсор был использован для анализа модельных растворов, содержащих мочу и плазму крови человека. Сенсор правильно определил концентрации энантиомеров Трп в биологических жидкостях с адекватной точностью. Значения правильности свидетельствуют об отсутствии матричных эффектов (*таблица 2*).

Кроме этого, с практической точки зрения важна способность сенсора к количественному определению энантиомеров в смеси. Потенциалы и токи пиков линейно зависят от соотношения L-Трп в смеси (5, 6):

$$i_p = (1.73 \pm 0.05) x + (2.9 \pm 0.1), R^2 = 0.996$$

$$E_p = (-15.7 \pm 0.7) x + (793 \pm 25), R^2 = 0.997$$
(6)

Однако дискриминация энантиомеров Трп происходит в основном за счет токов пика, поэтому для надежного распознавания энантиомеров в смеси использовали регрессионный анализ с помощью метода проекций на латентные структуры (ПЛС).

	$1113/HMM1$ Ha wohe $\Psi B C PH 6.9 (n = 5, P = 0.95)$							
Образец	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		$S_{\rm r}, \overline{\%},$		Правильность, %	
	L	D	L	D	L	D	L	D
	100	100	98 ± 3	99 ± 3	2.5	2.2	98.4	99.0
Моча	60	60	58 ± 2	59 ± 2	2.7	3.0	97.1	97.9
	20	20	20 ± 1	19 ± 1	5.1	4.6	97.9	95.8
	100	100	98 ±2	97 ± 3	1.9	2.4	97.8	96.7
Плазма	60	60	58 ± 2	58 ± 3	3.3	3.6	96.2	97.1
	20	20	19 ± 1	19 ± 1	4.4	5.3	95.7	95.2

Таблица 2. Вольтамперометрическое определение энантиомеров Трп в биологических жидкостях с помощью метода «введено-найдено» на сенсоре ГПЭ/НМИ на фоне ФБ с pH 6.9 (n = 5, P = 0.95)

Калибровочными массивами для построения ПЛС-модели служили: ДИВ 80 мкМ смеси энантиомеров Трп на сенсоре ГПЭ/НМИ (5 параллельных измерений для 6 растворов смесей, 159 мгновенных токов для каждой ДИВ) в качестве массива Х; ряд переменных от 0 до 1 (соотношение L- и D-Трп в смеси) в качестве массива Y. На графике счетов ПЛС-модели (*Рисунок 6а*) ДИВ образовали кластеры на плоскости главных компонент (ГК), располагающиеся в порядке изменения соотношений энантиомеров Трп в смеси вдоль ГК1, причем 73 % изменений в массиве X объясняет 95 % изменений в массиве Y.



Рисунок 6 – График счетов ПЛС-модели ДИВ 80 мкМ смеси L- и D-Трп на сенсоре ГПЭ/НМИ (а). График «введено-найдено» для ПЛС-модели (б)

Для подтверждения работоспособности полученной ПЛС-модели проведена перекрёстная проверка. Полученную модель можно считать адекватной и пригодной для прогнозирования, т.к. наклон и коэффициент корреляции близки к единице, отсечение близко к нулю, а среднеквадратичная ошибка прогнозирования составила 0.04 (*Рисунок 6б*).

Для апробации ПЛС-модели использовали независимый тестовый набор соотношений энантиомеров Трп. Все образцы с помощью данной модели определены правильно, относительная погрешность составила менее 6 % (*Таблица 3*).

Заданное содержание L-	Прогнозируемое содержание	Относительная					
Трп в смеси, масс. доли	L-Трп в смеси, масс. доли	погрешность, %					
0	0.01 ± 0.01	-					
0.2	0.19 ± 0.02	5.0					
0.3	0.29 ± 0.02	3.3					
0.4	0.41 ± 0.02	2.5					
0.5	0.52 ± 0.03	4.0					
0.6	0.61 ± 0.02	1.7					
0.7	0.69 ± 0.03	1.4					
0.8	0.83 ± 0.04	3.8					
1.0	0.94 ± 0.05	6.0					

Таблица 3. Результаты прогнозирования содержания L-Трп (масс. доля) в смеси с помощью ПЛС-молели (n = 5, P = 0.95)

Раздел 3.2. Вольтамперометрический сенсор ГПЭ/ЦК для распознавания и определения энантиомеров Тир

Явление хиральности не ограничивается лишь молекулярным уровнем. При самосборке молекул в двумерные супрамолекулярные ансамбли и трёхмерные нанокластеры, возникающие надмолекулярные структуры в некоторых случаях также не имеют зеркальной симметрии, что открывает новые возможности их использования при создании ЭВС.

Циануровая кислота представляет собой уникальный циклический амид, имеющий три донора водородной связи и три акцепторных центра, которые могут участвовать в нековалентных взаимодействиях с максимум шестью и минимум тремя другими молекулами с образованием 2Dструктур с хиральными полостями (*рисунок* 7) при самоорганизации молекул на поверхности частиц Carboblack С при внешнем воздействии



Рисунок 7 – 2D-структура ЦК с хиральными полостями

(индуцирование хиральности с помощью механического размешивания раствора). Размер молекулы Тир 0.465×0.434×0.725 нм (расчёт проведён В программе HyperChem с использованием функции размеру periodicbox) cootbettetbyet полостей, образованных молекулами ЦК (1-1.15 нм).

Характеристики сенсора ГПЭ/ЦК по данным СЭМ и электрохимических методов. Данные ЦВА согласуются с данными СЭИ. Из рисунка 8 видно, что ЦВА и спектры импеданса имеют классический вид для редокс-системы на основе ферроцианидов калия, введение ЦК в объём пастового электрода приводит к увеличению сопротивления переноса электрона и уменьшению эффективной площади поверхности (вставка на рисунке 8б).



Рисунок 8 – ЦВА (а) и диаграммы Найквиста (б) для ГПЭ и ГПЭ/ЦК в 5.0 мМ эквимолярной смеси [Fe(CN)₆]^{4./3-} на фоне 0.1 M KCl

Из СЭМ-снимков видно, что частицы Carboblack С после модифицирования ЦК сохраняют первоначальную однородность (*Рисунок 9*).

Рисунок 9 – СЭМ-снимки частиц Carboblack С/ЦК: (a) – 2×2 мкм, (б) – 300×300 нм

Влияние рН фонового электролита и скорости сканирования на электроокисление энантиомеров Тир на сенсоре ГПЭ/ЦК. Влияние рН на электрохимическое окисление энантиомеров Тир на ГПЭ/ЦК изучали в диапазоне от 2 до 10 в универсальном буферном растворе Бриттона-Робинсона (БРБ) в условиях ДИВ. Максимальный анодный ток наблюдается при рН 2.1, поэтому данное значение рН использовалось в последующих экспериментах. С увеличением рН раствора потенциал пика окисления смещается в катодную область, что свидетельствует об участии протонов в электроокислении Тир (*рисунок 10а*), данная зависимость имеет линейный характер согласно уравнению 7:

 $Ep(B) = (-0.048 \pm 0.001) pH + (1.06 \pm 0.02), R^2 = 0.993$ (7)

Варьируя скорость сканирования потенциала в диапазоне от 10 до 200 мВ/с, была изучена природа токов окисления Тир на ГПЭ/ЦК. Установлено, что лимитирующей стадией электродного процесса является диффузия, что подтверждается линейными зависимостями токов пика от квадратного корня скорости сканирования (*уравнения 8, 9*):

 $i_{\rm p}$ (MKA) = (1.11 ± 0.05) $v^{1/2}$ (MB/c) + (3.4 ± 0.1), R^2 = 0.996, D-Tup (8)

 $i_{\rm p}$ (MKA) = (0.60 ± 0.03) $v^{1/2}$ (MB/c) + (2.2 ± 0.1), R^2 = 0.996, L-Tup (9)

Вольтамперометрическое поведение энантиомеров Тир на ГПЭ/ЦК. Аналитические сигналы энантиомеров Тир на ГПЭ практически не отличаются друг от друга, тогда как на ГПЭ/ЦК наблюдается заметная разница в токах и потенциалах пиков окисления, коэффициент энантиоселективности составил 1.81, а разность потенциалов 67 мВ/с (рисунок 10).

Эффективность распознавания определяется разницей в свободных энергиях образования соответствующих комплексов энантиомеров с селектором, полное изменение свободной энергии Гиббса при образовании водородных связей между молекулами D- и L-Тир и супрамолекулами ЦК

б

по данным МДМ составляет ~ 3.2 кДж/моль. Более высокие значения токов D-Тир на ГПЭ/ЦК обусловлены тем, что молекулы D-Тир хорошо вписываются в нанополости супрамолекул ЦК, тогда как проникновение через них молекул L-Тир к поверхности электрода связано со стерическими затруднениями.



Рисунок 10 – Схема электроокисления Тир (а). ДИВ 1.0 мМ растворов D- и L-Тир на фоне БРБ с pH 2.1 на ГПЭ/ЦК (б) и ГПЭ (в) (n = 5, P = 0.95)

Аналитические характеристики сенсора ГПЭ/ЦК при определении энантиомеров Тир. Ток окисления линейно зависит от концентрации аналита в диапазоне от 16 мкМ до 1 мМ (уравнения 10, 11) с ПрО и ПрКО 0.4 мкМ и 0.8 мкМ для L-Тир, 0.2 мкМ и 0.3 мкМ для D-Тир, соответственно. Сенсор более чувствителен к D-Тир.

 $i_{\rm p}$ (MKA) = (2.5 ± 0.2) c (MM) + (0.26 ± 0.02), R^2 = 0.993 для L-Tup (10)

 i_p (мкА) = (4.6 ± 0.3) c (мМ) + (0.45 ± 0.02), $R^2 = 0.994$ для D-Тир (11)

Предложенный сенсор правильно определил концентрации энантиомеров Тир с относительным стандартным отклонением не более 6.4 % (*таблица 4*).

Введен	ведено, мкМ Найдено, мкМ		Sr, %		Правильность, %		
L	D	L	D	L	D	L	D
20	20	19 ± 1	21 ± 2	4.7	6.4	99.7	104.4
50	50	48 ± 2	47 ± 3	2.6	3.4	96.0	94.8
350	350	349 ± 4	353 ± 3	0.9	0.5	99.7	101.0

Таблица 4. Определение энантиомеров Тир на ГПЭ/ЦК на фоне БРБ с pH 2.1 с использованием ДИВ (n = 5, P = 0.95)

Тестирование сенсора ГПЭ/ЦК в модельных растворах. Сенсор успешно применен для определения Тир в моче и плазме крови человека, относительное стандартное отклонение при этом составило не более 8 % (*таблица 5*).

Ofmanau	Введен	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		, %	Правильность, %	
Ооразец	L	D	L	D	L	D	L	D
	20	20	18±2	19± 1	7.8	5.7	92.0	95.2
Моча	50	50	48 ± 3	47± 3	5.8	4.7	96.0	94.7
	350	350	344 ± 6	347 ± 5	1.5	1.2	98.3	99.0
	20	20	18±2	21±2	5.9	6.5	91.0	104.0
Плазма	50	50	47± 4	46 ± 4	5.0	5.4	94.6	92.8
	350	350	346±4	354± 5	1.4	1.9	98.9	101.2

Таблица 5 – Определение энантиомеров Тир в моче и плазме крови человека на ГПЭ/ЦК на фоне БРБ с pH 2.1 с использованием ДИВ (n = 5, P = 0.95)

Кроме того, важно отметить, что сенсор способен определять энантиомерный состав смеси с хорошими аналитическими характеристиками (*рисунок 11*). В данном случае отсутствует необходимость в применении хемометрической обработки.



Рисунок 11 – ДИВ 1 мМ смеси L- и D-Тир на сенсоре ГПЭ/ЦК (а). Зависимость i_p и E_p от содержания L-Тир в 1 мМ смеси (б), n = 5, P = 0.95.

Раздел 3.3. Вольтамперометрический сенсор ГПЭ/ПТКК для распознавания и определения энантиомеров Врф

Молекулы ПТКК с сопряженным полиароматическим ядром и активными карбоксильными группами имеют ярко выраженную тенденцию к самосборке с образованием нанокластеров за счет водородных связей или π-π стэкинга. Хиральная платформа генерируется из самособирающихся 3D-нанокластеров ПТКК в результате их осаждения на поверхности частиц Carboblack C. Нанокластеры создают различные стерические препятствия, когда энантиомеры Врф диффундируют к поверхности электрода, что может привести к их различному электрохимическому поведению (рисунок 12). Следует отметить, что распознавание энантиомеров Врф имеет большое значение, поскольку терапевтический эффект S-Врф в пять раз сильнее, чем R-изомера. В литературе практически нет информации о вольтамперометрическом

распознавании и определении данных энантиомеров при совместном присутствии.



Рисунок 12 – Схема распознавания энантиомеров Врф на сенсоре ГПЭ/ПТКК

Характеристики сенсора ГПЭ/ПТКК по данным СЭМ и электрохимических методов. Данные ЦВА согласуются с данным СЭИ. Установлено, что модифицирование частиц Carboblack С ПТКК облегчает перенос электрона ферроцианидной пары (*рисунок 13*), что может быть связано с хорошей электрической проводимостью ПТКК (10⁻¹-10⁻² См/см).



Из СЭМ-снимков видно, что нанокластеры размером 70-100 нм осаждаются на поверхности частиц Carboblack C (*рисунок 14*).



Рисунок 14 – СЭМ-снимки частиц Carboblack C (a) и Carboblack C/ПТКК (б)

Влияние рН фонового электролита и скорости сканирования на электроокисление энантиомеров Врф на сенсоре ГПЭ/ПТКК. Сдвиг потенциала пика в катодную область при увеличении рН свидетельствует об участии ионов H^+ в электроокислении Врф (*рисунок 15a*), данная зависимость линейна в диапазоне от 2 до 7 согласно уравнению 12. Максимальные токи окисления Врф наблюдались в нейтральной среде БРБ при рН 7.0, поэтому данное значение рН использовалось в последующих экспериментах.

 $Ep (B) = (-0.028 \pm 0.001) pH + (1.13 \pm 0.04), R^2 = 0.993$ (12)

Так как зависимость тока пика от квадратного корня скорости сканирования линейна (*уравнения* 13, 14), то электродный процесс окисления Трп контролируется диффузией. Коэффициент диффузии, рассчитанный по уравнению Рэндлса-Шевчика для необратимого электродного процесса, меньше для S-Bpф ($D_S/D_R = 0.763$), таким образом, R-Bpф быстрее проникает через слой нанокластеров ПТКК к поверхности электрода.

 i_p (MKA) = (0.38 ± 0.02) $v^{1/2}$ (MB/c) + (0.23 ± 0.01), $R^2 = 0.994$ для R-Bp ϕ (13) i_p (MKA) = (0.29 ± 0.01) $v^{1/2}$ (MB/c) + (0.41 ± 0.02), $R^2 = 0.995$ для S-Bp ϕ (14)

Вольтамперометрическое поведение энантиомеров Врф на ГПЭ/ПТКК. На модифицированном электроде, наблюдается увеличение тока пика для R-Врф и небольшое смещение потенциала относительно S-Врф в катодную область, коэффициент энантиоселективности составил 1.31, а разность потенциалов 13 мВ (рисунок 15).



Рисунок 15 – Схема электроокисления Врф (а). ДИВ 0.16 мМ растворов S- и R-Врф на фоне БРБ с рН 7.0 на ГПЭ/ПТКК (б) и ГПЭ (в) (n = 5, P = 0.95)

Аналитические характеристики сенсора ГПЭ/ПТКК при определении энантиомеров Врф. Ток окисления линейно зависит от концентрации аналита в диапазоне от 5 до 160 мкМ (*уравнения 15, 16*):

 $i_p (MKA) = (8.11 \pm 0.17) c (MM) + (0.06 \pm 0.01), R^2 = 0.992 для R-Bpd$ (15) $i_p (MKA) = (6.25 \pm 0.20) c (MM) + (0.07 \pm 0.01), R^2 = 0.991 для S-Bpd$ (16)

Сенсор проявляет разную чувствительность по отношению к энантиомерам Врф. Пределы обнаружения и количественного определения составили 3.09 мкМ и 10.3 мкМ для R-Врф, 4.02 мкМ и 13.4 мкМ для S-Врф, соответственно. Методом «введено-найдено» показано, что сенсор правильно определил концентрации энантиомеров Врф с относительным стандартным отклонением менее 3.3 % (*таблица 6*).

Таблица 6. Определение энантиомеров Врф на ГПЭ/ПТКК на фоне БРБ с pH 7.0 с использованием ДИВ (n = 5, P = 0.95)

Введен	ю, мкМ	Найден	ю, мкМ	Sr,	%	Правиль	ность, %
S	R	S	R	S	R	S	R
100	100	98 ± 2	99 ±2	1.8	1.5	98.3	99.4
30	30	31 ± 1	30 ± 1	3.3	2.2	101.7	100.5

Тестирование сенсора ГПЭ/ПТКК в модельных растворах. Разработанный сенсор успешно применен для количественного определения энантиомеров Врф в моче и плазме крови человека, относительное стандартное отклонение составило менее 6.4 % (*таблица 7*).

Таблица 7. Определение энантиомеров Врф на ГПЭ/ПТКК в моче и плазме крови человека с использованием ДИВ (n = 5, P = 0.95)

Образец	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		<i>S</i> r, %		Правильность, %	
	S	R	S	R	S	R	S	R
Marra	100	100	97 ± 3	98 ± 2	2.9	1.3	97.4	98.0
Моча	30	30	31 ± 2	29 ± 1	5.7	3.9	102.9	97.1
Пларька	100	100	98 ± 2	99 ± 3	2.0	2.3	97.7	98.9
Плазма	30	30	31 ± 2	29 ± 2	6.4	5.6	102.1	97.2

Предложенный сенсор позволяет количественно определять энантиомеры Врф в их смеси на основе сигналов тока или потенциалов (*уравнения 17, 18*):

$$i_{p} = (-0.18 \pm 0.01) x + (0.76 \pm 0.05), R^{2} = 0.995$$
(17)
$$E_{p} = (12.8 \pm 0.3) x + (901 \pm 37), R^{2} = 0.992$$
(18)

Однако в последнем случае относительная ошибка заметно больше, поэтому для надежного распознавания энантиомеров Врф в смеси проведен регрессионный анализ с помощью ПЛС. По большому массиву исходных данных создана регрессионная математическая модель (*рисунок* 16), из которой возможно предсказать соотношение энантиомеров Трп. Для апробации ПЛС-модели использовали независимый тестовый набор соотношений энантиомеров Врф. Из таблицы видно, что все образцы определены правильно, относительная погрешность не превышает 8 % (*таблица 8*).



Рисунок 16 – График счетов ПЛС-модели ДИВ 0.08 мМ смеси S- и R-Врф на сенсоре ГПЭ/ПТКК (а). График «введено-найдено» для ПЛС-модели (б)

Заданное содержание S- Врф в смеси, масс. доли	Прогнозируемое содержание S-Врф в смеси, масс. доли	Относительная погрешность, %
0	0.01 ± 0.01	-
0.2	0.19 ± 0.03	5.0
0.3	0.28 ± 0.04	6.7
0.4	0.37 ± 0.04	7.5
0.5	0.47 ± 0.03	6.0
0.6	0.62 ± 0.04	3.3
0.7	0.66 ± 0.05	5.7
0.8	0.82 ± 0.03	2.5
1.0	0.92 ± 0.03	8.0

Таблица 8. Результаты прогнозирования содержания S-Врф (масс. доли) в смеси с помощью ПЛС-модели (n = 5, P = 0.95)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны сенсоры на основе наночастиц ГС Carboblack C, модифицированных НМИ, самоорганизующимися структурами ЦК и нанокластерами ПТКК – 1D-, 2D-, 3D-материалами, соответственно, для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф. При сравнении предложенных сенсоров с другими модифицированными электродами для распознавания энантиомеров Трп, Тир и Врф показано, что они имеют низкие пределы обнаружения, широкий диапазон концентраций, коэффициенты энантиоселективности сопоставимы или превосходят известные сенсоры, описанные в литературе. Преимущество предложенных сенсоров состоит в том, что хиральное распознавание энантиомеров может быть достигнуто с использованием простых по электродов экспрессным конструкции с откликом, высокой чувствительностью, хорошей стабильностью и воспроизводимостью.

На основании проведенных исследований можно сформулировать следующие выводы:

1. Разработаны и оптимизированы способы модифицирования наночастиц ГС Carboblack С НМИ, самоорганизующимися структурами ЦК и нанокластерами ПТКК, созданы пастовые электроды на их основе для распознавания и определения энантиомеров Трп, Тир и Врф;

2. Методом СЭМ подтверждена иммобилизация селекторов на поверхность наночастиц ГС Carboblack С, при этом селекторы равномерно распределены, обеспечивая высокую доступность для взаимодействия с энантиомерами аналитов. По результатам ЦВА и СЭИ с использованием стандартной редокс-системы на основе ферроцианидов калия установлен затрудненный перенос электрона для сенсоров ГПЭ/НМИ и ГПЭ/ЦК, напротив модификация частиц Carboblack С ПТКК облегчает перенос электрона, что связано с хорошей электрической проводимостью ПТКК.

3. Благодаря своей структуре НМИ может взаимодействовать с молекулой Трп посредством ван-дер-ваальсовых и π-π взаимодействий, результаты МДМ показали, что более высокий ток пика L-Трп по сравнению с D-Трп объясняется образованием энергетически более выгодного ассоциата НМИ с L-Трп.

Молекулы ЦК при внешнем воздействии могут образовывать двумерные структуры посредством водородных связей. Данные МДМ свидетельствуют, что более высокие значения токов D-Тир на сенсоре ГПЭ/ЦК обусловлены различными стерическими препятствиями при проникновении молекул энантиомеров Тир к электроду через нанополости супрамолекул ЦК.

Энантиоселективное распознавание энантиомеров Врф обусловлено различиями в скорости проникновения к поверхности электрода через слой нанокластеров ПТКК, при этом R-Врф проникает быстрее.

4. Аналитические сигналы энантиомеров на немодифицированных ГПЭ практически не отличаются, на модифицированных ГПЭ наблюдаются различия в токах и потенциалах пика окисления:

- в случае сенсора ГПЭ/НМИ коэффициент энантиоселективности составил 1.34, а разность потенциалов пика – 16 мВ;

- в случае сенсора ГПЭ/ЦК коэффициент энантиоселективности составил 1.81, а разность потенциалов пика – 67 мВ;

- в случае сенсора ГПЭ/ПТКК коэффициент энантиоселективности составил 1.31, а разность потенциалов пика – 13 мВ.

5. Получены линейные зависимости аналитического сигнала от концентрации энантиомеров в растворе:

- на сенсоре ГПЭ/НМИ в диапазоне от 2.5 мкМ до 0.3 мМ с ПрО и ПрКО – 1.7 мкМ и 4.2 мкМ для L-Трп, 2.2 мкМ и 6.6 мкМ для D-Трп, соответственно;

- на сенсоре ГПЭ/ЦК в диапазоне от 16 мкМ до 1 мМ с ПрО и ПрКО – 0.4 мкМ и 0.8 мкМ для L-Тир, 0.2 мкМ и 0.3 мкМ для D-Тир, соответственно;

- на сенсоре ГПЭ/ПТКК в диапазоне от 5 мкМ до 0.16 мМ с ПрО и ПрКО – 3.1 мкМ и 10.3 мкМ для R-Врф, 4.0 мкМ и 13.4 мкМ для S-Врф, соответственно.

6. Для всех предложенных сенсоров наблюдаются линейные зависимости токов пика от квадратного корня скорости сканирования, а логарифмические зависимости имеют тангенс угла наклона близкий к 0.5, что свидетельствует о диффузионном характере лимитирующей стадии электродного процесса для энантиомеров Трп, Тир и Врф;

7. Предложенные сенсоры способны определять энантиомеры Трп, Тир и Врф в моче и плазме крови человека, а также энантиомерный состав смеси с хорошими аналитическими характеристиками. Значения правильности свидетельствуют об отсутствии матричных эффектов.

8. Для сенсоров ГПЭ/НМИ и ГПЭ/ПТКК разработаны ПЛС-модели смеси энантиомеров Трп и Врф, проведена их перекрёстная проверка, среднеквадратичная ошибка прогнозирования соотношения энантиомеров

в тестовых образцах составила 0.04, а относительная погрешность измерений менее 8 %.

Полученные результаты можно использовать в качестве основы для создания вольтамперометрических экспресс-анализаторов для быстрого и точного определения энантиомеров биологически активных и лекарственных соединений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах:

1. Зильберг, Р.А. Хиральный вольтамперометрический сенсор на основе модифицированного циануровой кислотой пастового электрода для распознавания и определения энантиомеров тирозина / Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко, Л.Р. Кабирова (**Л.Р. Загитова**), В. Ю. Гуськов, Э.М. Хамитов, Д.И. Дубровский // Журнал Аналитической Химии - 2020. – Т. 75 (1). – С. 80-91. (Всего – 0.625 п.л., автора – 0.104 п.л.).

2. Zilberg, R.A. Chiral voltammetric sensor for warfarin enantiomers based on carbon black paste electrode modified by 3,4,9,10-perylenetetracarboxylic acid / R.A. Zilberg, V.N. Maistrenko, **L.R. Zagitova**, V.Y. Guskov, D.I. Dubrovsky // Journal of Electroanalytical Chemistry – 2020. – V. 861. – Article number 113986. (Всего – 0.562 п.л., автора – 0.112 п.л.).

3. Zagitova, L.R. Novel chiral voltammetric sensor for tryptophan enantiomers based on 3-neomenthylindene as recognition element / L.R. Zagitova, V.N. Maistrenko, Yu A. Yarkaeva, V.V. Zagitov, R.A. Zilberg, P.V. Kovyazin, L.V. Parfenova // Journal of Electroanalytical Chemistry – 2021. – V. 880. – Article number 114939. (Всего – 0.625 п.л., автора – 0.089 п.л.).

4. Кабирова, Л.Р. (Загитова, Л.Р.) Хемометрические подходы при обработке вольтамперограмм энантиомеров тирозина / Л.Р. Кабирова, Д.И. Дубровский, Н.А. Никонова, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко. // Доклады Башкирского университета - 2019. – Т.4 (4). – С. 369-372. (Всего – 0.25 п.л., автора – 0.05 п.л.)

Материалы конференций:

5. **Zagitova, L.R.** Graphitized carbon black paste electrode modified by self assembled supramolecules of cyanuric acid as chiral voltammetric sensory platform for tyrosine enantiomers / L.R. Zagitova, V.N. Maystrenko // Материалы IX всероссийской научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов – Уфа, 2019. – С. 357-359. (Всего – 0.187 п.л., вклад автора – 0.094 п.л.).

6. Загитова, Л.Р. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры в анализе лекарственных препаратов / Л.Р. Загитова, Р.А. Зильберг, Д.И. Дубровский, Ю.А. Яркаева, В.Н. Майстренко // Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – Крым, 2019. – С.38 (Всего – 0.0625 п.л., автора – 0.0125 п.л.)

7. Загитова, Л.Р. Энантиоселективные сенсоры на основе хиральных супрамолекулярных структур / Л.Р. Загитова, П.С. Мендеш, А.С. Михайлова, Р.А. Зильберг // Тезисы докладов V Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» - Уфа, 2020. – С.187-188 (Всего – 0.125 п.л., автора – 0.031 п.л.)

8. Загитова, Л.Р. Хиральный сенсор на основе модифицированного 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислотой пастового электрода для вольтамперометрического определения энантиомеров варфарина / Л.Р. Загитова, А.С. Михайлова, Н.А. Южанинова, Г.Р. Каримова, Р.А. Зильберг // Тезисы докладов XXIII Всероссийской конференции молодых учёныххимиков – Нижний Новгород, 2020. – С. 320 (Всего – 0.0625 п.л., автора – 0.0125 п.л.)

9. Загитова, Л.Р. Вольтамперометрический сенсор на основе 3неоментилиндена для распознавания и определения триптофана / Л.Р. Загитова, Ю.А. Яркаева, Ю.Б. Терес, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко. // Тезисы докладов X юбилейной всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа – Казань, 2020. – С. 34-35 (Всего – 0.125 п.л.. автора – 0.025 п.л.)

10. Загитова, Л.Р. Определение и распознавание энантиомеров варфарина с помощью пастового электрода на основе графитированной сажи и 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты / Л.Р. Загитова, Ю.А. Яркаева, П.С. Мендеш, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко // Тезисы докладов Х юбилейной всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа – Казань, 2020. – С. 91-92 (Всего – 0.125 п.л., автора – 0.025 п.л.)

11. Загитова, Л.Р. Хиральные селекторы на основе супрамолекулярных структур / Л.Р. Загитова, Ю.А. Яркаева, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – Нижний Новгород, 2020. – С.169. (Всего – 0.0625 п.л., вклад автора – 0.016 п.л.).

12. Zagitova, L.R. Multisensory voltammetric systems for recognition of medicines / L.R. Zagitova, Yu.A. Yarkaeva, D.I. Dubrovsky, R.A. Zilberg, V.N. Maistrenko. // The 12th Winter Symposium on Chemometrics. Modern methods of data analysis. Abstracts – Saratov, 2020. – P. 40-41 (Всего – 0.125 п.л., автора – 0.025 п.л.).