

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени  
первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Дубровский Дмитрий Игоревич

**ХИРАЛЬНЫЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА  
ОСНОВЕ КОМПОЗИТОВ ХИТОЗАНА ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ И  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ АТЕНОЛОЛА И ТИРОЗИНА**

02.00.02 – Аналитическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2021

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Майстренко Валерий Николаевич**

Официальные оппоненты: **Стожко Наталия Юрьевна**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
экономический университет», г.  
Екатеринбург, заведующая кафедрой  
физики и химии;

**Зиятдинова Гузель Камилевна**,  
доктор химических наук, доцент, ФГАОУ  
ВО «Казанский (Приволжский)  
федеральный университет», г. Казань,  
профессор кафедры аналитической химии  
Химического института им. А.М.  
Бутлерова;

**Герасимова Елена Леонидовна**,  
кандидат химических наук, доцент, ФГАОУ  
ВО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н.  
Ельцина», г. Екатеринбург, доцент  
кафедры аналитической химии Химико-  
технологического института.

Защита состоится «06» апреля 2021 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 05.06.17 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=1985>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Семенников Владимир Сергеевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Распознавание и определение энантиомеров лекарственных соединений - одна из наиболее важных задач аналитической и фармацевтической химии, клинического анализа, контроля качества пищевых продуктов и судебно-медицинской экспертизы. Известно, что основная масса синтетических лекарственных препаратов, представленных на рынке, является рацемической смесью энантиомеров, при этом один из энантиомеров может иметь желаемые физиологические, фармакологические, фармакодинамические и фармакокинетические свойства, в то время как другой энантиомер зачастую проявляет нежелательную роль и активность в биохимических процессах. Кроме того, разработка энантиоочищенных лекарственных средств, которые изначально были одобрены в виде рацематов, открыла новую рыночную стратегию, позволяющую производителю получить патент на отдельный энантиомер. В связи с этим необходим простой и экспрессный контроль энантиомерной чистоты веществ на различных стадиях производства и реализации лекарственных препаратов, пищевых добавок и т. д. В настоящее время для этих целей в основном используются спектральные и хроматографические методы, а также капиллярный электрофорез. Однако они недостаточно экспрессные, требуют наличия высококвалифицированных специалистов, являются относительно дорогими и не позволяют работать в полевых условиях *in situ*. Для простого и недорогого распознавания и определения энантиомеров биологически активных веществ все чаще используются электрохимические энантиоселективные сенсоры. Основными преимуществами таких сенсоров являются относительная простота конструкции, дешевизна оборудования и расходных материалов, а также возможность миниатюризации и применения сенсоров в режимах как *on line*, так и *in situ* непосредственно на контролируемом объекте.

Все это обуславливает необходимость поиска новых решений в области конструирования и исследования возможностей применения энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров (ЭВС) и сенсорных систем, позволяющих решать конкретные аналитические задачи.

**Степень разработанности темы исследования.** Для электрохимической дискриминации аналитических откликов оптических изомеров необходимы электроды, модифицированные соответствующими хиральными селекторами. Существуют различные способы модифицирования электродов, включая формирование хиральных матриц на поверхности электрода, полимеры с молекулярными отпечатками, композитные материалы из проводящих полимеров и углеродных материалов и др. Хитозан представляет особый интерес в качестве

модификатора электродов, пленки которого используются для энантиоселективного распознавания лекарственных и биологически активных соединений из-за изначальной хиральности их поверхности. Однако растворимость и недостаточная стабильность пленок хитозана в водных растворах ограничивает их использование при создании хиральных электрохимических сенсоров. Для повышения эффективности распознавания энантиомеров обычно проводят структурную модификацию хитозана путем осаждения на поверхность электрода гидроксипропилхитозана, ковалентно связанного с многослойными углеродными нанотрубками и сульфированного хитозана, а также модификацию электродов пленками хитозана, легированными углеродными наноточками и графеном. Помимо гидроксипропил- и сульфированного хитозана существуют другие производные, такие как О-карбоксиметил- и N-карбоксиметилхитозан. Имеются сведения о высокой способности хитозана к хиральному распознаванию на основе его полиэлектролитных комплексов с натрий-карбоксиметилцеллюлозой и нанокристаллами целлюлозы. Эффективность хирального распознавания хитозана заметно повышается также при введении таких хиральных селекторов, как циклодекстрины, хорошо известные своей способностью образовывать стабильные комплексы включения хозяин-гость или при использовании хиральных наноструктурированных супрамолекулярных сборок органических и биологических молекул, образующихся за счет межмолекулярных взаимодействий. К сожалению, сами по себе циклодекстрины редко используются в качестве модификаторов в вольтамперометрических сенсорах из-за присущих им недостатков - плохой электропроводности и растворимости в воде. Следует заметить, что распознавание энантиомеров селекторами на основе полисахаридов в качестве хиральных элементов привлекает к себе большое внимание из-за их доступности и обширных источников получения, однако агрегация полисахаридов, обусловленная межмолекулярными взаимодействиями, снижает эффективность распознавания и ограничивает их практическое применение. Так, например, макромолекула поликатиона хитозана в водных растворах разбухает и повышается ее вязкость. Рационализировать подходы к созданию сенсоров на основе хитозана можно с применением композитных материалов.

В первой части работы изучен композит хитозана на основе новой электропроводящей подложки - полиэлектролитного комплекса (ПЭК) хитозана и структурно родственного ему сукцинамида хитозана. При этом на поверхности стеклоуглеродного электрода (СУЭ) формируются стабильные и тонкие пленки из электронейтральных комплексов хитозана, содержащих хиральные селекторы -  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрины ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД), которые широко используются для распознавания и определения

энантиомеров лекарственных соединений, в том числе атенолола (Атн), для которого на данный момент описан лишь сенсор на основе полимера (метилметакрилата) с молекулярными отпечатками R-Атн без оценки его аналитических характеристик и возможностей практического применения. Это стимулирует развитие исследований, связанных с распознаванием и определением энантиомеров Атн и необходимостью создания простых по конструкции энантиоселективных сенсорных платформ.

Во второй части работы изучен ранее не описанный композит на основе ПЭК хитозана и нового хирального селектора - нанокластеров 3,4,9,10-перилентетракарбонной кислоты (ПТКК), осажденных на поверхности графитированной термической сажи. Сравнительная оценка энантиоселективных, электрохимических и аналитических характеристик сенсора проведена на примере энантиомеров хорошо известной аминокислоты - тирозина (Тир).

Для повышения достоверности распознавания энантиомеров использовались хемометрические способы обработки данных - метод главных компонент (МГК) и проекция на латентные структуры (ПЛС), в том числе с дискриминантным анализом (ПЛС-ДА), основанные на большом массиве экспериментальных данных, полученных с использованием сенсорной системы

**Цель работы:** разработка хиральных вольтамперометрических сенсоров на основе композитов полиэлектrolитного комплекса хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринами и нанокластерами 3,4,9,10-перилентетракарбонной кислоты для распознавания и определения энантиомеров атенолола и тирозина, исследование их электрохимических характеристик и оценка аналитических возможностей.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка сенсоров на основе СУЭ, модифицированных композитами полиэлектrolитного комплекса хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД и нанокластерами ПТКК, оптимизация их состава.

2. Исследование морфологии поверхности и электрохимических характеристик разработанных сенсоров.

3. Изучение вольтамперометрического поведения энантиомеров атенолола и тирозина на предложенных сенсорах, оценка их энантиоселективности.

4. Распознавание и определение энантиомеров атенолола и тирозина с использованием сенсоров и сенсорной системы на основе СУЭ, модифицированных композитами полиэлектrolитного комплекса хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД и нанокластерами ПТКК, в том числе в биологических жидкостях и смеси энантиомеров.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы:**

1. Впервые в ЭВС в качестве модификаторов изучены новые композитные материалы на основе электронейтрального полиэлектролитного комплекса хитозана со структурно родственными ему сукцинамидами хитозана, что позволило сформировать на поверхности стеклоуглеродного электрода тонкие и стабильные в водных растворах электропроводящие пленки.

2. Впервые разработаны и изучены новые хиральные вольтамперометрические сенсорные платформы на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных композитами ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД для распознавания и определения энантиомеров атенолола, позволяющие контролировать их содержание в биологических жидкостях.

3. Установлено, что при объединении единичных сенсоров на основе композитов ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринами в сенсорную систему с обработкой данных измерений методом ПЛС-ДА, достоверность распознавания энантиомеров атенолола по сравнению с единичными сенсорами существенно возрастает.

4. Впервые разработан и изучен вольтамперометрический сенсор на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного композитом ПЭК хитозана с новым хиральным селектором – нанокластерами 3,4,9,10-перилентетракарбоневой кислоты, осажденными на поверхности графитированной сажи Carbolblack C, для распознавания и определения энантиомеров тирозина в биологических жидкостях и смеси энантиомеров.

### **Практическая значимость:**

1. Разработана относительно простая по конструкции и дешевая сенсорная система на основе СУЭ, модифицированных композитами ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, проявляющая высокую специфичность и чувствительность к энантиомерам атенолола, для их экспрессного распознавания и определения в лекарственных средствах и биологических жидкостях. В литературе практически нет информации по применению ЭВС для распознавания и определения энантиомеров атенолола, за исключением нескольких работ по сенсорам более сложной конструкции на основе полимеров с молекулярными отпечатками.

2. Разработан простой и экспрессный сенсор на основе СУЭ, модифицированного композитом ПЭК хитозана с хиральными нанокластерами 3,4,9,10-перилентетракарбоневой кислоты, осажденными на поверхности графитированной сажи Carbolblack C, для распознавания и определения энантиомеров тирозина, имеющих высокие эксплуатационные и аналитические характеристики.

3. Показана и обоснована возможность практического применения разработанных ЭВС для определения и распознавания энантиомеров

атенолола и тирозина с высокой воспроизводимостью и правильностью в биологических жидкостях и растворах смеси энантимеров.

**Методология и методы исследований.** Основными методами исследования в представленной диссертационной работе являются электрохимические методы, а также современные методы изучения морфологии поверхности электродов. С помощью циклической (ЦВ) и дифференциально-импульсной вольтамперометрии (ДИВ) и спектроскопии электрохимического импеданса (СЭИ) проведена оценка электрохимических и аналитических характеристик разработанных сенсоров, рассчитаны эффективные площади их поверхности, определены лимитирующие стадии электродных процессов и установлены условия регистрации аналитического сигнала. Морфология поверхности разработанных сенсоров изучена методами атомно-силовой микроскопии (АСМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Для обработки экспериментальных данных использовались хемометрические методы (МГК, ПЛС и ПЛС-ДА).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты исследования электрохимических и аналитических характеристик сенсоров на основе СУЭ, модифицированных композитами ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД и нанокластерами ПТКК, включая выбор оптимального состава композитов.

2. Результаты исследования морфологии поверхности СУЭ, модифицированных полимерными пленками ПЭК хитозана и его композитами с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД и нанокластерами ПТКК.

3. Результаты энантиоселективного распознавания и определения энантимеров атенолола с помощью сенсорной системы на основе СУЭ, модифицированных композитами ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, в том числе в моче человека.

4. Результаты энантиоселективного распознавания и определения энантимеров тирозина с использованием сенсора на основе композита ПЭК хитозана с хиральными нанокластерами ПТКК, осажденными на поверхности графитированной термической сажи, в том числе в моче и плазме крови человека, а также в смеси энантимеров.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных данных определяется использованием в работе современных физико-химических методов исследования и высокотехнологичного оборудования, а также математической обработкой полученных результатов. Результаты исследований были представлены на научных конференциях: XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019); V Юбилейная конференция МОБИ-ХимФарма 2019 (Судак, 2019); V Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар,

2018); X Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2018); IV Всероссийская молодежная конференция «Достижение молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2018); Четвёртый Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике. (Крым, 2018); III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2018); Третий съезд аналитиков России (Москва, 2017).

Диссертационная работа является частью исследований, проводимых на кафедре аналитической химии Башкирского государственного университета, поддержана грантами РФФИ (№ 16-13-10257, № 19-73-10079) и РФФИ (№ 18-03-00537).

**Публикации.** По материалам диссертации автором опубликовано 13 работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science. Представленные публикации в основном отражают содержание диссертации.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии в проведении исследований и постановке задачи, в разработке сенсоров, изучении их электрохимических характеристик, проведении анализа энантиомеров атенолола и тирозина, статистической и хемометрической обработке полученных результатов, а также в написании статей и докладов по материалам исследований.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация содержит введение, 3 главы, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 192 наименований. Работа изложена на 110 страницах машинописного текста, включая 31 рисунок и 9 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** изложены основные положения об актуальности и степени разработанности темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, сформулирована научная новизна и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту диссертации.

**В первой главе** рассмотрены достижения в области разработки вольтамперометрических энантиоселективных сенсоров и сенсорных систем для распознавания оптических изомеров биологически активных соединений и лекарственных средств, новые подходы и решения по их разработке и практическому применению. Рассмотрены также основные способы определения энантиомеров лекарственных средств и биологически активных соединений. Описаны способы модифицирования



электродов энантиоселективными селекторами, аналитические характеристики некоторых сенсоров и сенсорных систем для распознавания и определения энантиомеров в различных объектах, применяемые хемометрические методы обработки экспериментальных данных – МГК, ПЛС.

**Во второй главе** представлены сведения о реактивах, материалах, методологической и инструментальной базе диссертационного исследования. Приведены методики модифицирования электродов, приготовления растворов, условия регистрации экспериментальных данных.

**Третья глава** включает в себя два основных раздела, посвященных определению и распознаванию энантиомеров атенолола и тирозина.

**Раздел 3.1** посвящен разработке и исследованию сенсоров и сенсорной системы на основе СУЭ, модифицированных композитами ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, для распознавания и определения энантиомеров атенолола, для которых на данный момент в литературе описан лишь сенсор более сложной конструкции на основе полимера метилметакрилата с молекулярными отпечатками R-атенолола.

Для разработки сенсоров, имеющих высокую воспроизводимость и энантиоселективность, были выполнены исследования по установлению оптимального состава компонентов модификатора. Критериями оптимальности служили значения токов пиков редокс-пары  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-/3-}$ , а также их относительное стандартное отклонение и энантиоселективность ( $i_{\text{PR}}/i_{\text{PS}}$ ). Наименьшее относительное стандартное отклонение и наибольшая энантиоселективность наблюдались при использовании композита, содержащего 5 г/л ЦД. Оптимальный объем наносимого на поверхность СУЭ модификатора составил 10 мкл.

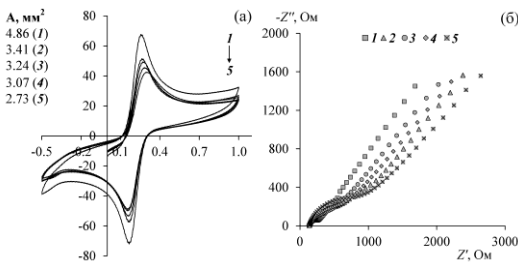


Рисунок 1 – (а) ЦВ и (б) Диаграммы Найквиста 5.0 mM раствора  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$  (1:1) на фоне 0.1 М КСl на различных электродах:  
 1 – СУЭ;  
 2 – СУЭ/ПЭК- $\alpha$ -ЦД;  
 3 – СУЭ/ ПЭК- $\beta$ -ЦД;  
 4 – СУЭ/ПЭК- $\gamma$ -ЦД;  
 5 – СУЭ/ПЭК

Для проверки возможности использования предложенных сенсоров в хиральном анализе были выполнены исследования с помощью ЦВ и СЭИ с использованием стандартной ферроцианидной редокс-системы. Из рисунка 1 видно, что циклические вольтамперограммы и спектры электрохимического импеданса имеют классический для редокс-пары ферроцианидов вид, причем существенные различия между

аналитическими сигналами на электродах, модифицированных различными композитами ПЭК хитозана, не наблюдались. Можно сделать вывод о том, что предложенные сенсоры могут использоваться для вольтамперометрических измерений.

Наименьшей эффективной площадью поверхности, рассчитанной по уравнению Рэндлса-Шевчика, обладает электрод, модифицированный только ПЭК хитозана, с введением циклодекстринов в ПЭК, площадь электродов возрастает, что согласуется с данными, полученными при регистрации описанных выше циклических вольтамперограмм.

Для изучения морфологии поверхности стеклоуглеродного электрода, модифицированного ПЭК и  $\beta$ -ЦД, были использованы методы АСМ и СЭМ. Сенсор на основе ПЭК имеет гладкую поверхность с редкими включениями (рис. 2 а), при введении  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД в ПЭК наблюдаются неровные участки с включениями зёрен ЦД диаметром от 10 до 40 нм (рис. 2 б, в), что подтверждает возможность использования последних в качестве хиральных селекторов для распознавания энантимеров Атн.

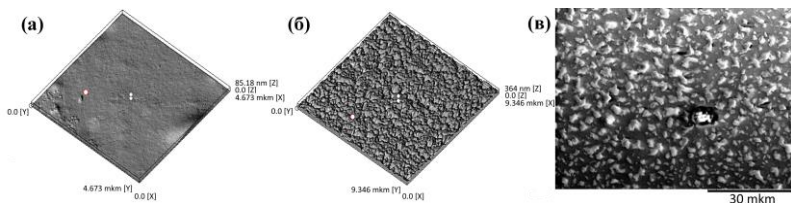


Рисунок 2 – АСМ снимки поверхности сенсоров СУЭ/ПЭК (а) и СУЭ/ПЭК-  $\beta$ -ЦД (б). СЭМ изображение поверхности СУЭ/ПЭК-  $\beta$ -ЦД (в)

Атенолол окисляется на фоне буферных растворов в диапазоне рН от 8 до 10 с переносом двух электронов (рис. 3).

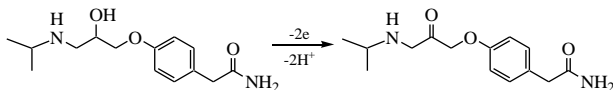


Рисунок 3 – Схема электрохимического окисления Атн

Влияние рН на электрохимическое окисление Атн на модифицированных ПЭК хитозана электродах исследовали в диапазоне от 6 до 11 с использованием универсального буферного раствора Бриттона-Робинсона. Максимальный ток пика Атн наблюдался при рН ~ 9, поэтому для проведения эксперимента был выбран боратный буферный раствор с рН 9.18.

Было изучено влияние скорости развертки потенциала в диапазоне от 20 до 200 мВ/с. С увеличением скорости развертки потенциала токи пиков

возрастают. Для установления природы наблюдаемых токов были исследованы зависимости  $I_{pR} = I_{pV} + \text{const}$ , где  $v$  – скорость изменения потенциала электрода. Величины тангенсов угла наклона указанных зависимостей были близки к 0.5 ( $0.42 \div 0.50$ ,  $R^2 = 0.98 \div 0.99$ ), т.е. лимитирующей стадией электродного процесса на модифицированных ПЭК хитозана электродах является диффузия электроактивного вещества к поверхности электрода.

Аналитические сигналы энантимеров АТн на СУЭ/ПЭК незначительно отличаются друг от друга, тогда как с добавлением ЦД в модификатор эти различия более заметны (рис. 4). Это связано с тем, что ЦД могут образовывать комплексы с АТн и действуют как хиральные селекторы.

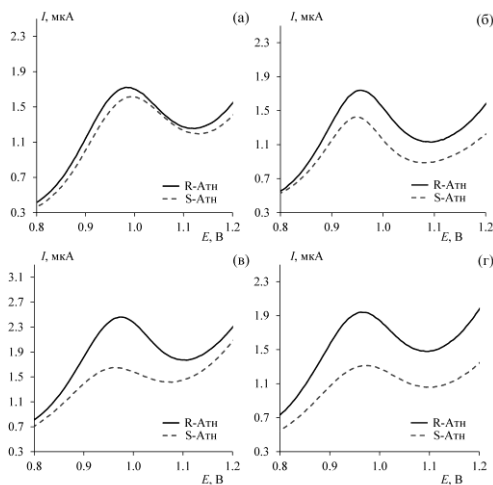


Рисунок 4 – ДИВ 0.5 мМ растворов энантимеров АТн на фоне боратного буферного раствора (рН 9.18) на электродах: СУЭ/ПЭК (а), СУЭ/ПЭК-α-ЦД (б), СУЭ/ПЭК-β-ЦД (в), СУЭ/ПЭК-γ-ЦД (д)

Зависимость тока пика от концентрации энантимеров АТн линейна в диапазоне от 0.008 до 0.5 мМ. Чувствительность к R-АТн выше, чем к S-АТн, на всех электродах с пределом обнаружения 2.22 мкМ. (табл. 1).

Таблица 1 – Электроаналитические характеристики сенсоров для определения энантимеров АТн (0.5 мМ) в условиях ДИВ

Электрод	$E_p$ , В		$i_p$ , мкА		$\Delta i_p / \Delta C$ , мкА/мМ		$C_{\min}$ , мкМ	
	R	S	R	S	R	S	R	S
СУЭ/ПЭК	0.97	0.98	0.67	0.60	1.15	1.03	3.57	3.98
СУЭ/ПЭК-α-ЦД	0.96	0.95	0.96	0.68	1.63	1.11	2.52	3.69
СУЭ/ПЭК-β-ЦД	0.98	0.96	1.14	0.72	1.85	1.18	2.22	3.47
СУЭ/ПЭК-γ-ЦД	0.97	0.96	0.81	0.58	1.40	0.99	2.93	4.14

При этом наибольшая разница в токах пиков окисления энантимеров наблюдается на сенсоре СУЭ/ПЭК-β-ЦД ( $i_{pR}/i_{pS} = 1.58$ ). Можно предположить, что это связано с соответствием размеров молекулы АТн

( $4.32 \times 4.88 \times 14.83 \text{ \AA}$ ) диаметру полости  $\beta$ -ЦД, равному  $6.0 - 6.5 \text{ \AA}$ , тогда как диаметры полостей  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ЦД равны  $4.7 - 5.3$  и  $7.5 - 8.3$ , соответственно.

Для оценки правильности работы сенсоров использовался метод введено-найдено для модельных растворов энантиомеров Атн с различной концентрацией. Сенсоры правильно определили концентрации модельных растворов Атн, при этом  $S_r$  не превышало  $4.8 \%$  (табл. 2).

Вольтамперометрические сенсоры на основе ПЭК хитозана с ЦД были использованы также для анализа энантиомеров Атн в биологических жидкостях. При применении Атн для лечения его содержание в биологических жидкостях колеблется около  $10 - 120 \text{ мкМ}$ . Результаты количественного определения энантиомеров Атн в моче методом «введено-найдено» представлены в таблице 3, при этом относительное стандартное отклонение составило  $1.3 \div 3.3 \%$ .

Таблица 2 – Определение энантиомеров Атн на СУЭ, модифицированном ПЭК-ЦД в модельных растворах ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$ )

Электрод	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		$S_r$ , %	
	R	S	R	S	R	S
СУЭ/ПЭК- $\alpha$ -ЦД	20	20	$19.6 \pm 1.8$	$19.4 \pm 3.0$	3.5	3.2
	100	100	$101.5 \pm 2.1$	$98.8 \pm 2.8$	3.1	2.8
СУЭ/ПЭК- $\beta$ -ЦД	20	20	$19.7 \pm 1.4$	$20.5 \pm 1.7$	2.1	2.7
	100	100	$99.3 \pm 2.1$	$103.0 \pm 3.2$	1.9	2.2
СУЭ/ПЭК- $\gamma$ -ЦД	20	20	$20.8 \pm 1.1$	$19.3 \pm 2.3$	3.6	3.1
	100	100	$102.4 \pm 3.3$	$99.2 \pm 1.9$	3.4	2.9

Таблица 3 – Определение энантиомеров Атн в моче человека на СУЭ/ПЭК- $\beta$ -ЦД с помощью ДИВ ( $n=5$ ;  $P=0.95$ )

Образец	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		$S_r$ , %	
	R	S	R	S	R	S
Моча 1	10.0	10.0	$9.9 \pm 2.0$	$10.7 \pm 2.3$	2.0	3.3
Моча 2	15.0	15.0	$14.7 \pm 1.5$	$15.9 \pm 1.1$	2.5	1.2
Моча 3	20.0	20.0	$21.0 \pm 1.2$	$21.1 \pm 1.6$	1.3	2.9

С целью надежного распознавания энантиомеров Атн, вольтамперограммы преобразовывали с использованием МГК. Для увеличения вероятности распознавания энантиомеров Атн использовалась сенсорная система с тремя индикаторными электродами, модифицированными композитами ПЭК хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД, с перекрестной чувствительностью к S- и R-Атн. В этом случае кластеры (данные параллельных измерений) энантиомеров не пересекаются друг с

другом на графиках счетов в координатах ГК1-ГК2, при этом наблюдается увеличение объясненной дисперсии до 65%, что приводит к увеличению чувствительности и специфичности сенсоров (рис. 5).

С помощью метода ПЛС-ДА были рассчитаны регрессионные отклики, значения которых рассчитываются на этапе идентификации тестовых образцов. Принадлежность тестовых образцов к соответствующим классам образцов сравнения определяется близостью регрессионных откликов к единице или 100 %. В качестве образцов сравнения и тестовых образцов использовали растворы энантиомеров Атн с концентрацией 50 мкМ, приготовленные независимо друг от друга. Итоговая матрица данных была размером  $100 \times 100$ . В ПЛС-ДА предпочтительно использовать следующие показатели качества: чувствительность, специфичность и эффективность. Чувствительность класса отражает процент объектов, которые принадлежат данному классу и правильно распознаются моделью. Специфичность класса отражает процент объектов, которые не принадлежат к данному классу и правильно отклонены моделью. Среднее геометрическое значение чувствительности и специфичности – это эффективность. Качество классификации наивысшее в случае использования трехсенсорной системы, классовая эффективность составила для R-Атн 96.3 % и для S-Атн 97.5 % (табл. 4).

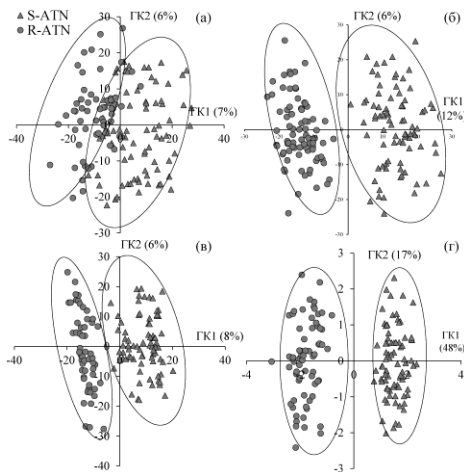


Рисунок 5 – Графики счетов МГК моделирования ДИВ 0.5 мМ растворов R- и S-Атн на: ПЭК- $\alpha$ -ЦД (а), ПЭК- $\beta$ -ЦД (б), ПЭК- $\gamma$ -ЦД (в), трехсенсорной системе (г)

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны сенсоры, основанные на композитах ПЭК хитозана с хорошо изученными в качестве хиральных селекторов циклодекстринами.

С применением хеометрических методов на основе таких сенсоров, предложена мультисенсорная система, успешно апробированная для определения и распознавания энантиомеров Атн, для которых в мировой научной литературе имеются лишь единичные исследования.

Таблица 4 – Дискриминационные отклики ПЛС-ДА-модели для R- и S-Атн на предложенных сенсорах

ТО** \ ОС*	СУЭ/ПЭК- $\alpha$ -ЦД		СУЭ/ПЭК- $\beta$ -ЦД		СУЭ/ПЭК- $\gamma$ -ЦД		Трехсенсорная система	
	R	S	R	S	R	S	R	S
R	83.6	16.5	94.5	6.8	89.8	11.2	97.1	3.6
S	14.1	87.7	9.7	92.1	13.9	91.2	4.4	98.7

ОС\* - образцы сравнения, ТО\*\* - тестовые образцы.

**Раздел 3.2** посвящен разработке сенсора на основе СУЭ, модифицированного композитом ПЭК хитозана с новым хиральным селектором – нанокластерами 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты, осажденными на поверхности графитированной термической сажи (ГС). Оценка энантиоселективных и аналитических возможностей сенсора выполнена на примере энантиомеров хорошо известной аминокислоты – тирозина.

Выбор оптимального состава композита заключался в изучении зависимости относительного стандартного отклонения токов пиков редокс-пары  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-/3-}$  и энантиоселективности сенсора к энантиомерам Тир от соотношения (масс.) ПЭК:ГС-ПТКК (1:0.001, 1:0.005, 1:0.01, 1:0.05, 1:0.1). Оптимальным соотношением ПЭК:ГС-ПТКК было выбрано 1:0.01.

Характеристики модифицированных электродов были изучены методами ЦВ и ЭИС. При введении ГС и ГС/ПТКК в ПЭК наблюдалось увеличение токов катодного и анодного пиков ферроцианидов (рис. 6 а) и уменьшение сопротивления переноса заряда (рис. 6 б). Для СУЭ, модифицированного только ПЭК хитозана площадь эффективной поверхности составила 2.22 мм<sup>2</sup>, добавление ГС и ГС/ПТКК приводит к ее увеличению до 3.75 и 4.26 мм<sup>2</sup>, соответственно.

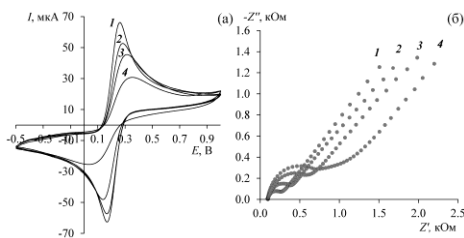


Рисунок 6 – (а) ЦВ и (б) Диаграммы Найквиста 5.0 мМ раствора  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$  (1:1) на фоне 0.1 М КСl на различных электродах:

- 1 – СУЭ;
- 2 – СУЭ/ПЭК-ГС-ПТКК;
- 3 – СУЭ/ПЭК-ГС;
- 4 – СУЭ/ПЭК

При изучении морфологии поверхности модифицированных СУЭ с помощью АСМ можно видеть, что поверхность электрода, модифицированного ПЭК, гладкая с редкими включениями в полимерной пленке (рис.7 а). При нанесении на поверхность СУЭ композита ПЭК-ГС-

ПТКК наблюдается неровная зернистая поверхность с диаметром отдельных зерен порядка 300-400 нм и высотой около 100-150 нм (рис.7 б).

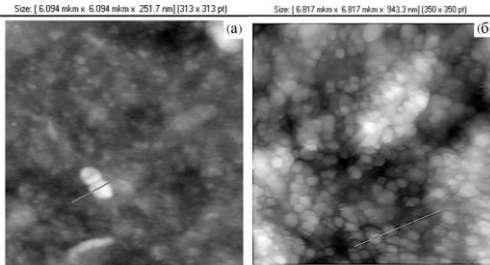


Рисунок 7 – АСМ-изображения поверхности СУЭ, модифицированной ПЭК (а) и ПЭК-ГС-ПТКК (б).

Природу регистрируемых токов устанавливали из зависимости  $\lg i_p$  от  $\lg v$ , где  $v$  – скорость развертки потенциала электрода в диапазоне от 10 до 200 мВ/с. Из величины тангенса угла наклона полученной зависимости (критерий Семерано), равного 0.496, было установлено, что электродный процесс на поверхности СУЭ/ПЭК-ГС-ПТКК контролируется диффузией электроактивного вещества.

Известно, что Тир окисляется (рис. 8) на стеклогуглеродном электроде в диапазоне от 0.5 до 1.0 В, в основном в кислой и нейтральной средах.

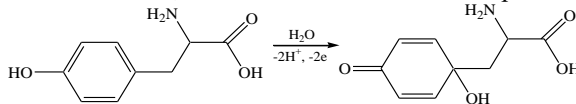


Рисунок 8 – Электрохимическая реакция окисления тирозина

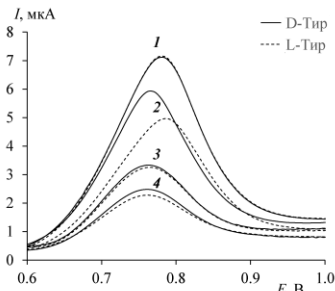


Рисунок 9 – ДИВ 0.6 мМ растворов энантиомеров тирозина в фосфатном буферном растворе (рН 6.86) на:  
**1** – СУЭ,  
**2** – СУЭ/ПЭК-ГС- ПТКК,  
**3** – СУЭ/ПЭК-ГС,  
**4** – СУЭ/ПЭК.

В ходе экспериментов при использовании кислой среды подложка ПЭК хитозана растворялась, а в нейтральной среде она была устойчива, поэтому измерения проводили в фосфатном буферном растворе с рН 6.86, который соответствует максимальному току окисления тирозина. Методом ДИВ была изучена способность сенсора к распознаванию и определению энантиомеров тирозина. На рисунке 9 представлены вольтамперограммы окисления энантиомеров Тир на электродах с различным составом компонентов модификатора. При нанесении только ПЭК наблюдается небольшое различие в высоте пиков окисления энантиомеров Тир, что

свидетельствует о том, что ПЭК хитозана за счет изначальной хиральности проявляет небольшую энантиоселективность по отношению к энантиомерам Тир. При введении в ПЭК хитозана немодифицированной графитированной сажи высота токов пиков окисления энантиомеров Тир возрастает, вероятно за счет увеличения активной площади поверхности электрода, как и в случае с  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ .

Включение в ПЭК хитозана графитированной термической сажи, модифицированной ПТКК, существенно влияет на вольтамперограммы, как на высоту пиков, так и на потенциалы окисления Тир (табл. 5). При этом чувствительность сенсора для D-Тир выше, чем для L-Тир. Предел обнаружения рассчитывали по  $3\sigma$ -критерию.

При увеличении концентрации L- и D-Тир наблюдается линейное увеличение высоты тока пиков окисления энантиомеров в диапазоне от 6.25 до 1000 мкМ. Из литературы известно, что образование двумерных пространственных групп на поверхности нанокластеров ПТКК при самосборке обеспечивает их хиральность. Различия в высоте токов пиков и потенциалах окисления энантиомеров Тир указывают на то, что свободные энергии взаимодействия нанокластеров ПТКК с D- и L-энантиомерами Тир отличаются друг от друга. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что D-Тир связывается с нанокластерами ПТКК слабее и тем самым быстрее проникает через их слой к поверхности электрода, вследствие чего для D-Тир наблюдаются более высокие токи окисления, а потенциал окисления смещается в сторону катодных потенциалов относительно L-Тир.

Таблица 5 – Электроаналитические характеристики сенсоров для определения энантиомеров Тир (0.6 мМ) в условиях ДИВ

Электрод	$E_p$ , В		$i_p$ , мкА		$\Delta i_p/\Delta c$ , мкА/мМ		$C_{\min}$ , мкМ	
	L	D	L	D	L	D	L	D
СУЭ	0.77	0.77	6.11	6.12	8.37	8.38	1.60	1.60
СУЭ/ПЭК	0.76	0.76	1.65	1.91	2.26	2.61	5.93	5.14
СУЭ/ПЭК-ГС	0.76	0.76	2.52	2.72	3.45	3.72	3.89	3.61
СУЭ/ПЭК-ГС-ПТКК	0.79	0.76	3.95	4.91	5.59	6.73	2.39	2.03

L-Тир является жизненно важным компонентом белков и обеспечивает положительный азотный баланс, поэтому обязательно должен быть в пищевом рационе человека. Нормальные концентрации L-Тир в плазме крови колеблются от 50 до 300 мкМ. Аномальный уровень L-Тир в организме человека приводит к различным заболеваниям. Следовательно, определение содержания L-Тир в биологических жидкостях имеет большое значение.



Точность определения энантиомеров Тир рассчитывали с помощью метода «введено-найдено» в модельных растворах L- и D-Тир и растворах энантиомеров Тир в моче и плазме крови человека. Выбранные для анализа концентрации энантиомеров Тир соответствовали их реальному содержанию в биологических жидкостях. Полученные данные (табл. 6) показывают, что сенсор позволил правильно определить содержание Тир в модельных растворах в широком диапазоне концентраций. Относительное стандартное отклонение во всех случаях не превышало 7.3%. Менее стабильные показатели в плазме крови, по-видимому, связаны с ее более сложным составом по сравнению с мочой.

Предложенный вольтамперометрический сенсор позволяет также определять энантиомеры Тир в их смеси. ДИВ 0.6 мМ растворов Тир с различным содержанием L-энантиомера (0, 20, 40, 60, 80, 100 мас. %) (рис.10 а) показывают, что с увеличением содержания L-Тир и, соответственно, с уменьшением содержания D-Тир ток пика окисления уменьшается, а потенциал пика смещается в сторону более положительных значений. На рисунке 10 б приведены соответствующие линейные зависимости. Это свидетельствует о возможности применения предложенного сенсора для определения содержания энантиомеров в их смеси. Однако погрешность таких измерений достаточно велика из-за малых различий между токами и потенциалами пиков окисления D- и L-Тир. Следует заметить, что аналогичная проблема наблюдается для многих ЭВС, описанных в литературе. Большинство из них, как правило, характеризуются небольшими различиями потенциалов пиков окисления/восстановления энантиомеров. Эта проблема была решена с помощью хемометрических способов обработки данных.

Таблица 6 – Результаты вольтамперометрического определения энантиомеров Тир на СУЭ, модифицированном ПЭК-ГС-ПТКК, в модельных растворах и растворах мочи и плазмы крови (n = 5; P = 0.95)

Образец	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		S <sub>r</sub> , %	
	D	L	D	L	D	L
Чистые растворы	700	700	691±15	690±20	1.8	2.3
	300	300	291±11	289±14	3.1	3.9
	100	100	96±8	95±7	5.4	5.1
Моча	700	700	688±22	690±30	2.6	3.2
	300	300	290±21	294±15	4.5	4.1
	100	100	96±8	95±8	7.1	6.7
Плазма крови	700	700	679±28	682±40	3.3	4.2
	300	300	289±14	286±20	5.0	5.5
	100	100	93±7	93±8	5.9	7.3

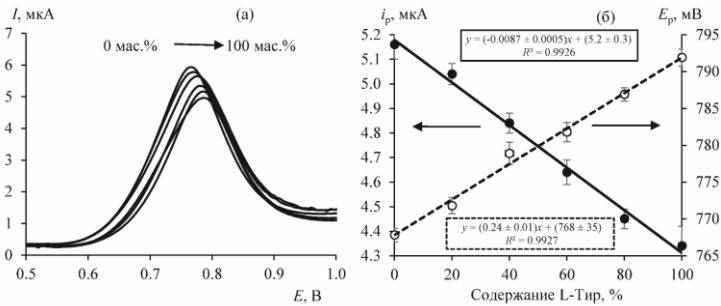


Рисунок 10 – (а): ДИВ 0.6 мМ смесей энантиомеров Тир с разным содержанием L-Тир на СУЭ/ПЭК-ГС- ПТКК. (б): Зависимость потенциала и тока пика от содержания L-Тир в 0.6 мМ растворе смеси энантиомеров

Хемометрическая обработка данных предполагает их многомерный анализ. Целью любого многомерного анализа является декомпозиция (разложение) данных, позволяющая выявить и промоделировать их «скрытые особенности». Обработку данных проводили методом проекции на латентные структуры. Для построения ПЛС-модели (т.е. для обучения системы) необходим массив, состоящий из двух частей X и Y, где в качестве массива X были выбраны вольтамперограммы смесей энантиомеров Тир с разным соотношением L- и D-Тир, а в качестве массива Y выступал ряд переменных с соответствующими значениями соотношений L- и D-Тир от 0 до 1. Размерность матриц для X составила 42 x 100 (7 параллельных вольтамперограмм для 6 растворов смесей с различным соотношением по 100 значений токов для каждой вольтамперограммы) и Y – 42 x 1 (вольтамперограммы с соответствующими соотношениями L- и D-Тир в смеси). Массивы данных были получены для растворов с известными соотношениями энантиомеров Тир и являются калибровочными для построения ПЛС-модели.

Из рисунка 11а видно, что на графике счетов ПЛС-модели точки, соответствующие вольтамперограммам растворов смесей с различным соотношением L- и D-энантиомеров Тир, образуют кластеры и располагаются в порядке изменения соотношения L- и D-Тир по ГК1. Из значения объясненной дисперсии видно, что ГК1 описывает большую часть данных. 78% изменений в массиве X объясняет 97% изменений в массиве Y, так как массив Y состоит из переменных, представляющих собой соотношение энантиомеров в смеси, то можно сделать вывод, что ГК1 моделирует именно эту зависимость и 78% всех вольтамперограмм (массив X) объясняют данную зависимость, а оставшиеся 22% данных массива X не имеют отношения к ГК1. Таким образом, метод ПЛС

позволяет извлечь только нужную информацию и отсеять ненужную, в том числе шумовую составляющую эксперимента.

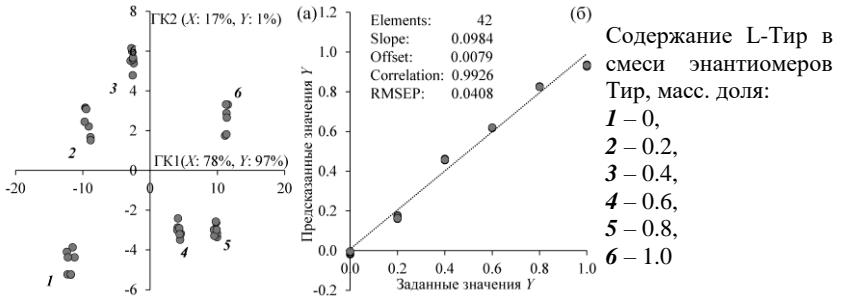


Рисунок 11 – (а) График счетов ПЛС-моделирования вольтамперограмм растворов смесей с различным соотношением L- и D-Тир на СУЭ/ПЭК-ГС-ПТКК; (б) график «введено-найдено» для ПЛС-модели по определению соотношения энантиомеров Тир в смеси

Для оценки способности прогнозирования и подтверждения работоспособности полученной модели была проведена перекрестная проверка (cross-validation), при которой используются образцы только из имеющегося калибровочного набора. Часть этих образцов служила для построения модели, а другая часть – для ее проверки. Результатом проверки является сравнение предсказанных и калибровочных значений  $Y$ , представленное в виде графика «введено-найдено» (рис. 11 б). Полученную модель можно считать адекватной и пригодной для прогнозирования.

Вторым этапом обработки экспериментальных данных было прогнозирование с помощью полученной ПЛС-модели состава тестовых образцов. В данном случае тестовыми образцами служили растворы смесей энантиомеров Тир, приготовленные независимо от калибровочного набора. Размерность матрицы тестовых образцов составила 27 x 100 (3 параллельные вольтамперограммы для 9 растворов смесей с различным соотношением по 100 значений тока для каждой вольтамперограммы).

Результаты, представленные в таблице 7 показывают, что во всех случаях соотношение энантиомеров Тир в смеси определено правильно, относительная погрешность измерений не превышала 8 %.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан достаточно простой в изготовлении новый вольтамперометрический сенсор на основе полиэлектролитного комплекса хитозана и хиральных нанокластеров 3,4,9,10-перилентетракарбонной кислоты, определены его электроаналитические характеристики. Показана возможность определения энантиомеров Тир в моче и плазме крови человека. С

помощью регрессионного анализа количественно определено содержание энантимеров Тир в смеси.

Таблица 7 – Результаты прогнозирования содержания L-Тир (масс. доля) в смеси энантимеров Тир с помощью ПЛС-модели

Заданное содержание L-Тир, масс. доли	Прогнозируемое содержание L-Тир, масс. доли	Относительная погрешность, %
0	$0.006 \pm 0.019$	0.6
	$0.013 \pm 0.018$	1.3
	$0.037 \pm 0.036$	3.7
0.2	$0.184 \pm 0.016$	7.0
	$0.181 \pm 0.032$	5.5
	$0.196 \pm 0.024$	2.0
0.3	$0.276 \pm 0.025$	8.0
	$0.288 \pm 0.025$	4.0
	$0.294 \pm 0.026$	2.0
0.4	$0.423 \pm 0.027$	5.7
	$0.415 \pm 0.026$	3.7
	$0.414 \pm 0.027$	3.5
0.5	$0.528 \pm 0.026$	5.6
	$0.527 \pm 0.027$	5.4
	$0.528 \pm 0.026$	5.6
0.6	$0.618 \pm 0.051$	3.0
	$0.617 \pm 0.064$	2.8
	$0.617 \pm 0.053$	2.8
0.7	$0.686 \pm 0.038$	2.0
	$0.686 \pm 0.037$	2.0
	$0.686 \pm 0.039$	2.0
0.8	$0.823 \pm 0.021$	2.9
	$0.823 \pm 0.022$	2.9
	$0.821 \pm 0.022$	2.6
1.0	$0.938 \pm 0.061$	6.2
	$0.971 \pm 0.064$	2.9
	$0.949 \pm 0.061$	5.1

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны вольтамперометрические энантиоселективные сенсоры на основе композитов полиэлектролитного комплекса хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД и ПТКК для распознавания и определения энантимеров атенолола и тирозина. Установлен оптимальный состав композитов: содержание  $\alpha$ -,  $\beta$ -

$\gamma$ -ЦД в объеме полимера – 5 г/л, соотношение (масс.) ПЭК:ГС-ПТКК – 1:0.01. Оптимальный объем наносимого на поверхность СУЭ композита составил 10 мкл.

Методами ЦВ и СЭИ изучены электрохимические характеристики сенсоров и рассчитаны эффективные площади их поверхности. Методами АСМ и СЭМ изучена морфология поверхности разработанных сенсоров. Показано, что при введении циклодекстринов в пленку полиэлектrolитного комплекса хитозана на АСМ и СЭМ изображениях наблюдаются включения наносферических зерен циклодекстринов с диаметром от 10 до 40 нм. При нанесении на поверхность СУЭ композита ПЭК-ГС-ПТКК наблюдается неровная зернистая поверхность с равномерно распределенными зернами ПТКК диаметром 300-400 нм и высотой 100-150 нм.

Установлены оптимальные условия электрохимического окисления энантиомеров атенолола и тирозина на предложенных сенсорах: рН 9.18 и 6.86, соответственно, скорость развертки 0.02 В/с. Показано, что лимитирующей стадией электродного процесса является скорость диффузии энантиомеров атенолола и тирозина к поверхности электрода.

Показана возможность распознавания энантиомеров атенолола с использованием предложенных вольтамперометрических энантиоселективных сенсоров на основе композитов полиэлектrolитного комплекса хитозана с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД и сенсорной системы, сформированной из них. Установлено, что наибольшую энантиоселективность имеет сенсор на основе  $\beta$ -ЦД. Получены линейные зависимости аналитического сигнала от концентрации энантиомеров атенолола в растворе в диапазоне от 0.008 до 0.5 мМ с пределами обнаружения 2.03 мкМ и 2.98 мкМ. Использование вольтамперометрической сенсорной системы позволяет повысить количество правильно распознанных образцов атенолола.

Показано, что вольтамперометрический энантиоселективный сенсор на основе СУЭ, модифицированного композитом полиэлектrolитного комплекса хитозана с нанокластерами ПТКК позволяет распознать и определить энантиомеры тирозина в линейном диапазоне концентраций от 6.25 до 1000 мкМ, с чувствительностью к L- и D-энантиомерам 5.59 мкА/мМ и 6.73 мкА/мМ и пределами обнаружения 2.39 мкМ и 2.03 мкМ, соответственно. Относительное стандартное отклонение не превышало 5.4 %.

Продемонстрировано, что предложенные сенсоры позволяют определять энантиомеры атенолола и тирозина в биологических жидкостях с относительными стандартными отклонениями, не превышающими 3.3 % и 7.3 %, соответственно.

Показано, что сенсор на основе композитов полиэлектrolитного комплекса хитозана с нанокластерами ПТКК позволяет с высокой

вероятностью определить соотношение энантиомеров тирозина в их смеси, что подразумевает возможность практического применения разработанной сенсорной платформы для хирального распознавания энантиомеров лекарственных препаратов и биологически активных веществ.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследований** заключаются в расширении круга лекарственных средств и биологически активных добавок, а также разработке новых хиральных материалов на основе композитов хитозана для создания энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров. Кроме того, планируется проведение исследований по апробации предложенных сенсоров в реальных условиях с целью оценки правильности определения энантиомеров атенолола и тирозина в смесях их энантиомеров в биологических жидкостях (кровь, моча).

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

## **ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ:**

1. Zilberg, R.A. Selective voltammetric sensors based on composites of chitosan polyelectrolyte complexes with cyclodextrins for recognition and determination of atenolol enantiomers / R.A. Zilberg, V.N. Maistrenko, L.R. Kabirova, **D.I. Dubrovsky** // *Analytical Methods*. – 2018. – V. 10. – N. 16. – P. 1886-1894. (0.6512 п. л. / 0.1628 п. л.) (Scopus, WOS)

2. **Дубровский, Д.И.** Вольтамперометрические сенсоры на основе композитов полиэлектролитного комплекса хитозана и  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринов для определения и распознавания энантиомеров метионина / **Д.И. Дубровский**, Л.Р. Кабиров, А.И. Хаблетдинова, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко // *Вестник Башкирского университета*. – 2018. – Т. 23. – № 3. – С. 721-727. (0.5590 п. л. / 0.1118 п. л.)

3. Яркаева, Ю.А. Вольтамперометрический сенсор на основе композита 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты для распознавания и определения энантиомеров тирозина / Ю. А. Яркаева, **Д.И. Дубровский**, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко, В.М. Корнилов // *Журнал аналитической химии*. – 2020. – Т. 75. – №. 12. – С. 1108-1118. (0.9918 п. л. / 0.1983 п. л.)

Yarkaeva, Yu.A. A voltammetric sensor based on a 3,4,9,10-perylenetetra-carboxylic acid composite for the recognition and determination of tyrosine enantiomers / Yu.A. yarkaevaa, **D.I. Dubrovskii**, R.A. Zil,berg, V.N.

Maistrenko, V.M. Kornilov // Journal of Analytical chemistry. – 2020. – V. 75. N. 12. – P. 1537-1545. (0.8602 п. л./0.1720 п. л.) (Scopus, WOS)

#### Другие публикации:

4. Кабирова, Л.Р. Оптимизация условий регистрации вольтамперограмм окисления атенолола на электродах, модифицированных композитами полиэлектrolитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов / Л.Р. Кабирова, **Д.И. Дубровский**, А.И. Хаблетдинова, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко // Доклады Башкирского университета. – 2018. – Т. 3. – № 3. – С. 269. (0.2779 п. л. / 0.0555 п. л.)

5. Майстренко, В.Н. Электронный язык на основе композитных электродов в условиях потенциодинамической импедансной спектроскопии / В.Н. Майстренко, А.В. Сидельников, **Д.И. Дубровский**, Э.И. Максютлова // Сборник тезисов докладов III Съезда Аналитиков России. – Москва, 2017. – С. 68. (0.0616 п. л. / 0.0154 п. л.)

6. Kabirova, L.R. Projection to latent structures for recognition of atenolol by manufacturers / L.R. Kabirova, Yu.R. Provorova, **D.I. Dubrovsky**, A.I. Habletdinova, L.R. Ganieva // Book of abstracts of the I International scientific conference for students and young scientists «Current chemical problems (CCP-2018)». – Ukraine, 2018. – С. 22. (0.0669 п. л. / 0.0133 п. л.)

7. **Дубровский, Д.И.** Селективное концентрирование энантиомеров атенолола при их определении и распознавании на модифицированном хитозаном стеклоуглеродном электроде / **Д.И. Дубровский**, Р.А. Зильберг, Л.Р. Кабирова, В.Н. Майстренко // Сборник тезисов V Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии». – Краснодар, 2018. – С. 26. (0.0585 п. л. / 0.0146 п. л.)

8. Ганиева, Л.Р. Вольтамперометрическое распознавание энантиомеров атенолола в биологических жидкостях / Л.Р. Ганиева, Л.Р. Кабирова, **Д.И. Дубровский**, Р.А. Зильберг // Сборник тезисов X Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании». – Уфа, 2018. – С. 312. (0.0642 п. л. / 0.0160 п. л.)

9. Зильберг, Р.А. Распознавание и определение энантиомеров атенолола с помощью вольтамперометрических сенсоров на основе композитных полиэлектrolитных комплексов хитозана и циклодекстринов / Р.А. Зильберг, Л.Р. Кабирова, **Д.И. Дубровский**, Ю.Р. Пророва, В.Н. Майстренко // Сборник тезисов докладов четвертого междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике. – Новый Свет (Крым), 2018. – С. 141. (0.0920 п. л. / 0.0184 п. л.)

10. **Дубровский, Д.И.** Вольтамперометрическое определение и распознавание энантиомеров тирозина с помощью хирального сенсора / **Д.И. Дубровский**, Р.А. Зильберг, Л.Р. Кабирова, Н.А. Никонова // Сборник тезисов докладов III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2018. – С. 122. (0.0447 п. л. / 0.0111 п. л.)

11. **Дубровский, Д.И.** Хиральное определение и распознавание тирозина с помощью вольтамперометрических сенсоров / **Д.И. Дубровский**, Р.А. Зильберг, Л.Р. Кабирова, Н.А. Никонова // Сборник трудов Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы науки о полимерах - 2018», посвященной 60-летию кафедры Технологии пластических масс. – Казань, 2018. – С. D-5-17. (0.0654 п. л. / 0.0163 п. л.)

12. **Дубровский, Д.И.** Определение и распознавание тирозина с помощью вольтамперометрических хиральных сенсоров / **Д.И. Дубровский**, Р.А. Зильберг, Л.Р. Кабирова, Н.А. Никонова, Ю.К. Косихина // Сборник материалов Всероссийской заочной научно-практической конференции «Современные информационные технологии в образовании и научных исследованиях: ИНФОТЕХ - 2018». – Уфа, 2018. – С. 135. (0.0492 п.л. / 0.0098 п. л.)

13. **Dubrovsky, D.I.** Chiral recognition and determination of tyrosine enantiomers using voltammetric sensors / **D.I. Dubrovsky**, R.A. Zilberg, N.A. Nikonova, K.A. Galieva, Y.K. Kosihina // International scientific and technical conference of young scientists «Innovation materials and technologies». – Minsk, 2019. – P. 146. (0.0654 п. л. / 0.0130 п. л.)