

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Никитиной Виты Николаевны «Электрохимические сенсоры на сахара и гидроксикислоты на основе поли(аминофенилборных кислот)», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Диссертационная работа Никитиной Виты Николаевны посвящена неферментативным безреагентным электрохимическим сенсорам на основе поли(аминофенилборной кислоты) для селективной детекции сахаров (глюкоза, фруктоза) и гидроксикислот (молочная, винная, лимонная). Оригинальность идеи функционирования сенсоров заключается в прямой регистрации специфического взаимодействия аналита с полимерным слоем методом спектроскопии электрохимического импеданса по увеличению проводимости. Принципиальное отличие и преимущество разработанного способа анализа состоит в обратимом увеличении проводимости полимера при специфическом взаимодействии с определяемым веществом и снижении проводимости - при неспецифическом. Таким образом, специфический и неспецифический сигналы разнонаправлены. Важно отметить, что в работе не использовали каких-либо внешних редокс-индикаторов, в частности, хорошо известный феррицианид калия, а измеряли собственный спектр импеданса поли(аминофенилборной кислоты). При кажущейся простоте решения аналитической задачи, сложность заключалась в подборе условий электрополимеризации аминофенилборной кислоты для получения электропроводящих пленок (мономер, pH, концентрация, область сканирования потенциала и т. д.). Были синтезированы электропроводящие полимерные пленки на основе двух мономеров: *м*-аминофенилборной кислоты (*м*-АФБК) в присутствии фторид-ионов, либо *о*-аминофенилборной кислоты (*о*-АФБК) в отсутствие фторид-ионов. Роль фторид-ионов заключалась в активации *пара*-положения молекул *м*-АФБК для протекания электрофильного замещения и полимеризации через перевод слабо акцепторной группы $-B(OH)_2$ в электронодонорную $-BF_3^-$ группу. Помимо этого, фторид-ионы переводят атом бора в более выгодную для взаимодействия с сахарами и гидроксикислотами sp^3 -гибридизацию. В случае *о*-АФБК, напротив, фторид-ионы и образование $-BF_3^-$ групп вместо –

$B(OH)_2$ только мешают полимеризации, т. к. эффекты уже имеющихся заместителей однонаправлены. Однако, несмотря на легкость полимеризации *о*-АФБК, атом бора в образующемся полимере остается в sp^2 -гибридизации. В работе тщательно изучены константы связывания поли(*м*-АФБК) и поли(*о*-АФБК) с полиолами и гидроксикислотами: глюкозой, фруктозой, маннозой, лактатом, тартратом, цитратом. Во всех случаях наблюдаемые константы связывания аналитов с поли(*м*-АФБК) были в несколько раз выше, чем с поли(*о*-АФБК). Наблюдаемые константы связывания аналитов с поли(*о*-АФБК) соответствовали константам со свободной фенилборной кислотой. Исходя из свойства *м*-АФБК образовывать электропроводящий полимер в присутствии фторид-ионов, мономер *м*-АФБК был выбран для дальнейшего синтеза полимеров с молекулярными отпечатками гидроксикислот вместо фторид-ионов. Полимеры с молекулярными отпечатками обладали в 1.5-14 раз более высокими константами связывания с желаемыми аналитами, и в тоже время более низкими константами с другими полиолами по сравнению с полимером без молекулярных отпечатков, что позволило достичь желаемой селективности. Путем синтеза поли(*м*-АФБК) с молекулярными отпечатками лактата на планарных трехэлектродных структурах был создан неферментативный сенсор для определения концентрации лактата в поте. Правильность определения концентрации лактата для всех образцов пота была подтверждена независимым методом с использованием биосенсора на основе лактат оксидазы. Важно, что разработанный неферментативный сенсор был опробован на 17 образцах пота 7 добровольцев.

Актуальность

Разработка неферментативных безреагентных электрохимических сенсоров на основе полимерных материалов с заданной селективностью по отношению к определенному аналиту, безусловно, является актуальной задачей современной аналитической химии. Переход от биологических рецепторов к их аналогам на основе полимеров позволяет значительно снизить себестоимость анализа и увеличить срок хранения сенсоров. Безусловно, сенсорные технологии крайне востребованы в медицине. Содержание лактата и глюкозы в физиологических жидкостях позволяет судить о наличии таких заболеваний и состояний, как

сахарный диабет, гипоксия тканей и дыхательная недостаточность. Кроме того, гликированные гемоглобин и альбумин являются маркерами диабета, а увеличение уровня гликированных белков в настоящее время рассматривают как одну из причин старения организма. Помимо протестированных сахаров и гидроксикислот разработанные сенсоры перспективны для определения и других биологически активных веществ, способных образовывать комплексы с аминифенилборной кислотой.

Новизна

Считаю, что данная работа – новое слово в электрохимических сенсорах. Разработаны не только сенсоры, а целая концепция электрохимического анализа на основе Smart-материалов с заданными свойствами: поли(АФБК) с молекулярными отпечатками. Во-первых, предложенные схемы функционирования и выявленные закономерности изменения регистрируемого сигнала открывают путь к созданию большого семейства подобных сенсоров на основе производных полианилина. Во-вторых, ценно, что в разработанных сенсорах вместо целевого аналита роль темплата играли их низкомолекулярные аналоги. Например, электроды, модифицированные поли(*м*-АФБК) в присутствии тартрат-ионов обладали повышенным сродством к D-фруктозе. К таким темплатам можно отнести и фторид-ионы, служившие для активации электрополимеризации *м*-АФБК. Использование низкомолекулярных темплатов значительно расширяет возможности получения различных сенсорных полимеров.

Теоретическая и практическая значимость

Автором создана группа неферментативных безреагентных импедиметрических сенсоров на сахара и гидроксикислоты, позволяющие дифференцировать специфические и неспецифические взаимодействия. Изучены особенности и подобраны оптимальные условия синтеза электрополимеризации для каждого из мономеров: *о*-АФБК и *м*-АФБК, позволяющие достичь максимальных аналитических характеристик сенсоров. Поли(*м*-АФБК) с молекулярными отпечатками различных гидроксикислот (молочной, винной, лимонной) обладают повышенными константами связывания с целевыми молекулами, в то время как константы связывания с другим полиолами снижаются.

С использованием разработанных неферментативных сенсоров с различной селективностью проведено определение концентрации лактата и фруктозы в их смеси (степень извлечения 89% и более). Создан импедиметрический сенсор для определения концентрации лактата путем синтеза проводящего полимера из *м*-АФБК в присутствии лактат-иона на поверхности планарных графитовых электродов (коэффициент чувствительности $23 \pm 3 \text{ M}^{-1}$, ПО 1.5 мМ, ДОК $3 \div 100 \text{ мМ}$). Созданный сенсор применен для определения концентрации лактата в образцах пота. Аналитические характеристики сенсора остаются неизменными —при хранении на воздухе при комнатной температуре в течение 6 месяцев.

В заключении хотелось бы отметить по-хорошему «старомодный» грамотно спланированный и кропотливый эксперимент, а также отличную сходимость полученных результатов. Так, константы связывания поли(*м*-АФБК) с глюкозой, определенные двумя различными методами, потенциометрии при потенциале разомкнутой цепи и спектроскопии электрохимического импеданса, составили $18 \pm 4 \text{ M}^{-1}$ и $18 \pm 3 \text{ M}^{-1}$ соответственно (стр. 96). Следует подчеркнуть, что за простотой конечного прикладного решения скрывается огромная фундаментальная часть, показывающая глубокое понимание диссертантом теоретических основ аналитической и электроаналитической химии. Необходимо подчеркнуть, что в работе использованы собственные электрохимические свойства веществ и нет ни одного «лишнего» реагента, что в настоящее время встречается крайне редко.

Структура диссертации

Представленная диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов и списка цитируемой литературы (155 библиографические ссылки). Работа изложена на 165 страницах машинописного текста и включает 86 рисунков и 30 таблиц.

Вопросы и замечания

1. Говоря о сенсорах на основе полимеров с молекулярными отпечатками, подразумевается, что они обладают наибольшим сродством именно к тем молекулам, в присутствии которых происходил синтез. В работе же мы видим более сложную картину. Так, поли(*м*-АФБК)-Ц демонстрирует наибольшую

константу связывания с фруктозой, а константа связывания поли(*м*-АФБК)-Ц с цитратом меньше, чем с лактатом (стр. 120). Схожая ситуация наблюдается и с поли(*м*-АФБК)-Т (стр. 128) и поли(*м*-АФБК)-Л (стр. 137). Причем, часто сенсор на основе поли(*м*-АФБК), полученной в присутствии фторида показывает лучшие характеристики по отношению к темплатируемой молекуле по сравнению с поли(*м*-АФБК)-Т, поли(*м*-АФБК)-Л или поли(*м*-АФБК)-Ц. Было бы полезно проанализировать полученные данные с точки зрения влияния размера и формы молекул-темплатов и на определение молекул-аналитов и, возможно, вывести некоторые закономерности «структура-свойство».

2. Не совсем понятно были ли проведены эксперименты, подтверждающие отсутствие влияния компонентов пота, кроме глюкозы и фторид-ионов, на сигнал неферментативного сенсора на основе поли(*м*-АФБК)-Л на лактат?

3. Проводили ли исследования по селективной детекции оптических изомеров с помощью разработанных сенсоров? Например, будет ли способен сенсор различить L- и D-глюкозу?

4. Будет ли иметь смысл сделать совместную полимеризацию *м*-АФБК с целевым аналитом (темплатом) и фторид-ионами для повышения селективности сенсора?

К диссертации есть ряд замечаний по оформлению. Не все схемы, рисунки, таблицы, формулы и уравнения реакций пронумерованы. Работа не лишена опечаток. Так, на стр. 64 дана отсылка к Табл. 25 вместо Рис. 25. На стр. 108 не хватает «на» в словосочетании «несмотря на небольшой радиус». В таблице 9 приведена формула не винной кислоты, а тартрата натрия.

Необходимо отметить, что обозначенные выше вопросы и замечания по содержанию диссертации носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Публикации отражают содержание диссертации

Основные результаты работы полностью отражены в 5 статьях в ведущих международных журналах с высокими импакт-факторами (Electrochemistry Communications; Электрохимия (Russian Journal of Electrochemistry); Sensors and

Actuators, B: Chemical; Analytical Chemistry), а также в 11 докладах, сделанных лично автором на всероссийских и международных конференциях.

Автореферат

Автореферат диссертации Никитиной В.Н. четко отображает основные положения работы и соответствует установленным требованиям.

Вывод:

Представленная диссертационная работа «Электрохимические сенсоры на сахара и гидроксикислоты на основе поли(аминофенилборных кислот)» соответствует требованиям п.2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никитина Вита Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Официальный оппонент

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)

119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8.

E-mail: lenasuprun@mail.ru.

Телефон: +7 (499) 246-58-20.

Супрун Елена
Владимировна

01 10 2018

Подпись

заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

