

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Дубровского Дмитрия Игоревича

«Хиральные вольтамперометрические сенсоры на основе композитов хитозана для распознавания и определения энантиомеров атенолола и тирозина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Синтез новых фармацевтических субстанций, представляющих собой один из изомеров вещества, получение на их основе новых лекарственных препаратов, а также необходимость контроля наличия в таких лекарственных препаратах второго изомера, все эти факторы, предъявляют новые требования к современному аналитическому разделению изомеров. Известно, что в условиях живого организма, энантиомеры могут проявлять различную биологическую активность и/или токсичность из-за энантиоселективных взаимодействий. Разделение энантиомеров является особо актуальным в фармацевтической промышленности, клиническом анализе и судебной медицине.

Блокаторы бета-адренорецепторов, к которым относится исследуемый в данной работе атенолол, сохраняют лидирующие позиции в фармакотерапии многих кардиологических заболеваний. Доказанным фактом является то, что большей биологической активностью и меньшим риском побочных реакций обладает S-атенолол по сравнению с рацемическим препаратом. Похожая ситуация наблюдается с L-тирозином, который обладает более выраженной биологической активностью, и, кроме того, относится к заменимым, т.е. синтезируется организмом и контролируется как один из параметров аминокислотного обмена.

Учитывая все вышесказанное, работа Дубровского Дмитрия Игоревича, посвященная разработке вольтамперометрических сенсоров для распознавания и определения энантиомеров атенолола и тирозина, несомненно, является *актуальной*.

Наиболее распространенными методами хирального распознавания энантиомеров являются методы газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и капиллярного электрофореза. Однако в последнее время распространение получили более простые в исполнении, экспрессные и доступные электрохимические энантиоселективные сенсоры, к которым и относятся вольтамперометрические сенсоры, разрабатываемые в данной работе.

Научная новизна исследования заключается в том, в диссертационной работе впервые в качестве модификатора изучены новые композитные материалы на основе электронейтрального полиэлектролитного комплекса хитозана со

структурно родственным сукцинамидом хитозана. Впервые разработаны и исследованы хиральные вольтамперометрические сенсорные платформы на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных композитами ПЭК хитозана с α -, β -, γ -ЦД для распознавания и определения энантиомеров атенолола. Разработана сенсорная система на основе композитов ПЭК хитозана с α -, β -, γ -циклодекстринами с хеометрической обработкой данных измерений методом проекции на латентные структуры с дискриминантным анализом. Показано, что при этом достоверность распознавания атенолола по сравнению с единичными сенсорами существенно возрастает. В работе был разработан и исследован новый ВА сенсор на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного композитом ПЭК хитозана с нанокластерами 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты, осажденными на поверхности графитированной сажи Carboblack C, для распознавания и определения энантиомеров тирозина и апробирован на биологических жидкостях.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке сенсорной системы на основе СУЭ, модифицированных композитами ПЭК хитозана с α -, β -, γ -ЦД, проявляющая высокую специфичность и чувствительность к энантиомерам атенолола, для их распознавания в биологических жидкостях. В рамках работы разработан простой и экспрессный сенсор на основе СУЭ, модифицированного композитом ПЭК хитозана с хиральными нанокластерами 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты, осажденными на поверхности графитированной сажи Carboblack C для распознавания и определения энантиомеров тирозина. Все разработанные сенсоры имеют высокие аналитические характеристики. Используются сенсорные системы и хеометрические подходы для увеличения селективности распознавания энантиомеров в смесях и в биологических жидкостях.

Диссертационная работа, представленная к защите, была выполнена при поддержке грантов РФФИ (№ 16-13-10257, № 19-73-10079) и РНФ (№ 18-03-00537).

Работа изложена на 110 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с обсуждением аппаратуры и техники эксперимента, главы с обсуждением результатов исследований и списка цитируемой литературы (192 ссылки).

Во **введении** раскрыта актуальность темы, определены цели и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор является достаточно обширным и многоплановым, который включает в себя описание вольтамперометрических сенсоров на основе углеродных материалов, наночастиц металлов, супрамолекулярных сборок и циклодекстринов. Кроме того, большое внимание уделено хеометрическим

методам обработки данных в вольтамперометрии, таких как метод главных компонент, метод проекций на латентные структуры, в том числе с дискриминантным анализом, многие из которых в дальнейшем использованы в работе.

Вторая глава посвящена обсуждению *используемой аппаратуры и техники эксперимента*. Приведена многостадийная процедура приготовления полиэлектrolитного комплекса на основе хитозана, а также сроки и условия его хранения. В главе описаны подробные методики модифицирования рабочих электродов: модифицирование стеклоуглеродного электрода с использованием композитов на основе хитозана и α -, β -, γ -циклодекстринов и модифицирование стеклоуглеродного электрода с использованием композита на основе хитозана и ПТКК. Модифицирование проводится капельным методом, в первом случае, раствором ПЭК и ЦД на подготовленную поверхность стеклоуглеродного электрода, во втором случае, композитом, состоящим из суспензии полиэлектrolитного комплекса и модифицированного ПТКК Carbolack C. После модифицирования проводился процесс высушивания под инфракрасной лампой. Описана методика приготовления стандартных растворов и модельных растворов реальных образцов, которыми служили плазма крови и моча с введенными стандартными добавками аналитов.

Глава 3 посвящена *обсуждению полученных результатов*. Глава состоит из двух больших разделов: первый раздел посвящен вольтамперометрическому распознаванию и определению энантиомеров атенолола с использованием композитов на основе хитозана и α -, β -, γ -циклодекстринов. Приведены основные результаты исследования поверхности сенсоров методами ЦВА, импедансной спектроскопии, электронной микроскопии. В данном разделе описано вольтамперометрическое поведение энантиомеров атенолола на модифицированных электродах. Пределы обнаружения энантиомеров атенолола, определенные методом дифференциально-импульсной вольтамперометрии, имеют достаточно низкие значения и высокую чувствительность. Наибольшая чувствительность обнаружена по отношению к R-энантиомеру атенолола для γ -ЦД, а β -ЦД к S-энантиомеру. Для определения энантиомеров атенолола в моче были использованы СУЭ/ПЭК- β -ЦД. Однако наибольшей чувствительности позволяет достичь использование подходов для хемометрической обработки: МГК и ПЛС-ДА и трехсенсорной системы.

Второй раздел посвящен вольтамперометрическому распознаванию и определению энантиомеров тирозина с использованием композитов на основе хитозана и 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты. Здесь также проведено исследование поверхности перечисленными выше методами, оценены электроаналитические характеристики разработанных сенсоров для определения

энантиомеров тирозина в условиях дифференциально-импульсной вольтамперометрии. В рамках выполнения работы проведена апробация сенсоров СУЭ/ПЭК-ГС-ПТКК на модельных растворах смесей энантиомеров тирозина и биологических объектов. Однако, как и в случае определения энантиомеров атенолола, наблюдаются малые различия в значениях потенциалов окисления L-тирозина и D-тирозина. Поэтому были применены хемометрические методы обработки данных – методы ПЛС-моделирования, что позволило добиться удовлетворительных аналитических характеристик при распознавании энантиомеров.

Заключение соответствуют полученным в работе *результатам*.

Автореферат объективно отражает содержание диссертации.

Содержание диссертационной работы и автореферат написаны хорошим научным языком и являются квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. В работе проведен достаточно большой объем эксперимента, использованы современные методы и подходы, в т.ч. хемометрические методы обработки данных, которые позволяют добиться высокой чувствительности при разделении достаточно схожих по электрохимическому поведению энантиомеров.

При прочтении диссертации и автореферата возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. В диссертации в качестве реального объекта были выбраны биологические жидкости с достаточно сложным многокомпонентным составом. Возможно целесообразно было провести исследования предварительно на лекарственных средствах и биологически активных добавках. В связи с этим возникает ряд вопросов: в автореферате, как и в тексте диссертации отсутствуют вольтамперограммы для определения энантиомеров атенолола в моче. В частности, вопрос о мешающем действии матрицы, особенно в виду полученных достаточно низких значениях неопределенностей, соизмеримых с модельными растворами. Наличие каких соединений в моче может оказывать мешающее действие при определении атенолола? Было ли отмечено такое действие и каким образом оно было учтено или устранено?
2. Те же замечания касаются определения энантиомеров тирозина в моче и плазме крови.
3. На стр. 16. в автореферате опечатка, включение в ПЭК хитозана графитированной термической сажи, модифицированной ПТКК, влияет только на потенциал окисления L-Тирозина.
4. Для доказательства линейного увеличения высоты тока пиков окисления энантиомеров тирозина на СУЭ/ПЭК-ГС-ПТКК в зависимости от

концентрации целесообразно привести уравнения регрессии и соответствующие коэффициенты.

5. В автореферате отсутствуют некоторые характеристики сенсоров: время стабильной работы, возможность повторного использования, регенерации и т.д. Также из автореферата непонятна технология изготовления сенсоров и затрачиваемое время на изготовление.

Отмеченные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности и высокой положительной оценки диссертационной работы, квалификации, роли и вклада ее автора. Цели и задачи, поставленные автором в работе, полностью достигнуты. Результаты работы представлены на конференциях различного уровня, опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК и цитируемых в системах Scopus/Web of Science. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 02.00.02 - Аналитическая химия.

Диссертационная работа Дубровского Дмитрия Игоревича по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ» (приказ ректора УрФУ №879/03 от 21.10.2019), а ее автор Дубровский Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Официальный оппонент:

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.

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

Тел. +79030790709

эл. почта: e.l.gerasimova@urfu.ru

17.03.2021

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ УРФУ
МОРОЗОВА В.А.

Герасимовой Е.Л.

[Подпись]

