

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Яркаевой Юлии Анатольевны

«Хиральные вольтамперометрические сенсоры и сенсорные системы для распознавания и определения энантиомеров пропранолола и триптофана», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Современной и актуальной проблемой аналитической химии является создание экспрессных, простых и доступных сенсоров, способных с высокой селективностью распознавать близкие по размеру и свойствам субстраты, в частности, оптические изомеры. Известно, что фармакологическая активность многих лекарственных соединений связана с действием определенного энантиомера, при этом другие оптические изомеры могут быть неактивны, или даже токсичны. В связи с вышесказанным, необходимость развития методов определения и контроля оптической чистоты лекарственных препаратов на стадиях производства не вызывает сомнений. Применяемые в настоящее время для этой цели спектральные, хроматографические методы, капиллярный электрофорез отягощены рядом недостатков, таких как высокая трудоемкость, требования к лабораторным условиям проведения и квалификации персонала. Указанное определяет *актуальность, научную и практическую значимость* диссертационной работы Яркаевой Юлии Анатольевны, посвященной разработке новых хиральных вольтамперометрических сенсоров и сенсорных систем для распознавания и определения энантиомеров пропранолола и триптофана и оценке их аналитических возможностей.

В рамках сформулированной проблемы диссертантом были поставлены и успешно решены задачи, наиболее значимые из которых состоят в следующем:

- разработать сенсоры на основе угольно-пастового электрода (УПЭ), модифицированного урацилом, и стеклоуглеродных электродов (СУЭ), модифицированных полиариленфталидными (ПАФ) композитами меламина, циануровой кислоты, α -, β -, γ -циклодекстрина;

- изучить морфологию поверхности модифицированных электродов и их электрохимические характеристики;
- исследовать вольтамперометрическое поведение пропранолола и триптофана на модифицированных электродах;
- применить разработанные сенсоры для распознавания и определения энантиомеров пропранолола и триптофана.

К основным достижениям, определяющим *научную новизну и теоретическую значимость* диссертационной работы, относятся результаты молекулярно-динамического моделирования процессов взаимодействия энантиомеров пропранолола с урацилом, с ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты; исследования взаимосвязи между электрохимическими параметрами и характером процессов окисления энантиомеров пропранолола на СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты, и энантиомеров триптофана на СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами α -ЦД, β -ЦД, γ -ЦД, позволившие оптимизировать условия формирования аналитических сигналов. Автором впервые показано, что СУЭ, модифицированные ПАФ-композитами меламина и циануровой кислоты, обладают перекрестной чувствительностью к энантиомерам пропранолола, а СУЭ, модифицированные ПАФ-композитами α -, β -, γ -ЦД, - перекрестной чувствительностью к энантиомерам триптофана и могут использоваться в сенсорных системах для распознавания энантиомеров пропранолола и триптофана. Показано, что лимитирующей стадией электрохимического окисления энантиомеров пропранолола и триптофана на модифицированных электродах является диффузия электроактивного вещества к поверхности электрода. Установлена линейная зависимость величины пика тока окисления от концентрации энантиомеров пропранолола и триптофана в растворе аналита.

Значимым практическим итогом диссертационного исследования являются разработанные энантиоселективные химические сенсоры и сенсорные системы (на основе УПЭ, модифицированного супрамолекулярными структурами урацила; на основе СУЭ, модифицированных ПАФ-композитами, меламина,

циануровой кислоты, α -, β -, γ -ЦД) в сочетании с современными хемометрическими способами обработки аналитического сигнала. Предложенные сенсоры применены для распознавания и определения энантиомеров пропранолола, применяемого в кардиологии, и триптофана, содержащегося в лекарственных препаратах и пищевых добавках.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 141 странице компьютерной верстки, содержит 13 таблиц, 69 рисунков и библиографию из 171 наименования. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы.

Во *введении* раскрыта актуальность и степень разработанности темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, изложены положения, выносимые на защиту. Приведены сведения о личном вкладе соискателя, грантовой поддержке, апробации диссертации на конференциях различного уровня, ее структуре и публикациях, в которых изложены основные полученные результаты.

В *Главе 1* представлен аналитический обзор литературных данных по разработанным в настоящее время вольтамперометрическим энантиоселективным сенсорам и сенсорным системам для распознавания оптических изомеров биологически активных соединений и лекарственных средств, приведены новые подходы по их разработке и применению на практике. Автор также достаточно подробно рассматривает основные понятия в области оптической изомерии и общие способы определения энантиомеров лекарственных средств и биологически активных соединений. Описаны основные способы модифицирования электродов хиральными селекторами, приведены основные аналитические характеристики некоторых сенсоров и сенсорных систем для распознавания и определения энантиомеров в различных объектах. Также в главе рассмотрены основные хемометрические методы обработки экспериментальных данных – метод главных компонент, проекция на

латентные структуры, дискриминантный анализ с проекцией на латентные структуры, формальное независимое моделирование аналогий классов (SIMCA).

В *Главе 2* представлены данные об используемых в работе реактивах и материалах, методах и приборах, описаны способы приготовления растворов и методики модифицирования электродов, способы хемометрической обработки экспериментальных данных.

Глава 3 посвящена разработке сенсоров для определения и распознавания энантиомеров пропранолола и триптофана. В *Разделе 3.1* приведены результаты разработки сенсора для определения энантиомеров пропранолола. В качестве хиральных селекторов для модификации поверхности электродов рассмотрены урацил, меламин, циануровая кислота. Автор приводит результаты молекулярно-динамического моделирования процессов взаимодействия энантиомеров пропранолола с модифицированными поверхностями электродов, согласно которым должно наблюдаться различие прочностных и частотных связываний R- и S-энантиомеров пропранолола с выбранными хиральными селекторами. Таким образом, автор делает заключение о том, что модифицирование электродной поверхности выбранными селекторами позволит дискриминировать аналитические сигналы энантиомеров пропранолола. Приведены результаты исследований морфологии поверхности модифицированных электродов и вольтамперометрического, импедиметрического исследования. Затем Автор обсуждает результаты вольтамперометрического распознавания и определения энантиомеров пропранолола с использованием хиральных вольтамперометрических сенсоров и сенсорных систем. Автор отмечает, что для достоверного распознавания энантиомеров пропранолола необходимо использование сенсорной системы, состоящей из двух сенсоров (электроды с модификацией ПАФ-композитами, меламином, циануровой кислотой) и привлечение хемометрических методов обработки данных. Хотя автор заключает, что сенсор на основе модифицированного урацилом УПЭ в сочетании с хемометрической обработкой данных позволяет устанавливать природу

стереоизомеров пропранолола, однако не уточняет, были ли исследованы реальные объекты, и не приводит соответствующих результатов.

В *Разделе 3.2* приведены результаты разработки сенсора для определения энантиомеров триптофана. Автор приводит результаты молекулярно-динамического моделирования процессов взаимодействия энантиомеров пропранолола с модифицированными поверхностями электродов, результаты исследований морфологии поверхности модифицированных электродов и вольтамперометрического, импедиметрического исследования. Завершается раздел обсуждением результатов вольтамперометрического распознавания и определения энантиомеров триптофана в реальных объектах с использованием разработанных сенсоров, а также сенсорной системе на их основе, с привлечением хемометрических методов обработки данных. Следует отметить успешную апробацию сенсоров и сенсорной системы в определении L-триптофана в различных фармацевтических препаратах.

В *заключении* обобщены выводы по проведенному исследованию и отмечены перспективы дальнейшего развития научного направления.

Научная новизна подходов и результатов диссертационной работы, их теоретическая и практическая значимость не вызывает сомнений. Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, изложенных в диссертации, определяется большим объемом экспериментального материала, полученного с применением современных методов исследования (электрохимические методы, спектроскопия электрохимического импеданса, атомно-силовая и растровая электронная микроскопия, молекулярно-динамическое моделирование).

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 отражают содержание диссертации.

В целом диссертация выполнена на высоком теоретическом и практическом уровне и производит весьма благоприятное впечатление.

Вместе с тем есть некоторые вопросы и замечания.

1. В работе убедительно показано, что разработанные модифицированные электроды позволяют однозначно распознавать природу энантиомеров пропранолола и триптофана в их индивидуальных чистых растворах и модельных растворах лекарственных форм. Возникает вопрос: возможно ли распознавание и определение каждого энантиомера в их смеси?
2. Если принять во внимание утверждение Автора, что S-энантиомер пропранолола более прочно связан с поверхностью УПЭ/урацил, чем R-энантиомер (раздел 3.1), то S-энантиомер должен был бы электрохимически окисляться с поверхности электрода позже, чем R-энантиомер. Однако экспериментальные данные, приведенные на рис. 14, свидетельствуют об обратном. Как можно объяснить этот факт?

Следует отметить и другой факт: при использовании СУЭ/ПАФ/ЦК вначале окисляется R-, а затем S-энантиомер (рис. 34), но, к сожалению, автор не обсуждает возможные причины этого явления и не рассматривает вопрос о прочности связи этих энантиомеров с поверхностью модифицированного электрода.


3. Изменяется ли природа лимитирующей стадии электродного процесса электропревращения энантиомеров триптофана на СУЭ/ПАФ/ЦД по сравнению с СУЭ/ПАФ?
4. Каковы причины более высокой воспроизводимости результатов распознавания S-пропранолола по сравнению с R-пропранололом с помощью СУЭ-ПАФ, как в чистых растворах (6,4 и 1,2 % соответственно), так и модельных растворах лекарственных форм (10,8 и 5,6 %) (Табл.6, стр. 81)?
5. Линейная область определяемых концентраций S-и R-пропранолола и D- и L-энантиомеров триптофана с использованием модифицированных электродов УПЭ/урацил и СУЭ/ПАФ/ЦД составляет $10^{-6} - 10^{-5}$ М и $4 \times 10^{-6} -$

7×10^{-5} М соответственно. Как построен алгоритм анализа реальных образцов неизвестного состава, чтобы попасть в столь узкий концентрационный диапазон определяемых энантиомеров?

Отмеченные замечания не снижают общую положительную оценку работы. С учетом вышесказанного считаю, что диссертационная работа Яркаевой Юлии Анатольевны «Хиральные вольтамперометрические сенсоры и сенсорные системы для распознавания и определения энантиомеров пропранолола и триптофана» по актуальности решаемых задач, научной новизне и значимости основных положений и выводов, практической полезности достигнутых результатов в полной мере соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор работы, Яркаева Юлия Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук (02.00.02 – аналитическая химия), профессор, заведующий кафедрой физики и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет»


Стожко Наталия Юрьевна

620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта/Народной воли, 62/45
тел. (343) 221-27-13, e-mail: sny@usue.ru

29 октября 2018 г.

Подпись Н.Ю. Стожко удостоверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Уральский государственный
экономический университет»





Курдюмов Александр Васильевич