

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертации Козициной Алисы Николаевны

на тему «Электрохимические сенсорные системы на основе органических и неорганических наноразмерных модификаторов для бесферментного определения клинически значимых соединений», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Развитие современной клинической химии неразрывно связано с достижениями в области создания аналитических методов, предназначенных для определения диагностически значимых химических соединений (маркеров) в различных биосредах. При этом особое значение для диагностики различных заболеваний на ранней стадии или контроля патологического состояния организма имеет использование (био)сенсоров, позволяющих надежно и с высокой чувствительностью выполнять клинический анализ без применения сложного и дорогостоящего оборудования. Отсюда вытекает актуальность и целесообразность постановки темы данной диссертационной работы и тот теоретический и практический интерес, который связан с решением поставленных в ней проблемных вопросов.

Козицина Алиса Николаевна – яркий представитель электрохимической школы профессора Х.З. Брайниной, которая внесла выдающийся вклад в развитие электрохимических методов анализа и (био)сенсоров. Диссертационная работа Козициной А.Н. является глубоким, систематическим исследованием в области создания, изучения и применения бесферментных сенсоров и иммуносенсоров для электрохимического определения важных биохимических показателей (мочевины, креатинина и холестерина) и возбудителей некоторых инфекционных заболеваний.

Козицина А.Н. вникла во все аспекты выбранной ею темы и успешно справилась с многочисленными трудностями при реализации поставленных задач, сфокусировав свое внимание на использовании нанотехнологических подходов. При этом обращает на себя внимание как объем проделанной

работы, так и разнообразие составов изготовленных и исследуемых сенсорных устройств. Благоприятное впечатление оставляет выбор широкого спектра методов исследования, позволивший не только изготовить целый набор новых сенсоров, но и по возможности вникнуть в суть взаимодействий при формировании аналитического сигнала.

Работа несомненно обладает научной новизной и практической значимостью. Автором была развита концепция электрохимического биоанализа с использованием электродов, модифицированных металлосодержащими наноматериалами в качестве катализаторов и сигналообразующих меток. Предложены новые варианты электрохимических способов для избирательного определения мочевины, креатинина и холестерина, основанные на использовании наночастиц серебра, золота и их сплавов; соединений никеля(II) и кобальта(II); тиоцианата калия и полимеров с молекулярными отпечатками (ПМО). Созданы новые электрохимические иммуносенсоры и гибридные варианты для вольтамперометрического определения бактерий *Escherichia coli* ATCC 25992, *Staphylococcus aureus* B-1266 и *Salmonella typhimurium* SL 7207 при использовании в качестве сигналообразующих меток наночастиц магнетита или нанокompозитов на их основе. При этом развиты представления о влиянии природы наноматериалов и способа их получения на электрокаталитическую активность и чувствительность определения аналитов; исследована кинетика электродных реакций и влияние различных факторов на активность применяемых электрокатализаторов. Установлена корреляция между электрохимическими параметрами процессов сигналообразования и характером превращений магнетита, предложены возможные схемы протекания электродных реакций наночастиц  $Fe_3O_4$  в водных и апротонных средах.

Очень интересными являются результаты работы Козициной А.Н., относящиеся к развитию методологии электрохимического изучения наночастиц после их проникновения в клетки и влияния этого процесса на жизнеспособность и цитокиновый статус клеток.

Проведенные опытные испытания по определению содержания инфекционных агентов, мочевины, креатинина, холестерина в модельных и реальных объектах с помощью разработанных электрохимических сенсорных систем показали, что предложенные разработки не уступают по своим аналитическим характеристикам методикам, традиционно применяемым в медицинской диагностике. В дальнейшем такие сенсоры могут быть переведены в форму портативных устройств.

Полученные в работе результаты и выводы достоверны, теоретически и практически обоснованы. Некоторые разработки прошли апробацию и рекомендованы к внедрению в аналитическую практику. В частности, получены акты испытаний (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», г. Новосибирск) бесферментных электрохимических вариантов способов иммуноанализа и иммуносенсоров для количественного определения патогенных микроорганизмов. Получен акт испытаний ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора при выполнении Федеральной целевой программы "Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008 - 2010 годы" для разработки нормативно-методического обеспечения и средств контроля содержания наночастиц на объектах производственной сферы.

Диссертационная работа логично сформирована и лаконично изложена. Она состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературных источников, приложений. Текст диссертации изложен на 343 страницах, содержит 98 рисунков, 13 схем, 67 таблиц, 3 приложения и 388 библиографических ссылок.

*Первая глава* посвящена рассмотрению основных достижений в области разработки и применения биосенсорных устройств. Детально обсуждаются бесферментные биосенсоры, отмечается необходимость их дальнейшего изучения и разработки.

*Во второй главе* приведены объекты, методы исследования, используемые материалы, реактивы и аппаратура.

*В третьей главе* представлены результаты разработки нескольких вариантов бесферментного электрохимического иммуноанализа и иммуносенсоров для определения инфекционных агентов бактериальной и вирусной природы. Изучена структура, состав, размерные и морфологические параметры, седиментационная устойчивость наночастиц магнетита и нанокompозитных частиц на основе  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  с различным покрытием. Исследовано окислительно-восстановительное поведение наноматериалов в протонных и апротонных средах, показана возможность их применения в качестве сигналообразующей метки. Исследован состав реальных и модельных образцов.

*Четвертая глава* посвящена разработке алгоритмов и устройств для бесферментного электрокаталитического определения мочевины, креатинина и холестерина. В качестве электрокатализаторов исследованы соединения  $\text{Ni(II)}$ ,  $\text{Co(II)}$  органической и неорганической природы, наноксиды никеля(II), наночастицы  $\text{Ag}$ ,  $\text{Au}$ , их наносплавы и наночастицы типа ядро-оболочка. Для достижения селективности определения холестерина и креатинина предложено использовать ПМО, а в случае мочевины – ионообменный сорбент. Подробно изучены свойства и электрохимическое поведение применяемых катализаторов и обсужден возможный механизм сигналообразования.

*Пятая глава* содержит результаты исследований токсичности наноматериалов на живые организмы. Показана возможность применения электрохимических методов анализа для изучения процессов накопления наночастиц в живых клетках, влияния наноматериалов на жизнеспособность и изменение цитокинного статуса клеток.

Основные результаты по материалам диссертации опубликованы в 19 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 главах коллективных монографий, 6 патентах РФ и более чем в 100 тезисах

докладов в материалах всероссийских и международных научных конференций. Получено 6 патентов РФ.

Содержание диссертации полностью отражено в автореферате и соответствует специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Переходя к анализу недостатков диссертации, можно отметить следующее:

1 в табл. 3.1 обращает на себя внимание заметное снижение коэффициента чувствительности (b) при определении бактерий/антигенов в случае применения концентрирования под действием магнитного поля, хотя верхний диапазон определяемых концентраций один и тот же;

2. вряд ли целесообразно вставлять в табл.3.10 и 3.15 отрицательные результаты анализа проб воздуха;

3. при рассмотрении табл. 4.21 обращает на себя внимание несимбатное изменение чувствительности отклика к холестерину с ростом концентрации хлорида кобальта(II) в ацетонитриле, а также неудовлетворительная воспроизводимость сигнала в случае содержания кобальта в пределах 20-25 мМ;

4. проведенная в работе метрологическая обработка результатов определений позволяет адекватно оценить достоинства новых методик. Однако в табл. 3.14, 4.4, 4.9 имеются ошибки в расчетах величины относительного стандартного отклонения, а также в табл. 3.5, 3.7, 3.13, 3.14 не вполне корректно представлены результаты статистической обработки.

Указанные замечания не затрагивают существа работы и ценности ее результатов.

В целом, диссертация Козициной Алисы Николаевны на соискание ученой степени доктора наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований успешно решена важная научная проблема современной аналитической химии, а именно развиты фундаментальные основы бесферментных электрохимических сенсоров на основе органических и

неорганических наноразмерных модификаторов с целью детектирования клинически значимых веществ (биохимических параметров), что можно квалифицировать как научное достижение.

Таким образом, диссертация Козициной Алисы Николаевны по актуальности решаемой проблемы, объему проведенных исследований и уровню научной значимости соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (в действующей редакции), утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а также паспорту специальности 02.00.02 (аналитическая химия) по формуле и областям исследования (П.1 Теория методов аналитической химии; П.4 Методическое обеспечение химического анализа; П.16 Клинический анализ), а Козицина Алиса Николаевна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Официальный оппонент,  
доктор химических наук (02.00.02),  
профессор (по специальности 02.00.02),  
главный научный сотрудник  
лаборатории проблем аналитической химии  
ФГБУН Институт общей и неорганической химии  
им. Н.С. Курнакова Российской академии наук,  
Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31.  
Телефон: +7(495)9521429. Адрес электронной почты: [shpigun@igis.ras.ru](mailto:shpigun@igis.ras.ru)

10 мая 2018 г.

Шпигун Лилия Константиновна

