

На правах рукописи



**ЯРКАЕВА ЮЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА**

**ХИРАЛЬНЫЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ И СЕНСОРНЫЕ  
СИСТЕМЫ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ  
ПРОПРАНОЛОЛА И ТРИПТОФАНА**

02.00.02 – Аналитическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2018

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;

**КОЗИЦИНА Алиса Николаевна**,  
кандидат химических наук, доцент, ФГАОУ ВО  
«Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург,  
доцент кафедры аналитической химии;

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный  
университет», г. Казань

Защита состоится «20» ноября 2018 г. в 15:00 ч на заседании  
диссертационного совета Д 212.285.09 на базе ФГАОУ ВО «Уральский  
федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по  
адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, зал Ученого совета (ауд. И-420)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО  
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России  
Б.Н. Ельцина» <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=284683>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Семенищев Владимир Сергеевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Большинство лекарственных соединений существует в виде двух или нескольких пространственных изомеров – энантиомеров. Однако их фармакологическая активность обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Поэтому в последнее время фармацевты уделяют значительное внимание созданию препаратов, содержащих один энантиомер, обладающий нужным терапевтическим эффектом. Следовательно, возникают вопросы определения и контроля оптической чистоты лекарственных препаратов на стадиях их производства и медико-биологического применения. Применяемые в этих целях спектральные методы, хроматографические методы и капиллярный электрофорез с использованием хиральных неподвижных фаз зачастую недостаточно экспрессны и относительно дороги для использования в рутинном анализе, особенно вне стационарных лабораторий. Тогда как энантиоселективные химические сенсоры и сенсорные системы могут применяться вне лабораторий после незначительной (или даже отсутствия) пробоподготовки. А измерения с помощью энантиоселективных химических сенсоров можно проводить как на стационарном лабораторном оборудовании, так и *in situ*. Вместе с тем, развитие сенсорных технологий, исследования и разработки в области химически модифицированных электродов и хемометрики позволяют рассматривать их как перспективное направление по созданию высокоэффективных аналитических методов для распознавания и определения оптически активных соединений. Все это обуславливает необходимость поиска новых решений в области конструирования и исследования возможностей энантиоселективных вольтамперометрических химических сенсоров и сенсорных систем.

### **Степень разработанности темы исследования**

Применение электрохимических методов, позволяющих быстро и с высокой точностью определять оптически активные соединения, с использованием относительно недорогого оборудования, активно обсуждается в литературе. Применяют различные способы создания энантиоселективных электрохимических сенсоров, в том числе модифицирование композитными материалами, содержащими хиральные селекторы, а также использование угольно-пастовых электродов.

С другой стороны, еще одним перспективным направлением является использование хемометрических методов обработки данных. Использование сенсорных систем, или так называемых «электронных языков», представляющих собой массив сенсоров с последующей хемометрической обработкой сигналов позволит разработать новые экспрессные, чувствительные и селективные методы распознавания оптически активных соединений.

**Цель работы:** исследование и разработка новых хиральных вольтамперометрических сенсоров и сенсорных систем для распознавания и определения энантиомеров пропранолола (Прп) и триптофана (Трп) и оценка их аналитических возможностей.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Разработка сенсоров на основе угольно-пастового электрода (УПЭ), модифицированного урацилом, и стеклоуглеродных электродов (СУЭ), модифицированных полиарилефталидными (ПАФ) композитами меламина, циануровой кислоты,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринов (ЦД).
2. Изучение морфологии поверхности модифицированных электродов и электрохимических характеристик предложенных сенсоров.
3. Исследование вольтамперометрического поведения энантиомеров Прп и Трп на модифицированных электродах.
4. Распознавание и определение энантиомеров Прп и Трп с использованием сенсоров на основе УПЭ, модифицированного урацилом, и СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами меламина, циануровой кислоты,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД.

### **Научная новизна**

1. Методом молекулярно-динамического моделирования процессов взаимодействия энантиомеров Прп с урацилом показано, что S-Прп образует с урацилом водородные связи через атомы кислорода и азота в то время как R-Прп связывается с урацилом только через атом кислорода, что свидетельствует о том, что S-энантиомер связывается с модифицированной урацилом поверхностью УПЭ прочнее, чем R-энантиомер. Профили изменения свободной энергии при взаимодействии энантиомеров Прп с ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты также зависят от природы энантиомеров.

2. Установлена взаимосвязь между электрохимическими параметрами и характером процессов окисления энантиомеров Прп на СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты, и энантиомеров Трп на СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -ЦД,  $\beta$ -ЦД,  $\gamma$ -ЦД, оптимизированы условия формирования аналитических сигналов.

3. Методами вольтамперометрии показано, что лимитирующей стадией электрохимического окисления энантиомеров Прп и Трп на модифицированных электродах является диффузия электроактивного вещества к поверхности электрода. Установлена линейная зависимость величины пика тока окисления от концентрации энантиомеров Прп и Трп в растворе аналита.

4. Показано, что СУЭ, модифицированные ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты обладают перекрестной чувствительностью к энантиомерам Прп, а СУЭ, модифицированные ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, перекрестной чувствительностью к энантиомерам Трп и могут использоваться в сенсорных системах, применение которых повышает вероятность распознавания энантиомеров Прп и Трп по сравнению с единичными сенсорами.

5. Установлена возможность распознавания и определения энантиомеров Прп в модельных растворах и энантиомеров Трп в реальных образцах с использованием предложенных сенсоров.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработаны сенсоры на основе УПЭ, модифицированного урацилом и сенсорная система на основе СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты, для распознавания энантиомеров Прп, применяемого в кардиологической практике.

Предложена сенсорная система на основе СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, для экспрессного распознавания энантиомеров Трп, содержащегося в лекарственных препаратах и пищевых добавках в виде L-энантиомера.

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

1. Исследование и разработка сенсоров на основе угольно-пастового электрода, модифицированного супрамолекулярными структурами урацила, и

стеклоуглеродных электродов, модифицированных ПАФ-композитами меламина, циануровой кислоты,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД.

2. Результаты изучения морфологии поверхности и электрохимических характеристик предложенных сенсоров.

3. Результаты распознавания и определения энантиомеров Прп с помощью модифицированного урацилом УПЭ и модифицированных ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты СУЭ и сенсорной системы на их основе.

4. Результаты энантиоселективного распознавания и определения Трп с использованием модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД СУЭ и сенсорной системы на их основе.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных данных определяется использованием в работе современных физико-химических методов исследования и высокотехнологичного оборудования, а также статистической обработкой полученных результатов.

Результаты исследований были представлены на всероссийской конференции с молодежной научной школой «ЭМА 2016» (Екатеринбург – Ленева, 2016), на международной конференции «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2016), на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), на IX Международной конференции «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2016), на всероссийской конференции «Теоретические и экспериментальные исследования процессов синтеза, модификации и переработки полимеров» (Уфа, 2016) на симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Севастополь, 2017); на «International Conference on Electrochemical Sensors» (Матрафуред, Венгрия, 2017), на третьем съезде аналитиков России (Москва, 2017).

### **Публикации:**

По материалам диссертации автором опубликовано 17 работ, в том числе 1 статья в рецензируемом журнале, входящем в базы цитирования Scopus и Web of Science, 3 статьи в российских рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Представленные публикации в основном отражают содержание диссертации.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии в проведении исследований и общей постановке задач, в разработке сенсоров,

изучении их электрохимических характеристик, проведении анализа энантиомеров Прп и Трп и статистической и хемометрической обработке полученных результатов, а также в написании статей и докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит введение, 3 главы, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 171 наименования. Работа изложена на 141 странице машинописного текста, включая 69 рисунков, 13 таблиц.

### **Методология и методы исследований**

В основе диссертационной работы лежат электрохимические методы определения лекарственных препаратов. Вольтамперометрические измерения проводились с использованием потенциостата/гальваностата AUTOLAB PGSTAT 204 (Metrohm Autolab Ins., Утрехт, Нидерланды) с программным обеспечением Nova. Импедансметрические измерения осуществлялись с использованием импедансметра Элинс Z500 Pro (Москва, Россия). Импедансные спектры регистрировались в диапазоне частот от 50 кГц до 0.1 Гц с амплитудой сигнала 5 мВ. Все электрохимические измерения проводились с использованием трехэлектродной системы, в которой рабочими электродами служили УПЭ, состоящий из графитового порошка спектральной чистоты (ООО "НеваРеактив", г. Санкт-Петербург), и СУЭ диаметром 2 мм (SIGRADUR G, HTW GmbH, Германия). В качестве электрода сравнения использовали хлоридсеребряный электрод, вспомогательным электродом служила платиновая пластина. Измерения проводили при комнатной температуре ( $22 \pm 0.5$  °C).

Измерение кислотности растворов проводили с помощью рН-метра Seven Compact pH/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцария). Морфологические характеристики ПАФ-компози́тов были изучены методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) с помощью мультимикроскопа СММ-2000Т производства Proton-МІЕТ (Москва, Россия). Для гомогенизации угольной пасты использовали лабораторный гомогенизатор MPW-309 (Mechanika Precyzyjna, Польша).

Молекулярно-динамическое моделирование (МДМ) процессов взаимодействия энантиомеров Прп с урацилом, меламинам и циануровой кислотой осуществляли с помощью программного пакета Gromacs с использованием силового

поля GROMOS96 54a7. Топологию структур генерировали с использованием сервиса ATB.

Для хемометрической обработки экспериментальных данных использовали метод главных компонент (МГК) и проекцию на латентные структуры с дискриминантным анализом (ПЛС-ДА) с использованием надстройки Chemometrics Add-In для Microsoft Excel и The Unscrambler (САМО, Норвегия).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

*Во введении* раскрыта актуальность и степень разработанности темы исследования, определены цели и задачи, сформулирована научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту диссертации.

*В первой главе* приведены основные достижения в области разработки вольтамперометрических энантиоселективных сенсоров для распознавания энантиомеров биологически активных соединений. Приведены основные способы модифицирования электродов энантиоселективными селекторами. Также в этой главе описаны основные хемометрические методы.

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

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

*Раздел 3.1.* посвящен распознаванию энантиомеров Прп. С целью дискриминации аналитических сигналов энантиомеров Прп в качестве хиральных селекторов, используемых для модифицирования рабочих электродов, были рассмотрены урацил, меламин и циануровая кислота.

Молекулярно-динамическое моделирование процессов взаимодействия энантиомеров Прп с урацилом на поверхности графена показало, что S-Прп образует с урацилом две водородные связи через атомы кислорода и азота в то время как R-Прп связывается с урацилом только через атом кислорода. Следовательно, S-энантиомер связывается с модифицированной урацилом поверхностью УПЭ, прочнее, чем R-энантиомер. Модифицирование УПЭ урацилом позволяет дискриминировать аналитические сигналы R- и S-Прп (рисунок 1).

Зависимости  $i_p$  от  $c$  линейны в диапазоне определяемых концентраций  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  М с пределами обнаружения  $2.4 \times 10^{-7}$  и  $4.7 \times 10^{-7}$  М для S- и R-энантиомеров пропранолола, соответственно.

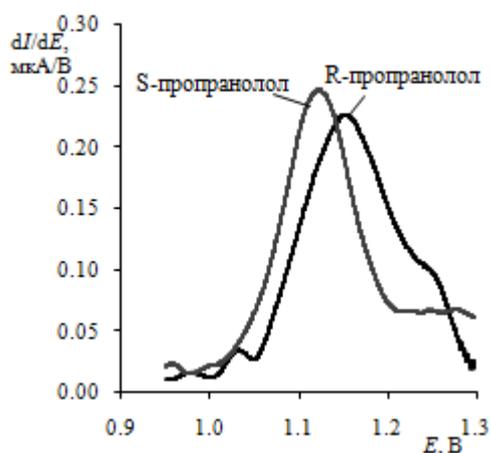


Рисунок 1 – Дифференциальные формы линейных вольтамперограмм 0.48 мМ водных растворов энантиомеров Прп на модифицированном урацилом УПЭ на фоне 0.1 М  $H_2SO_4$ . Скорость развертки потенциала 0.1 В/с.

Для установления природы наблюдаемых токов изучена зависимость  $lg i_p = lg v + const$ . Лимитирующей стадией электродного процесса на модифицированном урацилом УПЭ является диффузия электроактивного вещества к поверхности электрода (тангенс угла наклона близок к 0.5).

Таблица 1 – Электрохимические характеристики линейных вольтамперограмм (параллельные опыты) 0.48 мМ водных растворов энантиомеров Прп на фоне 0.1 М  $H_2SO_4$  на модифицированном урацилом УПЭ (скорость развертки 0.1 В/с)

Образец	R-пропранолол		S-пропранолол	
	dI/dE, мкА/В	E, В	dI/dE, мкА/В	E, В
1	0.23	1.145	0.25	1.128
2	0.21	1.141	0.23	1.132
3	0.23	1.144	0.25	1.128
4	0.22	1.151	0.25	1.125
( $x \pm \Delta x$ )	$0.22 \pm 0.01$	$1.146 \pm 0.006$	$0.24 \pm 0.01$	$1.128 \pm 0.005$

Электрохимические характеристики вольтамперограмм энантиомеров Прп на модифицированном урацилом УПЭ даны в табл. 1. Видно, что, хотя потенциалы пиков окисления энантиомеров Прп отличаются друг от друга (на 20–30 мВ), это не позволяет однозначно распознать природу стереоизомеров. Следует отметить, что подобная проблема является недостатком многих энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров. Для однозначного распознавания энантиомеров Прп использовали хемометрический метод обработки данных – МГК. Рисунок 2 показывает, что на графике счетов МГК-моделирования линейных

вольтамперограмм энантиомеров Прп наблюдается четкое различие между соответствующими кластерами, что позволяет однозначно распознать природу энантиомеров. Объясненная дисперсия по первым двум ГК составляет 89%, что свидетельствует о хорошей специфичности предложенного сенсора при распознавании энантиомеров Прп.

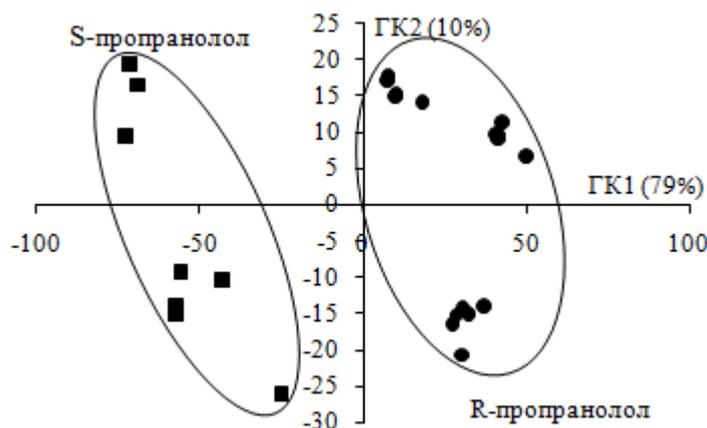


Рисунок 2 – График счетов МГК-моделирования вольтамперограмм 0.48 мМ водных растворов энантиомеров Прп на модифицированном урацилом УПЭ на фоне 0.1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; скорость развертки 0.1 В/с

Для определения и распознавания энантиомеров Прп были созданы сенсоры на основе ПАФ-композитов меламина (М) и циануровой кислоты (ЦК). Пленка ПАФ электропроводна, имеет высокую термостойкость, устойчива к действию кислот и щелочей, растворима во многих органических растворителях. Из литературных данных известно, М и ЦК могут образовывать на поверхности углеродных материалов супрамолекулярные структуры, которые обладают хиральной активностью. Энантиоселективность сенсоров и сенсорной системы на основе М и ЦК определяется, в основном, не столько хиральностью супрамолекулярных структур, сколько различиями в энергиях связей и константах связывания энантиомеров с модификаторами.

МДМ процессов взаимодействия энантиомеров Прп с ПАФ-композитами М и ЦК показали, что профили изменения свободной энергии рассмотренных взаимодействий зависят от природы энантиомера. Также в работе показано, что для R- и S-энантиомеров Прп наблюдается разница между частотами образования водородных связей с супрамолекулами М и ЦК. Причем частота образования водородных связей для композитов М выше, чем для ЦК.

Для характеристики свойств электродов, модифицированных ПАФ-композитами, были проведены циклические вольтамперометрические (ЦВ) и импедансметрические измерения в 5.0 мМ растворе гексацианоферрата (II/III) калия

на фоне 0.1 М КСl (рис. 3). Полученные вольтамперограммы описывают типичный одноэлектронный обратимый окислительно-восстановительный процесс ионов ферроцианида. После иммобилизации модифицированных ПАФ-пленок на поверхность СУЭ токи пика окислительно-восстановительной пары  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$  уменьшаются по сравнению с СУЭ. Можно предположить, что это может быть связано, как с самой структурой ПАФ, так и с неидеальной морфологией образовавшейся пленки. Внесение в полимерную пленку модификаторов дает прирост в токах пика циклических вольтамперограмм. Закономерности распределения годографов аналогичны циклической вольтамперометрии. Результаты, полученные с помощью импедансной спектроскопии, полностью согласуются с результатами циклической вольтамперометрии.

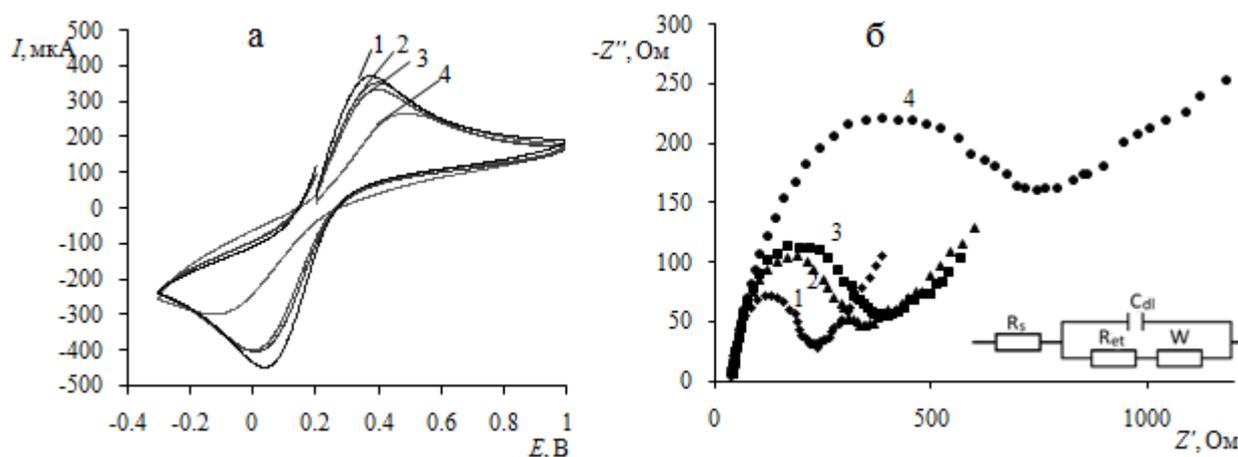


Рисунок 3 – ЦВ (а) и диаграммы Найквиста (б) 5.0 мМ раствора редокс-пары  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$  (1:1) на СУЭ (1), СУЭ/ПАФ/ЦК (2), СУЭ/ПАФ/М (3), СУЭ/ПАФ (4) при скорости развертки потенциала 0.1 В/с. Вставка: используемая эквивалентная электрическая схема Рэндлса.

Изучение морфологии поверхности сенсоров показало, что при нанесении на электрод ПАФ образуется гладкая поверхность с редкими включениями (светлые точки разного размера) и небольшими углублениями в пленке полимера (рис. 4 а). При добавлении М или ЦК в пленку ПАФ на поверхности СУЭ осаждается ПАФ-композит, содержащий включения модификатора в виде кристаллитов на гладкой подложке (рис. 4 б, в).

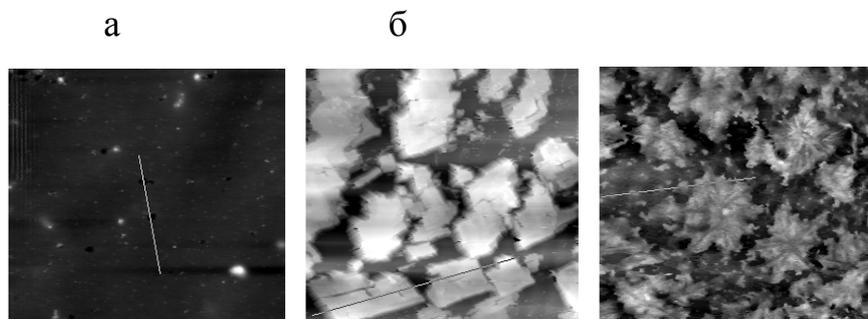


Рисунок 4 – Морфология поверхности пленки ПАФ (а), ПАФ/М (б), ПАФ/ЦК (в)

Природу лимитирующей стадии электродных процессов на модифицированных ПАФ-композитами СУЭ устанавливали из зависимостей логарифма максимальных токов пиков окисления Прп ( $\lg i_p$ ) от скорости развертки потенциала ( $\lg v$ ). Лимитирующей стадией электродного процесса является скорость диффузии электроактивного вещества к электроду.

Дифференциально-импульсные вольтамперограммы (ДИВ) энантиомеров Прп на СУЭ/ПАФ/ЦК и СУЭ/ПАФ/М различаются между собой (рис. 5). Причем видно, что на сенсоре СУЭ/ПАФ/М дискриминация откликов R- и S-Прп происходит преимущественно по величине пика тока окисления, а на сенсоре СУЭ/ПАФ/ЦК наблюдается смещение потенциалов окисления. В связи с этим разница чувствительности сенсора СУЭ/ПАФ/М к энантиомерам больше, чем СУЭ/ПАФ/ЦК. Это обеспечивает хорошую перекрестную чувствительность сенсоров, что является основанием в дальнейшем использовать их в сенсорной системе. Графики зависимости пика тока окисления от концентрации растворов R- и S-Прп на СУЭ/ПАФ/М и СУЭ/ПАФ/ЦК показали, что на данных сенсорах наблюдается линейная зависимость в диапазоне концентраций от 0.02 до 0.9 мМ.

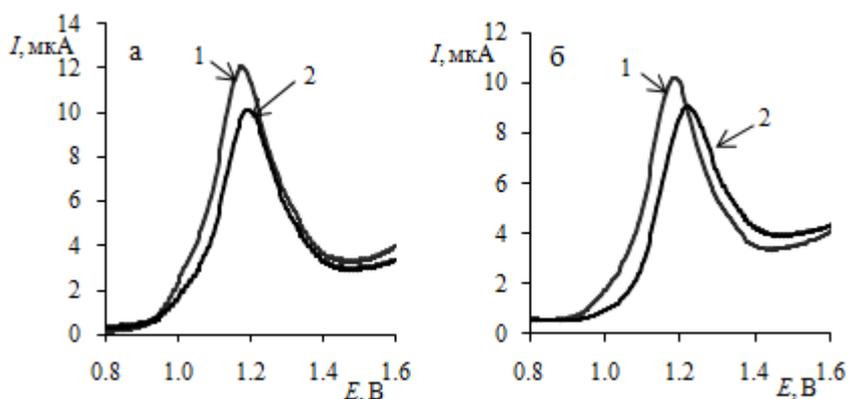


Рисунок 5 – ДИВ 0.86 мМ растворов R- (1) и S-Прп (2) на СУЭ/ПАФ/М (а) и СУЭ/ПАФ/ЦК (б) на фоне 0.1 М раствор  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; скорость развертки 0.02 В/с

В таблице 2 приведены результаты определения энантиомеров пропранолола методом ДИВ с использованием модифицированных ПАФ-композитами М и ЦК

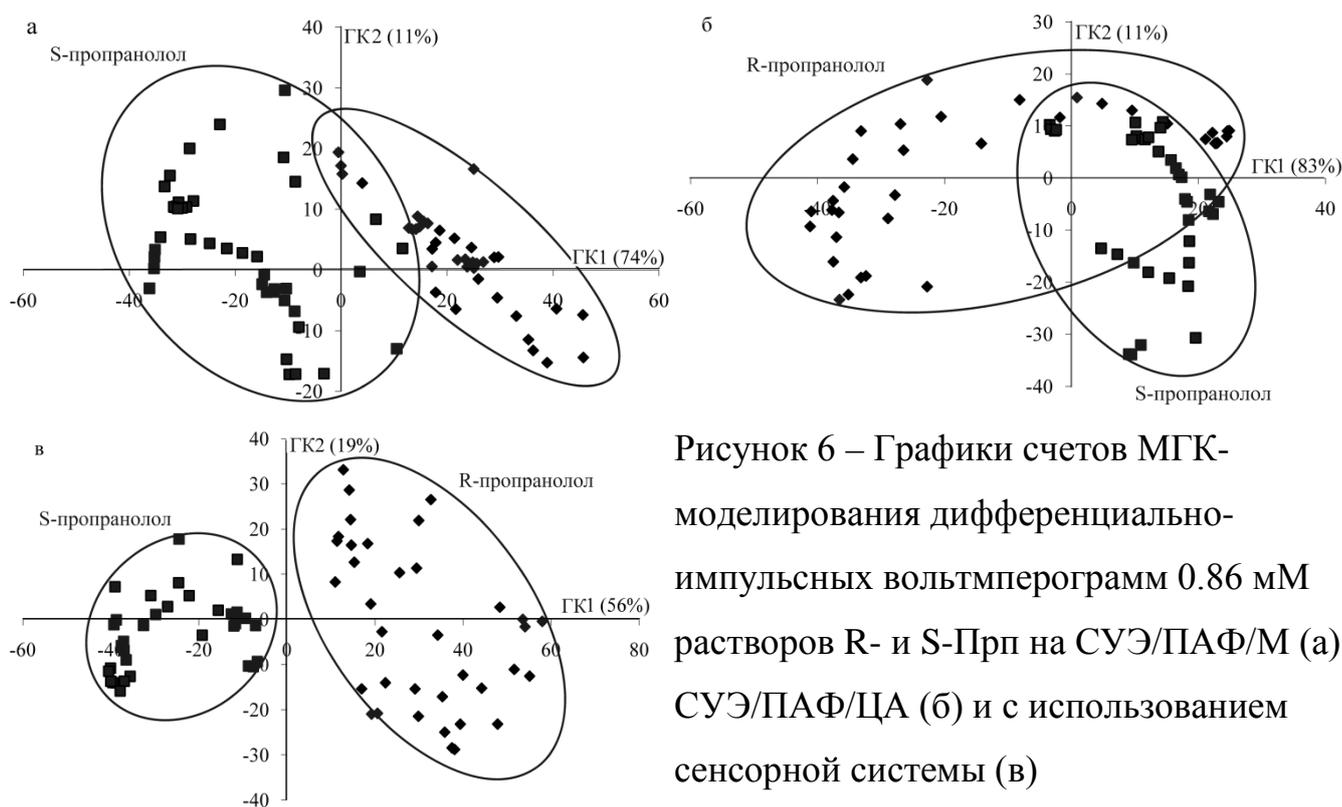
СУЭ. Правильность определения R- и S-Прп была оценена способом "введено-найденно". Из табл. 2 видно, что результаты анализа характеризуются достаточно высокой точностью и воспроизводимостью. Статистическая оценка результатов методом "введено-найденно" свидетельствует об отсутствии значимой систематической погрешности. Относительное стандартное отклонение колеблется в пределах 1.1 – 6.4 %.

Таблица 2 – Результаты вольтамперометрического определения энантиомеров пропранолола в чистых растворах и модельных растворах лекарственных форм на СУЭ, модифицированных ПАФ и ПАФ-композитами М и ЦК; скорость развертки потенциала 0.02 В/с (n = 5, P = 0.95).

Сенсор	Введено, мМ		Найдено, мМ		S <sub>r</sub> , %	
	R-Прп	S-Прп	R-Прп	S-Прп	R-Прп	S-Прп
Чистые растворы энантиомеров Прп						
СУЭ/ПАФ	0.034	0.034	0.039 ± 0.003	0.035 ± 0.003	1.2	6.4
	0.135	0.135	0.130 ± 0.006	0.132 ± 0.003	3.6	1.7
СУЭ/ПАФ/М	0.034	0.034	0.033 ± 0.002	0.036 ± 0.002	5.4	3.4
	0.135	0.135	0.134 ± 0.004	0.133 ± 0.002	2.6	1.1
СУЭ/ПАФ/ЦК	0.034	0.034	0.032 ± 0.002	0.035 ± 0.001	4.4	3.3
	0.135	0.135	0.138 ± 0.002	0.139 ± 0.005	1.4	2.9
Модельные растворы лекарственных форм Прп						
СУЭ/ПАФ	0.034	0.034	0.030 ± 0.002	0.037 ± 0.005	5.6	10.8
	0.135	0.135	0.134 ± 0.004	0.142 ± 0.007	2.4	4.2
СУЭ/ПАФ/М	0.034	0.034	0.032 ± 0.003	0.032 ± 0.002	6.7	6.3
	0.135	0.135	0.141 ± 0.006	0.144 ± 0.006	3.5	3.4
СУЭ/ПАФ/ЦК	0.034	0.034	0.031 ± 0.003	0.037 ± 0.004	7.9	8.6
	0.135	0.135	0.140 ± 0.005	0.142 ± 0.013	2.7	7.5

Для подтверждения возможности использования предложенных сенсоров в аналитических целях дана оценка мешающего влияния на аналитический сигнал энантиомеров пропранолола. Правильность определения R- и S-пропранолола была оценена на модельных растворах лекарственных форм способом "введено-найденно". Результаты характеризуются достаточно высокой точностью и воспроизводимостью. Статистическая оценка результатов методом "введено-найденно" свидетельствует об отсутствии значимой систематической погрешности. Относительное стандартное отклонение колеблется в пределах 2.2 – 10.9 %, то есть вспомогательные вещества не оказывали существенного мешающего действия.

Для достоверного распознавания энантиомеров Прп вольтамперограммы преобразовывали с использованием метода МГК. Результаты хемометрической обработки вольтамперограмм представлены на рисунке 6, из которого следует, что на графиках счетов в координатах ГК1 - ГК2 при использовании только одного композитного электрода (с М или ЦК) наблюдается пересечение кластеров энантиомеров (рисунок 6 а, б), что не позволяет достоверно распознать оптически активные лекарственные соединения. Для увеличения вероятности распознавания энантиомеров Прп использовали сенсорную систему с двумя индикаторными электродами, модифицированными ПАФ-композитами М и ЦК, имеющими перекрестную чувствительность к R- и S-энантиомерам Прп. Из рисунка 6в видно, что в этом случае кластеры вольтамперограмм на плоскости главных компонент не пересекаются между собой и число правильно распознанных образцов достигает 100% (таблица 2), т.е. энантиомеры Прп распознаются однозначно.



Методом ПЛС-ДА были рассчитаны величины дискриминантных откликов энантиомеров Прп. Чем ближе значение дискриминантного отклика к 1, тем вероятнее их отношение к данному стереоизомеру. Результаты считаются правильными, если один энантиомер из тестового набора был правильно отнесен к этому же энантиомеру из обучающего набора и не отнесен к другому. Тестовый набор и обучающий набор были приготовлены независимо друг от друга. При

использовании СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами М и ЦК, по отдельности, наблюдаются довольно большие ошибки второго рода (принятие неверного энантиомера за заданный) – до 50 %, тогда как при использовании мультисенсорной системы с двумя модифицированными ПАФ-композитами электродами ошибки первого рода (ошибочное отнесение данного энантиомера к другому) не наблюдаются, а ошибки второго рода сводятся к минимуму (табл. 3).

Таблица 3 – Дискриминационные отклики ПЛС-ДА-модели R- и S- Прп на СУЭ модифицированных ПАФ-композитами М и ЦК (n = 5; P = 0.95)

Электрод	СУЭ/ПАФ/М		СУЭ/ПАФ/ЦК		Двухсенсорная система	
ТО** \ OS*	R	S	R	S	R	S
R	0.98	0.28	0.95	0.13	1.00	0.00
S	0.00	0.95	0.53	1.00	0.03	1.00

OS – образец сравнения; ТО – тестовый образец

*Раздел 3.2.* посвящен определению и распознаванию энантиомеров Трп.

В качестве хиральных селекторов в электрохимических сенсорах для распознавания энантиомеров Трп были использованы  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД. Молекулы энантиомеров Трп могут проникать в полости ЦД с образованием комплексов, устойчивость которых по-разному зависят от структуры ЦД и хиральности молекулы Трп.

Для характеристики свойств электродов, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, были проведены циклические вольтамперометрические и импедансметрические измерения в стандартных растворах гексацианоферрата (II/III) калия. ЦВ представляют собой типичный одноэлектронный обратимый окислительно-восстановительный процесс (рисунок 7а). Внесение в полимерную пленку модификаторов ЦД дает прирост в токах пика ЦВ по сравнению с СУЭ/ПАФ. Связать данное явление можно с образованием структуры ЦД в полимерной пленке, а именно образование полостей. При этом наблюдается уменьшение токов пика от СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД к СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД в соответствии с уменьшением размера полости ЦД. Закономерности распределения годографов (рисунок 7б) аналогичны ЦВ. Результаты, полученные с помощью импедансной спектроскопии, полностью согласуются с результатами ЦВ.

Для характеристики поверхности модифицированных ПАФ-композитами СУЭ использовали также АСМ. Для примера, на рисунке 8 приведены АСМ-изображения пленок композитов ПАФ с  $\gamma$ -ЦД. Видно, что на поверхности пленок наблюдаются включения наносферических зерен  $\gamma$ -ЦД диаметром 60-100 нм, плотность расположения которых зависит от соотношения ПАФ/ $\gamma$ -ЦД. Оптимальное соотношение ПАФ/ЦД – 1:1.

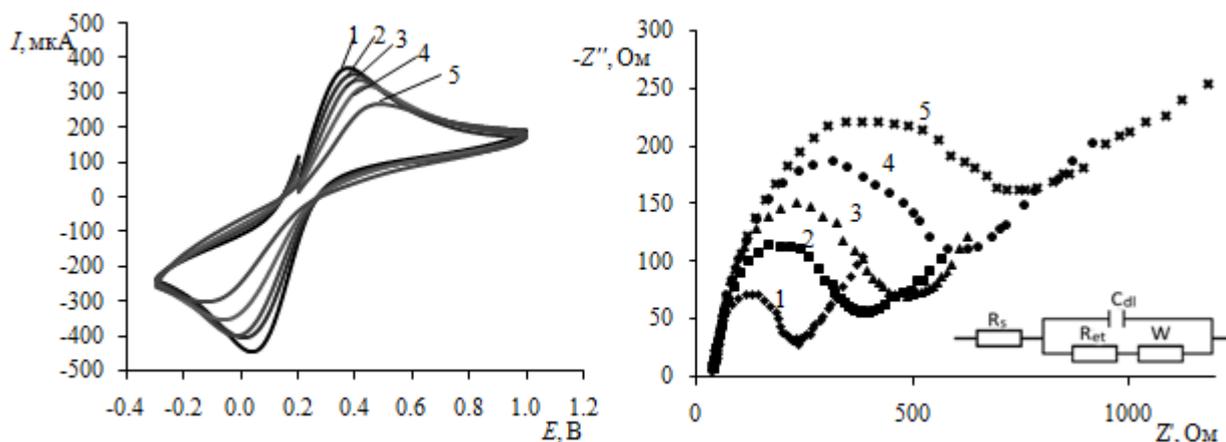


Рисунок 7 – Циклические вольтамперограммы (а) и диаграммы Найквиста (б) 5.0 мМ раствора редокс-пары  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$  (1:1) на СУЭ (1), 2 – СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД (2), СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД (3), СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД (4), СУЭ/ПАФ (5); скорость развертки 0.1 В/с.

Вставка: используемая эквивалентная электрическая схема Рэндлса.

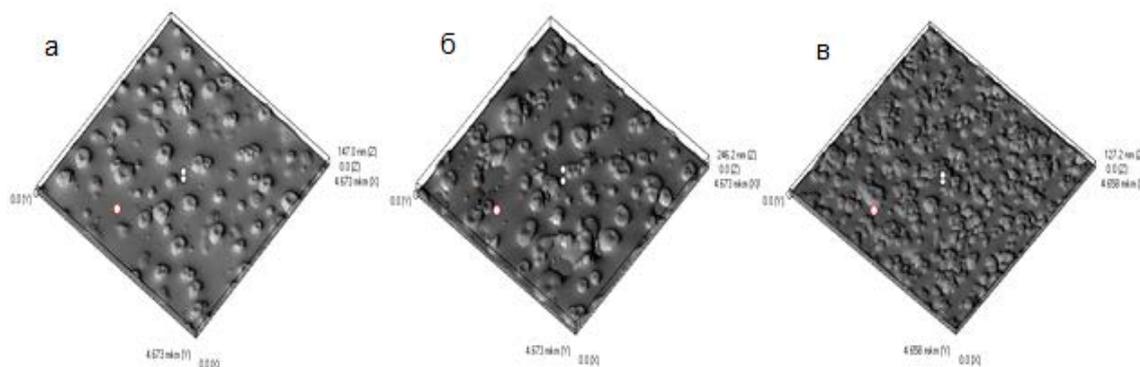


Рисунок 8 – АСМ-изображения ПАФ-пленок, модифицированных  $\gamma$ -ЦД при соотношении ПАФ:ЦД 1:0.25 (а), 1:0.5 (б), 1:1 (в).

Для установления природы наблюдаемых токов изучена зависимость  $\lg i_p = \lg v + \text{const}$ . Тангенс угла наклона указанной зависимости для предложенных сенсоров близок к 0.5 (0.47 – 0.62,  $R^2 = 0.96 - 0.98$ ), что говорит о том, что в данном случае лимитирующей стадией электродного процесса является диффузия.

При добавлении модификатора ( $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -ЦД) в раствор ПАФ на поверхности СУЭ осаждаются ПАФ-композиты. Дифференциально-импульсные

вольтамперограммы (рис. 9) энантиомеров Трп на таких электродах отличаются друг от друга. Это связано с тем, что молекулы ЦД могут образовывать комплексы включения с Трп и действуют как хиральные селекторы. Характеристики ДИВ энантиомеров Трп на СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -ЦД приведены в таблице 4. Зависимость тока пика окисления Трп от его концентрации в растворе как на СУЭ/ПАФ, так и на СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами ЦД, линейна в диапазоне от  $4 \times 10^{-6}$  до  $7 \times 10^{-5}$  М. При этом чувствительность СУЭ/ПАФ к L- и D-Трп практически не отличается. Большую чувствительность и селективность по отношению к энантиомерам Трп имеет сенсор на основе ПАФ-композита  $\beta$ -ЦД.

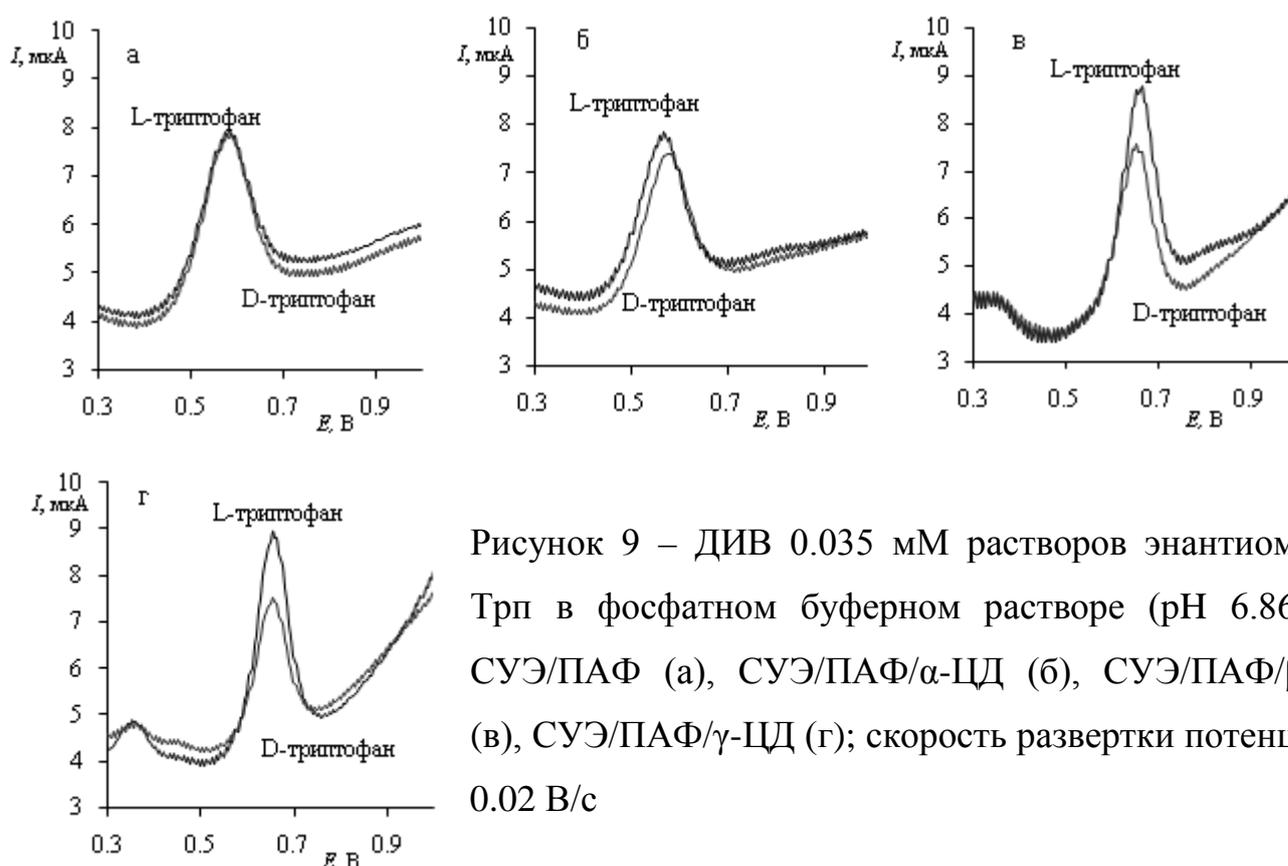


Рисунок 9 – ДИВ 0.035 мМ растворов энантиомеров Трп в фосфатном буферном растворе (рН 6.86) на СУЭ/ПАФ (а), СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД (б), СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД (в), СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД (г); скорость развертки потенциала 0.02 В/с

Таблица 4 – Характеристики ДИВ 0.035 мМ растворов D- и L-энантиомеров Трп на СУЭ, модифицированных ПАФ-комозитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД

Сенсор	$E_p$ , В		$I_p$ , мкА		$\Delta I_p / \Delta C$ , мкА/мМ		Предел обнаружений, М
	D	L	D	L	D	L	
СУЭ/ПАФ	0.58	0.58	7.77	7.76	53.71	51.23	$3.2 \times 10^{-6}$
СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД	0.58	0.57	7.46	7.72	57.30	64.92	$4.0 \times 10^{-6}$
СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД	0.65	0.66	7.39	8.75	83.62	98.48	$4.0 \times 10^{-6}$
СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД	0.65	0.66	7.42	8.83	62.53	72.24	$7.0 \times 10^{-6}$

В таблице 4 приведены результаты определения энантиомеров Трп методом ДИВ с использованием модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -ЦД СУЭ. Относительное стандартное отклонение во всех случаях не превышает 7.3%. Наилучшая воспроизводимость результатов наблюдается для СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД, ( $S_r < 4\%$ ).

Таблица 5 – Определение энантиомеров Трп на СУЭ, модифицированных ПАФ-комозитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД; скорость развертки 0.02 В/с ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$ )

Сенсор	Введено, мМ		Найдено, мМ		$S_r$ , %		Относительная ошибка, %	
	D-Трп	L-Трп	D-Трп	L-Трп	D-Трп	L-Трп	D-Трп	L-Трп
СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД	30	30	29.4 $\pm$ 2.7	28.4 $\pm$ 1.9	7.3	5.5	3.17	5.38
	50	50	51.6 $\pm$ 1.5	52.8 $\pm$ 2.2	2.3	3.3	1.94	5.75
СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД	30	30	29.1 $\pm$ 2.1	29.8 $\pm$ 2.9	2.4	4.0	2.05	0.63
	50	50	49.0 $\pm$ 2.3	51.9 $\pm$ 2.5	3.4	3.9	2.99	2.50
СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД	30	30	29.3 $\pm$ 2.2	29.3 $\pm$ 1.5	1.9	3.9	0.23	3.67
	50	50	49.9 $\pm$ 1.2	49.7 $\pm$ 2.5	6.1	4.0	2.52	0.55

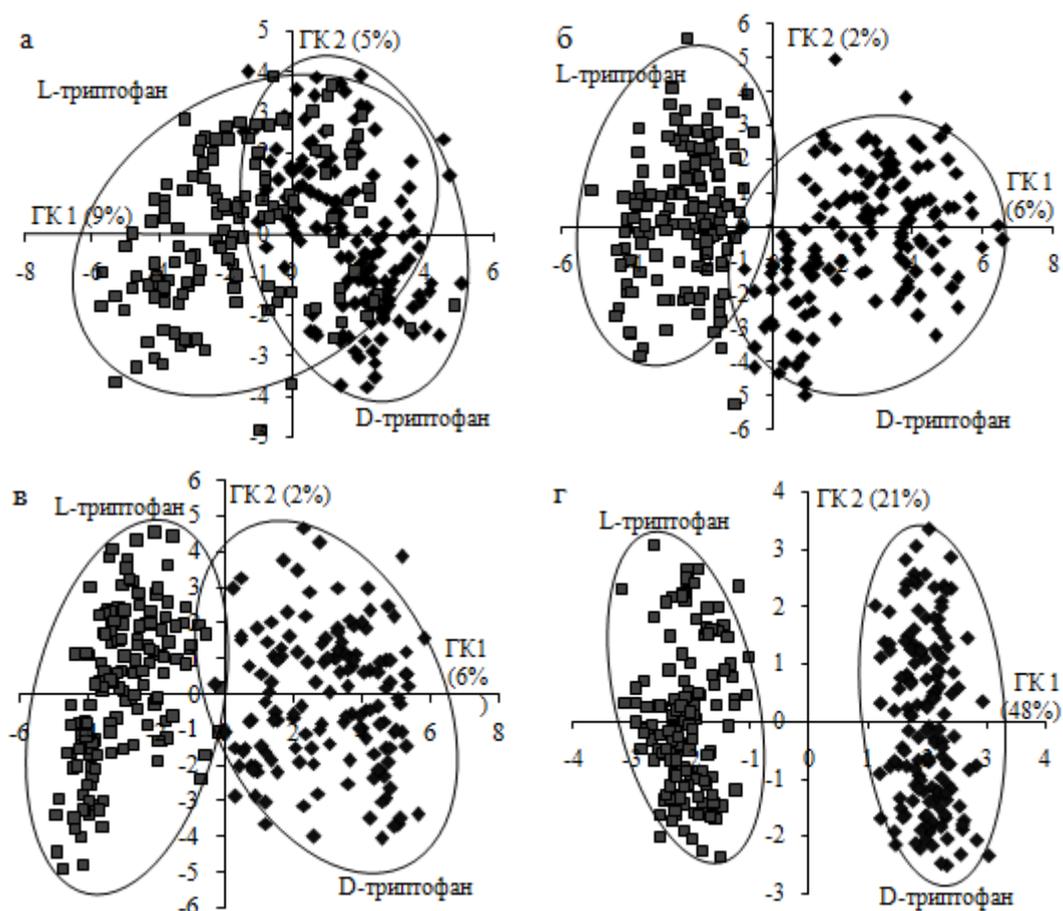


Рисунок 10 – Графики счетов МГК-моделирования ДИВ 0.035 мМ растворов D- и L-Трп на СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД (а), СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД (б), СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД (в) и с использованием сенсорной системы (г)

Для более достоверного распознавания вольтамперограммы энантиомеров Трп были обработаны методом главных компонент. Результаты хемометрической обработки показаны на рисунке 10. Видно, что при использовании одного композитного электрода ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД) кластеры энантиомеров пересекаются на графике счетов в координатах ГК1-ГК2 (рисунок 10 а, б, в), что не позволяет достоверно распознавать энантиомеры Трп. Для увеличения вероятности дифференцирования энантиомеров Трп использовалась сенсорная система с тремя индикаторными электродами, модифицированными ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД с перекрестной чувствительностью к D- и L-энантиомерам. В этом случае был хемометрически обработан массив данных, включающий значения мгновенных токов, полученный регистрацией вольтамперограмм на трех индикаторных электродах. Из рисунка 10 г видно, что кластеры вольтамперограмм энантиомеров Трп на плоскости главных компонент не пересекают друг друга.

Методом ПЛС-ДА были рассчитаны величины дискриминантных откликов энантиомеров Трп. Тестовый набор и обучающий набор были приготовлены независимо друг от друга. При отдельном использовании СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -, или  $\gamma$ -ЦД, наблюдаются значительные ошибки второго рода (табл. 6). Для СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД наблюдаются меньшие ошибки, что подтверждается тем фактом, что константы связывания энантиомеров Трп с  $\beta$ -ЦД отличаются друг от друга. При использовании сенсорной системы с тремя индикаторными электродами ошибки первого рода не наблюдаются, а ошибки второго рода сводятся к минимуму.

Таблица 6 – Дискриминационные отклики ПЛС-ДА-модели D- и L-Трп на модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД СУЭ ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$ )

Сенсор	СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД		СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД		СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД		Трехсенсорная система	
	D-Трп	L-Трп	D-Трп	L-Трп	D-Трп	L-Трп	D-Трп	L-Трп
ТО \ OS								
D-Трп	0.99	0.03	0.96	0.04	0.60	0.40	0.99	0.01
L-Трп	0.58	0.42	0.01	0.89	0.17	0.99	0.11	0.99

Предложенный метод определения Трп был апробирован на реальных образцах, содержащих вспомогательные вещества (пантотенат кальция, пиридоксин, целлюлоза, диоксиды кремния и титана, желатин и другие): фармацевтические препараты, содержащие L-триптофан, разных производителей (Now Foods (1),

Jarrow Formulas (2), Эвалар (3) и Scitec Nutrition (4)). Из табл. 7 видно, что во всех случаях L-Трп определяется с высокой точностью, относительное стандартное отклонение во всех случаях не превышает 2.1%.

Для распознавания реальных образцов методом ПЛС-ДА в качестве образцов сравнения использовали 0.035 мМ растворы энантиомеров Трп, а растворы реальных образцов с такими же концентрациями использовали в качестве тестовых. Результаты распознавания представлены в таблице 7. Все тестовые образцы были распознаны как L-Трп. Наилучшие результаты получены для СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД. Использование сенсорной системы позволяет увеличить долю распознанных образцов до 100%, а ошибки второго рода свести к минимуму.

Таблица 7 – Результаты определения L-Трп в реальных образцах на СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД (n = 5; P = 0.95)

Образцы	Введено, мМ	Найдено, мМ	Отн. ошибка, %	S <sub>r</sub> , %
1	0.050	0.052±0.007	3.85	1.1
	0.030	0.031±0.006	3.23	1.2
2	0.050	0.053±0.009	5.66	1.6
	0.030	0.029±0.007	3.45	2.1
3	0.050	0.049±0.005	2.04	0.8
	0.030	0.029±0.003	3.45	0.8
4	0.050	0.051±0.005	1.96	0.7
	0.030	0.033±0.003	6.25	0.7

Таблица 8 – Дискриминационные отклики ПЛС-ДА-модели препаратов, содержащих L-Трп, на модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД СУЭ и с использованием сенсорной системы (n = 5; P = 0.95)

Сенсор	СУЭ/ПАФ/ $\alpha$ -ЦД		СУЭ/ПАФ/ $\beta$ -ЦД		СУЭ/ПАФ/ $\gamma$ -ЦД		Трехсенсорная система	
	L	D	L	D	L	D	L	D
Образец 1	0.69	0.30	0.83	0.08	0.80	0.10	1.00	0.00
Образец 2	0.78	0.20	0.85	0.15	0.97	0.00	0.97	0.07
Образец 3	0.84	0.13	0.95	0.05	0.78	0.06	1.00	0.03
Образец 4	0.89	0.11	0.91	0.06	0.83	0.19	0.96	0.10

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны хиральные вольтамперометрические сенсоры и сенсорные системы на основе УПЭ, модифицированного урацилом, и СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами меламина, циануровой кислоты и  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД для определения энантиомеров Прп и Трп.

Методом АСМ изучена морфология поверхности предложенных сенсоров. Показано, что на поверхности СУЭ осаждаются ПАФ-композиты, имеющие включения модификаторов в виде кристаллитов в случае меламин и циануровой кислоты и наносферические зерна в случае  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД.

Установлены оптимальные условия электрохимического окисления Прп и Трп на предложенных сенсорах. Показано, что лимитирующей стадией электродного процесса является скорость диффузии Прп и Трп к поверхности электрода.

Показана возможность распознавания энантиомеров Прп с использованием хиральных вольтамперометрических сенсоров на основе УПЭ, модифицированного урацилом, и сенсорной системы на основе СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами меламин и циануровой кислоты. При использовании вольтамперометрической сенсорной системы число правильно распознанных образцов достигает 100%.

Показано, что хиральные вольтамперометрические сенсоры на основе СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, позволяют определить энантиомеры Трп. Установлено, что наибольшую чувствительность и энантиоселективность имеет сенсор на основе  $\beta$ -ЦД. Получены линейные зависимости аналитического сигнала от концентрации энантиомера Трп в растворе, предел обнаружения  $4-7 \times 10^{-6}$  М. Относительное стандартное отклонение не превышает 7.3%.

Установлено, что вольтамперометрическая сенсорная система на основе СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД, однозначно распознает D- и L-энантиомеры Трп. Использование сенсорной системы повышает процент правильно распознанных образцов на 40-59% по сравнению с регистрацией вольтамперограмм на одном модифицированном электроде. Данная сенсорная система позволяет распознать L-Трп в присутствии вспомогательных веществ в образцах лекарственных препаратов, а также распознать биологически активные добавки, содержащие L-Трп, различных производителей.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследований** заключаются в расширении круга лекарственных средств и биологически активных добавок. Кроме того, планируется проведение исследований по апробации предложенных сенсоров для определения энантиомеров Прп и Трп в биологических жидкостях (кровь, моча).

## ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### *Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК:*

1. Сидельников, А.В. Энантиоселективный вольтамперометрический сенсор для распознавания стереоизомеров пропранолола / А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко, Р.А. Зильберг, **Ю.А. Яркаева**, Э.М. Хамитов // Журн. аналитической химии. – 2017. – V. 72. – № 5. – P. 575–581 (0,4375 п. л./0,0625 п. л.).

2. Zilberg, R.A. A voltammetric sensory system for recognition of propranolol enantiomers based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalide composites of melamine and cyanuric acid / R.A. Zilberg, A.V. Sidelnikov, V.N. Maistrenko, **Yu.A. Yarkaeva**, E.M. Khamitov, V.M. Kornilov, E.I. Maksutova // Electroanalysis. – 2018. – V. 30. – № 4. – P. 619-625 (0,4375 п. л./0,125 п. л.)

3. Зильберг, Р.А. Распознавание пропранолола по производителю с использованием стеклоуглеродных электродов, модифицированных композитами на основе полиарилефталидной пленки, меламин и циануровой кислоты / Р.А. Зильберг, Л.Р. Кабирова, **Ю.А. Яркаева**, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко, В.М. Корнилов, А.Н. Лачинов // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2017. – № 4. – С. 33-40 (0,4375 п. л. / 0,0625 п. л.).

4. Кабирова, Л.Р. Активационный подход к повышению энантиоселективности композитных электродов в условиях циклической вольтамперометрии / Л.Р. Кабирова, Ю.А. Яркаева, Ю.Р. Проворова, Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко // Вестник Башкирского университета. – 2018. – Т. 23. – №1. – С. 95-100 (0,375 п. л. / 0,0625 п. л.).

### *Материалы научных конференций:*

1. Мурзина, К.А. Распознавание энантиомеров пропранолола с использованием хирального вольтамперометрического «электронного языка» / К.А. Мурзина, А.И. Хаблетдинова, **Ю.А. Яркаева**, Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников // Сборник тезисов II Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». – Казань: КФУ, 2016. – С. 282 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

2. Яркаева, Ю.А. Идентификация  $\beta$ -блокаторов с использованием вольтамперометрической мультисенсорной системы типа «электронный язык» / **Ю.А. Яркаева**, Р.А. Зильберг, А.И. Хаблетдинова, А.В. Сидельников, В.Н.

Майстренко // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т.4: тез. докл. – Екатеринбург, 2016. – С.228 (0,0625 п. л. / 0,0125 п. л.).

3. Проворова, Ю.Р. Идентификация энантиомеров лекарственных препаратов с использованием вольтамперометрической мультисенсорной системы / Ю.Р. Проворова, К.А. Мурзина, А.И. Хаблетдинова, **Ю.А. Яркаева**, Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников // Тезисы докладов IX Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых учёных «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании». – Уфа: РИЦ БашГУ, 2016. – С. 250 (0,0625 п. л. / 0,0125 п. л.).

4. Дубровский, Д.И. Хиральный вольтамперометрический «электронный язык» для распознавания оптических изомеров пропранолола / Д.И. Дубровский, **Ю.А. Яркаева**, А.И. Хаблетдинова, Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников // Тезисы докладов IX Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых учёных «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании». – Уфа: РИЦ БашГУ, 2016. – С. 240 (0,0625 п. л. / 0,0125 п. л.).

5. Яркаева, Ю.А. Определение энантиомеров пропранолола с использованием электрохимических сенсоров, модифицированных хиральными селекторами / **Ю.А. Яркаева**, К.А. Мурзина, Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников // Сборник тезисов IV Всероссийской научной конференции «Теоретические и экспериментальные исследования процессов синтеза, модификации и переработки полимеров». – Уфа: РИЦ БашГУ, 2016. – С. 199 (0,0625 п. л. / 0,0208 п. л.).

5. Мурзина, К.А. Использование вольтамперометрических мультисенсорной системы для распознавания энантиомеров лекарственных препаратов / К.А. Мурзина, Ю.Р. Проворова, А.И. Хаблетдинова, Ю.Г. Файзуллина, **Ю.А. Яркаева**, Р.А. Зильберг, А.В. Сидельников / Сборник тезисов IV Всероссийской научной конференции «Теоретические и экспериментальные исследования процессов синтеза, модификации и переработки полимеров». – Уфа: РИЦ БашГУ, 2016. – С. 55 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

6. Мурзина, К.А. Энантиоселективный вольтамперометрический «электронный язык» для анализа аминокислот / К.А. Мурзина, **Ю.А. Яркаева**, Ю.Р. Проворова, Р.А. Зильберг // Тезисы докладов XX Всероссийской конференции молодых ученых-химиков – Н. Новгород, 2017. – С. 331 (0,0625 п.л./0,0156 п.л.).

6. Яркаева, Ю.А. Энантиоселективное распознавание стереоизомеров пропранолола / **Ю.А. Яркаева**, Л.Р. Кабирова, Р.А. Зильберг, Д.И. Дубровский, А.В. Сидельников // Тезисы докладов XX Всероссийской конференции молодых ученых-химиков – Н. Новгород, 2017. – С. 356 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

7. Яркаева, Ю.А. Вольтамперометрический «электронный язык» на основе пленочных электродов для распознавания стереоизомеров пропранолола / **Ю.А. Яркаева**, Л.Р. Кабирова, Зильберг Р.А., Проворова Ю.Р., Сидельников А.В. // Тезисы докладов XX Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) – Н. Новгород, 2017. – С. 357 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

8. Зильберг, Р.А. Вольтамперометрический «электронный язык» для распознавания энантиомеров пропранолола / Р.А. Зильберг, **Ю.А. Яркаева**, К.А. Мурзина, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко // Сборник тезисов докладов Третьего Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – Севастополь, 2017. – С. 21 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

9. Зильберг, Р.А. Вольтамперометрический энантиоселективный сенсор для определения триптофана / Р.А. Зильберг, **Ю.А. Яркаева**, К.А. Мурзина, А.И. Хаблетдинова, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко // Сборник тезисов докладов Третьего Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М Севастополь, 2017. – С. 128 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

10. Zilberg, R.A. Voltammetric sensor for recognition enantiomers of propranolol based on glassy carbon electrodes modified with polyarylenephthalide composite / R.A. Zilberg, A.V. Sidelnikov, **Yu.A. Yarkaeva**, V.N. Maistrenko // International Conference on Electrochemical Sensors. – Matrafüred, 2017. – P. 160 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).

11. Яркаева, Ю.А. Вольтамперометрический сенсор на основе полиарилефталидных композитов с циклодекстринами для определения энантиомеров триптофана / **Ю.А. Яркаева**, Р.А. Зильберг, К.А. Мурзина, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко // Тезисы докладов Третьего съезда аналитиков России. – Москва, 2017. – С. 239 (0,0625 п. л. / 0,0156 п. л.).