

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной деятельности федераль-
ного государственного автономного образова-
тельного учреждения высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный уни-
верситет»,

д.ф.-м.н., профессор

Дмитрий Альбертович Гагорский

« 18 »

М.И.И.

2024 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Бизиной Екатерины Вячеславовны
«Применение магнитных углеродных нанокompозитов в иммуно- и ПМО-
сенсорах для определения антибиотиков и природных токсинов»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Актуальность темы диссертации. Гравиметрические пьезоэлектрические сен-
соры относятся к числу универсальных аналитических устройств, регистрирующих
изменение массы чувствительного слоя по ее влиянию на частоту колебаний кварце-
вой пластины. Они находят достаточно большое применение, в первую очередь, в
анализе газов, в силу широкого перечня определяемых компонентов и отсутствия
необходимости в построении калибровок. Анализ жидких сред и определение низко-
молекулярных соединений остаются весьма заманчивыми целями создания аналогич-
ных сенсоров. В то же время, реализация принципов пьезоанализа для них встречает
ряд трудностей, обусловленных необходимостью учета вязко-эластичных свойств
среды и относительно небольшой чувствительностью определения низкомолекуляр-
ных соединений в конденсированных средах. В этой связи развитие подходов,
направленных на совершенствование конструкции и принципов измерения сигнала с
помощью масс-чувствительных сенсоров на основе пьезоэффекта, весьма актуально
для расширения сферы их применения. Низкая стоимость в массовом производстве и
универсальность средств измерения делают пьезоэлектрические сенсоры перспектив-

ными средствами контроля в таких сферах, как медицина, фармакология, пищевая промышленность и экология. Совершенствование систем детектирования, в том числе, путем повышения избирательности связывания аналитов в полимерных пленках и нанокompозитах, позволяет решать проблемы ограниченности сигнала, упомянутые выше. В свете вышесказанного тема диссертации Е.В.Бизиной, связанная с созданием пьезосенсоров на основе магнитных углеродных нанокompозитов и полимеров с молекулярными отпечатками для определения антибиотиков, является *актуальной, научно и практически значимой*.

Структура диссертации. Диссертация Е.В. Бизиной изложена на 113 страницах текста компьютерной верстки, содержит 31 рисунок и 16 таблиц и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и обсуждение), заключения и списка литературы, включающего библиографическое описание 251 статьи отечественных и зарубежных авторов.

Во *Введении* охарактеризованы актуальность темы проведенного исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, сформулированы положения, составляющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Охарактеризована степень достоверности полученных результатов, приведены сведения об их апробации в публикациях и выступлениях на научных конференциях, а также о грантовой поддержке.

Обзор литературы посвящен применению различных наноматериалов для формирования чувствительного слоя пьезосенсоров на различные аналиты. Приведено описание природы и свойств наноматериалов и композитов на их основе, включающих помимо магнитных наночастиц также более традиционные силикатные частицы и наночастицы металлов, способов их поверхностной модификации путем ковалентной и нековалентной иммобилизации рецепторных структур и внесения магнитных частиц, далее удерживаемых на поверхности трансдьюсера в поле постоянного магнита. Особое внимание уделено получению и применению в сенсорике полимеров с молекулярными отпечатками как современного направления исследований по созданию синтетических рецепторных структур. Обзор написан логично и достаточно подробно. В качестве несущественного замечания можно указать на желательность описания протоколов иммуноанализа с объяснением терминологии (первичные – вторичные антитела, сэндвичевый – конкурентный иммуноанализ и пр.) для облегчения понимания логики конструирования соответствующих иммуносенсоров на гаптены. Обзор заканчивается дополнительным обоснованием темы исследования, исходя из

приведенных литературных данных о современном состоянии исследований и достижений в области конструирования пьезосенсоров.

Экспериментальная часть содержит описание объектов и методов исследования. Оно вполне достаточно для суждения об *обоснованности* программы исследования и *достоверности* полученных с его помощью результатов. В качестве пожелания следует указать на желательность переноса описания метода Фентона в синтезе нанокompозита МУНК2 и получения силикатных частиц из описания результатов в экспериментальную часть. Также следовало указать на протокол измерения – *deer-and-dry* или измерение в жидкости. В последнем случае уравнение Зауэрбрея (есть в тексте диссертации) применимо с оговорками.

В разделе III **Результаты и обсуждение** сначала приводятся сведения о выборе оптимальных условий синтеза магнитных частиц и их композитов по способу получения, включая формирование ядра и оболочки, намагниченности, однородности суспензии по размеру частиц, способу предобработки. Полученные результаты должным образом метрологически обработаны и дают возможность выбора оптимального состава рецепторного слоя с точки зрения устойчивости покрытия (числа измерений) и его применимости для последующего включения конъюгатов овальбумина с аналитами в конкурентном варианте иммуноанализа. Успешность пришивки конъюгатов подтверждается ИК-спектрами получаемых модифицирующих слоев. Проведенные исследования позволили предложить чувствительные способы определения ципрофлоксацина, пенициллина G и аристолохиевой кислоты при использовании различных углеродных нанокompозитов.

Далее диссертант обращается к теме полимеров с молекулярными отпечатками, формируемыми методом «ядро-оболочка» в тонком слое. Морфологию железосодержащих и силикатных частиц до и после их модификации полимером исследовали с помощью атомно-силовой микроскопии, другие параметры полимерного слоя – с помощью ИК-спектроскопии и пьезокварцевого микровзвешивания. Изучено влияние способа синтеза и предобработки «ядер» и протокола получения собственно молекулярных отпечатков на аналитические характеристики определения аналитов. Проведено изучение влияния массы полимера, условий десорбции темплата, циклирования стадий адсорбции – десорбции на изменения массы покрытия. Характеристики определения выбранных для сравнения аналитов при использовании в качестве покрытия многостенных углеродных нанотрубок силикатных наночастиц и таковых с полимером молекулярными отпечатками свидетельствует о снижении нижней границы опре-

деляемых содержаний и предела обнаружения в присутствии полимера. При этом селективность отклика меняется не столь очевидным образом.

Разработанные иммуносенсоры были апробированы при определении антибиотиков и аристолохиевой кислоты в продуктах питания (ципрофлоксацин в молоке и мясе, аристолохиевая кислота в фиточае и добавке для похудения). Сенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками были протестированы на образцах куриного мяса и свинины (определение макролидов).

Работа завершается **Заключением**, содержащим основные выводы по проведенному исследованию и перспективы дальнейшей разработки темы исследования, пусть и очень краткие.

Характеризуя работу Е.В. Бизиной в целом, следует отметить, что это цельная законченная работа, в которой содержатся новые подходы к формированию чувствительного слоя иммуносенсоров на основе пьезокварцевых резонаторов, связанные с использованием магнитных частиц и композитных материалов на их основе, а также полимеров с молекулярными отпечатками, формируемыми на силикатных наночастицах. Диссертант с большим умением использовал комплекс современных методов исследования наночастиц, поверхностных слоев на их основе и способов предобработки носителей модифицирующих добавок для обоснования механизма химических процессов, протекающих при нанесении чувствительных к анализам компонентов, и необходимых стадий предобработки (окисление углеродных нанотрубок, гидрофобизация поверхности наночастиц, ковалентная пришивка антител).

Новизна полученных результатов и выводов заключаются в том, что диссертантом впервые показана возможность и подобраны условия формирования распознающего слоя пьезоэлектрических иммуносенсоров и сенсоров на основе полимеров с молекулярными отпечатками с включением многостенных углеродных нанотрубок под действием внешнего магнитного поля. Предложен новый способ синтеза наносфер полимеров с молекулярными отпечатками для определения эритромицина и азитромицина методом свободнорадикальной полимеризации и золь-гель методом, обеспечившим широкий интервал определяемых концентраций. Теоретическая и практическая значимость работы связаны также с обоснованием выбора условий формирования распознающего слоя пьезоэлектрических иммуносенсоров на основе различных нанокомпозитов, включая частицы с полимерами с молекулярными отпечатками, сформированными по технологии «ядро-оболочка». Разработанные пьезосенсоры были апробированы при определении соответствующих анализатов в продуктах питания. Получен патент РФ на определение ципрофлоксацина.

Апробация работы и публикации. Результаты, полученные в диссертации, опубликованы в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ (Журнал аналитической химии, Сорбционные и хроматографические процессы, Заводская лаборатория), а также в 14 тезисах доклада конференций. Получен один патент РФ. Результаты исследований докладывались на значительном числе всероссийских и международных конференций различного уровня и известны научной общественности.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации следует из большого объема представленных экспериментальных данных, включающих современные методы физико-химического анализа и материаловедения, глубины их научного обсуждения, логичности сделанных выводов, которые согласуются с существующими представлениями о механизме функционирования электрохимических пьезосенсоров, логичны и непротиворечивы.

Автореферат и публикации полностью соответствуют содержанию диссертации. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.2. Аналитическая химия согласно направлениям исследований 2. Методы химического анализа, 3. Аналитические приборы, 8. Методы маскирования, разделения и концентрирования, 10. Анализ органических веществ и материалов и 13. Анализ пищевых продуктов.

Значимость результатов для науки и производства. С результатами диссертации следует ознакомить научные центры, работающие в области пьезометрического анализа и сорбционных методов концентрирования и разделения – Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт общей и неорганической химии им. Н.М. Курнакова РАН (г Москва), Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН (г. Москва), ведомственные лаборатории контроля и качества пищевых продуктов.

Замечания по диссертационной работе. К работе имеется ряд замечаний не-принципиального характера.

1. Практически отсутствуют сведения об антителах, использованных в пьезометрических иммуносенсорах. Наверное, следовало бы более подробно охарактеризовать влияние на сигнал иммуносенсора ионной силы и pH раствора, а также дать ссылку или обсудить собственные данные о влиянии белка в составе конъюгата на характеристики связывания антител.

2. Часть представленных результатов, в частности, определения пенициллина G и ципрофлоксацина, имеют весьма значительные колебания наклона линейной зависимости. Для упомянутых аналитов они составляют до 40% величины, причем на мо-

дельных растворах (рис.16, 17). Насколько такие сенсоры применимы для анализа реальных объектов?

3. Автор весьма подробно приводит размерный состав и его вариации для магнитных и силикатных частиц. Хотелось бы видеть влияние указанного параметра на метрологические характеристики сигнала пьезосенсора. Также было бы полезно для понимания привести аналогичные характеристики для многостенных углеродных нанотрубок. В частности, насколько значимо отличие их размеров в 35 и 40 мкм (табл. 4)? Масса многостенных углеродных нанотрубок и трубок, покрытых конъюгатом АК-ОВА, в пределах погрешности также совпадают.

4. Встречаются неудачные выражения: «поверхность обрабатывали с помощью фильтров программы NOVA» (стр.29) – на самом деле, обрабатывали не поверхность, а ее изображение. «Высокая масса слоя ... может послужить причиной срыва аналитического сигнала» - происходит срыв резонанса колебаний кварцевой пластины, аналитический сигнал - о другом. « Рабочую концентрацию белковых конъюгатов аналитов определяли по максимуму на графике зависимости аналитического сигнала сенсора от концентрации конъюгата (табл.6)» – на самом деле таблица содержит значения 50% изменения сигнала, максимумы не упоминаются. Табл. 9 – непонятно, о какой градуировке идет речь и каковы размерности величин, входящих в градуировочное уравнение. Рисунок 29 не содержит шкалы и названия оси ординат.

Указанные замечания не меняют общей положительной оценки диссертации. Считаю, что диссертационная работа Бизиной Екатерины Вячеславовны «Применение магнитных углеродных нанокомпозитов в иммуно- и ПМО-сенсорах для определения антибиотиков и природных токсинов», соответствует требованиям пунктов 9-10 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским/докторским диссертациям, как научно-квалификационная работа, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития методов пьезометрического анализа пищевых продуктов и полимерных технологий разделения и концентрирования органических веществ. Автор работы, Бизина Екатерина Вячеславовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образо-

вания «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Евтюгиным Геннадием Артуровичем.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», протокол № 7 от 12 января 2024 года.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

Тел.: +7 (843) 939-29-03

Электронная почта: public.mail@kpfu.ru

Сайт: <https://kpfu.ru>

Директор Химического института им. А.М. Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

д.х.н., профессор

Зиганшин Марат Ахмедович

Отзыв составил

Заведующий кафедрой аналитической химии

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

д.х.н., профессор

Евтюгин Геннадий Артурович

г. Казань, 420008, ул. Кремлевская, 18

тел. 8-843-2337491,

e-mail: Gennady.Evtugin@kpfu.ru

