

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Ельникова Анастасия Сергеевна

МУЛЬТИСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ГОМОГЕННЫХ И  
ПРИВИТЫХ ФТОРПОЛИМЕРНЫХ СУЛЬФИРОВАННЫХ МЕМБРАН И ИХ  
КОМПОЗИТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ,  
АМИНОКИСЛОТ И ОЦЕНКИ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭМАЛИ

1.4.2. Аналитическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
Паршина А.В.

Воронеж –2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ .....	12
<b>1.1 Методы определения лекарственных веществ и аминокислот .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 Потенциометрические мультисенсорные системы для фармации и медицины .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Композиционные материалы в потенциометрических сенсорах .....</b>	<b>24</b>
<b>1.4 Фторполимерные привитые мембраны .....</b>	<b>39</b>
ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ .....	41
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
<b>2.1 Объекты исследования .....</b>	<b>43</b>
<b>2.2 Методики работы .....</b>	<b>57</b>
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	63
<b>3.1 Мультисенсорные системы для анализа сульфаниламидных препаратов.....</b>	<b>63</b>
<b>3.2 Мультисенсорные системы для анализа интраназальных анестезирующих препаратов.....</b>	<b>82</b>
<b>3.3 Мультисенсорная система для определения низкомолекулярных биомаркеров вирусных заболеваний .....</b>	<b>89</b>
<b>3.4 Мультисенсорная система для оценки кариесрезистентности зубной эмали у детей.....</b>	<b>96</b>
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	111
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	150

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Тренд на развитие сенсорных технологий для решения задач фармацевтического анализа и медицинской диагностики является на сегодняшний день одним из основных в мировой электро-аналитической химии. Это обусловлено тем, что электрохимические, и, в частности, потенциометрические сенсоры наилучшим образом отвечают таким требованиям, как экспрессность и простота анализа, низкое ресурсопотребление, а также портативность и возможность анализа «на месте», в том числе с применением неинвазивных техник. Использование хемометрических приемов в рамках мультисенсорного подхода существенно расширяет возможности потенциометрии, позволяя извлекать из неселективных аналитических сигналов важную качественную и количественную информацию. Благодаря этому становится возможным анализ многокомпонентных сред с высокой точностью без предварительного разделения компонентов пробы и привлечения дорогостоящего оборудования с более высоким разрешением. Анализ реальных образцов с помощью мультисенсорных систем в большинстве случаев не предполагает наличие стадии пробоподготовки, поэтому существенное значение имеют как величина и чувствительность отклика сенсоров, так и стабильность их метрологических характеристик и устойчивость мембран к химическому и биологическому загрязнению. В сенсорах, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана (ПД-сенсорах [1]) эти требования удовлетворяются использованием перфторированных сульфированных полимерных (ПФСП) мембран, а также архитектурой устройств, в которых трансмембранный перенос из раствора сравнения в исследуемый раствор подавлен. ПФСП мембраны типа Nafion на сегодняшний день стали эталонным материалом для многих электрохимических приложений благодаря особенностям их микроструктуры, обеспечивающей превосходные ионопроводящие и механические свойства, а также амфифильной природе, обуславливающей биосовместимость и низкую подверженность фаулингу. В то же время мембраны типа Nafion не лишены недостатков, на преодоление которых направлены различные способы их модификации. Эффективными модификаторами для ПФСП мембран выступают углеродные нанотрубки (УНТ) и электропроводящие полимеры (ЭПП), например, полианилин (ПАНИ) и поли(3,4-этилендиокситиофен) (ПЭДОТ), позволяющие управлять их проводящими, сорбционными и механическими свойствами. Введение УНТ в полимерные мембраны ограничивается их плохой диспергируемостью в большинстве растворителей, которая может быть улучшена посредством их поверхностной модификации. Для практических

приложений важным является не только улучшение функциональных свойств, но и снижение стоимости материалов. Поэтому поиск новых мембран, не уступающих по характеристикам мембранам Nafion и их химическим аналогам, привлекает большой интерес сегодня. Таковыми могут стать мембраны, полученные методом прививочной радикальной сополимеризации полистирола (ПС) на активированной гамма-излучением пленке поливинилиденфторида (ПВДФ) с последующим сульфированием ПС (СПС).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации (грант № МД-5732.2021.1.3).

Таким образом, тема работы является актуальной.

**Степень разработанности темы.** Мультисенсорные системы с потенциометрическим типом детектирования прекрасно зарекомендовали себя в анализе фармацевтических препаратов, прежде всего для оценки их вкуса и контроля фальсификации, однако возрастающий спрос на оценку качества и контроль деградации лекарственных средств определяет широкий круг задач для современных исследований. Медицинская диагностика является сегодня одной из развивающихся областей применения мультисенсорных систем. Направления развития мультисенсорного анализа во многом определяются работами научной группы проф., д.х.н. Д.О. Кирсанова. В них показаны возможности потенциометрических мультисенсорных систем для диагностики рака мочевого пузыря и предстательной железы [2, 3].

ЭПП, УНТ и Nafion хорошо исследованы как материалы твердоконтактных потенциометрических сенсоров. ПАНИ и композиты на его основе являются одними из наиболее часто используемых ионно-электронными преобразователями, а также чувствительными материалами датчиков pH. Проф., д.х.н. Г.А. Евтюгиным обобщены результаты своей научной группы и других исследователей по использованию ПАНИ совместно с макроциклическими ионофорами в массивах перекрестно чувствительных сенсоров для анализа различных напитков [4]. УНТ вводят в состав трансдьюсера, в том числе на основе ЭПП, или селективного слоя сенсоров для повышения проводимости и гидрофобности, а также для закрепления на них ионофоров. Пленки Nafion в сенсорах, как правило, служат защитным барьером от фаулинга. Однако приемы сборки чувствительного слоя твердоконтактных сенсоров не подходят для сенсоров с раствором сравнения. В то же время подходы к получению композиционных мембран на основе ПФСП, ЭПП и УНТ для перекрестно чувствительных ПД-сенсоров могут быть заимствованы из приложений для альтернативной энергетики. Самым крупным в России

научным центром, занимающимся фундаментальными и прикладными проблемами разработки и исследования полимерных электролитов для систем хранения и накопления энергии, является Лаборатория ионики функциональных материалов ИОНХ РАН под руководством проф., д.х.н., академика РАН А.Б. Ярославцева. Первое и наиболее полное обобщение комплексных исследований взаимосвязей состав-структура-свойства модифицированных ПФСП мембран в качестве материалов топливных элементов представлено в диссертационной работе д.х.н. Е.Ю. Сафроновой. Применение мембран на основе ПФСП в мультисенсорных системах требует изучения их электроактивных свойств в объектах анализа в зависимости от ряда факторов, таких как концентрация функциональных групп и длина боковой цепи макромолекул, природа допантов и условия их синтеза в порах готовых мембран или состав и условия обработки дисперсий при формировании мембран методом отливки. В работах к.х.н. Д.В. Голубенко с соавторами показано, что новые подходы к получению псевдогомогенных мембран, способных конкурировать с Nafion, могут быть основаны на радикальной прививочной сополимеризации [5, 6]. Исследований, посвященных введению наночастиц различной природы в поры привитых мембран, не много и в большинстве случаев они направлены на улучшение их селективности, механической и химической устойчивости. Привитые ПВДФ-СПС мембраны и композиты на их основе до настоящего момента не были изучены в составе потенциометрических сенсоров.

**Цель работы.** Разработка мультисенсорных систем с ПД-сенсорами на основе фторполимерных сульфированных мембран, в том числе содержащих наночастицы ПЭДОТ, ПАНИ и функционализированных УНТ, для анализа сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов, определения биомаркеров вирусных заболеваний в растворах, имитирующих слюну, и оценки кариесрезистентности зубной эмали посредством анализа ротовой жидкости.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие **задачи**:

1. Исследовать влияние поверхностной модификации карбокси-, сульфо- и аминоксодержащими фрагментами УНТ в качестве допантов для мембран из ПФСП с длинной боковой цепью (МФ-4СК), а также влияние предварительной ультразвуковой обработки (УЗ) их дисперсий на перекрестную чувствительность ПД-сенсоров к компонентам сульфаниламидных препаратов в водных растворах.

2. Изучить влияние условий модификации мембран из ПФСП с длинной боковой цепью (МФ-4СК, Nafion) наночастицами ПЭДОТ и ПАНИ методом химической окислительной полимеризации, а также воздействие последующей гидротермальной обработки на перекрестную чувствительность ПД-сенсоров к компонентам сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов в водных растворах.

3. Разработать мультисенсорные системы с ПД-сенсорами на основе композиционных ПФСП мембран для определения действующих веществ сульфаниламидных препаратов, в том числе совместно с продуктами их деградации под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения, а также для совместного определения тетракаина и оксиметазолина в препаратах и растворах, имитирующих слюну человека. Установить метрологические характеристики анализа с помощью мультисенсорных систем, выполнить сравнение с референтными данными.

4. Установить характеристики ПД-сенсоров на основе ПФСП с длинной (Nafion) и короткой (Aquivion) боковой цепью для совместного и группового определения *N*-ацетил-*L*-метионина, *L*-карнитина и *L*-лизина в качестве биомаркеров вирусных заболеваний в растворах, имитирующих слюну человека.

5. Изучить поведение ПД-сенсоров в растворах нестимулированной ротовой жидкости детей с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали, при использовании мембран, полученных прививочной радикальной сополимеризацией ПС на ПВДФ матрице с последующим сульфированием, в том числе оценить влияние на отклик модификации привитых мембран наночастицами ПАНИ. Разработать мультисенсорную систему на основе ПВДФ-СПС и ПФСП мембран, в том числе содержащих ПАНИ, для классификационного анализа образцов ротовой жидкости в зависимости от уровня кариесрезистентности зубной эмали.

6. Оценить сорбционную способность ПФСП мембран к анализам и эффективность регенерации ПФСП и ПВДФ-СПС мембран после контакта с растворами аналитов и разбавленной ротовой жидкостью. Исследовать влияние модификации ПФСП и ПВДФ-СПС мембран наночастицами ПАНИ на их подверженность фаулингу.

**Научная новизна.** Выявлены причины увеличения чувствительности ПД-сенсоров к анионам и полярным молекулам сульфаметоксазола, сульфацетамида и сульфаниламида в ряду мембран МФ-4СК ~ МФ-4СК (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-COO<sup>-</sup> (УЗ). Влияние органических коионов на отклик ПД-сенсоров возрастало с повышением диффузионной проницаемости

мембран, доступности поверхности и функциональных групп допантов, а также ослаблением протонодонорных свойств. Положение двух последних членов ряда обусловлено тем, что поверхность УНТ, содержащая небольшое количество ковалентно закрепленных карбоксильных групп, имела большую доступность для аналитов по сравнению с поверхностью экранированной (3-аминопропил)триметоксисиланольными фрагментами, которые кроме того частично связывались с сульфогруппами мембраны.

Показано, что задание условий химической окислительной полимеризации ЭПП в дисперсиях ПФСП или порах готовых мембран, а также гидротермальная обработка полученных композиционных мембран позволяют изменять количество и доступность сульфо-, аминогрупп и фрагментов с  $\pi$ -сопряжением, а также гидрофильность поверхности, что использовано для варьирования чувствительности ПД-сенсоров к компонентам комбинированных сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов в зависимости от знака заряда, размера и гидрофильности.

Установлено, что ПФСП мембраны, отличающиеся длиной боковой цепи макромолекул, способом (экструзия, отливка) и условиями (природа диспергирующей жидкости) формирования пленок обеспечивают различное распределение чувствительности ПД-сенсоров к аминокислотам-биомаркерам вирусных заболеваний в растворах, имитирующих слюну человека.

Выявлены особенности поведения ПД-сенсоров на основе ПВДФ-СПС мембран в растворах нестимулированной ротовой жидкости детей с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали. Варьирование степени прививки, времени сульфирования мембран и условий синтеза в их порах наночастиц ПАНИ позволило достичь существенных отличий в величинах откликов ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости при переходе от группы пациентов с интактными зубными рядами к группе пациентов с множественным кариесом. Введение ПАНИ в мембраны, отличающиеся низкой степенью прививки или малым временем сульфирования, способствовало возрастанию отклика ПД-сенсоров по абсолютной величине по причине снижения доли объемных гидрофильных кластеров в приповерхностном слое мембран. Тогда как рост концентрации ПАНИ в порах мембран с более высоким содержанием СПС ослаблял доннановское исключение, снижая абсолютную величину отклика.

Установлено, что фаулинг ПФСП мембран в фармацевтических средах обусловлен ионообменной сорбцией объемных органических катионов, таких как триметоприм, тетракаин и оксиметазолин, и может быть подавлен введением в поры

мембраны наночастиц ПАНИ, за счет стерического фактора и частичного связывания сульфогрупп мембраны. Введение ПАНИ в ПВДФ-СПС мембраны снижало их подверженность фаулингу в растворах ротовой жидкости вследствие гидрофилизации поверхности и ослабления гидрофобных взаимодействий с молекулами эфиров, липидов, углеводов и белков.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Изучены способы изменения условий формирования градиента концентрации неорганических и низкомолекулярных органических ионов и полярных молекул в приповерхностных слоях ПФСП мембран посредством их модификации наночастицами ЭПП и функционализированных УНТ, а также применения УЗ обработки к дисперсиям полимера и гидротермальной обработки к готовым мембранам, которые позволяют управлять перекрестной чувствительностью массивов ПД-сенсоров и выполнять совместное определение в водных средах родственных аналитов, таких как представители ряда сульфаниламидов или аминокислотосодержащие лекарственные вещества.

Доказана возможность варьирования характеристик ПД-сенсоров в растворах, имитирующих слюну человека, содержащих биомаркеры вирусных заболеваний (*N*-ацетил-*L*-метионин, *L*-карнитин и *L*-лизин), посредством использования ПФСП мембран с различной длиной боковой цепи макромолекул, полученных экструзией из расплава (коммерческие образцы) или отливкой из дисперсий с использованием апротонных и водно-спиртовых растворителей (коммерческие и лабораторные образцы).

Мультисенсорные системы на основе ПФСП мембран и композитов на их основе успешно апробированы для определения действующих веществ сульфаниламидных препаратов, в том числе совместно с продуктами их деградации под воздействием УФ излучения, совместного определения тетракаина и оксиметазолина в препаратах и растворах, имитирующих слюну человека, совместного и группового определения биомаркеров вирусных заболеваний в растворах, имитирующих слюну человека.

Использование метода *k* ближайших соседей с предварительным снижением размерности данных методом линейного дискриминантного анализа обеспечило высокую точность классификации образцов нестимулированной ротовой жидкости детей в зависимости от уровня кариесрезистентности зубной эмали с помощью мультисенсорной системы, разработанной на основе модифицированных коммерческих и новых привитых фторполимерных сульфированных мембран, что позволяет

рекомендовать ее для создания персонализированных подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению кариеса.

**Методология и методы исследования.** Для решения поставленных задач использованы потенциометрический, спектрофотометрический, термогравиметрический, кондуктометрический, импедансометрический, сорбционные методы, сканирующая электронная микроскопия, инфракрасная спектроскопия с Фурье преобразованием (ИК-Фурье), метод лежащей капли. Обработка экспериментальных данных выполнялась с применением множественной линейной регрессии, корреляционного, дисперсионного, линейного дискриминантного и классификационного анализа.

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

1. Способы управления перекрестной чувствительностью ПД-сенсоров посредством изменения объема внутрипорового пространства, природы и распределения сорбционных центров, а также гидрофильности поверхности ПФСП мембран, модифицированных наночастицами ПЭДОТ, ПАНИ и функционализированных УНТ, обеспечивают погрешность менее 5% при анализе комбинированного препарата сульфаметаксазола и триметоприма, а также при определении сульфацидамида совместно с продуктом его деградации, сульфаниламидом, в фармацевтических формах.

2. Условия модификации ПФСП мембран наночастицами ПАНИ и их последующей гидротермальной обработки, обеспечивают пониженную подверженность фаулингу, высокую чувствительность и низкую корреляцию откликов ПД-сенсоров на их основе для совместного определения тетракаина и оксиметазолина в комбинированных препаратах для неинвазивной интраназальной анестезии и растворах, имитирующих слюну человека.

3. Массив ПД-сенсоров на основе ПФСП с длинной и короткой боковой цепью, отличающихся способом получения, позволяет выполнять совместное определение биомаркеров вирусных заболеваний, *N*-ацетил-*L*-метионина, *L*-карнитина и *L*-лизина, а также их групповое определение в растворах, имитирующих слюну человека.

4. Мультисенсорная система с ПД-сенсорами на основе модифицированных коммерческих и новых привитых фторполимерных сульфированных мембран, позволяет с точностью 89% выполнять оценку кариесрезистентности зубной эмали у детей посредством анализа разбавленной нестимулированной ротовой жидкости.

**Степень достоверности результатов** подтверждается большим объемом статистически обработанных экспериментальных данных, использованием современного сертифицированного оборудования, отсутствием противоречий с литературными данными.

**Апробация результатов** выполнена на конференциях: International conference «Ion transport in organic and inorganic membranes» (Сочи, РФ, 2019, 2021, 2023, 2025), Всероссийский интернет-симпозиум с международным участием «Химически модифицированные минералы и биополимеры в XXI веке CHEMOPOLYS» (Воронеж, РФ, 2020), IX, X Всероссийские конференции с международным участием «Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН)» (Воронеж, РФ, 2021, 2024), Всероссийский симпозиум и школа-конференция молодых ученых «Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях (Севастополь, РФ, 2021), XV Юбилейная Всероссийская научная конференция с международным участием «МЕМБРАНЫ-2022» (Тульская область, РФ, 2022), IV Съезд аналитиков России (Москва, РФ, 2022), Научно-практическая конференция «Фторидные материалы и технологии» (Москва, РФ, 2024), XI Всероссийская конференция по электрохимическим методам анализа «ЭМА-2024» (Екатеринбург, РФ, 2024), 14<sup>th</sup> Winter Symposium on Chemometrics (Цахкадзор, Армения, 2024).

**Личный вклад автора** состоял в постановке цели и задач исследования, критическом анализе литературных данных по теме работы, планировании и выполнении эксперимента, математической обработке экспериментальных данных, обсуждении результатов и формулировке выводов. Публикации по результатам исследования подготовлены совместно с соавторами.

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 10 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в Белый список и рекомендованных ВАК РФ, в том числе 9 статей в журналах первого и второго квартиля баз данных Web of Science и Scopus. Результаты представлены в 15 тезисах и материалах всероссийских и международных конференций.

**Структура и объем работы.** Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (270 источников) и одного приложения. Работа изложена на 157 страницах, содержит 38 рисунков, 27 таблиц.

Автор выражает благодарность д.х.н. Е.Ю. Сафроновой и к.х.н. П.А. Юровой за синтез мембран и их характеризацию с помощью ИК-Фурье спектроскопии, термогравиметрии, кондуктометрии, импедансометрии; д.х.н., проф. РАН И.А. Стениной за получение микрофотографий допантов и мембран с помощью сканирующей электронной микроскопии, в том числе с энергодисперсионным картированием; П.А. Юровой за измерение гидрофильности поверхности мембран; к.ф.-м.н. А.Н. Лукину за регистрацию ИК-Фурье спектров аналитов и сенсорных материалов; д.х.н., проф., О.В. Бобрешовой, д.х.н., проф., академику РАН А.Б. Ярославцеву, д.х.н., проф. РАН И.А. Стениной и д.х.н. Е.Ю. Сафроновой за помощь в обсуждении результатов; Ю.С. Медведевой за отбор образцов ротовой жидкости пациентов и д.м.н., проф. Ю.А. Ипполитову за обсуждение результатов, связанных с оценкой кариесрезистентности зубной эмали.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

### 1.1 Методы определения лекарственных веществ и аминокислот

#### *Анализ сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов*

Сульфаниламиды являются одними из широко применяемых в медицине и ветеринарии противомикробными лекарственными средствами. Для повышения эффективности могут быть использованы их комбинированные препараты, например, с триметопримом (TMP). Кроме того, они, как и многие другие лекарственные средства, не лишены проблемы деградации. Основным продуктом деградации действующего вещества и главной примесью, снижающей эффективность сульфаниламидных препаратов, является родоначальник класса – сульфаниламид (SA). В этой связи контроль качества сульфаниламидных препаратов предполагает совместное определение нескольких лекарственных веществ, в том числе родственных аналитов, не всегда характеризующихся разделяемыми спектральными или электрохимическими сигналами. По той же причине затрудняется и экологический мониторинг сульфаниламидов, выступающих поллютантами.

Для совместного определения нескольких сульфаниламидов и сопутствующих компонентов фармацевтических препаратов в средах сложного состава (фармацевтических и пищевых продуктах, объектах окружающей среды, биологических жидкостях) описаны методики обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [7], тонкослойной хроматографии [7], капиллярной электрохроматографии [8], капиллярного электрофореза [9, 10]. Зачастую, для решения данной задачи используют гибридные методы, сочетающие экстракцию и хроматографию с тандемным масс-спектрометрическим [11, 12] или УФ детекторами [11, 13], экстракцию и/или электрофорез со спектрофотометрическим определением [14–16]. Однако такие методы в большинстве своем достаточно трудоемки, дорогостоящи и не применимы во внелабораторных условиях [17]. Современным тенденциям разработки устройств для анализа «в точке использования» (англ. «point-of-use») наилучшим образом отвечают электрохимические сенсоры. Законы Нернста и Фарадея обуславливают высокую чувствительность и широкий диапазон определяемых концентраций при использовании потенциометрических и вольтамперометрических сенсоров, а относительно простая приборная база позволяет на их основе создавать портативные автоматизированные устройства. Для вольтамперометрического

определения водорастворимых сульфаниламидов стеклоуглеродные электроды покрывают композитами из углеродных наноматериалов, таких как графен [18], оксид графена [19], УНТ [20, 21], с наночастицами и наноструктурами различной природы, например, Ag [20], ZnO [18, 19, 21]. Чернила для трафаретной печати вольтамперометрических сенсоров для определения компонентов сульфаниламидных препаратов могут включать природные полимеры [22], наноленты графена [23], УНТ и нанокубы берлинской лазури [24]. При создании потенциометрических сенсоров для их определения используют пластифицированные поливинилхлоридные (ПВХ) мембраны, включающие анионообменные и комплексообразующие ионофоры, такие как циклодекстрины [25], порфирины [25], фталоцианины [26], тетрадодецил аммония бромид [26, 27], 2,3,5-трифенилтетразолия хлорид [28], бис(трифенилфосфоранилиден)аммония хлорид [26]. При переходе от модельных растворов к реальным средам селективность электрохимических сенсоров как правило снижается. Тем не менее, при определении сульфаниламидов показано низкое мешающее влияние таких компонентов, как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  [20],  $\text{Cl}^-$  [20, 26],  $\text{NO}_3^-$  [25, 26],  $\text{I}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ , уксусная кислота [26],  $\text{F}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ ,  $\text{BO}_3^{3-}$  [25], лимонная кислота, аскорбиновая кислота [20, 26], винная кислота [25, 26], глюкоза [20, 25], мочевая кислота, лактоза, глицин, TMP [20], сахароза, фруктоза, хлорпромазин [26], салициловая кислота, галактоза, ципрофлоксацин, креатинин, цистеин, дофамин, сульфамеразин, сульфатиазол, тетрациклин [25]. Сенсоры апробированы при анализе фармацевтических продуктов, природных вод и биологических жидкостей. Известны потенциометрические сенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками сульфаниламидов [29–31]. Однако молекулярно-импринтированные полимеры (МИП) не всегда обеспечивают ожидаемую высокую селективность из-за неполного извлечения аналита, различия констант его повторного связывания, неспецифических взаимодействий аналита и мешающих компонентов с полимерной матрицей [32].

Несмотря на достаточно большое число работ, посвященных определению сульфаниламидов, способы их совместного определения с родоначальником класса практически отсутствуют. Возможность совместного спектрофотометрического определения сульфациетамида (SAA) и SA в модельных растворах показана в [33]. Валидацию предлагаемой методики проводили при постоянном суммарном содержании сульфаниламидов, варьируя концентрацию каждого от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $5.0 \cdot 10^{-5}$  М. Однако столь высокий уровень деградации действующего вещества при реальных условиях его

использования маловероятен, а апробация методики для анализа реальных сред не была выполнена. В работе [34] описаны методы ВЭЖХ с УФ детектированием и высокоэффективной тонкослойной хроматографии с денситометрией, позволяющие проводить совместное определение SAA и ацетата преднизолона в присутствии SA. Содержание SA в градуировочных растворах варьировали от 10 до 50% от концентрации SAA. Предложен потенциометрический сенсор с внутренним заполнением раствором аналита в буфере и ПВХ мембраной, содержащей тетрадодециламмония бромид, для определения SAA в препаратах в присутствии SA, преднизалона ацетата, дапсона, бензалкония хлорида,  $\text{BO}_3^{3-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  [27]. Коэффициент селективности сенсора к SA составил всего  $5.63 \cdot 10^{-2}$  М и был установлен методом отдельных растворов.

Для определения сульфаниламидов, в частности сульфаметоксазола (SMX), совместно с TMP, применяемых в виде комбинированных лекарственных средств, известно не так много работ. Совместное определение SMX и TMP в различных средах (природных водах, почве, молоке, моче, сыворотке крови) было продемонстрировано с помощью твердо-фазной экстракции в сочетании с жидкостной хроматографией и tandemной масс-спектрометрией [35], а также вольтамперометрических сенсоров [18, 23, 24]. Непосредственно для анализа комбинированных препаратов SMX и TMP апробированы вольтамперометрические сенсоры на основе стеклоуглеродного электрода [36] и алмазного электрода, легированного бором [37]. Во избежание отравления материалов сенсоров и обеспечения их стабильной работы требовалась тщательная подготовка растворов препаратов, включающая стадии растворения в спиртах, обработку УЗ или центрифугирование с последующим фильтрованием, а также добавление буферных растворов. Помимо этого перед каждым измерением проводили механическую и УЗ обработку сенсоров [36] или последовательно промывали их в изопропанол, деионизованной воде и серной кислоте [37].

Вследствие современной тенденции внедрения в медицине неинвазивных техник, в частности неинвазивной местной анестезии, большое распространение получил интраназальный спрей на основе гидрохлоридов тетракаина (ТС) и оксиметазолина (OMZ), применяемый в стоматологии при лечении зубов верхней челюсти [38]. Побочными эффектами при использовании данного препарата могут быть насморк, заложенность носа и жжение [38]. Передозировка препаратом способна приводить к тяжелому угнетению дыхания, судорогам, конвульсиям и дезориентации [39]. Это

обуславливает необходимость совместного определения ТС и OMZ, как в комбинированных препаратах, так и слюне человека.

Для определения ТС и OMZ при совместном присутствии известны методики обращено-фазовой ВЭЖХ со спектрофотометрическим [40] и электрохимическим [41] детектированием. Прямое совместное определение ТС и OMZ, отвечающее принципам анализа «point-of-use» и «у постели больного» (англ. «point-of-care»), осложнено тем, что ТС и OMZ имеют функциональные группы, склонные к однотипным ионным взаимодействиям, и их окисление протекает при близких значениях потенциала [41]. Алмазный электрод, легированный бором, позволяет выполнять вольтамперометрическое определение обоих аналитов при условии их предварительного разделения [41]. Для определения OMZ описаны вольтамперометрические сенсоры на основе графитового электрода с хронопотенциометрически активированной поверхностью [42], стеклоуглеродного электрода, модифицированного наночастицами  $TiO_2$  и карбоксилированными УНТ [43], угольно-пастового электрода с гидрофильными частицами цеолита [44]. Их высокая чувствительность к OMZ достигалась благодаря стадии контролируемой сорбции аналита на модифицированной поверхности. Дополнительно увеличению тока окисления OMZ способствовало введение в исследуемый раствор анионных поверхностно-активных веществ, которые адсорбировались на электроде, ориентируясь полярной частью в раствор [44]. Селективность к OMZ показана в присутствии таких компонентов реальных сред, как  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cl^-$ , глюкоза, сахароза, фруктоза, мальтоза и лимонная кислота [42]. Потенциометрическое определение ТС и OMZ может быть выполнено с помощью сенсоров на основе ПВХ мембран с диспергированными ионными парами аналитов. Так, для определения OMZ предложен твердоконтактный сенсор на основе пасты из карбоксилированных УНТ, наночастиц  $SeO_2$ , ПВХ и ионных пар OMZ с тетрафенилборатом [45], а также сенсор с внутренним раствором и ПВХ мембраной, содержащей ионные пары OMZ с тетрафенилборатом [46]. Для создания сенсора с внутренним раствором, селективного к ТС, использована ПВХ мембрана, содержащая ионные пары ТС с фосфорновольфрамовой или фосфомолибденовой кислотой [47]. В работах [46, 47] повышение потенциометрической чувствительности и снижение пределов обнаружения аналитов достигалось присутствием их ионов во внутреннем растворе сенсора. Кроме того, авторы [46] сообщают, что введение в раствор сравнения магнитных наночастиц  $Fe_3O_4$ , покрытых  $\beta$ -циклодекстрином, с последующим их

концентрированием во внутреннем приповерхностном слое мембраны под воздействием магнитного поля способствует лучшему растворению ионофора и пластификатора в мембране за счет их адсорбции на частицах оксида и приводит к повышению отклика к OMZ. Мешающее влияние  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  [45–47],  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  [46, 47],  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  [47], глюкозы [45, 47], фруктозы [47], сахарозы, лимонной кислоты, мочевины, глицина [45], аланина, лизина, глутамина [46] на отклик потенциометрических сенсоров для определения OMZ и ТС было исследовано. В то же время, сообщения об электрохимических сенсорах с доказанной селективностью к OMZ и ТС при их совместном присутствии в растворе не были найдены.

### ***Определение низкомолекулярных неспецифических биомаркеров в физиологических жидкостях***

Патологические процессы, протекающие в организме, связаны с изменением клеточного метаболизма. Поэтому сегодня активно развиваются подходы медицинской диагностики, основанные на выявлении и определении низкомолекулярных метаболитов, которые могут выступать биомаркерами различных заболеваний в слюне, крови, моче, поте [48, 49]. Исследования в данной области направлены на выявление заболевания на начальных этапах до появления клинических признаков [50–52], установления степени его развития [53–55] и изучение ответа организма при его терапии [56]. Это особенно актуально в рамках реализации глобальной тенденции перехода к превентивной диагностике и персонализированной медицине.

Наиболее часто в качестве низкомолекулярных неспецифических биомаркеров выступают аминокислоты и их производные [57, 58]. Традиционно для их определения используют разные варианты хроматографии [50, 59–61] и капиллярного электрофореза [62, 63] в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием, а также спектроскопию ядерного магнитного резонанса [64–66]. Применение арбитражных методов позволяет среди множества родственных метаболитов выявить те, которые могут быть отнесены к биомаркерам данного заболевания. Использование же подобных методов для рутинного анализа и экспресс-диагностики затруднено вследствие высокой стоимости, длительности, сложной пробоподготовки и необходимости сбора и транспортировки образцов в специализированную лабораторию.

Как было отмечено выше, перспективным решением данных проблем может быть использование электрохимических сенсоров, с помощью которых решаются задачи

определения отдельных специфических биомаркеров заболеваний или групп неспецифических биомаркеров [67]. Наибольшее распространение для медицинских приложений получили вольтамперометрические и амперометрические сенсоры, достижения по разработке которых обобщены, например, в обзорах [68–71]. Несмотря на существенные преимущества, использование таких сенсоров для определения аминокислот и их производных сопряжено с рядом трудностей. Большинство аминокислот являются неэлектроактивными, исключение составляют гистидин, метионин, тирозин, триптофан и цистеин [68, 69]. В то же время метионин и гистидин, например, не могут быть определены с помощью немодифицированных электродов [68, 69]. Это обуславливает необходимость тщательного подбора состава модифицирующего слоя, в том числе с использованием биологических компонентов, вступающих в специфические реакции с целевой аминокислотой [72], или МИП и соединений из семейства циклодекстринов, которые «узнают геометрию» аналита [68–71]. Модификация электрода также позволяет устранить перекрывание пиков окисления различных аминокислот и их производных [68–71]. В случае анализа сред сложного состава эта проблема зачастую требует привлечения хемометрических подходов, позволяющих выделять интересующую информацию с помощью многомерных математических методов обработки данных [68]. Не менее остро, чем проблема низких чувствительности и селективности, встает вопрос отравления электронного проводника, а также расходования или загрязнения чувствительного слоя в процессе анализа биологических жидкостей. Это существенно снижает стабильность сенсоров и длительность их эксплуатации. Для устранения данных проблем выполняют импульсную регенерацию поверхности электрода, используют ионные жидкости и работают в режиме проточно-инжекционного анализа с включением этапа промывки электрода раствором без аналита [68]. Для защиты электронного проводника и одновременно с этим для закрепления активных компонентов сенсора используют полимеры Nafion, хитозан, полиэтиленгликоль, ПВХ и полипиррол (ПП) [68].

Разработка потенциометрических сенсоров для определения аминокислот и их производных в биологических жидкостях для диагностических целей имеет менее широкое распространение. Главным образом это обусловлено сложностью создания материалов, проявляющую высокую селективность к целевым аминокислотам в присутствии аналитов со сходными функциональными и структурными свойствами. Так, известен потенциометрический сенсор для определения гистамина в сыворотке

крови [73]. Основа для твердоконтактного сенсора была получена из графитовой пудры и эпоксидной смолы, а чувствительный элемент представлял собой ПВХ мембрану, содержащую кукурбит[6]урил и тетраакис(п-хлорфенил)борат калия в качестве ионофоров. Дополнительно в мембрану сенсора вводили УНТ, что способствовало снижению предела обнаружения аналита, улучшению стабильности, снижению дрейфа и увеличению срока жизни сенсора. К сожалению, причины данных эффектов авторами не обсуждаются. Кроме того, стоит отметить, что предложенный сенсор имел значимую чувствительность к мешающим ионам путресцина и кадаверина, которые часто присутствуют в биологических жидкостях совместно с гистамином. Тем не менее, чувствительность к ним была ниже, а предел обнаружения и нижняя граница линейного диапазона выше, что позволило авторам говорить о возможности определения гистамина в их присутствии. Однако высокая точность определения гистамина в реальных образцах сыворотки крови достигалась только при условии подготовки проб с помощью твердофазной экстракции. Интересное решение для снижения мешающего влияния ионов никотина было предложено при потенциометрическом определении креатинина в моче [74]. Были использованы три сенсора, первый содержал ионофор с высоким сродством к креатинину, второй – к никотину, а третий не содержал ионофор и не проявлял избирательной селективности. Анализ выполняли при двух значениях pH, для которых характерно разное распределение ионных форм креатинина и никотина. Полученные многомерные данные обрабатывали с помощью регрессионного анализа методом проекций на латентные переменные (англ. projections on latent structures или partial least squares (PLS))<sup>1</sup>. Это позволило повысить надежность установления концентрации креатинина в присутствии никотина, что особенно актуально для диагностики ряда заболеваний у курильщиков.

## **1.2 Потенциометрические мультисенсорные системы для фармации и медицины**

### *Анализ фармацевтических препаратов*

Мультисенсорные системы с потенциометрическим типом детектирования позволяют решать, прежде всего, такие задачи фармацевтического анализа, как оценка горечи препарата, исследование кинетики высвобождения действующего вещества,

---

<sup>1</sup>Здесь и далее при упоминании хемометрических приемов обработки экспериментальных данных будут использоваться их аббревиатуры на английском языке ввиду отсутствия широко распространенных аналогов на русском языке.

контроль состава и установление производителя или места происхождения лекарственного средства, в том числе с целью выявления фальсификации [75]. Оценка качества сырья фармацевтической промышленности также может быть предметом потенциометрического мультисенсорного анализа [76]. Задача анализа во многом определяет выбор хемометрического подхода к обработке сигналов массива перекрестно чувствительных сенсоров. Принципы выбора математических методов обработки многомерных данных и их реализации подробно изложены в [77].

Вкус препарата, а именно маскировка его горечи, играют важную роль в создании новых фармацевтических формул [78]. Однако токсичность лекарственных веществ осложняет органолептический анализ на доклинических этапах разработки, а тестирование на животных оказывается недостаточно точным. В этой связи потенциометрические мультисенсорные системы востребованы в качестве альтернативных методов мониторинга вкуса фармацевтической продукции. Например, описана мультисенсорная система для прогнозирования степени горечи различных лекарственных веществ, в том числе неизвестной природы [79]. Обучение массива сенсоров выполняли в растворах с варьируемой концентрацией ряда действующих веществ (азеластина гидрохлорида, кофеина, хлогексидина диглюконата, нитрата калия, наратриптана гидрохлорида, парацетамола, хинина гидрохлорида, суматриптана сукцината) при нескольких фиксированных значениях рН с помощью трехфакторного PLS. В работе [80] показана возможность предсказания эффективности маскировки горечи препаратов искусственными подсластителями, аспартамом и сахаринатом натрия, с помощью массива перекрестно чувствительных сенсоров, отклики которых обрабатывались регрессионным анализом. Возможности распознавания вкусовых добавок в препаратах на основе ибупрофена с помощью потенциометрических мультисенсорных систем обсуждены в [78]. Объектом анализа выступали модельные растворы ибупрофена, горечь которого маскировали с помощью смеси стандартных подсластителей с разной концентрацией компонентов. Отклик сенсоров измеряли как в стационарных, так и в динамических условиях. Наилучшие результаты были получены при обработке стационарных откликов с помощью дискриминантного анализа в сочетании с методом опорных векторов или метода главных компонент (англ. *principal component analysis (PCA)*) в сочетании с нейронными сетями обратного распространения ошибки. Тем не менее, авторы подчеркивают отсутствие универсального подхода для решения поставленной задачи и отмечают, значимое влияние состава сенсоров,

объединенных в массив. Кроме того, в данной работе представлены общие рекомендации по использованию каждого из рассмотренных многомерных математических методов [78]. Мультисенсорная система, включающая наряду с перекрестно чувствительными и селективные сенсоры, использующая для обработки их отклика PCA, была разработана для выявления различий во вкусе препарата на основе ибупрофена в пределах отдельных партий одного и того же производителя [81]. Потенциометрические мультисенсорные системы также применяют при анализе препаратов растительного происхождения, используемых в традиционной китайской медицине [82, 83]. Как правило, представляет интерес оценка горечи продуктов, полученных из разных частей растений (листьев, стеблей, их смеси), для чего могут быть использованы как количественный анализ с применением метода PLS [82], так и классификационный анализ с помощью PCA [83].

Наиболее распространенной формой лекарственных средств являются таблетки, которые удобны как для производства, так и для приема пациентами. Важной характеристикой препаратов, принимаемых перорально и сублингвально, является скорость высвобождения действующего вещества, от которой зависит скорость его абсорбции в кровеносную систему и возможность доставки до места воздействия. Кроме того, в случае лекарственных веществ, имеющих ярко выраженную горечь, их быстрое высвобождение негативно влияет на вкус препарата. Исследования скорости растворения лекарственных средств в форме таблеток проводят на этапах их разработки и производства для оценки эффективности и контроля качества. В работе [84] изучена кинетика высвобождения валсартана из минитаблеток с защитным покрытием и без него при их растворении в растворе, имитирующем слюну человека. Наилучшие результаты с помощью предложенной потенциометрической мультисенсорной системы достигались при реализации анализа в проточном режиме в сочетании с PCA. Авторами [85] разработан массив сенсоров для исследования кинетики высвобождения гидрохлорида хинина и ибупрофена из модельных препаратов в форме таблеток в растворы, имитирующие слюну человека. Процесс высвобождения действующего вещества контролировали по увеличению его концентрации с помощью модели, установленной методом PLS. Мультисенсорные системы, использующие метод PCA, предложены для исследования кинетики высвобождения псевдоэфедрина и метамизола из гранул препарата в зависимости от присутствия и природы полимерных добавок [86, 87].

Оценка качества фармацевтической продукции, в том числе контроль за ее фальсификацией, включает идентификацию ее происхождения, оценку соответствия состава рецептурным данным, в частности определение действующих веществ и токсичных примесей. Например, в работе [88] решалась задача установления страны производителя препаратов парацетамола с помощью массива перекрестно чувствительных потенциометрических сенсоров с использованием усовершенствованного подхода к реализации разведочного анализа данных, в том числе с учетом слияния данных, полученных от мультисенсорной системы и в результате спектрального исследования тех же образцов. Коммерческая потенциометрическая мультисенсорная система была использована для классификации с помощью линейного дискриминантного анализа (англ. linear discriminant analysis (LDA)) региона произрастания используемого в традиционной китайской медицине голопаразитического многолетнего растения *Cynomorium songaricum Rupr.* [89]. Постановка задачи была обусловлена тем, что химические компоненты растений из разных регионов различаются, что влияет на качество продукции. Разработана мультисенсорная система для контроля качества шипучих таблеток аскорбиновой кислоты [90], при этом методом PCA выполнен разведочный анализ для оптимизации условий подготовки проб, а для распознавания образцов с различным содержанием витамина использован PLS. Применение коммерческой мультисенсорной системы в сочетании с PCA для анализа суспензий цефдинира показало значимое изменение их состава в течении срока годности (10 дней), что может быть основанием для выявления продукции ненадлежащего качества [91]. Существенным преимуществом мультисенсорных систем для анализа комбинированных фармацевтических препаратов является возможность совместного определения нескольких действующих веществ. Например, в работе [92] было выполнено совместное определение ацетоминофена, аскорбиновой кислоты и ацетилсалициловой кислоты в присутствии кофеина с использованием проточной ячейки, позволяющей фиксировать значения откликов массива миниатюризированных сенсоров как в стационарном, так и в динамическом режиме. С помощью методов PLS и трехфакторного PLS было выполнено совместное определение ацетилсалициловой кислоты и аскорбиновой кислоты в присутствии ацетоминофена и кофеина, тогда как использование метода искусственных нейронных сетей в сочетании с предварительным дискретным вейвлет-преобразованием динамических откликов и удалением наименее значимых значений в соответствии с

казуальными индексами позволило установить содержание трех действующих веществ в присутствии кофеина.

Возможность получения фармацевтических препаратов высокого качества напрямую зависит от качества используемого сырья. В работе [76] показано применение потенциометрических мультисенсорных систем в сочетании с PLS для оценки степени чистоты рекомбинантного белка А для фармацевтического использования.

На сегодняшний день для анализа фармацевтических препаратов доступны две коммерческие потенциометрические мультисенсорные системы. «Сенсор вкуса» TS-5000Z (Insent, Япония) используется для оценки горечи лекарственных средств [75, 80, 83]. Материалами данного устройства выступают ПВХ-мембраны, содержащие пластификаторы и липиды в различных сочетаниях (соли третичного и четвертичного аммония, ди-(2-этилгексил)- и ди-(*n*-децил)фосфорную кислоту, 1-тетрадеканол, олеиновую и тримеллитовую кислоты), обеспечивающих оценку того или иного вкуса исследуемого объекта [93]. «Электронный язык»  $\alpha$ -Astree (AlphaMOS, Франция) позволяет дискриминировать изучаемые образцы не только по вкусу, но и некоторым другим показателям [75, 89, 91]. Данное устройство состоит из 7 перекрестно чувствительных полевых транзисторов, химический состав мембран которых представляет коммерческую тайну.

Разрабатываемые потенциометрические мультисенсорные системы для фармацевтического анализа не отличаются разнообразием используемых материалов. В подавляющем большинстве работ используются сенсоры с классическими ПВХ мембранами, содержащими ионофоры и липофильные соли [75, 76, 78, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 88]. Менее распространенным является включение в мультисенсорные системы халькогенидных электродов [75, 79, 82]. Однако применение подобных материалов не всегда оказывается достаточным для управления перекрестной чувствительностью потенциометрических сенсоров, что требует обращения внимания на подходы к модификации мембран, разработанные для селективных сенсоров или других приложений. Так, в работе [81] один из сенсоров в массиве на основе ПВХ мембраны, содержащей соль третичного аммония, был поверхностно модифицирован ПАНИ, что благоприятствовало высокой чувствительности к анионам ибупрофена. В мультисенсорной системе для определения аскорбиновой кислоты платиновые электроды покрывали пленками проводящих полимеров, мономерами для получения

которых выступали 4-амино-2,1,3-бензотиадиазол, 3,4-диаминобензойная кислота и нейтральный красный [90].

### *Медицинская диагностика*

Выше уже отмечалось, тренд на переход от лабораторного к «point-of-care» анализу обуславливают актуальность создания сенсоров для медицинских приложений, позволяющих выполнять неинвазивный и малоинвазивный анализ с минимальными затратами времени и ресурсов [94–96]. В то же время, необходимость исследования биологических образцов, характеризующихся сложным составом, а также отсутствие специфических маркеров для ряда социально-значимых заболеваний осложняют разработку селективных сенсорных материалов. В этой связи прогнозируется, что медицинская диагностика должна стать одной из развивающихся областей применения потенциометрических мультисенсорных систем [97].

Потенциометрическая мультисенсорная система для диагностики рака мочевого пузыря посредством анализа урины пациентов разработана в [2]. Авторами были рассмотрены такие подходы к обработке аналитических сигналов массива сенсоров, как логистическая регрессия, метод случайного леса, экстремальный градиентный бустинг, метод опорных векторов, голосующий классификатор. Наилучшие результаты достигались при использовании голосующего классификатора, причем точность, чувствительность и специфичность анализа повышались при рассмотрении обучающего набора данных от пациентов с более узким возрастным диапазоном. Классификационная модель, построенная на основании откликов массива сенсоров в образцах урины пациентов в возрасте от 50 до 88 лет, позволяла решать поставленную задачу с точностью 76%, чувствительностью 80% и специфичностью 75%. В работе [3] предложена мультисенсорная система для диагностики рака предстательной железы. Использование логистической регрессии при построении классификационной модели для отнесения образцов урины к классам «норма» (отсутствие заболевания) или «отклонение» (диагностированное заболевание) позволило достичь высоких значений точности (97%), чувствительности (100%) и специфичности (93%) анализа. Стоит отметить, что в обеих работах [2, 3] при создании мультисенсорных систем использовались сенсоры на основе пластифицированных ПВХ мембран, халькогенидных стекол и поликристаллических мембран, перекрестная чувствительность которых в такой сложной среде как урина, обуславливала высокую

корреляцию их отклик, что могло приводить к переобучению классификатора [2]. Кроме того, некоторые сенсоры имели преимущественную чувствительность к макрокомпонентам биологической жидкости, изменения концентрации которых в большей степени связаны с образом жизни пациента, нежели наличием заболевания [2, 3]. Поэтому для достижения наилучшего результата выполнялась дополнительная оптимизация состава массива сенсоров [3].

Возможность использования коммерческой мультисенсорной системы  $\alpha$ -Astree (AlphaMOS, Франция) для решения задачи идентификации бактериальных изолятов описана в [98]. Установлено, что использование PCA при обработке откликов от массива сенсоров позволяет различать бактерии вида *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* через 15, 18 и 24 ч с момента их посева. При этом значения объясненной дисперсии при использовании двух главных компонент составили 84, 99 и 97%, соответственно. Перспективность исследования обусловлена тем, что сегодня для определения бактериальных инфекций используют тесты, которые требуют либо проведения длительного анализа (не менее 24 ч), либо не позволяют достоверно установить возбудителя инфекции. В то время, как в данной работе показана перспектива оценки вида бактерий до выхода их роста на стационарную фазу.

### **1.3 Композиционные материалы в потенциометрических сенсорах**

Понятие композиционного материала достаточно широкое и может быть использовано в отношении материала, сформированного с участием нескольких фаз с существенно отличающимися физико-химическими свойствами, если полученный материал приобретает новые свойства, не являющиеся аддитивным сложением исходных. Для создания композиционных материалов применяют методы поверхностной и объемной модификации. Поверхностная модификация предполагает какое-либо изменение приповерхностного слоя материала, а объемная – равномерное внедрение модифицирующих агентов. Композиционные материалы, включающие одновременно неорганическую и органическую фазы, называют гибридными. Наноструктура и свойства гибридных материалов зависят от способа их получения, природы составляющих фаз, а также взаимодействий между ними, обуславливающих синергетический эффект. Различают гибридные материалы с низкоэнергетическими (Ван-дер-Ваальсовы, водородные, электростатические) и ковалентными связями между органическими и неорганическими компонентами. Среди основных проблем, которые

решаются при разработке композиционных материалов для нужд аналитической химии, можно отметить увеличение селективности, сорбционной и каталитической способности, биохимической и механической устойчивости, а также повышение производительности и снижение стоимости процессов и устройств на их основе [99–103]. Модифицированные материалы широко используют в хроматографии в качестве стационарных фаз [104], твердофазной экстракции [105, 106], химических и биологических сенсорах [107–112].

Одной из задач при разработке новых материалов для твердоконтактных потенциометрических сенсоров является поиск эффективных ионно-электронных преобразователей (трансдюсеров) [113]. В конструкцию сенсора они могут быть включены в виде слоя между электронным проводником и ионоселективной мембраной [114–124] или добавлены к материалам электрода и мембраны при их формировании [125–134]. В качестве промежуточного слоя распространено применение модифицированных электропроводящих полимеров (ЭПП) и полимерных электролитов [103], например, пленок на основе ПАНИ и УНТ [124, 135, 136], поли(3-октилтиофена-2,5-диила) (ПОТ), УНТ и Au [115, 116], ПП и Nafion [114], полиаллиламина и  $MnO_2$  [119]. В то же время наночастицы ПАНИ [131, 132] и ПОТ [131] могут быть введены непосредственно в ПВХ мембрану при необходимости дополнительной миниатюризации сенсоров. Неполимерными трансдюсерами между мембраной и электродом выступают углеродные и металлические наноструктуры и композиционные материалы на их основе, например, металлорганические каркасные структуры [117, 118], УНТ с биметаллическими наночастицами AuCu [120], угольная сажа с наночастицами Pt [121], пористый графен с наноструктурами  $MoS_2$  или наночастицами Pt [122, 123]. Композиты на основе углеродных материалов, металлов и их оксидов также внедряют в материалы угольно-пастовых электродов (УПЭ), что обеспечивает быстрый перенос заряда, снижает сопротивление датчиков, увеличивает их удельную поверхность. Например, они могут включать УНТ с иммобилизованными наночастицами CuO,  $TiO_2$ , NiO,  $Fe_2O_3$ , FeCo [125–130, 133], оксид графена/Ag [134].

Модификация мембран потенциометрических сенсоров может быть направлена на снижение выщелачивания ионофоров посредством их диспергирования в ЭПП [4, 137, 138] или мембранах Nafion [139] вместо пластифицированных ПВХ мембран. Решению данной проблемы также способствует иммобилизация ионофоров на

различных наноматериалах, например, наночастицах Ag [140, 141] и Au [142, 143], УНТ [144, 145], в том числе модифицированных CuO [127, 130] и Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [128].

Снижение подверженности мембран фаулингу также является одной из задач, решаемых посредством модификации, при разработке потенциометрических сенсоров. Использование композиционных материалов с участием ЭПП [146, 147] и полимера Nafion [148–157] в качестве покрытий электронного проводника или ионоселективной мембраны обеспечивают защиту сенсоров от действия окислителей. Имобилизация ферментов на мембранах Nafion позволяет создавать высокоселективные сенсоры (например, к биомаркерам различных заболеваний) с пониженным влиянием анионных компонентов анализируемых сред на отклик [158–163]. В клиническом и экологическом анализе особое внимание уделяют предотвращению биологического загрязнения сенсоров посредством изменения гидрофильно-гидрофобных свойств поверхности мембраны и придания ей антибактериальных свойств [146, 164]. Для гидрофилизации ПВХ мембран Ca<sup>2+</sup>- и K<sup>+</sup>-селективных сенсоров были использованы цвиттерионные полимеры полидофамин, в том числе с последующим *in situ* осаждением наночастиц Ag [165, 166], и полисульфобетаинметакрилат [167]. В работе [168] уменьшение сродства к микроорганизмам NO<sub>3</sub><sup>-</sup>-селективного сенсора достигалось снижением шероховатости поверхности мембраны и изменением ее дзета-потенциала на отрицательный за счёт модификации гидрофобным политетрафторэтиленом. Адсорбция белка плазмы крови и воздействие механических загрязнителей на K<sup>+</sup>-селективную ПВХ мембрану было снижено за счет нанесения кремнийорганического каучукового покрытия [169]. Сохранение селективных свойств мембраны при этом обеспечивалось диффузией пластификатора, ионофора и липофильного аниона в модифицирующий слой.

Отдельно следует рассматривать композиционные материалы для микрофлюидных устройств с потенциометрическим детектированием. Предварительное электроконцентрирование аналита за счёт ионоселективного транспорта в микро- и наноканалах, положено в основу работы таких сенсоров и представляет собой решение проблемы анализа образцов малого объема и со сверхнизкой концентрацией определяемых ионов [170, 171]. В качестве подложек для них используют кристаллические, стеклянные, керамические, металлические пористые материалы [170, 172], полимеры (ПВХ, полидиметилсилоксан, полиимиды, полиметилметакрилат, полиэтилентерефталат и др.) [170, 173], бумагу [170, 174, 175]. Для модификации каналов применяют ионоселективные мембраны, например, сульфатсодержащие

производные тиола и Nafion [172]. Потенциометрические сенсоры, интегрированные с микрофлюидными подложками, имеют большие перспективы для установления следовых количеств ионов тяжёлых металлов в объектах окружающей среды. Так, для этих целей в работах [174, 175] предлагаются сенсоры на основе бумаги, модифицированной наночастицами благородных металлов или ионоселективной мембраной. Ликвидация адсорбционных участков бумажной подложки была необходима для снижения пределов обнаружения и управление супернернстовским откликом в неравновесных условиях.

Далее рассмотрены основные типы композиционных материалов, используемые в потенциометрических сенсорах.

### *Электропроводящие полимеры в потенциометрических сенсорах*

Одними из наиболее распространенных компонентов композиционных материалов для потенциометрических сенсоров выступают ЭПП на основе гетероциклических молекул, такие как ПАНИ, ПП, полиуретан (ПУ), политиофен и его производные, например, ПОТ и ПЭДОТ [102, 176, 177]. Данные полимеры представляют собой сопряжённые делокализованные  $\pi$ -системы и их электронная проводимость обусловлена перемещением вдоль цепи полимера собственных или инжектированных зарядов [103]. Они могут быть получены электрохимической полимеризацией на проводящей подложке из раствора мономера и поддерживающего электролита или химической полимеризацией в растворе мономера и окислителя. ЭПП выступают трансдьюсерами, а также ингибиторами сорбции воды и редокс-активных соединений, являясь частью композиционных сенсорных материалов типа электронный проводник/электропроводящий полимер [177–187] или электронный проводник/электропроводящий полимер/ионоселективный слой [4, 102, 114–116, 131, 132, 137, 138, 188–190]. Электрохимическая модификация обеспечивает более высокую адгезию ПАНИ, ПП и ПЭДОТ к проводнику по сравнению с методом отливки, а для ПОТ наблюдается обратная закономерность [102].

Любой из известных ЭПП не лишен недостатков, на преодоление которых направлены различные подходы к их функционализации [102]. Производные ЭПП могут быть получены окислительной химической или электрохимической сополимеризацией мономеров с замещенными функциональными группами с незамещенными мономерами или посредством прививки полимерных цепей на

предварительно сформированный полимер или поверхность углеродных и металлических наноструктур методом радиационной полимеризации. Одним из наиболее используемых производных ЭПП является сополимер ПЭДОТ и сульфированного ПС (ПЭДОТ:СПС) [176]. Наноструктурированные ЭПП получают интегрированием в них неорганических наночастиц или формированием нановолокон из самих ЭПП. Например, описано получение нановолокон ПАНИ методом химической полимеризации [132, 183] и электропрядения [188]. Для получения многокомпонентных композитов с участием ЭПП предпочтительной является химическая полимеризация в присутствии различных прекурсоров или готовых наночастиц как относительно простой и недорогой метод.

ЭПП благодаря способности к реакциям окисления-восстановления и протонирования-депротонирования являются распространенными материалами носимых твердоконтактных датчиков рН для биомедицинских приложений [177]. Можно отметить два подхода к формированию таких сенсоров. В первом случае полимеризация ЭПП осуществляется электрохимическим методом на предварительно подготовленных гибких подложках для трафаретной или струйной печати, например, полиэтилентерефталата, в том числе покрытого тонкой пленкой  $\text{In}_2\text{O}_3:\text{Sn}$  [177, 178], полиимида [177, 179], печатных углеродных и наноуглеродных электродах [177, 180–182]. С использованием такого подхода разработан ряд сенсоров для контроля рН пота, предназначенных для мониторинга физической работоспособности и обнаружения ранних признаков некоторых заболеваний человека [177, 178, 180]. В их состав входили производные ЭПП или композиты на их основе, такие как ПЭДОТ:СПС, ПАНИ/ПУ, ПАНИ/Аu, ПАНИ/нанолисты  $\text{MoS}_2$ , ПАНИ/восстановленный оксид графена, ПУ/графит [177, 178, 180]. Другие перспективные приложения подобных сенсоров также связаны с выполнением анализа «point-of-use». Так, описаны сенсоры для измерения рН конденсата выдыхаемого воздуха человека и крупного рогатого скота, напечатанные методом струйной печати с использованием чернил из УНТ и нанографена с последующей хроноамперометрической полимеризацией ПАНИ [181]. Датчик рН на основе ПАНИ, электроосажденного из раствора в присутствии поверхностно-активного вещества, на полиимидную подложку, предварительно покрытую Аu, предложен для экологического и промышленного мониторинга сред с высоким содержанием окислителей [179]. Сенсор для контроля рН напитков и фруктов был получен

электрохимическим осаждением композита ПАНИ/ПУ на углеродном электроде, нанесенном трафаретной печатью на полипропиленовый нетканый материал [182].

Второй подход к созданию носимых датчиков рН предполагает включение ЭПП в состав чернил для получения полностью печатных сенсоров. Получение дисперсий ЭПП для последующего создания чернил, как правило, основано на химической окислительной полимеризации. Основным недостатком ЭПП в этом случае является плохая растворимость, которая может быть устранена посредством их функционализации, что, однако, может приводить к нежелательным изменениям их проводимости и ионообменной способности [103]. Для создания полностью трафаретно напечатанного датчика рН, реализованного на текстильной подложке, ПАНИ смешивали с додецилбензолсульфоновой кислотой и текстильной трафаретной краской [187]. Композитные чернила ПАНИ/ПП/СПС наносили методом струйной печати поверх коммерческих Au-чернил при разработке микросенсора рН [186]. Датчик рН из химически полимеризованных нановолокон ПАНИ на трафаретно-печатном углеродном электроде апробирован для мониторинга порчи молока и гниения фруктов [183]. Нановолокна ПАНИ имеют ряд преимуществ по сравнению с металлическими чернилами, такие как отсутствие коррозии, настраиваемая проводимость, простота и экономичность синтеза. Однако их недостатком является невысокая механическая стабильность, которая может быть улучшена формированием их в виде композитов с графеном или графитом [103]. Нановолокна ПАНИ, созданные с помощью гидродинамики на нанолистах графена, использованы в качестве чернил для трафаретной печати при создании сенсора для контроля рН в поте во время физических упражнений [185]. Дисперсии для струйной печати датчиков рН были приготовлены из химически синтезированных нановолокон ПАНИ с добавлением додецилсульфата натрия и акриловых смол, что обеспечило повышение износостойкости материала и более высокую адгезию чувствительного слоя к подложке по сравнению с электродами, полученными в результате электроосаждения ПАНИ [184].

Классическим вариантом организации потенциометрических сенсоров с твердым контактом является синтез ЭПП на металлических, стеклоуглеродных, графитовых, углеродных электродах и их покрытие селективной мембраной [102, 115, 116, 189]. Мембрана при этом может проявлять ионоселективную функцию или включать МИП [190]. В современных исследованиях ЭПП используют в виде композитов с наночастицами углеродных материалов, металлов и их оксидов с целью повышения

проводимости, емкости двойного слоя, придания гидрофобных свойств, а также снижения их нежелательного распределения в мембрану, способного привести к неконтролируемому изменению ее состава [102, 189]. Примеры подобных сенсоров рассмотрены в следующем подразделе. Аналогичным образом улучшение свойств ионно-электронного преобразователя может достигаться использованием Nafion в качестве молекулярного допанта, как это было сделано в [114] при разработке сенсора на основе ПП и  $Pb^{2+}$ -селективной ПВХ мембраны. Кроме того, промежуточный слой между электронным проводником и мембраной может быть сформирован из наноструктур ЭПП, которые обеспечивают более высокую емкость и низкое сопротивление [132, 188].  $Pb^{2+}$ - и  $NO_3^-$ -селективные сенсоры на основе микро- и нановолокн ПАНИ, синтезированных методом электропрядения и химической полимеризации на стеклоуглеродном электроде, характеризовались благодаря этому повышенной стабильностью и низкими пределами обнаружения ионов в реальных образцах воды [132, 188]. Нановолокна ПАНИ, легированные ионами  $NO_3^-$  и  $Cl^-$ , изучены не только в качестве промежуточного слоя, но и в составе мембраны [132]. Другие исследования возможностей диспергирования ЭПП в ПВХ мембране связаны с попытками создания носимых самокалибрующихся миниатюризированных твердоконтактных сенсоров [131, 132].

При создании потенциометрических сенсоров ионофоры могут быть иммобилизованы непосредственно в матрице ЭПП. В [138] представлен неферментный лактат-селективный сенсор на основе ПП, содержащего лактат-ионы, полученного гальваностатической полимеризацией. Сенсор был апробирован для определения лактата в образцах крови крыс, пота и слез человека. Мультисенсорная система на основе Pt-электродов, модифицированных методом циклической вольтамперометрии полимерными покрытиями из *n*-алкил-(1-пиррол)фенил- и аминифенилзамещенных порфиринов, использована для дискриминации вин в отношении исходной принадлежности к бренду и определения дефектных соединений вина, таких как 3-(метилтио)-пропанол (маркер «неприятного запаха»), изоамиловый спирт, сивушные масла, бензальдегид (маркер активности дрожжей), уксусной кислоты (маркер образования уксуса) [137]. В [4] обобщены результаты разработок массивов перекрестно чувствительных сенсоров с твердым контактом на основе ПАНИ и производных тиакаликс[4]арена для анализа фруктовых соков, зеленого чая и алкогольных напитков, которые были классифицированы в соответствии с их

происхождением, марками и стилями. Изменение отклика сенсоров было результатом реакций добавленных ионов  $Fe^{3+}$  с антиоксидантами и комплексообразователями объекта анализа.

### *Углеродные материалы в потенциометрических сенсорах*

Углеродные материалы подразделяют на поликристаллические (углеродный порошок, угольная паста, графит, угольная сажа) и наноструктурированные (графитовые углеродные наноструктуры, графен, фуллерены, УНТ, углеродные точки, графеновые квантовые точки) [191]. Среди углеродных материалов, наиболее часто используемых в потенциометрических сенсорах, следует отметить угольную пасту и графит, которые выступают электронным проводником, а также графен, восстановленный оксид графена и УНТ, выполняющие, прежде всего, роль трансдьюсера. Необходимо упомянуть такие актуальные материалы как фуллерены. Они не являются электропроводящими, но при легировании щелочными металлами их проводимость становится такой же высокой, как у металлов. Это открывает большие перспективы фуллеренов для электрохимических приложений, если в будущем будет найден экономически выгодный способ их производства [192]. Что касается УНТ, то проводимость плоскости графена относительно оси нанотрубки зависит от ее ориентации, поэтому, несмотря на то, что большинство УНТ являются полупроводниками по своей природе, среди них есть также изоляторы и сверхпроводники. Кроме того, из-за своей стабильной структуры и большой абсорбционной способности внутренней трубки УНТ плохо диспергируются в большинстве растворителей. Преодоление этой проблемы, которая существенно ограничивает использование УНТ в сенсорах, достигается их поверхностной функционализацией или эндодральным заполнением внутренней полости [192]. Первой стадией модификации поверхности УНТ, как правило, является окисление, приводящее к образованию гидроксильных, карбонильных и карбоксильных групп, которые выступают реакционными центрами для ковалентного связывания или адсорбции функциональных фрагментов.

Преимуществами углеродных наноматериалов в качестве трансдьюсеров по сравнению с ЭПП являются высокая электропроводность, гидрофобность, устойчивость к дневному и УФ излучению [193–195], широкие возможности иммобилизации на них ионофоров и МИП [144, 196]. Все это обуславливает высокую чувствительность, малое

время отклика и повышенный срок стабильной работы сенсоров. Карбоксилированные УНТ [193, 194] и графен [193, 195] использованы в качестве ионно-электронного преобразователя между электродом и ионоселективной ПВХ мембраной в сенсорах для определения ионов  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  в объектах окружающей среды [194], одноразовых планарных сенсорах для определения ионов  $\text{K}^+$  [193], струйно-печатных сенсорах для определения ионов  $\text{NH}_4^+$  в воде фильтрата полигона твердых бытовых отходов [195]. Cu-электрод, модифицированный УНТ и МИП, использован для определения пестицида  $\gamma$ -гексахлорциклогексана в воде, фруктах и овощах [196]. УПЭ, содержащий модифицированные  $\beta$ -циклодекстрином УНТ, разработан для определения пироксикама в лекарственных средствах [144].

При создании потенциометрических сенсоров углеродные наноматериалы также служат матрицей для иммобилизации ЭПП [177, 180–183, 185] или могут быть диспергированы в ЭПП [115, 116, 124] и ионоселективной мембране [135, 136, 145, 197]. Диспергирование УНТ в ПОТ обеспечивало высокую электронную проводимость, емкость и гидрофобность ионно-электронного преобразующего слоя, а также предотвращало нежелательное распределение ПОТ в фазу мембраны [115]. Фильтровальная бумага, покрытая композитом УНТ/Au/ПОТ, служила для преобразования химического сигнала в электрический и поддержки  $\text{Cd}^{2+}$ -,  $\text{Ag}^+$ - и  $\text{K}^+$ -селективных мембран на основе сополимера метилметакрилата-децилметакрилат [116]. Данные мембраны отличались гидрофобностью и низкой диффузионной проницаемостью, что позволило достичь наномолярных пределов обнаружения катионов и высокой селективности [116]. Для установления субнаномолярных концентраций ионов  $\text{Pb}^{2+}$  в природных водах графитовый электрод был покрыт композитом ПАНИ/УНТ/полимер с ионным отпечатком [124]. Использование в качестве чернил для трафаретной печати смеси УНТ, ПВХ и каликс[4]арена повышало производительность сенсора для определения гентамицина в фармацевтических препаратах и поверхностных водах [145]. Трафаретно-печатные сенсоры, в которых в ПВХ мембране диспергированы композиты УНТ/ПАНИ/МИП, разработаны для определения налбуфина [136] и макролида эритромицина [135] в фармацевтических препаратах и биологических жидкостях, в том числе в присутствии родственных аналитов. В работе [197] предложен подход к созданию сенсоров методом струйной печати с добавлением графена как в ионоселективный ПВХ слой рабочего электрода, так и в слой ПВХ с ионной жидкостью электрода сравнения для быстродействующих

приложений мониторинга в реальном времени. При этом промежуточным слоем между ионоселективной мембраной и подложкой рабочего электрода служил композит из наночастиц Ag и графена, диспергированного в ПЕДОТ:СПС. Добавка графена в ионоселективную мембрану позволила снизить ее электрическое сопротивление на 90% и повысить емкость в 3 раза, сократив время отклика сенсора на 33% [197]. Успешность подхода продемонстрирована на примере  $K^+$ -селективного сенсора, который был миниатюризирован до размера, сопоставимого с размером человеческой клетки, и апробирован в клинических испытаниях [197].

Использование в потенциометрических сенсорах углеродных наноматериалов в сочетании с наночастицами металлов и их оксидов представлено в следующем подразделе.

### ***Наночастицы металлов и их оксидов в потенциометрических сенсорах***

Перспективы использования наночастиц металлов и неорганических оксидов при разработке потенциометрических сенсоров обусловлены их развитой удельной поверхностью, проводимостью, химической активностью, биосовместимостью [198]. В составе электронного проводника и трансдьюсера наночастицы металлов (Pt [121, 123], Ag [134], AuCu [120], FeCo [129]) и их оксидов (CuO [127, 130],  $TiO_2$  [125, 126],  $Fe_2O_3$  [128]) зачастую включены как композиты с углеродными материалами (пористый графен [123], оксид графена [134], УНТ [120, 125–128, 130], угольная сажа [121]), что обуславливает синергетическое улучшение их электрических, сорбционных, каталитических и магнитных свойств. В ионоселективную мембрану наночастицы металлов и неорганических оксидов вводят для снижения ее электрического сопротивления или в качестве носителей ионофоров [142, 163, 199, 200]. Возможно также использование модифицированных ионофорами наночастиц в качестве селективного слоя, нанесенного непосредственно на электрод, без стабилизации в полимерной матрице [125–128, 140, 141, 143]. Такой подход открывает широкие возможности для использования в сенсорах новых комплексообразующих агентов, введение которых в мембраны стерически затруднено [125–128, 140, 141, 143].

Датчики рН на основе оксидов металлов отличаются высокой чувствительностью, малым временем отклика, длительным сроком службы, а также возможностью использования в агрессивных средах и в контакте с пищевыми продуктами и живыми организмами [198]. Металлоксидные слои могут быть нанесены на подложки разной

природы и формы посредством трафаретной печати, электроосаждением, золь-гель методом, магнетронным и радиочастотным распылением [198]. Варьирование микроструктуры, формы частиц, размера и морфологии поверхности наноструктур оксидов металлов (например, тонких пленок, нанотрубок, нанолент, нанопроволок, нанопрямоугольников, наностержней) открывает широкие возможности для управления характеристиками сенсоров на их основе [198].

УПЭ привлекают химической инертностью, возобновляемостью, низким омическим сопротивлением и пригодностью для различных приложений. Однако для традиционных УПЭ характерны пониженные чувствительность и воспроизводимость, а также необходимость большего перенапряжения из-за низкой скорости переноса электронов. Эти проблемы решаются посредством их модификации наночастицами металлов, неорганических оксидов и их композитами с углеродными наноматериалами [201]. Возможности модифицированных УПЭ можно проследить на примере определения с их помощью лекарственных веществ в фармацевтических и биологических средах. В [202] показана возможность установления ультраследовых концентраций изониазида с помощью УПЭ с магнитными наночастицами  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Для определения ампролиума в препаратах и курином мясе были разработаны УПЭ на основе УНТ/ $\text{NiO}$  [133]. Легирование биметаллическими наночастицами  $\text{FeCo}$  нанотрубок  $\text{TiO}_2$  (НТ- $\text{TiO}_2$ ) и УНТ, а также композита УНТ/НТ- $\text{TiO}_2$  позволило создать УПЭ для высокоточного определения сульпирида [129]. Модификация УПЭ, включающего производное каликс[4]арена, композитом УНТ/ $\text{Fe}_2\text{O}_3$  повышало количество активных центров и скорость массопереноса ивабрадина к его поверхности, что обеспечивало увеличение линейного диапазона градуировочной функции и чувствительности, а также снижение предела обнаружения аналита до субмикромольных значений [128]. УПЭ, содержащий производные каликс[4]арена и наночастицы УНТ/ $\text{CuO}$ , разработан для определения теофиллина в экстрактах чая [130]. При разработке УПЭ для определения пазуфлоксацина мезилата [125], мелитрацена [126], саксаглиптина [127] в фармацевтических препаратах, плазме крови и моче продемонстрировано улучшение их метрологических характеристик за счет ковалентной иммобилизации хитозана [125], МИП [126] и 4-аминобензо-18-краун-6-эфира [127] на поверхности композитов УНТ/ $\text{TiO}_2$  [125, 126] и УНТ/ $\text{CuO}$  [127]. Использование смеси композита оксид графена/ $\text{Ag}$  и МИП в УПЭ минимизировало изолирующий эффект полимера, способствуя быстрому переносу аналита к местам связывания и обеспечивая

более чувствительный, быстрый и стабильный отклик сенсора, селективного к габапентину [134].

В твердоконтактных мембранных сенсорах использование слоев из наночастиц Pt [203] и Au [204] в качестве ионно-электронных преобразователей обеспечивает высокую стабильность отклика и препятствует образованию нежелательного слоя воды между проводником и ионоселективной мембраной. Еще более перспективным для этих целей представляются биметаллические наночастицы, например, AuCu, обладающие улучшенными физико-химическими свойствами по сравнению с монометаллическими наноструктурами, в том числе в сочетании с УНТ [120]. В работе [121] трансдьюсером между  $K^+$ - и  $NO_3^-$ -селективными мембранами и стеклоуглеродным электродом использована угольная сажа с осажденными на ней наночастицами Pt, что снижало сопротивление мембран и улучшало аналитические характеристики. Разработанные сенсоры обладали более долговременной стабильностью отклика по сравнению с сенсорами, в которых угольная сажа или наночастицы Pt использовались по отдельности [121]. Композит на основе трехмерного пористого графена и наночастиц Pt успешно использован в качестве трансдьюсера  $Cd^{2+}$ -селективного электрода благодаря большой удельной площади поверхности, гидрофобности, высокой проводимости, превосходной емкости двойного слоя, а также нечувствительности к  $O_2$ ,  $CO_2$  и свету [123].

Введение наночастиц Pt непосредственно в  $K^+$ - и  $Ca^{2+}$ -селективные мембраны на основе поли(н-бутилакрилата) значительно снижало их электрическое сопротивление и повышало стабильность отклика сенсоров [199]. Аналогичным образом присутствие наночастиц MgO или CuO в ПВХ мембранах способствовало возрастанию чувствительности сенсоров к летрозолу и диапазона его определения, а также снижению предела обнаружения и времени отклика, увеличению срока службы датчиков [200]. Измерительные каналы самокалибрующийся сенсорной платформы для мониторинга концентрации ионов  $Na^+$  и  $K^+$  в моче в домашних условиях были покрыты ионоселективными ПВХ мембранами, содержащими композит ПС/Au [205]. Сохранение стабильности при долгосрочном использовании устройства обеспечивалось нанесением трансдьюсера и мембраны не послойно, а в одну стадию методом отливки [205]. Имобилизация  $Ag^+$ -селективного лиганда [142] и фермента уреазы [163] на наночастицах Au уменьшала их подвижность в фазе мембран, препятствуя выщелачиванию в анализируемые среды.

Для определения ионов  $\text{Cu}^{2+}$  разработан сенсор на основе стеклоуглеродного электрода, покрытого слоем функционализированных дитизином наночастиц Au, образующих на его поверхности пористую структуру [143]. На наночастицах Ag были иммобилизованы производные морфолина [141] и меркаптосоединения [140] при разработке планарных сенсоров на основе угольных чернил для определения ионов  $\text{Th}^{4+}$  [141] и  $\text{La}^{3+}$  [140] в пробах воды. В этих случаях ионофоры были иммобилизованы на неорганических наночастицах без использования полимерной мембраны.

### *Перфторполимерные мембраны в потенциометрических сенсорах*

Перфторированный сульфированный полимер Nafion (DuPont, США) и его химические аналоги Aquivion (Solvay Specialty Polymers USA, Syensqo, Бельгия), Flemion (Asahi Glass, Япония), Dow (Dow Chemical, США), МФ-4СК (ОАО «Пластполимер», Россия) являются продуктом радикальной сополимеризации тетрафторэтилена и сомономера, имеющего боковые цепи перфторированного винилового эфира, оканчивающегося сульфогруппами (рис. 1.1) [206]. Полимеры разных марок отличаются длиной боковой цепи и эквивалентной массой, т.е. средней массой полимера, приходящейся на одну функциональную группу. Мембраны типа Nafion являются полукристаллическими материалами, перфторированная матрица которых обеспечивает высокую стабильность и позволяет сохранять форму при набухании. Степень кристалличности достигает 20% и уменьшается при понижении эквивалентной массы, т.к. боковые цепи с сульфогруппами на конце выступают как дефекты, препятствуя кристаллизации матрицы. [207]. Таким образом, от эквивалентной массы зависит соотношение между транспортными свойствами и стабильностью материала: с увеличением эквивалентной массы снижается ионная проводимость и увеличивается прочность.

Представления о микроструктуре мембран типа Nafion описываются кластерно-канальной моделью Гирке (рис. 1.1), которая подтверждается результатами исследований методами рентгеновского рассеяния (малоуглового рентгеновского рассеяния, широкоуглового рентгеновского рассеяния, малоуглового нейтронного рассеяния) [206]. Одновременное присутствие в мембранах гидрофобных перфторированных цепей и гидрофильных функциональных групп обуславливает протекание процессов саморганизации. В сухом состоянии в матрице мембраны присутствуют изолированные поры, на внутренней поверхности которой локализируются

сульфогруппы. Сорбция воды мембраной приводит к формированию системы пор, соединенных каналами, размеры которых определяются балансом между внутренним осмотическим давлением, возникающем в результате противодействия сил отталкивания в ходе гидратации и Ван-дер-Ваальсовых сил притяжения, и сил упругости полимерной матрицы [208]. Для набухшей мембраны в протонной форме с эквивалентной массой 1100 г/моль диаметр пор и каналов достигает ~5.0 и ~1.0 нм, соответственно [209].

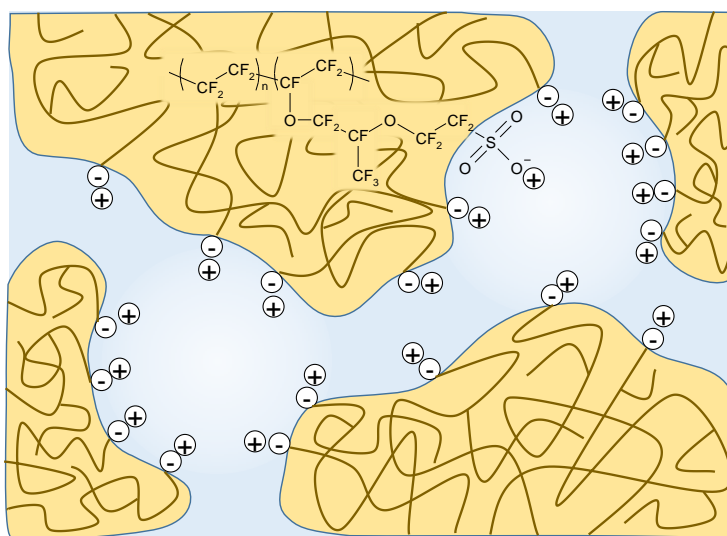


Рисунок 1.1 – Структура перфторированной сульфированной полимерной мембраны

Особенности микроструктуры мембран типа Nafion обеспечивают их превосходные проводящие и механические свойства, а амфифильная природа обуславливает биосовместимость и устойчивость к хемо- и биозагрязнению. Кроме того, полимеры типа Nafion успешно используются при создании композиционных материалов для различных приложений [210]. В потенциометрических сенсорах они могут выступать в качестве электродо-активного материала [148], защитного слоя [150–163, 173, 211, 212], основы для иммобилизации ферментов [158–163], диспергирующего компонента [139], проводящего связующего агента, увеличивающего электропроводность и стабильность материала [114, 213, 214], биосовместимого компонента для носимых и имплантируемых датчиков [139, 148, 213].

Нанесение полимера Nafion на поверхность твердоконтактных потенциометрических сенсоров нивелирует влияние редокс-активных анионов на их отклик. Такая модификация Pt-электрода снизила мешающее влияние аскорбат-ионов на определение  $\text{H}_2\text{O}_2$  и значительно увеличила чувствительность к аналиту в растворах с

высокой ионной силой [150, 151]. Электроды на основе TiN [152] и RuO<sub>2</sub> [153], в том числе модифицированного Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [154], покрытые пленкой Nafion, демонстрировали более высокую правильность измерения pH в присутствии отрицательно заряженных белков, жиров и консервантов, что позволило использовать их в медицинской диагностике [152], анализе молока и различных коммерческих напитков [153, 154]. Неферментный селективный сенсор на глюкозу, материалом которого выступал ZnO, легированный наночастицами Cu, модифицированный нанопроволоками Ag и покрытый пленкой Nafion, характеризовался пониженным влиянием аскорбиновой и мочевой кислот на величину и стабильность отклика [157]. В работах [155, 156] Au-электрод, электрохимически модифицированный восстановленным оксидом графена и ПАНИ, был дополнительно покрыт Nafion, что позволило устранить помехи редок-активных продуктов ферментации *Lactococcus lactis* при измерении pH в процессах брожения. В одноразовом устройстве с микрофлюидным сбором пота через пористый ПВХ гидрогель и двумя сенсорами для одновременного определения ионов NH<sub>4</sub><sup>+</sup> и мочевины в поте Nafion входил в состав слоя для закрепления уреазы, способствуя повышению стабильности и чувствительности [173]. Описан ряд сенсоров с потенциометрическим детектором, в которых полимеры Nafion и Aquivion использовались в качестве катиноселективного барьера и основы для иммобилизации глюкозооксидазы [158, 160, 161], галактозооксидазы [159], уратоксидазы [162] и уреазы [163] для определения глюкозы и галактозы в цельной крови [158, 159], сыворотке [160], слюне [161], а также для контроля мочевой кислоты и мочевины в моче [162, 163].

Среди носимых потенциометрических сенсоров на основе композитов, включающих полимер Nafion, распространены датчики для определения неорганических ионов в поте для мониторинга процессов, происходящих в организме при повышенных физических нагрузках. В планарном сенсоре, состоящем из волокон поли(метилметакрилата), покрытых слоем Au, закрепленных на подложках из полиэтилентерефталата, мембрана Nafion выступала в роли матрицы для иммобилизации ионофоров для селективного определения ионов Ca<sup>2+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и H<sup>+</sup> в искусственном поте [139]. Трафаретно-печатный углеродный электрод на бумажной подложке, модифицированный мембраной Nafion, предложен для группового анализа неорганических ионов в поте [148]. Данный сенсор апробирован при контроле общей активности ионов в поте спортсменов во время тренировок и показал превосходную воспроизводимость отклика без необходимости кондиционирования мембраны [148]. В

другом носимом датчике для определения ионов  $\text{Na}^+$  в поте полимер Nafion использован в качестве промежуточного слоя между твердым контактом волоконного типа и ионоселективной полимерной мембраной [213]. Гидрофобность поверхности пленки Nafion предотвращала образование нежелательного слоя воды между ней и мембраной, увеличивая емкость двойного слоя и обеспечивая долговременную стабильность работы сенсора с низким дрейфом отклика и хорошей воспроизводимостью результатов анализа [213]. В работе [214] чернила для носимых датчиков pH пота были получены диспергированием  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$  в н-метил-2-пирролидоне (НМП), содержащим Nafion. Раствор Nafion использовался в качестве связующего для приклеивания чувствительного материала к поверхности Ag-электрода, напечатанного на подложке из полиэтилентерефталата [214].

#### 1.4 Фторполимерные привитые мембраны

Управление функциональными свойствами, а также снижение стоимости материалов являются важнейшими вопросами для их практических приложений. Поэтому сегодня возрастает интерес к разработке способов синтеза новых мембран, в том числе не уступающих по характеристикам мембранам типа Nafion. Одним из перспективных и относительно простых методов синтеза мембран является прививочная сополимеризация. Облучение непористой полимерной пленки-основы инициирует образование радикалов, обеспечивая возможность вступать в реакцию с мономерами, способными к радикальной полимеризации [5, 6, 215]. Введение ионообменных групп, как правило, осуществляется на завершающей стадии синтеза, т.к. прививка функционализованного мономера может быть осложнена его низким сродством к гидрофобной матрице пленки-основы [216, 217]. Современные исследования направлены на достижение требуемых свойств мембран посредством варьирования природы исходной полимерной матрицы и способов её активации, а также подбора состава реакционной смеси и способов функционализации привитого полимера. В качестве пленки-основы рассматриваются полиэфир (поли(эфирэфиркетон) [218]), углеводородные (полиэтилен [216], полипропилен [219]) и фторированные углеводородные (поли(этилен-тетрафторэтилен) [220], ПВДФ [221]) полимеры. Последние имеют наиболее высокую химическую устойчивость. Реакция прививки, как правило, проводится в смеси метанола, в качестве растворителя, и мономера [216, 222]. Однако использование метода эмульсии, в котором синтез проводят в водной среде с

добавлением поверхностно активного вещества, позволяет сократить расход мономера и повысить экологичность синтеза [6]. К мономерам, способным к радикальной полимеризации, относятся молекулы, содержащие винильную группу, например, стирол [225] и его производные, в том числе пентафторстирол [226]. Использование сульфированного стирола позволяет получить привитую катионообменную мембрану в одну стадию, но сополимеризация гидрофильного реагента на полимерной пленке протекает сложно [227]. В то же время гидрофобные стирол и пентафторстирол легко прививаются на полимерные матрицы и затем могут быть функционализированы сульфогруппами или группами другой природы [216, 217, 228]. Следует отметить, что мембраны на основе аморфной ПС матрицы имеют плохие механические и транспортные свойства, а прививка СПС на пленке полукристаллического ПВДФ открывает широкие возможности варьирования электрохимических характеристик мембран с хорошей устойчивостью к физическому и биохимическому воздействию. Модификация привитых мембран может способствовать улучшению их селективных, проводящих и механических свойств, однако подобных исследований пока не много [231–233].

## ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ

Анализ современных научных публикаций показал актуальность разработки методов определения компонентов сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов в различных средах, а также низкомолекулярных метаболитов, выступающих неспецифическими биомаркерами значимых заболеваний, в биологических жидкостях. Большой интерес привлекают электрохимические сенсоры как портативные устройства с низким ресурсопотреблением для «point-of-use» и «point-of-care» анализа. Однако электрохимическое определение компонентов комбинированных лекарственных средств осложняется их окислением при близких значениях потенциала и склонностью их функциональных групп к однотипным ионным взаимодействиям. Электрохимическое определение биомаркеров, представленных аминокислотами и их производными, зачастую невозможно без предварительной дериватизации, т.к. они неэлектроактивны, а создание ионофоров, высокоселективных к родственным анализам, затруднительно. Мультисенсорный подход, использующий хемометрические приемы для обработки неселективных откликов, выступает альтернативой способам, включающим предварительное разделение и последующее селективное определение аналитов или продуктов их превращений. Мультисенсорные системы с потенциометрическим типом детектирования хорошо изучены для оценки вкуса и выявления фальсификации препаратов, но также остаётся широкий круг задач для контроля качества лекарственных средств. Поэтому в данной работе решались задачи разработки потенциометрических мультисенсорных систем для совместного определения компонентов сульфаниламидных, в том числе подвергшихся деградации, и интраназальных анестезирующих средств в комбинированных препаратах и растворах, имитирующих слюну человека, а также низкомолекулярных неспецифических биомаркеров вирусных заболеваний в растворах, имитирующих слюну.

Медицинская диагностика выделена как перспективная область разработки потенциометрических мультисенсорных систем. При этом отсутствие для ряда значимых заболеваний установленных биомаркеров и сложность привлечения референтных методов для анализа биологических сред, обуславливают выбор методов классификационного анализа для обработки откликов массивов сенсоров. Так, показаны возможности диагностики рака мочевого пузыря и предстательной железы. Поэтому в данной работе решалась задача разработки потенциометрической мультисенсорной системы для оценки кариесрезистентности зубной эмали у детей посредством анализа

ротовой жидкости с применением классификационного анализа. Оценка индивидуального риска развития кариеса как одного из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире представляется актуальной в отсутствии надежных неинвазивных методов его раннего выявления.

Потенциометрические мультисенсорные системы для фармации и медицинской диагностики преимущественно используют коммерческие или лабораторные массивы сенсоров из пластифицированных ПВХ мембран с ионофорами или халькогенидных стекол. Меньшее внимание уделяется получению модифицированных материалов с контролируемой перекрестной чувствительностью. Тогда как сегодня накоплена обширная экспериментальная и теоретическая база по созданию и использованию композиционных материалов в потенциометрических селективных сенсорах для анализа разнообразных сред и мультисенсорных системах для анализа пищевых продуктов. Эти данные были систематизированы и на их основе выделены основные классы соединений, используемые для сборки чувствительных элементов потенциометрических сенсоров. Обсуждены возможности ЭПП, углеродных наноматериалов, наночастиц металлов и их оксидов, а также фторполимеров типа Nafion в составе сенсорных материалов. Среди основных задач, решаемых посредством оптимизации составов и способов получения композитов для потенциометрических сенсоров, отмечены увеличение эффективности трансдьюсера, снижение выщелачивания ионофоров из мембран, снижение подверженности фаулингу. Немаловажными являются вопросы долговечности и стоимости материалов. В решении указанных задач может быть учтен опыт разработки материалов для других приложений. В этой связи в качестве альтернативы полимерам типа Nafion проанализированы подходы к получению привитых фторполимеров и композитов на их основе, которые до настоящего времени не применялись в сенсорных технологиях. В связи с этим в задачи работы входило изучение поведения перекрестно чувствительных ПД-сенсоров на основе гомогенных (МФ-4СК, Nafion, Aquivion) и привитых (ПВДФ-СПС) фторполимерных мембран, а также композитов на их основе, содержащих наночастицы ПАНИ, ПЭДОТ и функционализированных УНТ, в растворах фармацевтических препаратов и физиологических сред.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объекты исследования

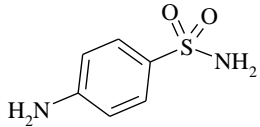
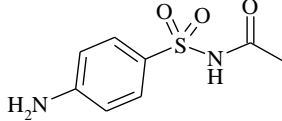
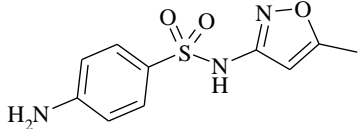
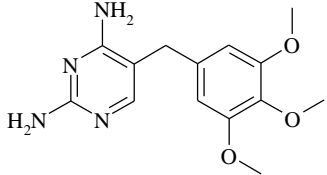
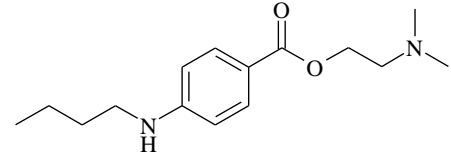
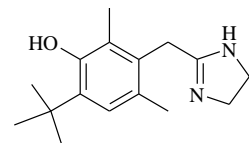
#### *Растворы лекарственных веществ и фармацевтических препаратов*

Для приготовления градуировочных и модельных растворов лекарственных веществ использовали 4-аминобензолсульфонамид (SA, >99%, Sigma-Aldrich, США); *N*-[(4-аминофенил)сульфонил]ацетамид (SAA, >99%, Sigma-Aldrich, США); 4-амино-*N*-(5-метил-3-изоксазоллил)бензолсульфонамид (SMX, 98%, Alfa Aesar, США), -3,4,5-триметоксибензилпиримидин-2,4-диамин (TMP, ≥99%, Alfa Aesar, США); 2-(диметиламино)этил-4-(бутиламино)бензоата гидрохлорид (ТС гидрохлорид, >99%, Sigma-Aldrich, США); 3-[(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)метил]-6-(1,1-диметилэтил)-2,4-диметилфенола гидрохлорид (OMZ гидрохлорид, >99%, Sigma-Aldrich, США); КОН (стандарт-титр, НПО «РЕАГЕНТ», РФ); NaOH (стандарт-титр, НПО «РЕАГЕНТ», РФ); NaHCO<sub>3</sub> (стандарт-титр, НПО «РЕАГЕНТ», РФ); воду деионизованную (сопротивление 18.2 МОм, pH=5.41±0.05). Некоторые физико-химические характеристики исследуемых лекарственных веществ представлены в таблице 2.1.

Выбор качественного и количественного состава градуировочных растворов лекарственных веществ (табл. 2.2) выполнен с учетом содержания в фармацевтических препаратах как действующих, так и вспомогательных компонентов. Матрицы градуировочных растворов организовывали таким образом, чтобы коэффициенты попарной корреляции между отрицательными десятичными логарифмами концентраций аналитов и pH были не более 0.5, а определитель матрицы, составленной из коэффициентов корреляции, был не менее 0.5. Для оценки прогностической способности градуировочных уравнений выполняли проверку тестовым набором. Тестовый набор включал модельные растворы того же состава, что и градуировочные растворы.

Апробация мультисенсорных систем проводилась в фармацевтических препаратах «Сульфацил натрия-СОЛОфарм» (ООО «Гротекс», капли глазные) и «Бисептол®» (АО «Адамед Фарма», таблетки), а также модельном фармацевтическом препарате на основе ТС гидрохлорида и OMZ гидрохлорида (табл. 2.3-2.5).

Таблица 2.1 – Физико-химические характеристики исследуемых лекарственных веществ

Обозначение	Структурная формула	$pK_a$	$lgP$	$lgD_{pH=7}$	Мольная доля ионно-молекулярных форм при pH=7
SA		2.40 ( $-NH_3^+$ ), 10.43 ( $-NH_2$ ) [234]	-0.67 [235]	-0.67 [235]	1.00 SA
SAA		1.78 ( $-NH_3^+$ ), 5.38 ( $=NH$ ) [234]	-0.96 [235]	-2.24 [235]	0.98 SAA <sup>-</sup> 0.02 SAA
SMX		1.7 ( $-NH_3^+$ ), 5.6 ( $=NH$ ) [236]	0.89 [237]	0.11 [237]	0.96 SMX <sup>-</sup> 0.04 SMX
TMP		7.12 ( $\equiv NH^+$ ) [237]	0.91 [237]	0.03 [237]	0.57 TMP <sup>+</sup> 0.43 TMP
TC		3.41 ( $=NH_2^+$ ), 8.24 ( $\equiv NH^+$ ) [238]	3.51 (TC) [239, 240] 0.22 (TC <sup>+</sup> ) [239] 3.02* [240]	–	–
OMZ		10.62 ( $=NH_2^+$ ), 12.03 ( $-OH$ ) [241]	4.87* [242]	–	–

\*Значения  $lgP$  рассчитаны с помощью метода KOWWIN [241, 242]

Таблица 2.2 – Состав градуировочных растворов лекарственных веществ для потенциометрического анализа

Раствор	$c$ , М	pH	Ионно-молекулярная форма лекарственных веществ в растворах
SA+KOH	$1.0 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$	7.55-10.80	SA
SAA+KOH	$1.0 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$	5.39-11.67	SAA <sup>-</sup>
SAA+NaOH	$1.0 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$	5.76-11.19	SAA <sup>-</sup>
SAA+SA+NaOH	$1.0 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$	4.76-10.70	SAA <sup>-</sup> , SA
SMX+TMP	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$	4.53-8.31	SMX <sup>-</sup> /SMX – незаряженная и частично анионная форма; TMP <sup>+</sup> /TMP – катионная и частично незаряженная форма
SA+NaOH	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$	6.01-9.21	SA
SAA+NaOH	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$	4.76-10.43	SAA <sup>-</sup>
SMX+NaOH	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$	4.87-10.12	SMX <sup>-</sup>
SAA+SA+NaOH	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$	4.68-10.56	SAA <sup>-</sup> , SA
TC+OMZ+NaHCO <sub>3</sub>	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$	6.04-8.90	TC <sup>+</sup> , OMZ <sup>+</sup>

Таблица 2.3 – Состав препарата «Сульфацил натрия-СОЛОфарм» (капли глазные) и его растворов

Компонент	$m$ , мг (1 мл препарата)	$c$ , М (разбавление 1/500)	$c$ , М (разбавление 1/1000)	$c$ , М (разбавление 1/25000)
Действующее вещество				
SAANa·H <sub>2</sub> O (в пересчете на SAANa)	200	$1.69 \cdot 10^{-3}$	$8.47 \cdot 10^{-4}$	$3.39 \cdot 10^{-5}$
Вспомогательные вещества				
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O	1	$1.26 \cdot 10^{-5}$	$6.32 \cdot 10^{-6}$	$2.53 \cdot 10^{-7}$
1 М HCl	до pH 8.0	–	–	–
Вода для инъекций	до 1 мл	–	–	–

Таблица 2.4 – Состав препарата «Бисептол®» (таблетки) и его растворов

Компонент	$m$ , мг (1 таблетка)	$c$ , М (1 таблетка/1 л раствора)	$c$ , М (1 таблетка/10 л раствора)
Действующие вещества			
SMX	100.0	$3.948 \cdot 10^{-4}$	$3.948 \cdot 10^{-5}$
TMP	20.0	$6.889 \cdot 10^{-5}$	$6.889 \cdot 10^{-6}$
Вспомогательные вещества (нерастворимые в воде)			
Картофельный крахмал	44.25	–	–
Тальк	3.75	–	–
Стеарат магния	1.25	–	–
Вспомогательное вещество (растворимое в воде)			
Спирт поливиниловый	0.75	$(1.5-37.5) \cdot 10^{-7}$	$(1.5-37.5) \cdot 10^{-8}$

Таблица 2.5 – Состав модельного фармацевтического препарата на основе гидрохлоридов ТС и OMZ

Компонент	$m$ , мг (1 стандартная доза – 0.6 мл)	$m$ , мг (1 максимальная доза – 1.2 мл)	$c$ , М (разбавление 1 стандартная доза / 100)	$c$ , М (разбавление 1 максимальная доза / 100)
Действующие вещества				
ТС·НСl	18	36	$1.0 \cdot 10^{-3}$	$1.0 \cdot 10^{-3}$
OMZ·НСl	0.3	0.6	$1.7 \cdot 10^{-5}$	$1.7 \cdot 10^{-5}$

Для анализа фармацевтический препарат «Сульфацил натрия-СОЛОфарм» (ООО «Гротекс», капли глазные) разбавляли в 500 раз и подвергали принудительной деградации посредством УФ обработки с помощью настольного ртутно-кварцевого облучателя ОКН-11 в течение 10 мин. Для выполнения потенциометрических измерений использовали данный раствор без дальнейшего разбавления и с его дополнительным разбавлением в 2 раза. Спектрофотометрический анализ проводили в растворах препарата, подвергнутого УФ деградации, дополнительно разбавленных в 50 раз, а также в растворах исходного препарата без УФ обработки с разбавлением в 25000 раз (табл. 2.3). Для подтверждения образования SA в препарате, подвергнутому УФ деградации, использовали ИК-Фурье спектроскопию (спектрометр Vertex 70, Bruker, Германия) (рис. 2.1, 2.2).

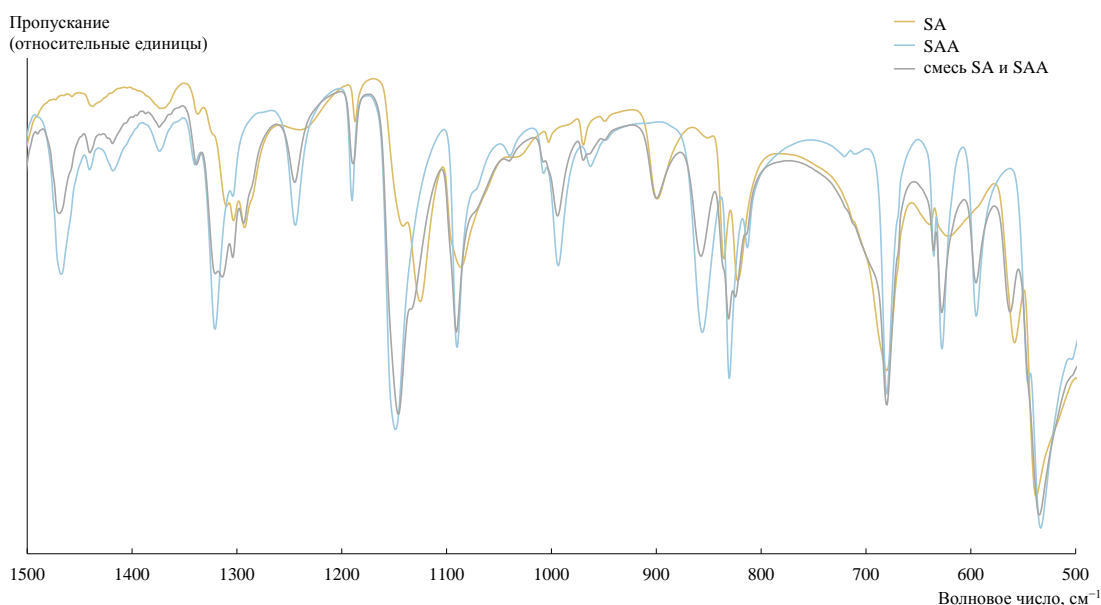


Рисунок 2.1 – ИК-Фурье спектры сухих веществ SA, SAA и их смеси

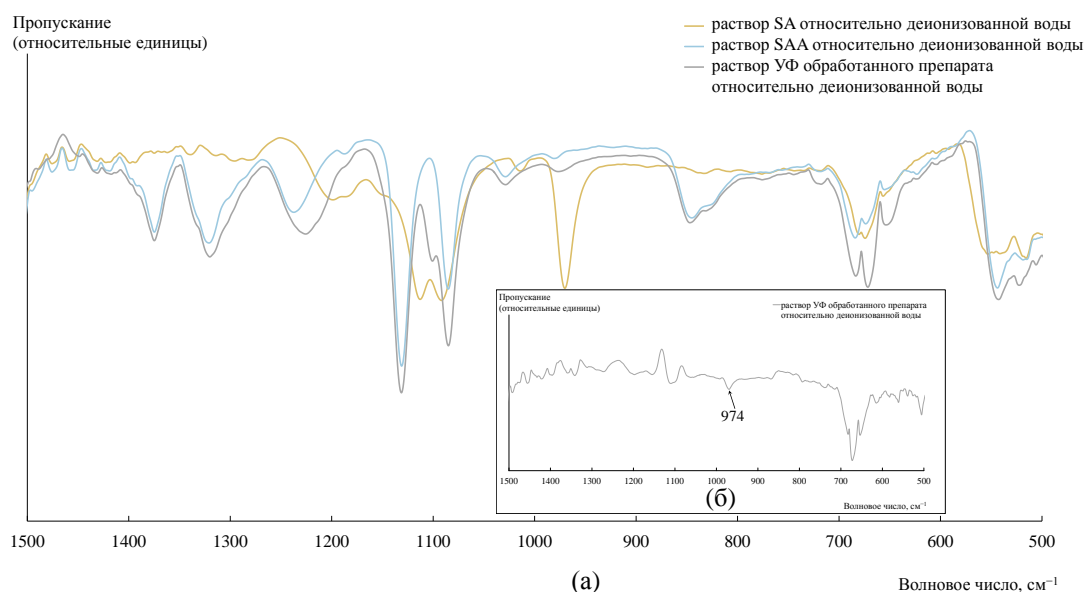


Рисунок 2.2 – ИК-Фурье спектры растворов 0.8 М SA, 0.8 М SAA и фармацевтического препарата «Сульфацил натрия-СОЛЮфарм», подвергнутого УФ обработке и разбавленного в 10 раз

На ИК-Фурье спектрах смеси порошков SAA и SA наблюдались отличия от спектра чистого порошка SAA в форме и интенсивности полос пропускания в следующих областях:  $\sim 1470\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания  $\text{CH}_3$  групп),  $\sim 1300\text{ см}^{-1}$  (асимметричные валентные колебания  $\text{SO}_2$  групп),  $\sim 1130\text{ см}^{-1}$  (симметричные валентные колебания  $\text{SO}_2$  групп),  $\sim 1250\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания N–H и валентные колебания C–N) и  $\sim 620\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания групп O=C–N) [243]. Кроме того, при  $900\text{ см}^{-1}$  появлялась новая полоса, соответствующая валентным колебаниям S–N [243] и являющаяся характерической для SA, но отсутствующая в спектре SAA из-за наличия в его структуре ацетатного заместителя при атоме азота (рис. 2.1). ИК-Фурье спектры водных растворов SAANa и SA, установленные относительно деионизованной воды, имели слабо выраженные различия и низкую интенсивность пиков (рис. 2.2). С невысокой степенью надежности можно отметить, что изменение формы пика в области  $1100\text{ см}^{-1}$  (симметричные валентные колебания  $\text{SO}_2$  групп [243]) на ИК-Фурье спектре раствора препарата, подвергнутого УФ деградации, относительно спектра раствора SAANa связано со снижением концентрации SAA и отсутствием соответствующего пика для SA (рис. 2.2, а). При этом на спектре раствора УФ обработанного препарата, измеренного относительно деионизованной воды, появлялась полоса со слабой интенсивностью при  $974\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания S–N), которая является характерической для раствора SA. Данный пик также появлялся на

ИК-Фурье спектре раствора препарата, подвергнутого УФ деградации, установленного относительно раствора препарата без обработки (рис. 2.2, б). Низкая интенсивность пиков в данной области связана с образованием SA в малых концентрациях при деградации.

Растворы фармацевтического препарата «Бисептол<sup>®</sup>» (АО «Адамед Фарма», таблетки) готовили следующим образом. Одну таблетку препарата растворяли в деионизованной воде для получения 1 л раствора, который затем фильтровали для удаления нерастворимых вспомогательных веществ лекарственного средства. Для потенциометрического анализа использовали растворы, полученные путем растворения 1 таблетки препарата в 1 и 10 л раствора, а для спектрофотометрического – растворы, полученные путем растворения 1 таблетки препарата в 10 л раствора (табл. 2.4).

Модельный раствор фармацевтического препарата на основе гидрохлоридов ТС и OMZ готовили путем растворения навесок аналитов для получения раствора, содержащего концентрации компонентов соответствующие разбавлениям стандартной и максимальной доз препарата в 100 раз (табл. 2.5). Для коррекции pH растворов препарата добавляли  $1.0 \cdot 10^{-5}$  или  $1.0 \cdot 10^{-4}$  М  $\text{NaHCO}_3$ .

### ***Моделирование растворов слюны***

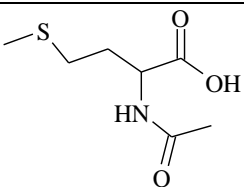
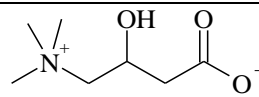
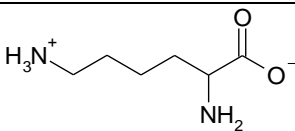
Раствором, имитирующим слюну человека, выступал раствор Рингера, содержащий 9.0 г/л  $\text{NaCl}$ , 0.4 г/л  $\text{KCl}$ , 0.1265 г/л  $\text{CaCl}_2$ , 0.2 г/л  $\text{NaHCO}_3$ . Для его приготовления использовали  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  (х.ч., ООО «ТД «Химмед», РФ),  $\text{NaHCO}_3$  (стандарт-титр, НПО «РЕАГЕНТ», РФ), воду деионизованную. В целях облегчения повествования далее данный раствор будем называть раствором искусственной слюны. Постоянная концентрация солей в растворе искусственной слюны позволяла рассматривать их как фоновый электролит.

Для моделирования слюны, содержащей компоненты комбинированного интраназального анестезирующего препарата, исследовали раствор Рингера, разбавленный в 100 раз и содержащий от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М ТС, OMZ и  $\text{NaHCO}_3$  (pH 5.38-7.04).

В качестве биомаркеров вирусных заболеваний изучены *N*-ацетил-*L*-метионин (AM, 99%, J&K Scientific, США), *L*-карнитин (CT, >98%, Alfa Aesar, США) и *L*-лизин (LS, >99%, Alfa Aesar, США), физико-химические характеристики которых представлены в таблице 2.6 [244]. Модельные среды представляли собой раствор

Рингера, разбавленный в 10 или 100 раз и содержащий AM, CT, LS в диапазоне концентраций  $5.0 \cdot 10^{-6}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (для эквимольных растворов) или  $5.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (для растворов с варьируемым соотношением концентрации аналитов). Растворы искусственной слюны, содержащие AM, CT и LS, имели pH 6.04-3.37, 6.07-3.45 и 6.27-6.05, а их совместное присутствие обеспечивало pH 3.23-5.81.

Таблица 2.6 – Физико-химические характеристики исследуемых биомаркеров вирусных заболеваний

Обозначение	AM	CT	LS
Структурная формула			
pK <sub>a</sub> *	0.86 (=COH <sup>+</sup> ) 4.02 (-COOH) 15.85 (=NH)	4.20 (-COOH) 13.52 (-OH)	2.74 (-COOH), 9.44 (α-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 10.29 (ε-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
Ионно-молекулярная форма биомаркера в растворах	AM <sup>-</sup> /AM	CT <sup>±</sup> /CT <sup>+</sup>	LS <sup>+</sup>

\*Константы диссоциации AM и CT рассчитаны с помощью программы Chemicalize (Chemaxon, Венгрия)

### *Отбор и подгоровка ротовой жидкости*

Образцы нестимулированной ротовой жидкости детей отбирались в Стоматологической клинике ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия) в течение 3 месяцев. Отбор образцов проводился аспирантом кафедры детской стоматологии и ортодонтией (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Ю.А. Ипполитов), детским стоматологом стоматологической клиники ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Ю.С. Рассказовой. Законный представитель каждого пациента был проинформирован о цели исследования.

Образцы ротовой жидкости были получены от пациентов возрастом от 3 до 14 лет следующих групп: с интактными зубными рядами, достаточно средней кариесрезистентностью зубной эмали, пониженной средней кариесрезистентностью зубной эмали и с множественным кариесом (табл. 2.7). Отбор проб осуществляли в первой половине дня, чтобы исключить влияние на состав ротовой жидкости циркадного ритма. Нестимулированную ротовую жидкость отбирали с помощью шприца с канюлей, предварительно убрав налет с зубной эмали и промыв ротовую полость водой. Объем пробы составлял от 1.0 до 1.5 мл. Биологическую жидкость

хранили не более 2 суток, в темноте, при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ . Для анализа 1 мл ротовой жидкости разбавляли деионизованной водой в 100 раз, из полученного раствора отбирали аликвоты объемом 10 мл для дублирования измерений (число повторных измерений было  $n=3$ ).

Таблица 2.7 – Характеристики исследуемых групп пациентов

Группа пациентов	I	IIА	IIВ	III
Уровень кариесрезистентности	Интактные зубные ряды	Достаточно средняя кариесрезистентность	Пониженная средняя кариесрезистентность	Множественный кариес
Число пациентов	10	12	6	8
Число девочек	4	7	1	5
Число мальчиков	6	5	5	3
Возраст, лет	3-12	5-14	3-6	4-14
Средний возраст, лет	6.6	8.0	4.7	8.5
Медианный возраст, лет	5.5	7.5	5.0	7.5

### *Мембраны для ПД-сенсоров*

Чувствительным элементом ПД-сенсоров выступали образцы ионообменных мембран, предоставленные Лабораторией ионики функциональных материалов (зав. лабораторией – д.х.н., проф., академик РАН А.Б. Ярославцев) ИОНХ РАН (Москва, Россия). Синтез и первичная характеристика мембран выполнены д.х.н., проф. РАН И.А. Стениной, д.х.н. Е.Ю. Сафроновой и к.х.н. П.А. Юровой.

Функционализация коммерческих многостенных УНТ (Таунит S12, ООО «НаноТехЦентр», РФ) карбокси- (УНТ- $\text{COO}^-$ ), сульфо- (УНТ- $\text{SO}_3^-$ ) и амино- (УНТ- $\text{NH}_3^+$ ) содержащими фрагментами проводилась согласно методике, описанной в работе [245] (рис. 2.3, а, б, в). Условия, при которых выполнялась модификация поверхности УНТ, а также ионообменная емкость (ИОЕ, ммоль/г) УНТ-Х приведены в таблице П.1. Функционализация карбоксильными группами является результатом обработки окислителем коммерческих УНТ для очистки от остатков катализатора, используемого при синтезе. Сульфирование очищенных УНТ проводили в гидротермальных условиях в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (97.5%, Merk, Германия) и *D*-глюкозы (Ph Eur, гидратированная форма, Merk, Германия), что приводило к синтезу сульфированного полимера, связанного с поверхностью УНТ

посредством стэкинг взаимодействий [246]. Аминирование поверхности УНТ реализовывалось по карбоксильным группам, поэтому для увеличения их концентрации очищенные УНТ дополнительно обрабатывали раствором окислителя. Группы  $-O-Si(OCH_3)_2-(CH_2)_3-NH_3^+$ , ковалентно связанные с УНТ, формировались за счет взаимодействия карбоксильных групп и 3-аминопропилтриметоксисилана (97%, Merk, Германия).

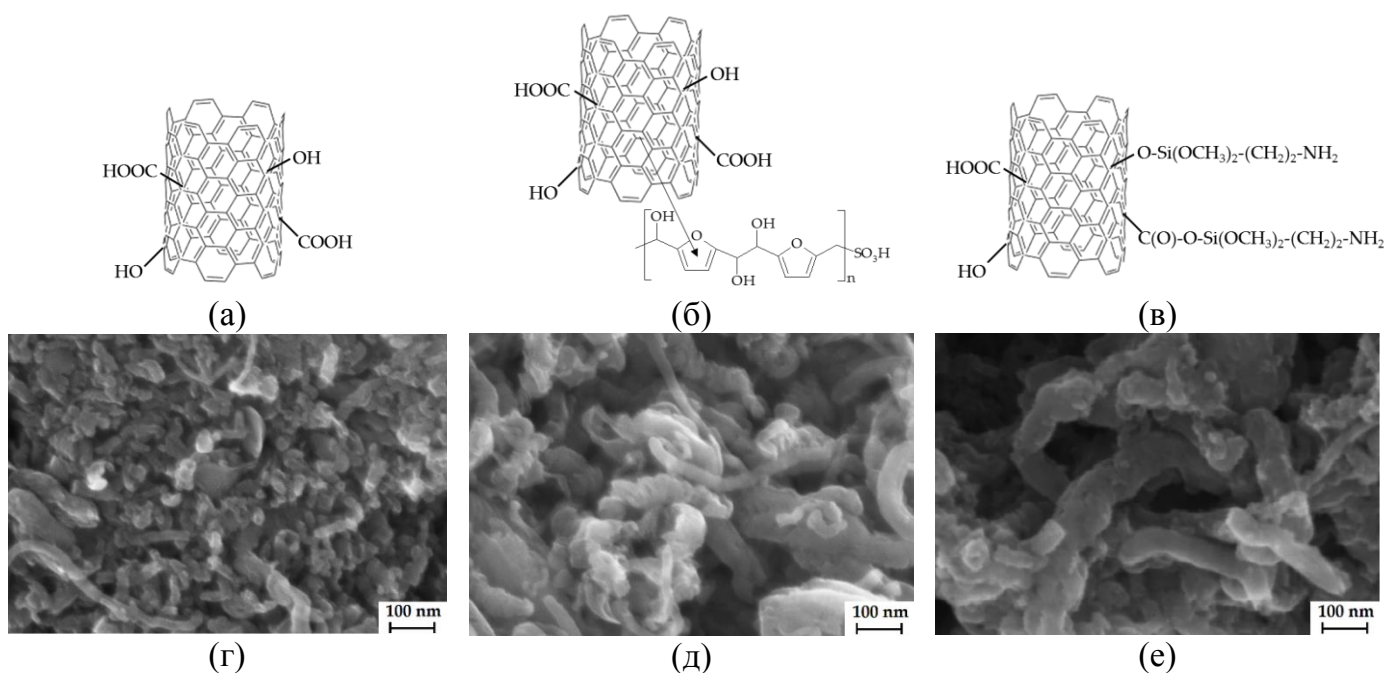


Рисунок 2.3 – Схема фрагментов поверхности и СЭМ микрофотографии УНТ- $COO^-$  (а, г), УНТ- $SO_3^-$  (б, д) и УНТ- $NH_3^+$  (в, е)

Согласно СЭМ-микрофотографиям (рис. 2.3, г, д, е), средний диаметр УНТ всех типов составлял 20-40 нм. Функционализация УНТ подтверждалась изменениями значений их ИОЕ (табл. П.1) и ИК-Фурье-спектров (спектрометр Nicolet iS5, Thermo Scientific, США) (рис. 2.4) [245]. На ИК-Фурье-спектре УНТ- $COO^-$  наблюдалась слабая полоса поглощения при  $1364\text{ см}^{-1}$ , связанная с О-Н колебаниями карбоксильной группы [243]. На спектре УНТ- $SO_3^-$  присутствовали полосы поглощения при  $986$  и  $1178\text{ см}^{-1}$ , соответствующие колебаниям сульфогрупп. Функционализация УНТ 3-аминопропилтриметоксисиланольными группами приводила к появлению полос при  $1056$  и  $899\text{ см}^{-1}$ , отвечающим колебаниям первичных аминов, и полосы при  $1196\text{ см}^{-1}$ , соответствующей колебаниям Si-O групп [243]. Также наблюдались полосы поглощения в области, характерной для О-Н валентных колебаний ( $3700-3500\text{ см}^{-1}$ ) [243]. Сульфирование УНТ приводило к существенному увеличению интенсивности и

широты полос, отвечающих за O–H валентные колебания, в области  $3700\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ , обусловленному появлением как самих  $\text{--SO}_3\text{H}$  групп, так и значительного количества молекул воды при их гидратации.

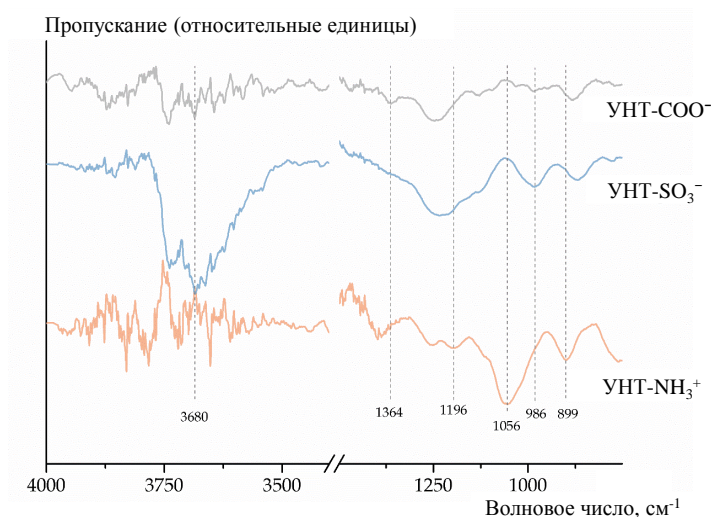


Рисунок 2.4 – Фрагменты ИК-Фурье спектров УНТ-Х

В качестве материалов ПД-сенсоров исследованы коммерческие экструзионные мембраны Nafion 117 (Sigma-Aldrich, США) и МФ-4СК (АО «Пластполимер», РФ), а также коммерческие литые мембраны Nafion 212 (The Chemours Company, США) и Aquivion E87-05S (Solway, Бельгия). Кроме того, немодифицированные мембраны были получены отливкой из коммерческой дисперсии МФ-4СК (АО «Пластполимер», РФ) в смеси изопропилового спирта (ИПС) с водой (ИПС- $\text{H}_2\text{O}$ ) в объемном соотношении 1:2, а также из дисперсии МФ-4СК в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА), в том числе обработанной ультразвуком (УЗ) в УЗ ванне RK-100 (Bandelin Electronic, Германия).

Мембраны с длинной и короткой длиной боковой цепи ПФСП получали методом отливки из дисперсий на основе мембраны Nafion 212 и порошка Aquivion PW79S (Solway, Бельгия), соответственно (табл. П.2) [247]. В качестве диспергирующих жидкостей использовали НМП (Merk, Германия) и смесь ИПС (ос.ч, ООО «ТД «Химмед», РФ) с деионизованной водой в объемном соотношении 4:1. Перед отливкой выполняли гомогенизацию дисперсий посредством их перемешивания при нагревании. При этом время и температура обработки варьировалась в зависимости как от природы ПФСП, так и от природы диспергирующей жидкости. Последняя также определяла режим ее удаления.

Формирование композиционных мембран методом отливки проводили с помощью специальной ячейки, позволяющей получать пленки с градиентным распределением допанта по длине образца. Для этого использовали два вида дисперсий (с допантом (1) и без допанта (2)), которые выливали на стеклянную поверхность по направлению друг к другу. Таким образом получали композиционные материалы, в которых половина длины пленки содержала допант (модифицированный конец), а другая половина была без допанта (немодифицированный конец). При отливке композиционных мембран МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ) дисперсии ЛФ-4СК без допанта и дисперсии, содержащие разные концентрации УНТ-Х, предварительно обрабатывали УЗ (табл. П.3) [245]. В случае модификации мембран ПАНИ, дисперсии ЛФ-4СК, содержащие разные концентрации растворов гидрохлорида анилина ( $\text{Phe-NH}_4\text{Cl}$ , >99%, Merck, Германия) и  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (>98%, Sigma-Aldrich, США), перед отливкой были выдержаны при постоянном перемешивании при 25°C в течение 2 ч (табл. П.4) [248].

Для обеспечения лучшей прочности материалов, полученных методом отливки из дисперсий, после удаления диспергирующих жидкостей пленки подвергали горячему прессованию под давлением 5 МПа при температуре 110°C в течение 3 мин.

При *in situ* окислительной полимеризации допантов градиентная модификация ПФСП мембран достигалась погружением мембран в растворы прекурсоров до половины их длины. Синтез ПАНИ в порах мембран МФ-4СК проводили обработкой растворами  $\text{Phe-NH}_4\text{Cl}$  и  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  с разной концентрацией и в разной последовательности по способам N1 и N2, описанными ниже (табл. П.5) [248]. Часть полученных мембран, содержащих ПАНИ, а также немодифицированная мембрана были дополнительно подвергнуты гидротермальной обработке (ГО) при температуре 120° С [249]. Композиционные материалы на основе Nafion 117 и ПЭДОТ получали выдерживанием мембраны в растворе  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , последующей промывки деионизованной водой и обработке раствором 3,4-этилендиокситиофена (ЭДОТ, 98%, Sigma-Aldrich, США) (табл. П.6), варьируя концентрации прекурсоров и их соотношение [248]. Движение фронта модификации, обусловленное диффузией ионов прекурсоров, приводило к обогащению допантом приповерхностных слоев по сравнению с объемом мембраны (рис. 2.5) [248].

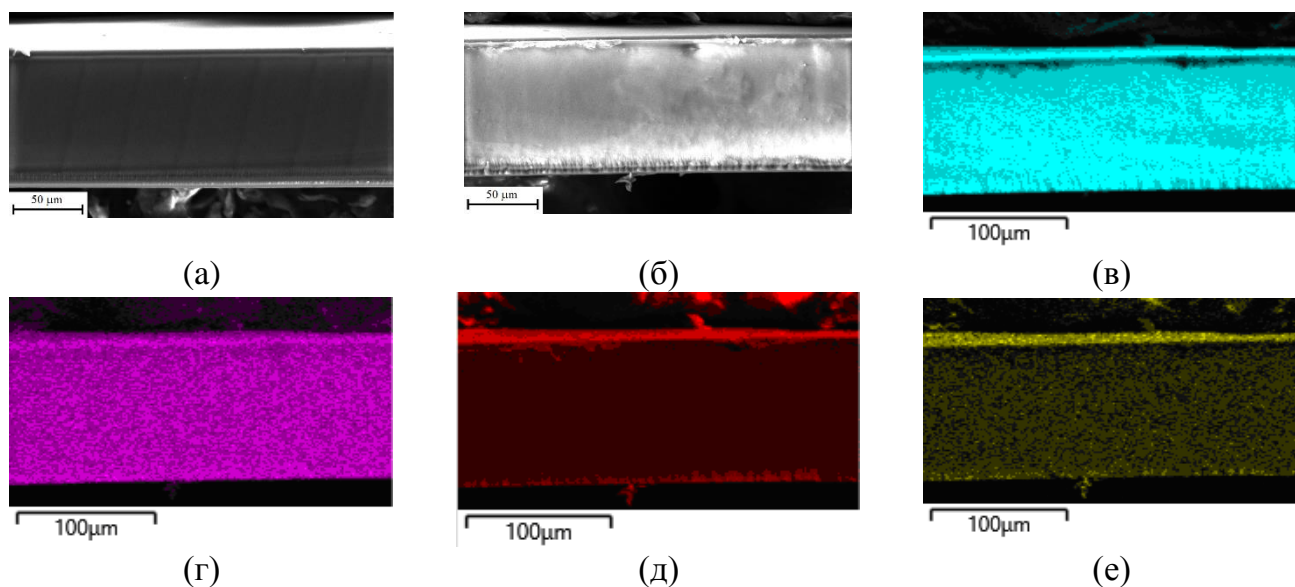


Рисунок 2.5 – СЭМ микрофотографии поперечных срезов мембран МФ-4СК (а) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) (б); элементное картирование по F (в), S (г), С (д), N (е) для мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2)

По способу N1 мембраны последовательно обрабатывали растворами мономера и окислителя, а по способу N2 мембраны выдерживали в растворе окислителя, затем в растворе мономера и снова окислителя. При этом для образцов, полученных по способу N1, неравномерность распределения допанта между объемом и приповерхностным слоем была выражена сильнее. Это обусловлено тем, что по способу N1 катионы  $\text{Ph-NH}_3^+$  легко и быстро поступали в мембрану за счет ионного обмена в количестве близком к ее ИОЕ и полимеризация начиналась в приповерхностном слое по мере поступления необменно сорбируемых анионов  $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$  при обработке мембраны раствором окислителя, а накопление ПАНИ препятствовало дальнейшей диффузии окислителя и полимеризации. По способу N2 концентрация анионов  $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$  в мембранах, приведенных в равновесие с раствором окислителя, была невелика и при последующей их обработке раствором мономера полимеризация происходила только при накоплении достаточного количества радикалов.

Эффективность модификации мембран ЭПИ дополнительно подтверждалась с помощью ИК-Фурье спектроскопии (спектрометр Nicolet iS5, Thermo Scientific, США) (рис. 2.6) [248].

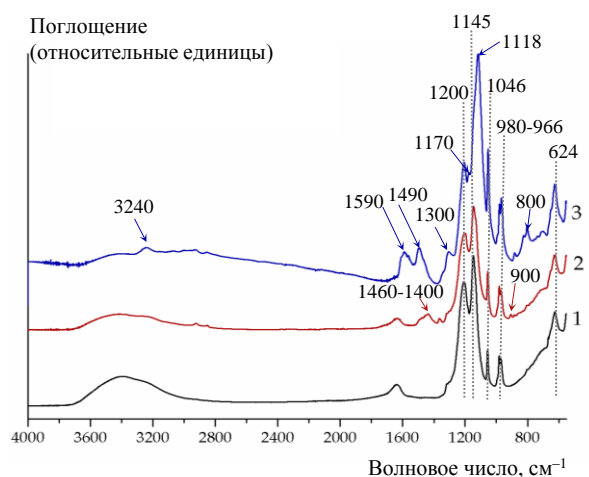


Рисунок 2.6 – ИК-Фурье спектры мембран Nafion 117 (1), Nafion/ПЭДОТ (0.010 М, 1/2.5) (2) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) (3)

ИК-Фурье спектры мембран Nafion/ПЭДОТ и МФ-4СК/ПАНИ имели характерные для ПФСП полосы (рис. 2.6). Исследование мембран проводили в гидратированном состоянии, что обуславливало наличие полос при  $3000-3700\text{ см}^{-1}$  и  $1640\text{ см}^{-1}$ , относящихся к валентным и деформационным колебаниям O–H в молекулах  $\text{H}_2\text{O}$ , в том числе связанных с  $-\text{SO}_3^-$  группами. На спектре мембраны Nafion 117 наблюдались полосы при  $1200\text{ см}^{-1}$  (антисимметричные валентные колебания C–F),  $1145\text{ см}^{-1}$  (симметричные валентные колебания C–F, смешанные с антисимметричными валентными колебаниями  $-\text{SO}_3^-$  групп),  $1046\text{ см}^{-1}$  (симметричные валентные колебания  $-\text{SO}_3^-$  групп),  $980$  и  $966\text{ см}^{-1}$  (симметричные валентные колебания C–O–C фрагментов боковой цепи ПФСП),  $624\text{ см}^{-1}$  (деформационные вращательные колебания C–F). ИК-Фурье спектр мембраны Nafion/ПЭДОТ преимущественно совпадал со спектром Nafion 117 (рис. 2.6) вследствие небольшого содержания допанта и перекрытия значительного числа полос ПЭДОТ и ПФСП [250, 251]. Тем не менее, в областях, соответствующих  $900$ ,  $1400-1460$  и  $2900-3000\text{ см}^{-1}$ , появлялись новые полосы, относящиеся к валентным колебаниям C–S, C=C в тиофеновом кольце и C–H. На ИК-Фурье спектре мембраны МФ-4СК/ПАНИ увеличивалась интенсивность полосы при  $3240\text{ см}^{-1}$ , относящейся к валентным колебаниям N–H и O–H в гидратированных аминогруппах, а также полосы, связанной с валентными колебаниями C–H (в области  $2800-3000\text{ см}^{-1}$ ). Кроме того, наблюдались другие полосы, характерные для ПАНИ: при  $1170$  и  $800\text{ см}^{-1}$  (плоскостные и внеплоскостные деформационные колебания C–H),  $1490$  и  $1590\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания C–C бензольного кольца (В-полоса) и C=C хиноидного кольца (Q-полоса)) [252] (рис. 2.6). Интенсивности В- и Q-полос близки друг к другу, что указывает на

эквивалентное содержание аминных и хинониминовых звеньев и образование высокопроводящей формы ПАНИ. Также увеличивалась интенсивность полосы при  $1300\text{ см}^{-1}$ , связанной с валентными колебаниями C–N. Введение ПАНИ также приводило к появлению самой интенсивной полосы спектра при  $1118\text{ см}^{-1}$ , относящейся к колебаниям структуры Q=NH<sup>+</sup>-В и перекрывающей полосу ПФСП при  $1145\text{ см}^{-1}$  [252].

Синтез новых привитых мембран на основе ПВДФ и СПС был выполнен по методике, описанной в работе [253]. Реакцию сополимеризации ПС на предварительно гамма-облученной ПВДФ пленке проводили от 30 до 360 мин, что обеспечивало степень прививки от 42 до 125%. Сульфирование привитого ПС проводили в 2% растворе хлорсульфоновой кислоты (99%, Sigma-Aldrich, США) в дихлорэтаноле в течение 1 или 4 ч. Затем мембрану отмывали последовательно в дихлорэтаноле, изопропанол (х.ч., ООО «ТД «Химмед», РФ) и деионизованной воде. Гидролиз хлорсульфоновых групп проводили обработкой 0.1 М NaOH при комнатной температуре. После чего полученную ПВДФ-СПС мембрану отмывали деионизованной водой и кондиционировали последовательным выдерживанием по 2 ч в 0.5 М растворе NaCl и деионизованной воде при 80°C. Часть полученных мембран была модифицирована ПАНИ методом *in situ* полимеризации по способу N1 (табл. П.7).

Для перевода в K<sup>+</sup> или Na<sup>+</sup> форму мембраны выдерживали в течение 72 ч в 1 М KCl или NaCl, соответственно, после чего промывали большим количеством воды.

Для характеристики исходных и композиционных сульфированных фторполимерных мембран использовали следующее оборудование.

1) Оборудование кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «ВГУ»:

- рН-метры ионометры Эксперт-001-3.04 с четырьмя измерительными каналами (ООО «Эконикс-Эксперт», РФ);
- спектрофотометр UV-1800 (Shimadzu, Япония);
- магнитная мешалка US-1500D (ULAB, ООО «Химлабреактив», РФ);
- шейкер орбитальный SK-O330-Pro (DLAB Scientific, Малайзия);
- весы аналитические ВЛ-120С (ООО «НПП «Госметр», РФ);

2) оборудование Лаборатории ионики функциональных материалов ИОНХ РАН:

- спектрометр Nicolet iS5 (Thermo Scientific, США) с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения для регистрации ИК-Фурье спектров;
- анализатор KRUSS DSA25 (KRUSS, Германия) для измерения контактного угла смачивания ( $\theta$ , °) при оценке гидрофильности поверхности методом лежащей капли;

- термовесы TG 209 F1 (Netzsch, Германия) для термогравиметрического определения влагосодержания ( $\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%) или водопоглощения ( $W_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%)
- мост переменного тока E-1500 (ООО «Элинс», РФ) для импедансометрического измерения ионной проводимости;
- pH-метр кондуктометр Эконикс-Эксперт 002 (ООО «Эконикс-Эксперт», РФ) для кондуктометрического определении концентрации раствора электролита при оценке диффузионной проницаемости;

### 3) оборудование ЦКП ФМИ ИОНХ РАН:

- сканирующий электронный микроскоп Tescan Amber (Tescan, Чехия), оснащенный детектором для энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии;

### 4) оборудование ЦКПНО ВГУ:

- спектрометр Vertex 70 (Bruker, Германия) с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения, для регистрации ИК-Фурье спектрометров.

## 2.2 Методики работы

### *Измерения с ПД-сенсорами*

Установка для потенциометрических измерений включала многосекционную ячейку для растворов и закрепления мембран, набор мембран различного состава, многоканальный высокоомный потенциометр, набор хлоридсеребрянных электродов сравнения Эср-10103 (ООО «Эконикс-эксперт», РФ) (рис. 2.7). Мембраны имели форму пленок размером  $6 \times 0.5$  см и соединяли центральную секцию ячейки, заполненную исследуемым раствором, с радиальными секциями, заполненными раствором сравнения. Мембраны погружались в растворы только концами на глубину  $\sim 0.2$  см. Композиционные мембраны контактировали с исследуемым раствором концами модифицированной части. Устранение трансмембранного переноса через высокопроводящие мембраны и снижение дрейфа отклика достигались тем, что электрохимические цепи (2.1) замыкались вдоль мембран. Вследствие этого диффузионный потенциал в фазе мембран зависел от разности концентраций раствора сравнения и внутрипорового раствора, а не от разности концентраций раствора сравнения и исследуемого раствора. Для минимизации потенциала Доннана на границе мембраны с раствором сравнения использовали 1 М раствор неорганической соли с тем же катионом, что и ионная форма мембраны. Основной вклад в напряжение цепей (2.1) вносил потенциал Доннана на границе мембран с исследуемым раствором.

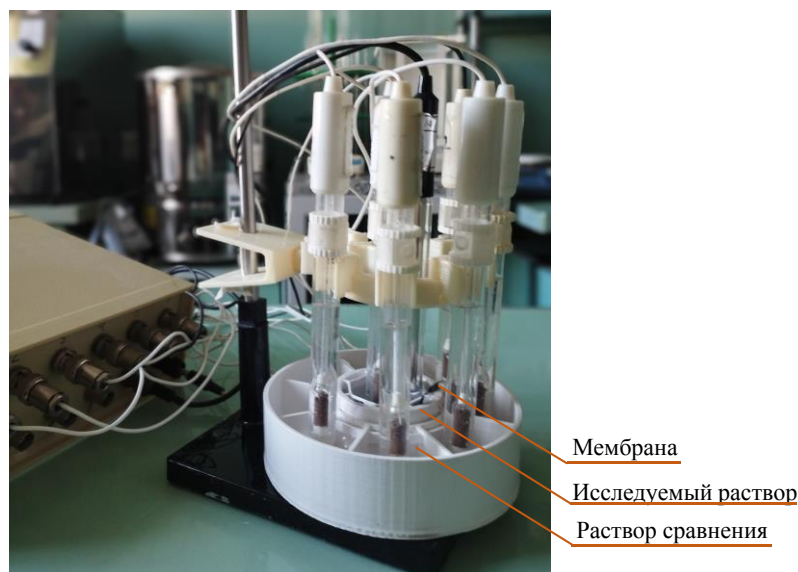
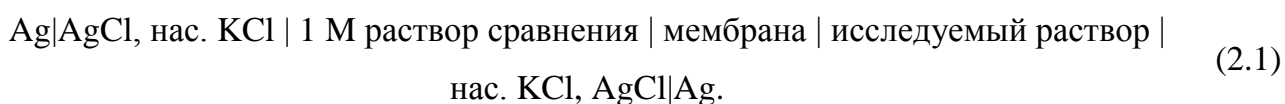


Рисунок 2.7 – Фотография ячейки для оценки потенциала Доннана на границе раздела мембран и исследуемого раствора

Многоканальный аналоговоцифровой преобразователь потенциометра позволял последовательно измерять напряжение для 11 цепей вида (2.1) при нулевом токе. Одновременно с этим фиксировали рН исследуемого раствора с помощью стеклянного электрода ЭС-10301/4 (ООО «Эконикс-эксперт», РФ).



При исследовании разбавленной ротовой жидкости измерения с ПД-сенсорами выполняли в течение 10 мин, фиксируя значения напряжения каждые 20 с.

### ***Математическая обработка данных***

Для решения задач количественного анализа с помощью мультисенсорных систем, как правило, используют регрессионный анализ с различными приемами снижения размерности (регрессия по главным компонентам, PLS) [77, 254]. Это предполагает использование числа перекрестно чувствительных сенсоров, превышающего число аналитов. Когда число переменных существенно меньше числа градуировочных растворов, для установления градуировочных зависимостей может быть использован метод множественной линейной регрессии (англ. multiple linear regression (MLR)). В этом случае для совместного определения  $l$  аналитов необходимо выбрать  $l$  сенсоров с различным распределением чувствительности к каждому. При этом учитывается влияние на отклик только низкокоррелированных факторов.

Коэффициенты уравнений MLR, рассчитанные методом наименьших квадратов при этом условии, имеют смысл коэффициентов чувствительности и могут быть учтены при интерпретации влияния аналитов и продуктов диссоциации воды на отклик ПД-сенсоров в зависимости от состава и способа получения мембран. Таким образом, градуировочное уравнение ПД-сенсора для определения  $l$  аналитов имело вид (2.2).

$$\Delta\varphi_D = b_0 + \sum_{i=1}^l b_i \cdot pX_i + b_{l+1} \cdot pH, \quad (2.2)$$

где  $\Delta\varphi_D$  – величина отклика ПД-сенсора, мВ;  $pX_i$  – отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов  $i$ -го аналита;  $b_0$  – свободный член градуировочного уравнения, мВ;  $b_i$  и  $b_{l+1}$  – коэффициенты чувствительности ПД-сенсора к соответствующим ионам аналитов и продуктам диссоциации воды, мВ/рс.

Значимость коэффициентов MLR оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента. Погрешности ( $\varepsilon$ , %) градуировочных уравнений рассчитывали как отношение разности между предсказанным по градуировочному уравнению и экспериментальным значением отклика ПД-сенсора к экспериментальному значению. Для оценки прогностической способности градуировочных уравнений выполняли проверку тестовым набором. Тестовый набор включал модельные растворы того же состава, что и градуировочные растворы. Значения откликов ПД-сенсоров для них были получены независимо и не были использованы при оценке коэффициентов множественной линейной регрессии.

Пределы обнаружения аналитов оценивали по правилу «3 $\sigma$ », сравнивая значения отклика ПД-сенсоров в исследуемых растворах и в фоне (деионизованной воде или искусственной слюне). Правильность и воспроизводимость определения аналитов как в тестовом наборе модельных растворов, так и в растворах фармацевтических препаратов характеризовали с помощью относительной погрешности ( $\delta$ , %) и относительного стандартного отклонения ( $s_r$ , %) их определения.

При исследовании растворов образцов ротовой жидкости пациентов с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали с помощью мультисенсорной системы был проведен двухфакторный дисперсионный анализ откликов массива ПД-сенсоров в биологических образцах разного типа. Возможность оптимизации состава массива ПД-сенсоров оценивали с помощью корреляционного анализа.

Одним из самых простых и, тем не менее, эффективных методов классификации является метод  $k$  ближайших соседей (англ.  $k$  nearest neighbors (kNN) [77]). Он относится к метрическим классификаторам и в его основе лежит тот факт, что при расположении в многомерном пространстве свойства схожие по свойствам образцы

будут находиться рядом. На основании этого решение о принадлежности неизвестного образца тому или иному классу выносится по результатам «голосования» большинства из  $k$  его ближайших соседей. Поскольку при использовании мультисенсорных систем каждый исследуемый образец описывался с помощью откликов от массива сенсоров, для реализации метода  $k$ NN требовалось предварительное снижение размерности экспериментальных данных, которое было выполнено с помощью LDA.

Для характеристики классификационной модели рассчитывали точность, чувствительность и специфичность анализа на основании результатов отнесения образцов из тестового набора к одной из исследуемых групп. Точность рассчитывали как отношение суммы верно признанных и верно отвергнутых образцов внутри каждого класса к сумме всех решений классификатора [77]. Оценку чувствительности проводили посредством нахождения отношения суммы верно признанных образцов внутри каждого класса к сумме всех образцов, действительно принадлежащих каждому из рассматриваемых классов [77]. Специфичность устанавливали посредством нахождения отношения суммы верно отвергнутых образцов внутри каждого класса к сумме всех образцов, действительно не принадлежащих каждому из рассматриваемых классов [77].

Дисперсионный и корреляционный анализ, а также построение классификационной модели на основании откликов массива ПД-сенсоров в растворах образцов ротовой жидкости пациентов с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали были выполнены на языке программирования Python в редакторе Visual Studio Code при использовании библиотек Scikit-learn и Matplotlib.

### ***Спектрофотометрический анализ растворов***

В качестве референтного метода определения лекарственных веществ в растворах фармацевтических препаратов, а также для контроля сорбции лекарственных веществ ПФСП мембранами использовали спектрофотометрию. Измерения проводили в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм с помощью спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Япония). Градуировочные зависимости абсорбционности раствора ( $A$ ) от концентрации лекарственного вещества в нем, полученные при предварительно установленной длине волны  $\lambda_{max}$ , соответствующей максимуму поглощения на УФ-спектре поглощения, определяли с помощью регрессионного анализа (табл. 2.8). Для совместного определения двух лекарственных веществ (SAA и SA, SMX и TMP) использовали системы многомерных регрессионных

уравнений, в которой градуировочные уравнения установлены при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения каждого из аналитов и учитывают вклад каждого из лекарственных веществ. Измерения проводили при фиксированном pH растворов. Для задания pH=4.0 и pH=6.0 использовали ацетатные буферные растворы, а для pH=10.0 – аммиачный буферный раствор.

Таблица 2.8 – Градуировочные характеристики для спектрофотометрического определения лекарственных веществ

Раствор	$c$ , М	pH	$\lambda_{max}$ , нм	Градуировочное уравнение
SAA	$1.0 \cdot 10^{-5} - 5.0 \cdot 10^{-5}$	4.0	269	$A_{269} = 16.7 \cdot 10^3 \cdot c_{SAA}$
TMP	$2.0 \cdot 10^{-5} - 2.0 \cdot 10^{-4}$	4.0	271	$A_{271} = 5.7 \cdot 10^3 \cdot c_{SMX}$
TC	$1.0 \cdot 10^{-5} - 5.0 \cdot 10^{-4}$	6.0	227	$A_{227} = 7.2 \cdot 10^3 \cdot c_{TC}$
OMZ	$1.0 \cdot 10^{-4} - 8.0 \cdot 10^{-4}$	6.0	279	$A_{279} = 1.8 \cdot 10^3 \cdot c_{OMZ}$
SAA+ SA	$1.0 \cdot 10^{-5} - 4.0 \cdot 10^{-5}$ (SAA); $0.2 \cdot 10^{-5} - 0.8 \cdot 10^{-5}$ (SA)	4.0	269 (SAA); 258 (SA)	$\begin{cases} A_{258} = 12.5 \cdot 10^3 \cdot c_{SAA} + 16.6 \cdot 10^3 \cdot c_{SA}, \\ A_{269} = 15.9 \cdot 10^3 \cdot c_{SAA} + 14.8 \cdot 10^3 \cdot c_{SA}. \end{cases}$
SMX+ TMP	$1.0 \cdot 10^{-5} - 4.0 \cdot 10^{-5}$ (SMX); $0.2 \cdot 10^{-5} - 0.8 \cdot 10^{-5}$ (TMP)	10.0	257 (SMX); 287 (TMP)	$\begin{cases} A_{257} = 16.8 \cdot 10^3 \cdot c_{SMX} + 2.2 \cdot 10^3 \cdot c_{TMP}, \\ A_{287} = 2.9 \cdot 10^3 \cdot c_{SMX} + 6.9 \cdot 10^3 \cdot c_{TMP}. \end{cases}$

### **Регенерация и контроль фаулинга мембран**

Для обеспечения стабильной работы ПД-сенсоров проводили их отмывку между измерениями, хранение и регенерацию в соответствии со следующими процедурами.

При исследовании растворов интраназального анестезирующего препарата использовали мембраны в  $K^+$  форме. Между сериями повторных измерений мембраны обрабатывали 0.1 М KCl (24 ч), затем промывали деионизованной водой (1 ч) при постоянном перемешивании. Для хранения мембраны оставляли в 0.1 М KCl. Для регенерации мембран обрабатывали 1 М KOH (72 ч), деионизованной водой, 1 М HCl (72 ч), деионизованной водой, 1 М KCl (24 ч) и деионизованной водой до исчезновения реакции на  $Cl^-$  ионы. Частота регенерации зависела от состава мембран, который влиял на их подверженность фаулингу.

При исследовании растворов сульфаниламидных препаратов использовали мембраны в  $K^+$  форме. Между сериями повторных измерений мембраны обрабатывали 0.1 М KCl (30 мин) и затем хранили в деионизованной воде. Регенерацию мембран после их длительного использования в ПД-сенсорах (несколько месяцев), а также после

сорбционных исследований проводили выдерживанием в 1 М КСl (24 ч) и последующей отмывкой в деионизованной воде. Аналогичная процедура была использована при исследовании растворов искусственной слюны, содержащих маркеры вирусных заболеваний. Однако вместо растворов КСl для отмывки и регенерации использовали растворы NaCl, поскольку мембраны находились в Na<sup>+</sup> форме.

При исследовании разбавленной ротовой жидкости использовали мембраны в Na<sup>+</sup> форме. Между повторными измерениями в аликвотах раствора ротовой жидкости одного пациента мембраны протирали этиловым спиртом, затем последовательно отмывали в 1 М NaCl (5 мин) и деионизованной воде (15 мин) при постоянном перемешивании. Перед анализом раствора ротовой жидкости следующего пациента мембраны, протертые этиловым спиртом, обрабатывали 1 М NaCl (15 мин) при постоянном перемешивании и отмывали в деионизованной воде (1 ч). Хранили мембраны в 0.1 М NaCl. Перед каждой серией измерений мембраны отмывали в деионизованной воде (1 ч) при постоянном перемешивании и проверяли величину и стабильность отклика ПД-сенсоров в 0.1 М NaCl.

Эффективность выбранных режимов отмывки, хранения и регенерации мембран подтверждали с помощью повторной градуировки ПД-сенсоров спустя несколько месяцев работы с ними. Отсутствие статистически значимых различий коэффициентов градуировочных уравнений оценивали с помощью *F*-критерия Фишера и *t*-критерия Стьюдента. Кроме того, мембраны после контакта с анализируемыми средами исследовали с помощью ИК-Фурье спектроскопии (спектрометр Vertex 70, Bruker, Германия).

## ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 3.1 Мультисенсорные системы для анализа сульфаниламидных препаратов

Для совместного определения  $SAA^-$ ,  $SA$  и  $Na^+$  в растворах фармацевтического препарата, подвергнутого УФ деградации, а также  $SMX^-/SMX$  и  $TMP^+/TMP$  в растворах комбинированного препарата были исследованы ПД-сенсоры на основе композитов, полученных посредством *in situ* окислительной полимеризации ПЭДОТ и ПАНИ в порах экструзионных мембран Nafion и МФ-4СК, в том числе термически обработанных в контакте с водой, а также сформированных методом отливки из дисперсий МФ-4СК и прекурсоров для синтеза ПАНИ или предварительно функционализированных карбокси-, сульфо- и аминоксодержащими фрагментами УНТ.

#### *Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ и МФ-4СК/ПАНИ в растворах компонентов сульфаниламидных препаратов*

Учитывая катионообменную природу ПФСП мембран, ПД-сенсоры на основе Nafion 117 имели ожидаемо высокую чувствительность к  $K^+$  (41.1-48.1 мВ/рс) и  $Na^+$  ( $58.4 \pm 1.7$  мВ/рс) в растворах  $SA+KOH$ ,  $SAA+KOH$  и  $SAA+NaOH$  (рис. 3.1). Однако снижению чувствительности ПД-сенсоров к минеральным ионам способствовало совместное присутствие обоих органических аналитов в растворах, что было более выражено в ряду мембран Nafion 117, МФ-4СК (экструзия), МФ-4СК (отливка) (рис. 3.1, 3.2). В этом ряду система пор и каналов мембран становится более развитой, что благоприятствует необменной сорбции сульфаниламидов, аминофенильные которых могут образовывать водородные связи с сульфогруппами мембраны. Чувствительность ПД-сенсоров к  $K^+$  и  $Na^+$  в растворах  $SA+KOH$ ,  $SAA+KOH$  и  $SAA+NaOH$  также снижалась при введении в мембраны наночастиц ЭПП, изменяющих условия сорбции и ионного обмена вследствие появления протоноакцепторных функциональных групп и  $\pi$ -сопряженных фрагментов (рис. 3.1, 3.2).

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ и МФ-4СК/ПАНИ к  $SA$  была низкой (1.8-4.6 мВ/рс) и мало зависела от модификации мембран, особенно в присутствии  $SAA^-$  (рис. 3.1, 3.2). Чувствительность ПД-сенсоров к  $SAA^-$  оказывалась более высокой (11.1-67.07 мВ/рс) и существенно изменялась в зависимости от типа ЭПП, концентрации прекурсоров при его синтезе и способа получения мембран (рис. 3.1, 3.2). По-видимому, при определенных условиях сорбция

анионов может быть более эффективной, чем сорбция молекул, вследствие формирования водородных связей между гидратными оболочками отрицательно заряженных сульфонамидных фрагментов  $SAA^-$  и противоионов. Облегченный перенос  $SAA^-$  в мембрану наблюдался, если во внешнем растворе присутствовал другой тип катионов ( $Na^+$ ), нежели исходная ионная форма мембраны ( $K^+$ ). Это приводило к тому, что модификация мембран по-разному влияла на перекрестную чувствительность ПД-сенсоров в зависимости от типа минерального иона, присутствующего в исследуемых растворах.

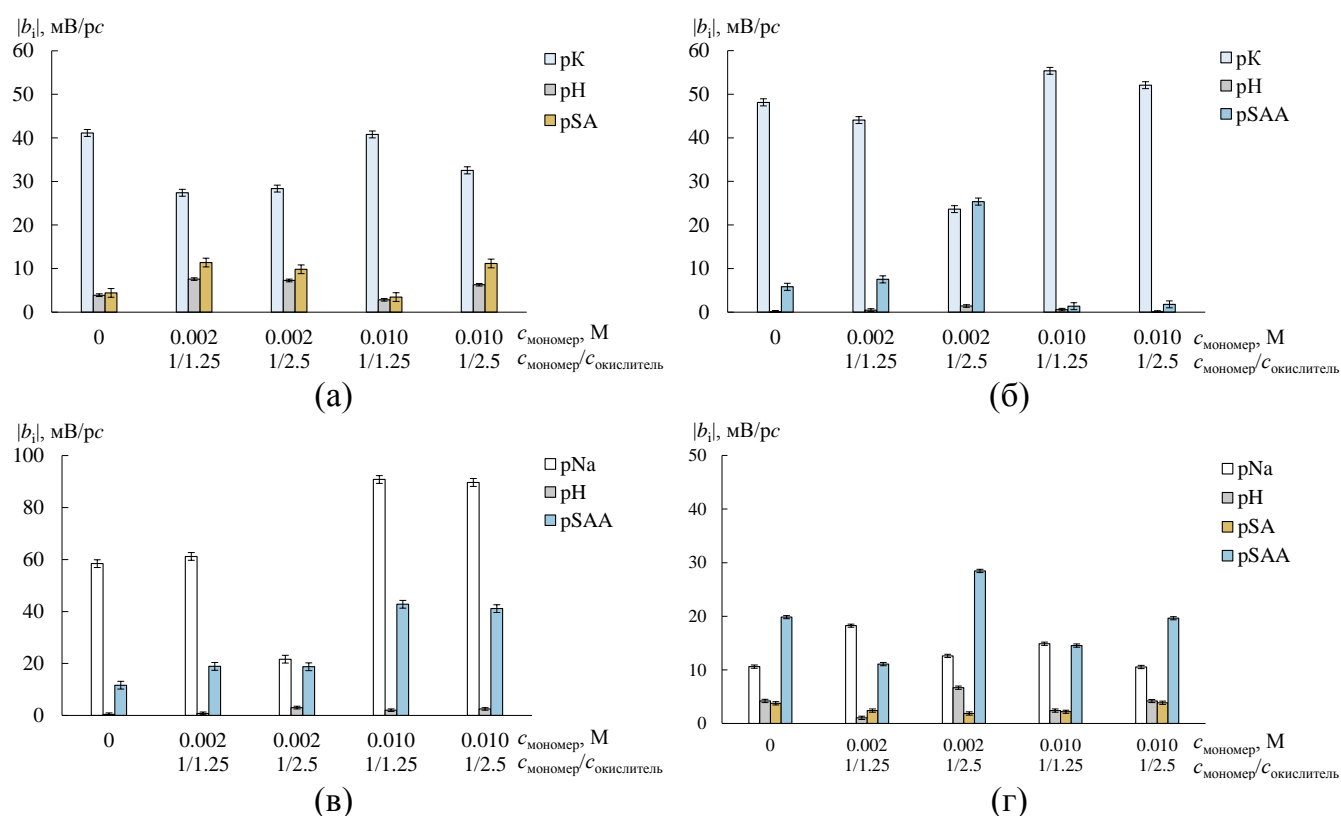


Рисунок 3.1 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ к компонентам водных растворов SA+KOH (pH 7.55-10.80) (а), SAA+KOH (pH 5.39-11.67) (б) и SAA+NaOH (pH 5.76-11.19) (в), SA+SAA+NaOH (pH 4.76-10.70) (г) в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-4}$  до  $1.0 \cdot 10^{-2}$  М

Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к SA (9.9-11.4 мВ/рс) и  $SAA^-$  (7.5-25.4 мВ/рс) и одновременно с этим наименьшая чувствительность к  $K^+$  (23.6-44.1 мВ/рс) достигалась для Nafion/ПЭДОТ (0.002 М), а при увеличении концентрации ПЭДОТ наблюдался рост чувствительности к  $K^+$  (до 32.6-55.4 мВ/рс) и ее снижение к сульфаниламидам до значений, соизмеримых с погрешностями их оценки (рис. 3.1, а, б). Тогда как в растворах SAA+NaOH наблюдался рост чувствительности

ПД-сенсоров как к  $\text{Na}^+$ , так и к  $\text{SAA}^-$  (до  $42.8 \pm 1.2$  мВ/рС) при увеличении содержания ПЭДОТ в мембране (рис. 3.1, в).

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ к  $\text{SAA}^-$  в растворах SA+SAA+NaOH возрастала при увеличении концентрации раствора мономера и избытка окислителя, использованного при их получении (рис. 3.1, г). Это обусловлено некоторым облегчением необменной сорбции из-за снижения ИОЕ образцов (табл. П.6). При этом для мембран, полученных с разным избытком окислителя, наблюдалось противоположное соотношение чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{Na}^+$  и  $\text{SAA}^-$ . Учитывая не столь существенное изменение транспортных свойств для данных образцов (табл. П.6), причиной вероятнее всего является большее число сорбционных центров и более однородное их распределение в фазе мембраны, при повышении избытка окислителя.

При исследовании мембран МФ-4СК/ПАНИ, полученных различными способами, выявлена общая тенденция роста чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{SAA}^-$  в растворах SA+SAA+NaOH при снижении диффузионной проницаемости мембран (рис. 3.2, табл. П.4, П.5). Данный эффект может быть объяснен с учетом закономерностей формирования допанта в мембранах. Введение ПАНИ в мембраны методом *in situ* обеспечивало возрастание чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{SAA}^-$  и ее снижение к  $\text{Na}^+$ . По-видимому, относительно низкая концентрация ПАНИ в мембранах обеспечивала наилучшие условия для электростатических и стэкинг взаимодействий с аналитом, ограничивая доступ противоионов к сульфогруппам мембраны. При этом для мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1) наблюдалась наибольшая чувствительность ПД-сенсора не только к  $\text{SAA}^-$ , но и к  $\text{Na}^+$ . Данная мембрана имела существенно более низкую диффузионную проницаемость по сравнению с другими мембранами из-за концентрирования допанта в приповерхностном слое (табл. П.5). По-видимому,  $\text{SAA}^-$  эффективно взаимодействовал с приповерхностными сорбционными центрами, а благодаря низкой проницаемости мембраны для анионов сульфогруппы в ее объеме оставались доступными для ионного обмена. Получение мембран МФ-4СК/ПАНИ из раствора, содержащего макромолекулы ПФСП и ориентированные вблизи их сульфогрупп ионы  $\text{Phe-NH}_3^+$ , с последующим добавлением окислителя приводило к формированию более однородной системы пор и каналов с повышенным неселективным переносом, установленным для неорганических коионов. Однако рост чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{SAA}^-$  при использовании данных образцов не

наблюдался. Причиной могут быть стерические затруднения его сорбции, обусловленные сшивкой пор и снижением эластичности матрицы из-за эффективного связывания аминогрупп ПАНИ и сульфогрупп ПФСП в растворе, из которого формируется мембрана.

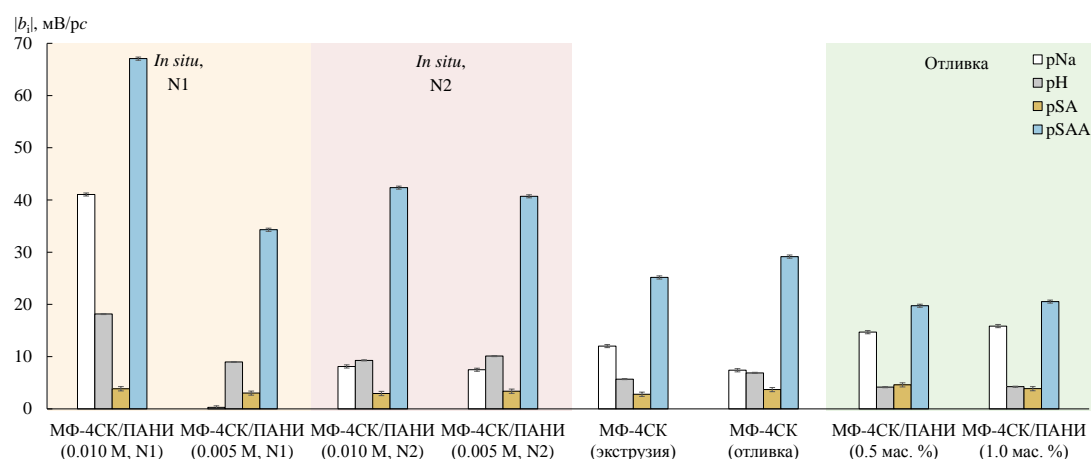


Рисунок 3.2 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (образцы расположены в порядке увеличения диффузионной проницаемости) к компонентам водных растворов SA+SAA+NaOH в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-4}$  до  $1.0 \cdot 10^{-2}$  М (рН 4.76-10.70)

Особого внимания при разработке ПД-сенсоров на основе ПФСП мембран для анализа сульфаниламидных препаратов требовало изучение их сорбционной способности и чувствительности к  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$ , в том числе в присутствии  $\text{SMX}^-/\text{SMX}$ , являющихся компонентами комбинированных лекарственных средств. Размер TMP составляет  $0.703 \times 0.750 \times 1.228$  нм (табл. 2.1), что соизмеримо с диаметром каналов (~1 нм [209]) ПФСП мембраны, при этом в молекулярной форме он проявляет гидрофобные свойства, а в катионной – гидрофильные (табл. 2.1). Количество сорбированного  $\text{TMP}^+$  в мембранах МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО), приведенных в равновесие с  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М раствором аналита была в 3 раза ниже, чем ИОЕ мембраны (рис. 3.3, а). Учитывая, что размер пор ПФСП мембраны составляет около 5 нм [209] и в каждой поре располагается около 8-9 сульфогрупп, присутствие в поре 2-3 ионов аналита, по-видимому, соответствует максимально допустимому количеству с точки зрения стерического фактора. Благодаря высокому сродству аминогрупп  $\text{TMP}^+$  и сульфогрупп ПФСП, а также способности TMP к протонированию в мембране (поскольку рН внутрипорового раствора примерно на 2 единицы ниже, чем рН внешнего раствора [255]) чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  достигала

49.5±1.4 и 41.4±1.1 мВ/рс для мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) и превышала таковую к  $\text{H}_3\text{O}^+$  (рис. 3.4).

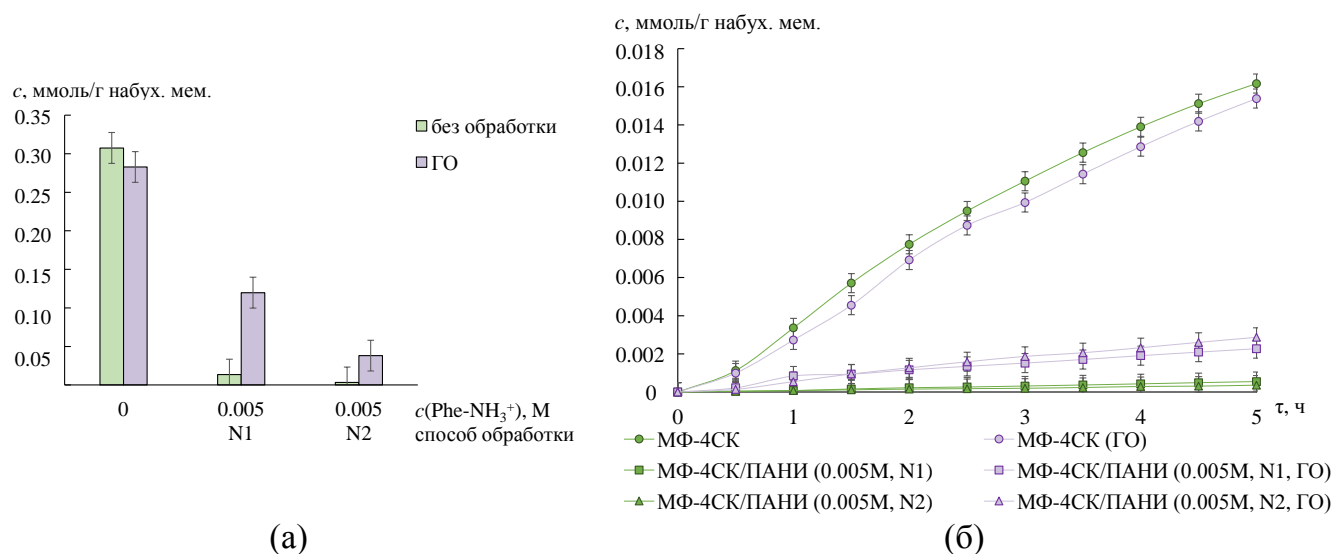


Рисунок 3.3 – Изменение концентрации  $\text{TMP}^+$  в мембранах МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*), приведенных в контакт с 0.0010 М  $\text{TMP}^+$  в течение 72 ч (а) и 0.0002 М  $\text{TMP}^+$  в течение 5 ч (б)

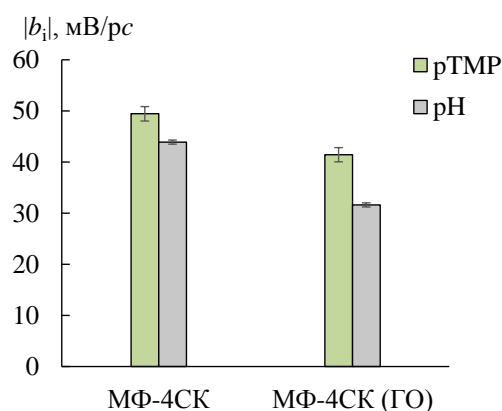


Рисунок 3.4 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) к компонентам водных растворов  $\text{SMX}^+\text{TMP}$  в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (рН 6.14-8.06)

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) к  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  и  $\text{H}_3\text{O}^+$  снижалась до 7.6-16.0 мВ/рс в растворе  $\text{SMX}^+\text{TMP}$  (рис. 3.5). При этом чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{SMX}^-/\text{SMX}$  ( $27.7 \pm 0.6$ ,  $28.0 \pm 0.6$  мВ/рс) в таких растворах была соизмерима с суммарной чувствительностью ПД-сенсоров к катионам (рис. 3.5). Этот эффект может быть обусловлен сродством гидрофобной поверхности мембраны МФ-4СК к  $\text{SMX}^-/\text{SMX}$ , проявляющему гидрофобные свойства, в том числе в условиях, когда доля заряженной

формы в растворе преобладает (табл. 2.1). По-видимому,  $SMX^-/SMX$  ориентируется вблизи поверхности мембраны за счет сил Ван-дер-Ваальса, препятствуя поступлению в поры  $TMP^+/TMP$  и  $H_3O^+$ .

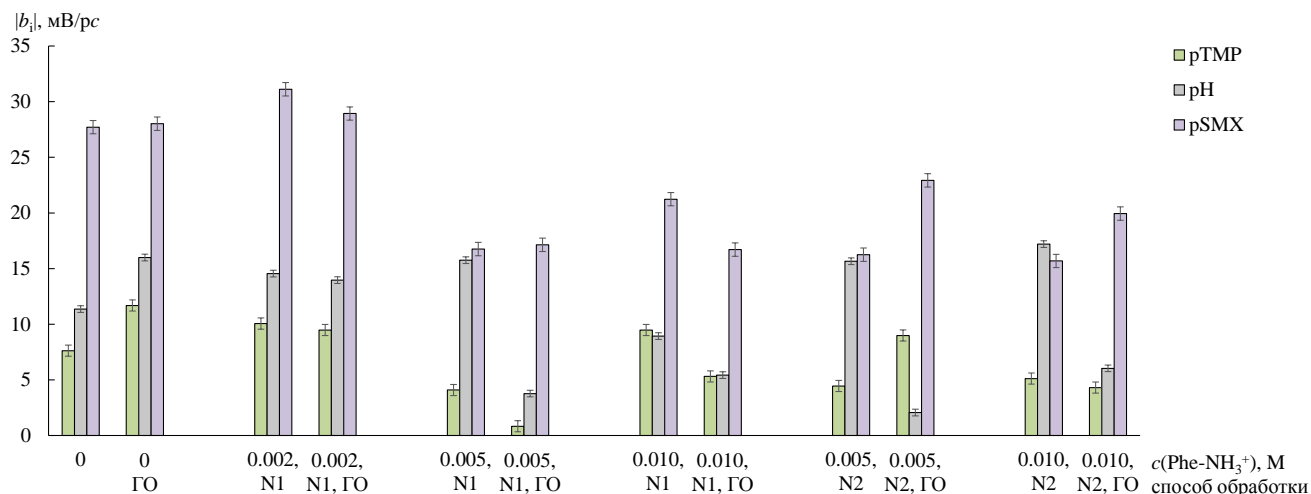


Рисунок 3.5 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*) к компонентам водных растворов  $SMX+TMP$  в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (рН 4.59-7.15)

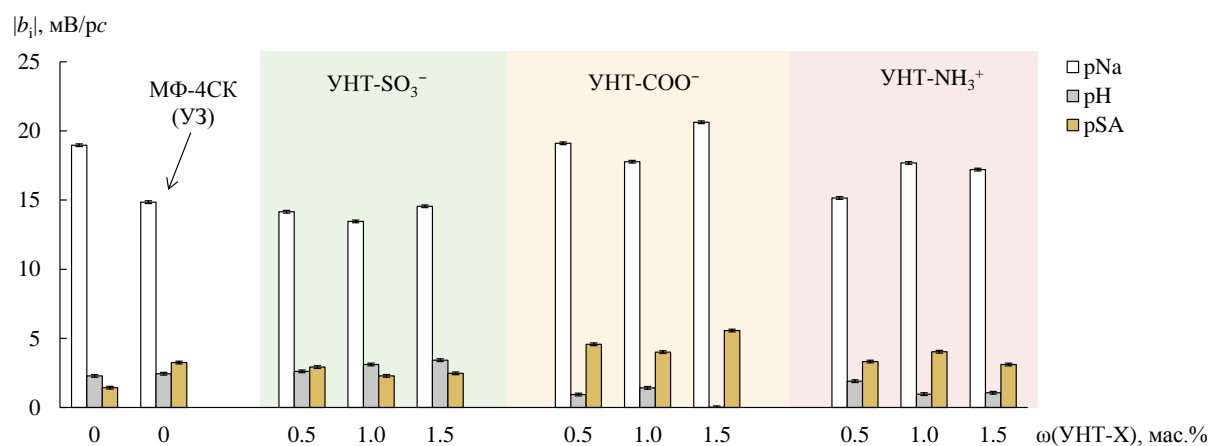
Введение ПАНИ в мембраны МФ-4СК по-разному влияло на их сродство к  $TMP^+/TMP$  и  $SMX^-/SMX$  (рис. 3.5). Наночастицы ПАНИ в мембране занимают часть пор и связывают часть ее сульфогрупп, что могло создавать стерические затруднения для сорбции объемных аналитов и снижать количество ионообменных центров связывания  $TMP^+$ . В то же время в порах появлялись дополнительные сорбционные центры для анионообменных и стэкинг взаимодействий, а поверхность мембран приобретала гидрофильные свойства (контактный угол смачивания для МФ-4СК (экструзия), МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1) и МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1) составлял  $92.3 \pm 0.5^\circ$ ,  $65.8 \pm 0.4^\circ$  и  $71.5 \pm 0.5^\circ$  [248]). О доступности сульфогрупп в композиционной мембране можно было судить по изменению чувствительности ПД-сенсоров к  $H_3O^+$  в присутствии органических аналитов (рис. 3.5). ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005-0.010 М, N2), имеющих соизмеримую или более высокую проводимость, чем мембрана МФ-4СК (экструзия) и существенно более низкую диффузионную проницаемость (табл. П.5), характеризовались высокой чувствительностью к  $H_3O^+$ . Снижение чувствительности ПД-сенсоров к  $H_3O^+$  достигалось для мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005-0.010 М, N1, ГО) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005-0.010 М, N2, ГО), для которых одновременно снижалась ионная проводимость и

возрастала диффузионная проницаемость (рис. 3.5, табл. П.5). По-видимому, облегчение неселективного переноса через мембраны в результате гидротермальной обработки способствовало поступлению органических аналитов в мембрану за счет увеличения размеров внутриспорового пространства и повышения доступности сорбционных центров. Это приводило к исключению части сульфогрупп из ионного обмена.

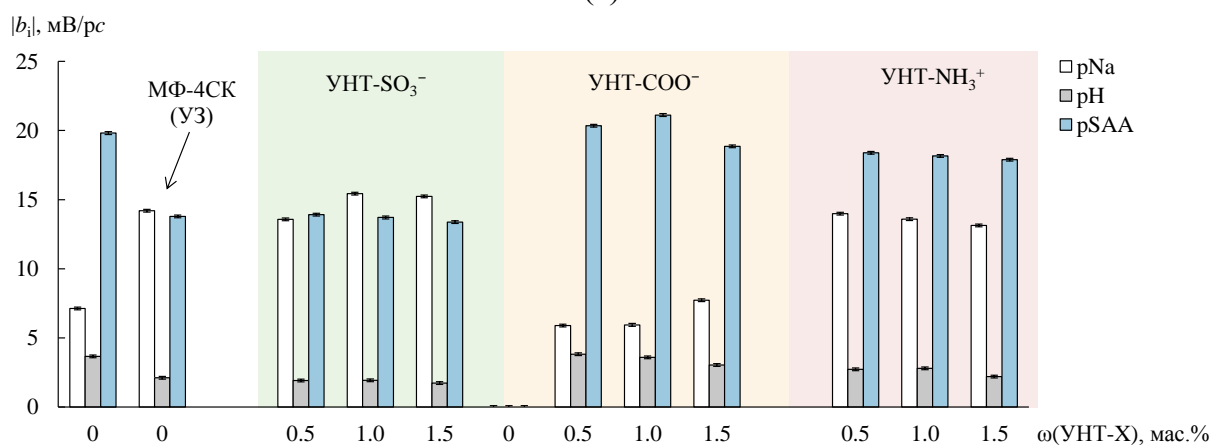
Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ к  $SMX^-/SMX$  была выше, чем к  $TMP^+/TMP$  (рис. 3.5). По-видимому, условия сорбции были более благоприятными для  $SMX^-/SMX$  из-за меньшего размера (объем  $SMX$  в 2 раза меньше, чем объем  $TMP$ , табл. 2.1) и увеличения концентрации центров для анионообменных и стэкинг взаимодействий в мембране. При этом чувствительность ПД-сенсоров к  $TMP^+/TMP$  и  $SMX^-/SMX$  на основе мембран с относительно высокой концентрацией ПАНИ была ниже, чем для мембран без допанта или с невысокой его концентрацией (рис. 3.5). Это свидетельствовало об определяющем влиянии стерического фактора на концентрацию органических аналитов в мембране. Это хорошо согласовалось с тем, что равновесная концентрация  $TMP^+$  в мембране и скорость их сорбции существенно снижались при введении в мембрану ПАНИ, а обработка в контакте с водой при повышенной температуре, напротив, приводила к возрастанию сорбционной способности мембран МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*) к  $TMP^+$ , что было особенно выражено для образцов, полученных способом N1 (рис. 3.3).

***Чувствительность ПД-сенсоров на основе МФ-4СК/УНТ-Х в растворах  
компонентов сульфаниламидных препаратов***

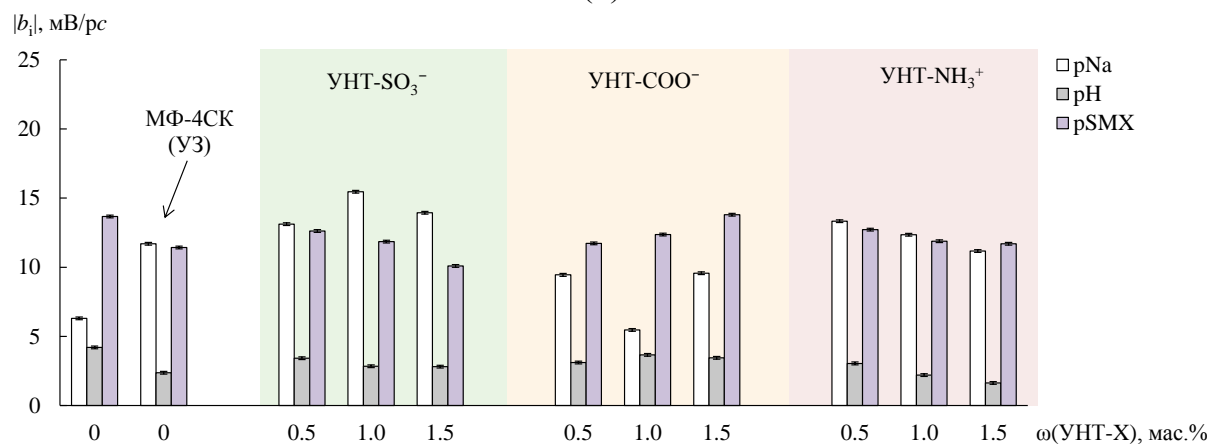
Чувствительность ПД-сенсоров на основе МФ-4СК (отливка) и МФ-4СК (УЗ) в  $K^+$  форме к сульфаниламидам в растворах, содержащих NaOH, возрастала в ряду  $SA \ll SMX^- < SAA^-$  (рис. 3.6). Как уже отмечалось ранее, несмотря на доннановское исключение, чувствительность ПД-сенсоров к анионам сульфаниламидов оказывалась выше вследствие облегченного переноса в мембрану за счет образования водородных связей между их гидратными оболочками и гидратными оболочками  $Na^+$ , участвующего в ионном обмене. При этом более высокие размеры и гидрофобность  $SMX^-$  по сравнению с  $SAA^-$  (табл. 2.1) приводили к затруднению их сорбции и обуславливали более низкую чувствительность ПД-сенсоров к ним.



(a)



(б)



(в)

Рисунок 3.6 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МΦ-4СК/УНТ-Х (У3) к компонентам водных растворов SA+NaOH (pH 6.01-9.21) (а), SAA+NaOH (pH 4.76-10.43) (б) и SMX+NaOH (pH 4.87-10.12) (в) в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М

В мембранах МΦ-4СК/УНТ-Х (У3) допаны частично локализовались в гидрофильных порах и становились центрами для электростатических и стэкинг взаимодействий с аналитами. Средство функциональных групп допантов к

сульфаниламидам повышалось в ряду мембран МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-COO<sup>-</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ). В том же ряду возрастала диффузионная проницаемость мембран (табл. П.3). В то же время, чувствительность ПД-сенсоров к ним возрастала в ряду мембран МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-COO<sup>-</sup> (УЗ) (рис. 3.6). Это связано с тем, что поверхность УНТ, содержащая небольшое количество ковалентно связанных карбоксильных групп (рис. 2.3, а), имела большую доступность для аналитов. Тогда как аминогруппы в составе (3-аминопропил)триметоксисиланольных фрагментов экранировали поверхность УНТ (рис. 2.3, в) и частично связывались с сульфогруппами мембраны. Наименее выражена данная тенденция была для SMX<sup>-</sup> из-за его гидрофобности и стерических ограничений (рис. 3.6, в).

Природа сульфаниламида влияла на чувствительность ПД-сенсоров к Na<sup>+</sup>. В растворах SA+NaOH она возрастала в ряду МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (УЗ) < МФ-4СК (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ) < МФ-4СК < МФ-4СК/УНТ-COO<sup>-</sup> (УЗ) (рис. 3.6, а). В данном ряду мембран, за исключением положения МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ), снижалось количество молекул воды, приходящихся на одну сульфогруппу (табл. П.3), что приводило к увеличению молярной концентрации противоионов в мембране и возрастанию чувствительности ПД-сенсоров к ним. В случае же мембран МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ) увеличение чувствительности ПД-сенсоров к Na<sup>+</sup> было слабо выражено вследствие увеличения их диффузионной проницаемости (табл. П.3). В растворах SAA+NaOH и SMX+NaOH чувствительность ПД-сенсоров к Na<sup>+</sup> снижалась с ее увеличением к SAA<sup>-</sup> и SMX<sup>-</sup> (рис. 3.6, б,в).

При исследовании растворов SA+SAA+NaOH (рис. 3.7) и SMX+TMP (рис. 3.8), чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-X (УЗ) к сульфаниламидам была более низкой, а описанные выше закономерности сохранялись, но были выражены слабее, чем при исследовании растворов, содержащих только один из аналитов и щёлочь (рис. 3.6). По-видимому, это связано с размерным фактором, ограничивающими сорбцию объемных органических аналитов.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК (отливка), МФ-4СК (УЗ) и МФ-4СК/УНТ-X (УЗ) к TMP<sup>+</sup>/TMP в растворах SMX+TMP была низка, но несколько возрастала в ряду МФ-4СК (отливка) < МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (УЗ) < МФ-4СК (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-COO<sup>-</sup> (УЗ) (рис. 3.8). Таким образом, формирование более развитой системы пор и каналов мембраны в результате

предварительной УЗ обработки дисперсии полимера и допанта, введение центров для катионообменных и стэкинг взаимодействий облегчало переход в мембрану  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$ , повышая к ним чувствительность ПД-сенсоров. При этом более высокая чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  при использовании УНТ- $\text{COO}^-$  по сравнению с УНТ- $\text{SO}_3^-$  могла быть обусловлена более выраженной способностью карбоксильной группы к образованию ассоциатов с аминогруппами и их доступностью в отличие от сульфогрупп, характеризующихся большей степенью диссоциации и закрепленных на полимерном носителе, адсорбированном на УНТ посредством стэкинг взаимодействий.

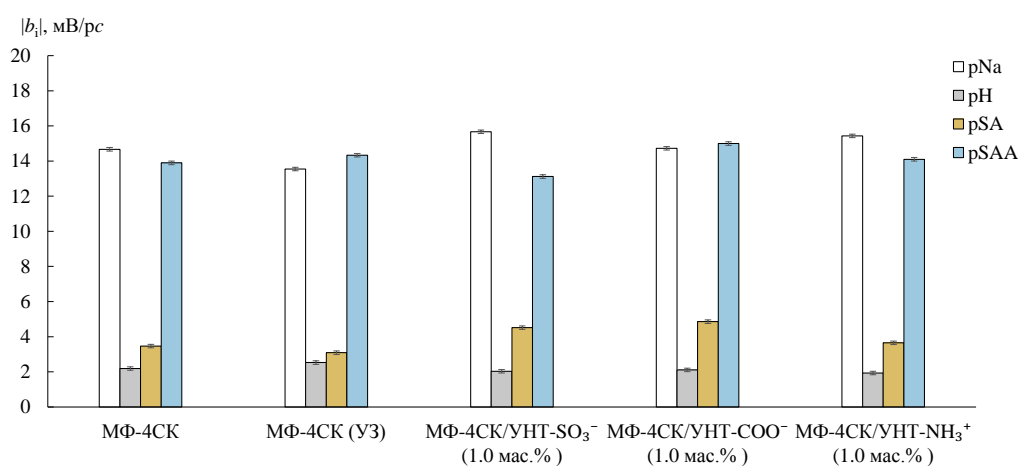


Рисунок 3.7 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ) к компонентам водных растворов SA+SAА+NaOH в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (pH 4.68-10.56)

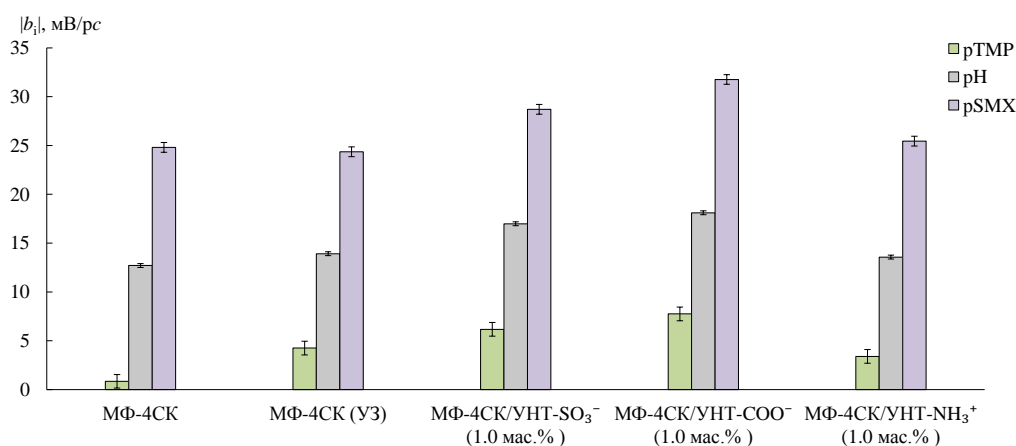


Рисунок 3.8 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ) к компонентам водных растворов SMX+TMP в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (pH 4.53-8.31)

**Метрологические характеристики мультисенсорных систем для анализа  
сульфаниламидных препаратов**

Для организации мультисенсорных систем были выбраны композиционные мембран, обеспечивающие высокую чувствительность к анализам ( $SAA^-$ ,  $SA$ ,  $Na^+$ ,  $SMX^-/SMX$ ,  $TMP^+/TMP$ ), низкую чувствительность к продуктам диссоциации воды и низкую корреляцию между откликами сенсоров, объединенных в массив. Коэффициенты чувствительности и погрешности градуировочных уравнений массивов ПД-сенсоров и результаты их валидации в многокомпонентных растворах обобщены в таблицах 3.1-3.2.

Таблица 3.1 – Характеристики мультисенсорных систем на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2), МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) (массив 1) и МФ-4СК/УНТ- $SO_3^-$  (1.0 мас.%, УЗ), МФ-4СК/УНТ- $NH_3^+$  (1.0 мас.%, УЗ) (массив 2) для определения  $SMX^-/SMX$  и  $TMP^+/TMP$

Способ	Массив 1		Массив 2	
$c$ , М	1.0·10 <sup>-5</sup> -1.0·10 <sup>-3</sup>			
pH	4.59-7.15		4.53-8.31	
$S_{восп}^2$ , МВ <sup>2</sup>	72	51	23	23
$\epsilon$ , МВ	5	1.6	8	8
$b_1$ , МВ/pSMX	-19.3±1.3	-14.3±0.9	-28.7±0.6	-25.4±0.6
$b_2$ , МВ/pH	-2.3±0.6	-0.7±0.5	17.0±0.2	13.6±0.2
$b_3$ , МВ/pTMP	6.7±1.1	8.6±0.8	6.2±0.8	3.4±0.7
$c_{min}(SMX^-/SMX)$ , М	3.0·10 <sup>-6</sup>		3.5·10 <sup>-7</sup>	
$c_{min}(TMP^+/TMP)$ , М	6.3·10 <sup>-6</sup>		1.3·10 <sup>-7</sup>	
$\delta$ ( $SMX^-/SMX$ ), %	0.3-8		1.4-15	
$\delta$ ( $TMP^+/TMP$ ), %	3-9		4-12	
$s_r$ ( $SMX^-/SMX$ ), %	8-9		4-18	
$s_r$ ( $TMP^+/TMP$ ), %	8-15		3-18	

Таблица 3.2 – Характеристики мультисенсорных систем на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2) (массив 1), МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/1.25) (массив 2) и МФ-4СК/УНТ-COO<sup>-</sup> (1.0 мас.%, У3), МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (1.0 мас.%, У3) и МФ-4СК (У3) (массив 3) для определения SAA<sup>-</sup>, SA и Na<sup>+</sup>

Способ	Массив 1			Массив 2			Массив 3		
$c$ , М	$1.0 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$						$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$		
рН	4.76-10.70						4.68-10.56		
$s_{\text{восп}}^2$ , МВ <sup>2</sup>	20	10	12	20	10	27	16	18	17
$\epsilon$ , МВ	3	4	3	3	4	4	7	6	6
$b_1$ , МВ/рSAA	-19.7±0.3	-67.07±0.13	-42.36±0.16	-19.7±0.3	-67.07±0.13	-11.1±0.4	-14.99±0.11	-13.12±0.10	-14.33±0.10
$b_2$ , МВ/рSA	-4.6±0.4	-3.83±0.19	-2.9±0.2	-4.6±0.4	-3.83±0.19	-2.4±0.5	-4.86±0.12	-4.52±0.11	-3.09±0.12
$b_3$ , МВ/рNa	-14.7±0.3	41.05±0.14	8.11±0.17	-14.7±0.3	41.05±0.14	-18.2±0.4	-14.72±0.14	-15.67±0.10	-13.54±0.11
$b_4$ , МВ/рН	4.15±0.06	18.16±0.03	9.27±0.04	4.15±0.06	18.16±0.03	1.03±0.08	2.11±0.04	2.03±0.03	2.53±0.04
$c_{\text{min}}(\text{SAA}^-)$ , М	$4.1 \cdot 10^{-6}$			$7.2 \cdot 10^{-6}$			$1.8 \cdot 10^{-7}$		
$c_{\text{min}}(\text{SA})$ , М	$1.0 \cdot 10^{-5}$			$1.0 \cdot 10^{-5}$			$5.8 \cdot 10^{-7}$		
$c_{\text{min}}(\text{Na}^+)$ , М	$3.0 \cdot 10^{-6}$			$5.4 \cdot 10^{-7}$			$1.8 \cdot 10^{-7}$		
$\delta(\text{SAA}^-)$ , %	1.7-4			0.5-21			5-10		
$\delta(\text{SA})$ , %	3-11			3-15			6-17		
$\delta(\text{Na}^+)$ , %	1.2-17			1.8-9			1.7-9		
$s_r(\text{SAA}^-)$ , %	8-16			10-20			5-18		
$s_r(\text{SA})$ , %	8-10			5-16			4-13		
$s_r(\text{Na}^+)$ , %	7-16			7-20			4-20		

### *Спектрофотометрический анализ сульфаниламидных препаратов*

Поскольку SAA и SA являются структурными аналогами, удовлетворительное разделение их характеристических пиков на УФ-спектрах поглощения не достигалось. Поэтому для их совместного спектрофотометрического определения в фармацевтическом препарате, подвергшемся предварительной УФ деградации, была получена система многомерных регрессионных уравнений (табл. 2.8). Спектрофотометрически установленная концентрация SAANa в препарате «Сульфацил натрия-СОЛОфарм» (капли глазные), подвергшемся принудительной деградации, составила  $184.5 \pm 1.7$  мг/мл. При этом концентрация SA в препарате, разбавленном в 25000 раз, была соизмерима с погрешностью ее оценки. Учитывая, что SA является главным продуктом деградации SAA в выбранных условиях, убыль концентраций SAA в препарате после деградации соответствовала концентрации SA и составила  $16.1 \pm 1.7$  мг/мл [248, 256–258].

При разработке способа совместного определения SMX и TMP в комбинированном фармацевтическом препарате наибольшее разделение пиков на УФ-видимых спектрах поглощения индивидуальных растворов SMX ( $\lambda_{max} = 257$  нм) и TMP ( $\lambda_{max} = 287$  нм) наблюдалось при pH=10.0 (рис. 3.9). Несмотря на удовлетворительное разрешение характеристических пиков, разница в интенсивности поглощения аналитов не позволила использовать аддитивный подход для их совместного определения (рис. 3.9). Поэтому система многомерных регрессионных уравнений была установлена в многокомпонентных градуировочных растворах (табл. 2.8). Содержание SMX и TMP в таблетках «Бисептол®» составило  $98.1 \pm 1.7$  и  $19.5 \pm 0.3$  мг, соответственно. Погрешности определения SMX и TMP относительно содержания, заявленного производителем, составили 1.9 и 3% при  $s_r$  2%.

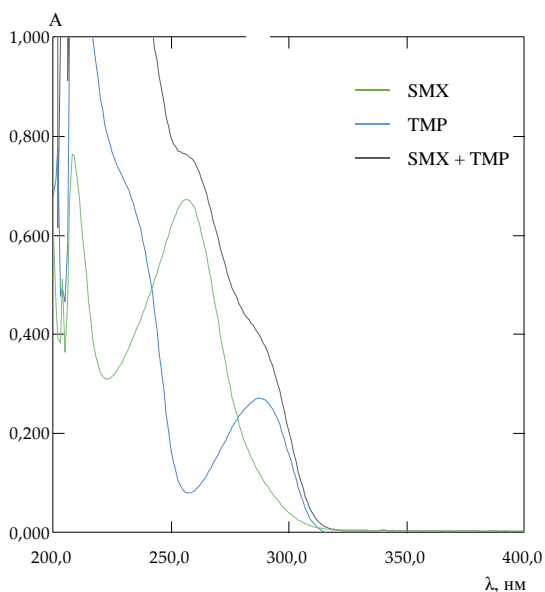


Рисунок 3.9 – УФ-видимые спектры поглощения растворов SMX, TMP и их эквимольной смеси с концентрациями компонентов  $4.0 \cdot 10^{-5}$  М при pH=10.0

#### *Апробация мультисенсорных систем для анализа сульфаниламидных препаратов*

Для определения действующих веществ в препарате «Бисептол®» (таблетки) апробированы массив ПД-сенсоров на основе МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) [249], а также массив на основе МФ-4СК/УНТ-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (1.0 мас.%, У3) и МФ-4СК/УНТ-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (1.0 мас.%, У3) [245]. При использовании первого массива 1 таблетку препарата растворяли в деионизованной воде для получения 1 л раствора, а при использовании второго – для получения 10 л раствора. В первом случае установленные концентрации SMX<sup>-</sup>/SMX и TMP<sup>+</sup>/TMP составили  $(3.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$  и  $(6.6 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$  М, а во втором –  $(0.38 \pm 0.02) \cdot 10^{-4}$  и  $(0.66 \pm 0.05) \cdot 10^{-5}$  М (табл. 3.3). Эти значения соответствовали концентрациям SMX и TMP в препарате  $96 \pm 5$  и  $19.0 \pm 1.2$  мг для первого массива ПД-сенсоров и  $96 \pm 6$  и  $19.0 \pm 1.3$  мг для второго. Погрешности определения SMX и TMP с помощью обеих мультисенсорных систем относительно рецептурных данных составили 4 и 5% при s<sub>r</sub> 5-7% (табл. 3.3). Результаты потенциометрического и спектрофотометрического анализа хорошо согласовались. Погрешность определения SMX и TMP в фармацевтическом препарате относительно концентраций, найденных спектрофотометрически, составила 1.9 и 2% (табл. 3.3).

Мультисенсорные системы на основе ПФСП, содержащих ПАНИ, ПЭДОТ и УНТ-Х апробированы для анализа препарата «Сульфацил натрия-СОЛОфарм» (капли глазные), в том числе подвергшегося принудительной УФ деградации [248, 256–258].

При использовании массива ПД-сенсоров на основе МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2) концентрации  $SAA^-$ , SA и  $Na^+$  установленные в препарате, разбавленном в 500 раз и обработанном УФ излучением, составили  $(1.58 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$ ,  $(1.35 \pm 0.17) \cdot 10^{-4}$  и  $(1.75 \pm 0.16) \cdot 10^{-3}$  М при  $s_r$  6-8%, а для массива на основе МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/1.25) они были  $(1.57 \pm 0.13) \cdot 10^{-3}$ ,  $(1.33 \pm 0.15) \cdot 10^{-4}$  и  $(1.76 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$  М при  $s_r$  7-9% для (табл. 3.4). Это соответствовало концентрации SAANa и SA в препарате  $185 \pm 17$  и  $11.6 \pm 1.5$  мг/мл для первого массива ПД-сенсоров, а также  $185 \pm 16$  и  $11.4 \pm 1.3$  мг/мл для второго массива ПД-сенсоров. При использовании мультисенсорной системы на основе МФ-4СК/УНТ- $COO^-$  (1.0 мас.%, УЗ), МФ-4СК/УНТ- $SO_3^-$  (1.0 мас.%, УЗ), МФ-4СК (УЗ) препарат, разбавленный в 500 раз и обработанный УФ излучением, дополнительно разбавляли в 2 раза. Концентрации  $SAA^-$ , SA и  $Na^+$ , установленные при этих условиях, были  $(8.1 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$ ,  $(6.7 \pm 0.8) \cdot 10^{-5}$  и  $(8.9 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$  М при  $s_r$  6-8%, что соответствовало содержанию SAANa и SA в препарате  $190 \pm 18$  и  $11.5 \pm 1.4$  мг/мл (табл. 3.4).

Таблица 3.3 – Результаты анализа фармацевтического препарата «Бисептол®» (таблетки) с помощью спектрофотометрии и мультисенсорных систем на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2), МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) (массив 1) и МФ-4СК/УНТ- $SO_3^-$  (1.0 мас.%, УЗ), МФ-4СК/УНТ- $NH_3^+$  (1.0 мас.%, УЗ) (массив 2)

Способ	Спектрофотометрия	Массив 1	Массив 2
Подготовка препарата	1 таблетка /10 л раствора	1 таблетка /1 л раствора	1 таблетка /10 л раствора
pH (раствор препарата)	10.0 (аммиачный буфер)	$5.371 \pm 0.010$	$5.318 \pm 0.011$
$c(SMX^-/SMX)$ , М (раствор препарата)	$(0.387 \pm 0.007) \cdot 10^{-4}$	$(3.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(0.38 \pm 0.02) \cdot 10^{-4}$
$c(TMP^+/TMP)$ , М (раствор препарата)	$(0.671 \pm 0.012) \cdot 10^{-5}$	$(6.6 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$	$(0.66 \pm 0.05) \cdot 10^{-5}$
$c(SMX)$ , мг (препарат)	$98.1 \pm 1.7$	$96 \pm 5$	$96 \pm 6$
$c(TMP)$ , мг (препарат)	$19.5 \pm 0.3$	$19.0 \pm 1.2$	$19.0 \pm 1.3$
$\delta(SMX)$ , %	1.9	4	4
$\delta(TMP)$ , %	3	5	5
$s_r(SMX)$ , % (n = 5, p = 0.95)	2	5	6
$s_r(TMP)$ , % (n = 5, p = 0.95)	2	6	7

Таблица 3.4 – Результаты анализа фармацевтического препарата «Сульфацил натрия-СОЛОФарм» (капли глазные) с помощью спектрофотометрии и массивов ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2) (массив 1), МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%), МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/1.25) (массив 2) и МФ-4СК/УНТ- $\text{COO}^-$  (1.0 мас.%, УЗ), МФ-4СК/УНТ- $\text{SO}_3^-$  (1.0 мас.%, УЗ) и МФ-4СК (УЗ) (массив 3)

Способ	Спектрофотометрия		Массив 1	Массив 2	Массив 3
	Разбавление 1/25000	УФ обработка, разбавление 1/25000	УФ обработка, разбавление 1/500	УФ обработка, разбавление 1/500	УФ обработка, разбавление 1/1000
pH (раствор препарата)	4.0 (ацетатный буфер)		6.87±0.02		
c(SAA <sup>-</sup> ), М (раствор препарата)	$(3.40 \pm 0.02) \cdot 10^{-5}$	$(3.11 \pm 0.04) \cdot 10^{-5}$	$(1.58 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$	$(1.57 \pm 0.13) \cdot 10^{-3}$	$(8.1 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$
c(SA), М (раствор препарата)	-	не значима	$(1.35 \pm 0.17) \cdot 10^{-4}$	$(1.33 \pm 0.15) \cdot 10^{-4}$	$(6.7 \pm 0.8) \cdot 10^{-5}$
c(Na <sup>+</sup> ), М (раствор препарата)	-	-	$(1.75 \pm 0.16) \cdot 10^{-3}$	$(1.76 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$	$(8.9 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$
c(SAANa), мг/мл (препарат)	200.6±1.2	184.5±1.7	185±17	185±16	190±18
c(SA), мг/мл (препарат)	-	-	11.6±1.5	11.4±1.3	11.5±1.4
δ (SAANa), %	-	-	1.4	1.2	3
δ (SA), %	-	-	1.7	4	2
s <sub>r</sub> (SAA <sup>-</sup> ), % (n=4, p=0.95)	0.3	1.5	6	7	6
s <sub>r</sub> (SA), % (n=4, p=0.95)	-	-	8	9	8
s <sub>r</sub> (Na <sup>+</sup> ), % (n=4, p=0.95)	-	-	6	7	6

**Стабильность характеристик мультисенсорных систем для анализа  
сульфаниламидных препаратов**

Для исследуемых композиционных мембран на основе ПФСП не характерно вымывание допантов. В случае протонированных ЭПП этому процессу препятствовало их электростатическое взаимодействие с сульфогруппами мембран. Тогда как наночастицы функционализированных УНТ удерживались за счет гидрофобных взаимодействий с матрицей мембран. При этом пространственное разделение границ мембраны с исследуемым раствором и раствором сравнения ПД-сенсора нивелировало диффузию сульфаниламидов в объем образца, обеспечивая обратимость их сорбции. Повторная оценка градуировочных характеристик ПД-сенсоров, выбранных для организации мультисенсорных систем, не показала статистически значимых различий по критериям Стьюдента и Фишера спустя год их использования при соблюдении условий эксплуатации и хранения (табл. 3.5-3.6).

Таблица 3.5 – Сравнение градуировочных характеристик ПД-сенсоров в водных растворах SAA+SA+NaOH до и после их использования в течение 1 года

Мембрана	$b_0$ , мВ		$b_1$ , мВ/pSAA		$b_2$ , мВ/pSA		$b_3$ , мВ/pNa		$B_4$ , мВ/pH		$t_{\text{табл}}$	$F_{\text{табл}}$
	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$		
МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%)	0.89	1.51	0.18	1.38	0.25	1.21	0.03	1.61	0.09	1.27	2.55 ( $f = 7$ , $p = 0.95$ )	9.55 ( $f_1 = 2$ , $f_2 = 3$ , $p = 0.95$ )
МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1)	1.21	1.37	0.14	1.27	0.53	1.32	1.15	1.19	0.44	1.51		
МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2)	1.95	1.34	1.04	1.45	0.19	1.42	1.90	1.50	1.17	1.30		
Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/1.25)	1.76	1.12	0.14	1.07	0.29	1.28	1.07	1.16	0.75	1.04		
МФ-4СК/УНТ- $\text{COO}^-$ (1.0 мас.%, У3)	0.33	1.06	0.53	1.04	0.09	1.10	0.39	1.07	0.44	1.03	2.31 ( $f = 8$ , $p = 0.95$ )	8.91 ( $f_1 = 3$ , $f_2 = 5$ , $p = 0.95$ )
МФ-4СК/УНТ- $\text{SO}_3^-$ (1.0 мас.%, У3)	0.42	1.13	0.49	1.11	0.23	1.13	0.87	1.11	0.34	1.14		
МФ-4СК (У3)	1.71	1.08	0.55	1.09	0.38	1.11	1.61	1.10	1.11	1.08		

Таблица 3.6 – Сравнение градуировочных характеристик ПД-сенсоров в водных растворах SMX+TMP до и после их использования в течение 1 года

Мембрана	$b_0$ , мВ		$b_1$ , мВ/рSMX		$b_2$ , мВ/рTMP		$b_3$ , мВ/рН		$t_{\text{табл}}$	$F_{\text{табл}}$
	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$		
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2)	0.54	1.42	1.89	1.21	0.60	1.40	0.64	1.31	2.31 ( $f = 8$ , $p = 0.95$ )	8.91 ( $f_1 = 5$ , $f_2 = 3$ , $p = 0.95$ )
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	0.74	1.03	0.45	1.24	0.81	1.14	0.34	1.08		
МФ-4СК/УНТ-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (1.0 мас.%)	1.03	0.82	0.91	0.84	0.91	0.74	0.96	0.87	2.20 ( $f = 11$ , $p = 0.95$ )	4.12 ( $f_1 = 4$ , $f_2 = 7$ , $p = 0.95$ )
МФ-4СК/УНТ-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (1.0 мас.%)	1.95	1.04	0.55	1.01	0.95	0.97	1.40	1.09		

### *Сопоставление достигнутых результатов с литературными данными*

Сравнение характеристик разработанных мультисенсорных систем для анализа сульфаниламидных препаратов [245, 248, 249, 258] с описанными в литературе потенциометрическими сенсорами показало, что они имеют близкие значения рабочих диапазонов концентрации, пределов обнаружения и относительной погрешности определения аналитов (табл. 3.7). Достоинствами массивов перекрестно чувствительных ПД-сенсоров выступают отсутствие необходимости коррекция рН объекта анализа, т.к. влияние продуктов диссоциации воды на отклик ПД-сенсоров учитывается при построении градуировки в широком диапазоне рН, а также значительно более длительная стабильность их градуировочных характеристик. Преимуществом разработанных мультисенсорных систем является определение не только действующего вещества, но и продуктов его деградации, вспомогательных компонентов и комбинированных лекарственных средств.

Таблица 3.7 – Сравнение характеристик потенциометрических сенсоров для анализа сульфаниламидных препаратах

Аналит	Лекарственная форма	Состав сенсора	Диапазон линейности, М; $c_{\min}$ , М	$\delta$ , %; $s_r$ , %	Стабильность	Ссылка
SAANa	Суспензия и раствор офтальмологические	ПВХ мембрана с тетрадодецил аммонием	$1.0 \cdot 10^{-4.5} - 1.0 \cdot 10^{-2}$ ; $2.23 \cdot 10^{-5}$	0.16–1.99; –	4 недели	[27]
SAANa, SA	УФ обработанные капли глазные	МФ-4СК/ПАНИ, Nafion/ПЭДОТ	$1.0 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$ ; $(4.1-7.2) \cdot 10^{-6}$ (SAA <sup>-</sup> ), $1.0 \cdot 10^{-5}$ (SA)	1.2-1.4 (SAANa), 1.7-4 (SA); 6-7 (SAANa), 8-9 (SA)	≥12 месяцев	[248]*
		МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ)	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$ ; $1.8 \cdot 10^{-7}$ (SAA <sup>-</sup> ), $5.8 \cdot 10^{-7}$ (SA)	3 (SAANa), 2 (SA); 6 (SAANa), 8 (SA)		[258]*
SDZ**	Инъекция, сироп, таблетки	ПВХ мембрана с бис(трифенилфосфоранилиден) аммония	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-2}$ ; $4.36 \cdot 10^{-6}$	0.7–2.6; 4.6–4.7	–	[26]
	Суспензия пероральная	ПВХ мембрана с МИП	$9.0 \cdot 10^{-6} - 1.0 \cdot 10^{-4}$ ; $2.7 \cdot 10^{-6}$	0.3–3.7; 0.6–1.4	2 месяца	[31]
SQX**	Раствор пероральный	УПЭ с 2,3,5-трифенилтетразолием	$5.0 \cdot 10^{-6} - 1.0 \cdot 10^{-2}$ ; $3.0 \cdot 10^{-6}$	–; –	–	[28]
SMX	Таблетки	ПВХ мембрана с МИП	$1.0 \cdot 10^{-7} - 1.0 \cdot 10^{-3}$ ; $6.3 \cdot 10^{-8}$	–; 0.25–0.36	3 месяца	[29]
SMX, TMP	Таблетки	МФ-4СК/ПАНИ, МФ-4СК/ПАНИ (ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$ ; $1.4 \cdot 10^{-6}$ (SMX <sup>-</sup> /SMX), $8.5 \cdot 10^{-8}$ (TMP <sup>+</sup> /TMP)	4 (SMX), 5 (TMP); 5 (SMX), 6 (TMP)	≥12 месяцев	[249]*
		МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ)	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.0 \cdot 10^{-3}$ ; $3.5 \cdot 10^{-7}$ (SMX <sup>-</sup> /SMX), $1.3 \cdot 10^{-7}$ (TMP <sup>+</sup> /TMP)	4 (SMX), 5 (TMP); 6 (SMX), 7 (TMP)		[245]*

\*Результаты данного диссертационного исследования

\*\*SDZ – сульфадiazин; SQX – сульфахиноксалин

### **3.2 Мультисенсорные системы для анализа интраназальных анестезирующих препаратов**

Для совместного определения ионов  $TC^+$  и  $OMZ^+$  в растворах комбинированного интраназального анестезирующего препарата и искусственной слюны были исследованы ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК (экструзия), модифицированных методом *in situ* окислительной полимеризации ПАНИ, в том числе подвергшихся гидротермальной обработке.

#### ***Сорбционная способность мембран МФ-4СК и МФ-4СК/ПАНИ к ионам тетракаина и оксиметазолина***

Высокое сродство ПФСП мембран к аминокислотам  $TC^+$  и  $OMZ^+$  должно обеспечивать высокий отклик к ним ПД-сенсоров, но может затруднять их десорбцию при регенерации мембран. Кроме того, фаулингу ПФСП мембран может способствовать близость размеров их гидрофильных кластеров и размеров аналитов [209]. Показано, что концентрация  $TC^+$  и  $OMZ^+$  в мембранах МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) уже после 5 ч контакта с разбавленными водными растворами аналитов достигала 1% от их ИОЕ (рис. 3.10, а, б). Однако отклик ПД-сенсоров на основе данных мембран в водных растворах (рис. 3.11, а) и в растворах искусственной слюны (рис. 3.11, б), содержащих  $TC^+$  и  $OMZ^+$ , резко снижался после 10-15 дней непрерывной работы. В то же время сорбционная способность мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) к  $TC^+$  и  $OMZ^+$  была в 6 и 8 раз ниже исходной (рис. 3.10, в), а отклик ПД-сенсора при ее использовании сохранял стабильное значение не менее 1 месяца (рис. 3.11). Несмотря на более низкие значения отклика (рис. 3.11), чувствительность ПД-сенсоров на основе композиционной мембраны к аналитам оказалась соизмеримой (в случае  $OMZ^+$ ) или более высокой (в случае  $TC^+$ ), чем исходная как в водных растворах (рис. 3.12, а), так и растворах искусственной слюны (рис. 3.12, б).

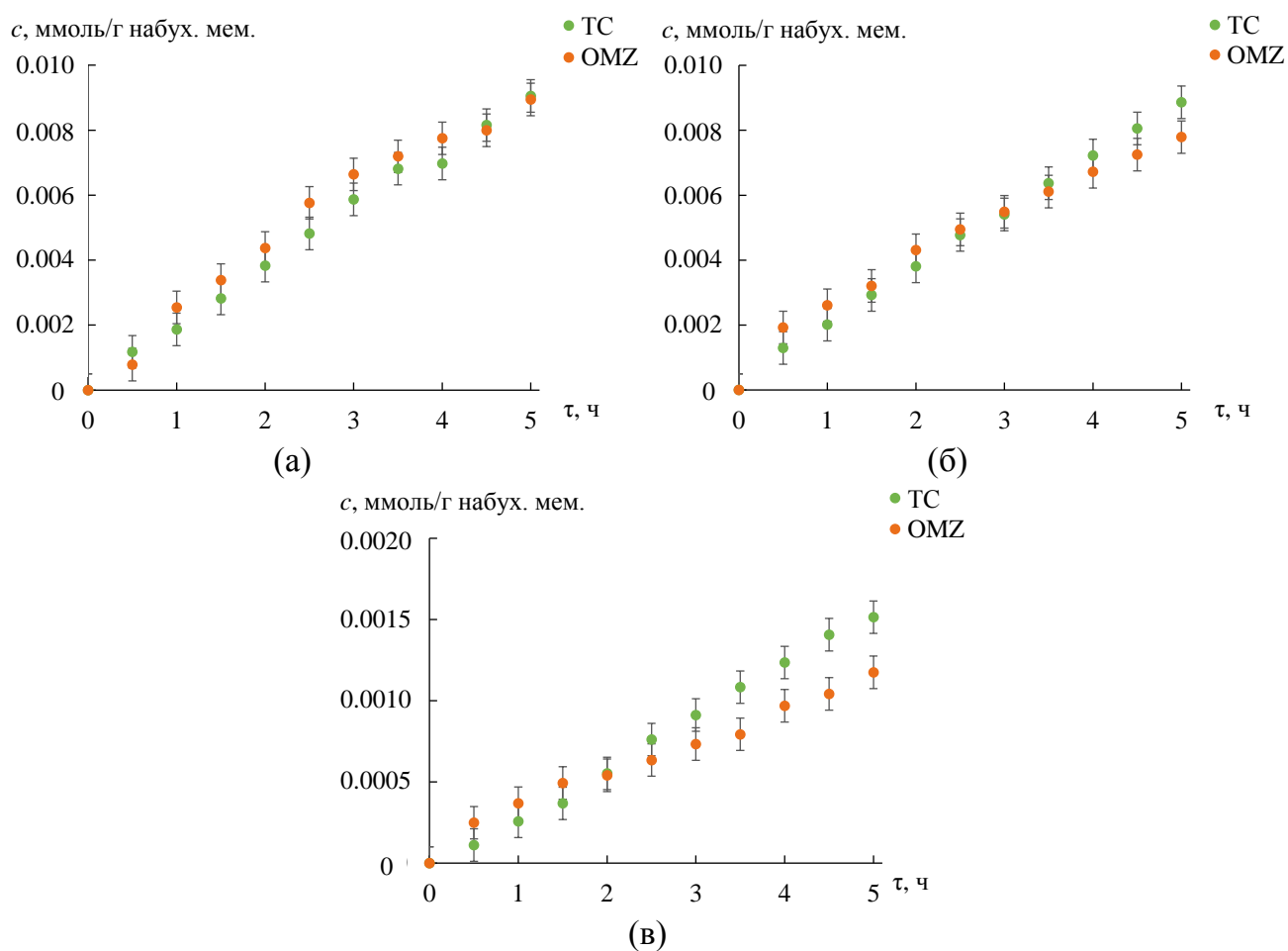


Рисунок 3.10 – Изменение концентрации TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup> в мембранах МФ-4СК (экструзия) (а), МФ-4СК (ГО) (б) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) (в), приведенных в контакт с 0.0002 М водными растворами аналитов в течение 5 ч

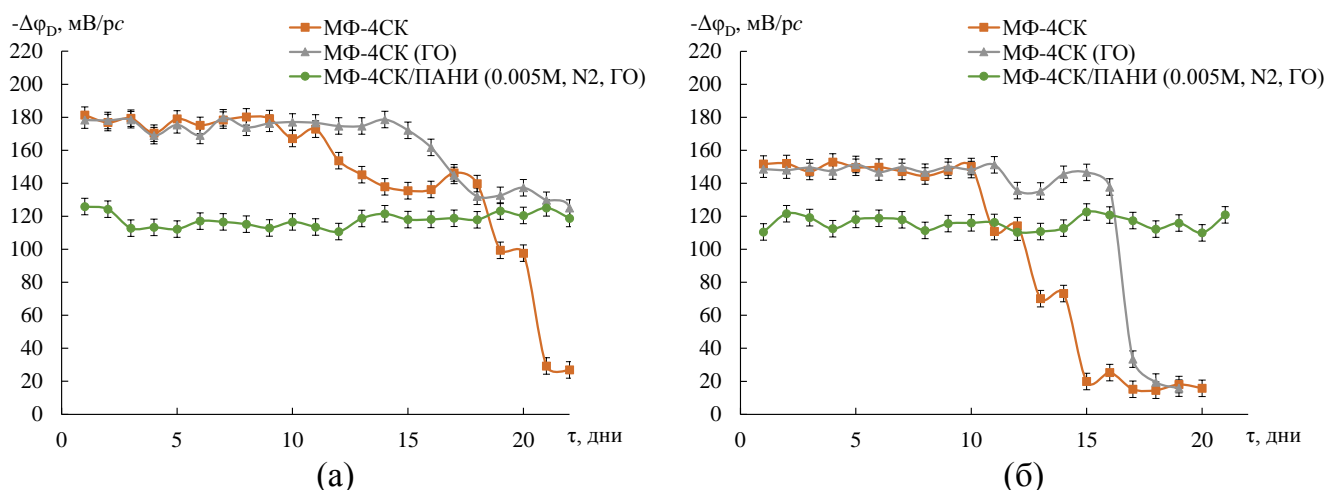


Рисунок 3.11 – Стабильность и воспроизводимость отклика ПД-сенсоров в водных растворах (а) и растворах искусственной слюны (б), содержащих TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup>

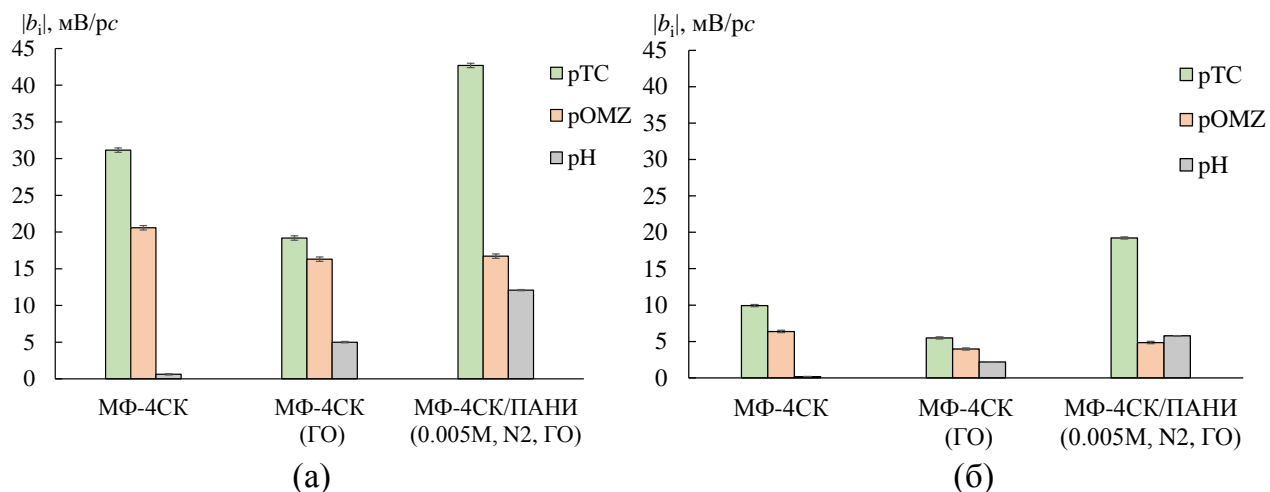


Рисунок 3.12 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{TC}^+$ ,  $\text{OMZ}^+$  и продуктам диссоциации воды в водных растворах (pH 6.04-8.90) (а) и растворах искусственной слюны (pH 6.34-8.51) (б) в диапазоне концентраций аналитов от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М

Таким образом, при измерении отклика ПД-сенсора катионы аналитов, по-видимому, быстро насыщают приповерхностный слой мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО), препятствуя дальнейшему концентрированию и обуславливая снижение чувствительности к ним, несмотря на высокую величину отклика. Длительный контакт мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) с растворами аналитов приводит к связыванию их аминогрупп с сульфогруппами мембран и блокировке пор. При этом присутствие в порах мембраны МФ-4СК/ПАНИ объемного допанта, способного к ионному обмену и формированию водородных связей с ее фиксированными группами, ограничивает поступление  $\text{TC}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  в объем мембраны, снижая ее подверженность фаулингу. Реализуемые при таких условиях электростатические и стэкинг взаимодействия аналитов с поверхностными сорбционными центрами композиционной мембраны являются легко обратимыми.

***Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ к ионам тетракаина и оксиметазолина в водных растворах и растворах искусственной слюны***

Для всех мембран чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{TC}^+$  была выше, чем к  $\text{OMZ}^+$  (рис. 3.12, 3.13). При этом модификация мембран приводила к существенному возрастанию чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{TC}^+$  и некоторому ее снижению к  $\text{OMZ}^+$  по сравнению с таковой для мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) (рис. 3.12, 3.13). По-видимому, концентрирование более объемного  $\text{OMZ}^+$  в фазе мембраны было

стерически ограничено из-за предпочтительной сорбции  $TC^+$ , имеющего более линейную конфигурацию. Этот эффект становился более выраженным при введении в мембрану ПАНИ (рис. 3.10, в, 3.13) поскольку  $TC^+$  испытывал меньше затруднений при поступлении в поры и возможность его взаимодействия с  $\pi$ -сопряженными фрагментами допанта в приповерхностном слое мембраны не была исключена. Кроме того, присутствие протонированного ПАНИ в порах мембраны способствовало гидрофилизации ее поверхности, несмотря на частичное связывание сульфогрупп (например, контактный угол смачивания для МФ-4СК (экструзия) составлял  $92.3 \pm 0.5^\circ$ , а для МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1) –  $65.8 \pm 0.4^\circ$  [248], при этом ИОЕ модифицированной мембраны снижалась на 0.06 ммоль/г набух. мем. (табл. П.5)). Результатом являлось дополнительное возрастание сродства мембран МФ-4СК/ПАНИ к  $TC^+$ , алкильная аминогруппа которого в протонированной форме имела выраженные гидрофильные свойства (табл. 2.1) [239], тогда как  $OMZ^+$ , вероятно, сохранял гидрофобность. Влияние размера и амфифильных свойств аналитов обуславливало наличие взаимосвязи чувствительности ПД-сенсоров к ним с диффузионной проницаемостью (рис. 3.13, табл. П.5) и влагосодержанием (табл. П.5) мембран МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*), которые косвенно характеризуют размеры внутрипорового пространства. Так, наиболее существенный рост чувствительности к  $TC^+$  был выявлен для ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО), для которой за счёт выбранной последовательности обработки прекурсорами и последующей гидротермальной обработки достигалось одновременное увеличение диффузионной проницаемости и влагосодержания (табл. П.5). Следует отметить, что формирование более развитой системы пор и каналов в композиционной мембране под влиянием обработки в гидротермальных условиях происходит неравномерно, поскольку этот процесс затруднен в кластерах, содержащих допант, из-за его сшивающего действия. Поэтому настолько же выраженный эффект для мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1, ГО), концентрация допанта в приповерхностном слое которой была выше, не наблюдался.

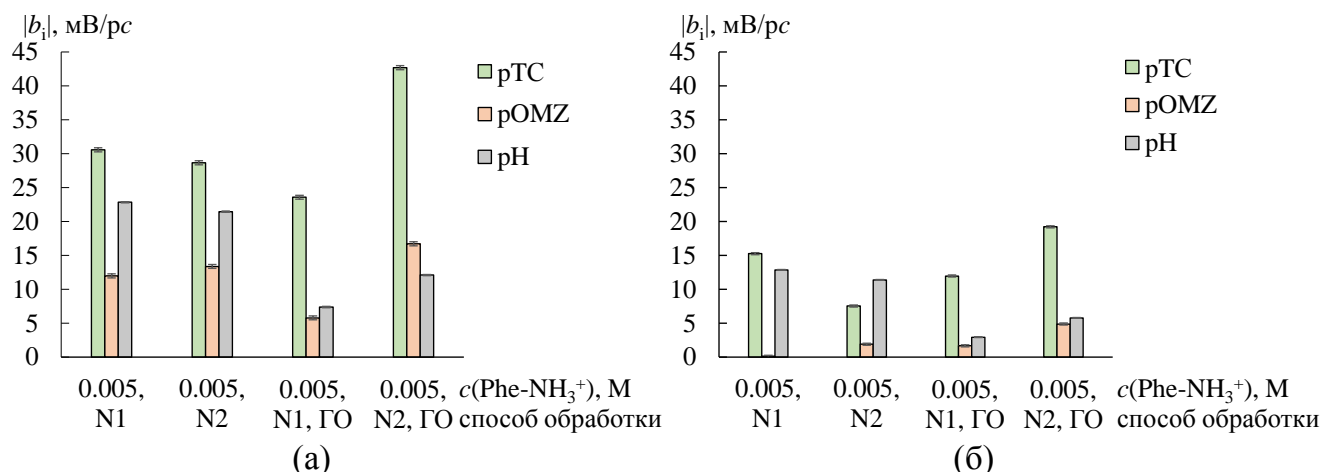


Рисунок 3.13 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*) (образцы расположены в порядке увеличения диффузионной проницаемости) к  $\text{TC}^+$ ,  $\text{OMZ}^+$  и продуктам диссоциации воды в водных растворах (рН 6.04-8.90) (а) и растворах искусственной слюны (рН 6.34-8.51) (б) в диапазоне концентраций аналитов от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М

Следует отметить, что из-за высокой концентрации  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^+$  в растворах искусственной слюны, чувствительность ПД-сенсоров к аналитам снижалась (рис. 3.13, б) по сравнению с ее значениями в водных растворах, содержащих только компоненты препарата (рис. 3.13, а). В то же время влияние природы аналитов, а также условий синтеза и обработки мембран МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*) на чувствительность ПД-сенсоров имело одинаковые закономерности для обеих сред (рис. 3.13).

#### **Метрологические характеристики мультисенсорных систем для анализа интраназальных анестезирующих препаратов**

Для совместного определения  $\text{TC}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  в растворах препарата и искусственной слюны выбраны две пары перекрестно чувствительных ПД-сенсоров [259]. Первый массив ПД-сенсоров состоял из мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО), тогда как второй включал мембраны МФ-4СК (ГО) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО). Валидация систем градуировочных уравнений показала, что прогностическая способность анализа для первого массива была слабее, чем второго (рис. 3.14, 3.15). Это обусловлено более низкой корреляцией между откликами ПД-сенсоров на основе мембран с допантом и без. Относительная погрешность определения  $\text{TC}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  в водных растворах с помощью первого массива составила 1.1-6 и 0.9-14% при  $s_r$  10-16 и 7-13% (рис. 3.14, а), а с помощью второго – 0.7-14 и 3-16% при  $s_r$  5-17 и 7-16% (рис. 3.15, а). Данные характеристики в растворах

искусственной слюны для первого массива были 3-18 и 3-14% при  $s_r$  5-22 и 7-22% (рис. 3.14, б), а для второго – 0.2-10 и 0.5-11% при  $s_r$  3-11% для обоих аналитов (рис. 3.15, б). Тем не менее, ПД-сенсоры на основе мембран, модифицированных ПАНИ, имели стабильный отклик в течение нескольких месяцев, в то время как при использовании мембраны МФ-4СК (ГО) требовалась ее регенерация каждые 15 дней.

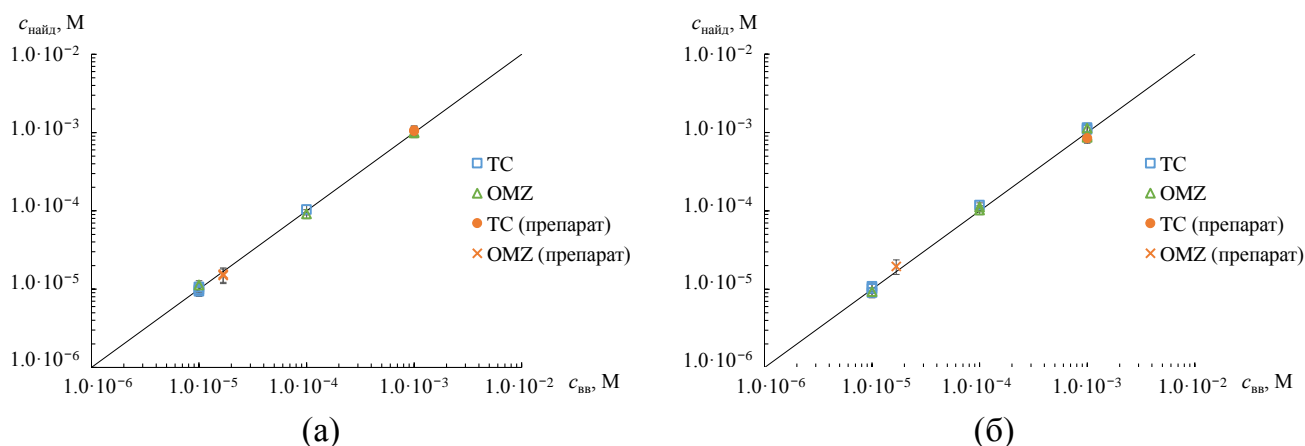


Рисунок 3.14 – Результаты валидации и апробации мультисенсорных систем на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N<sub>2</sub>) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N<sub>2</sub>, ГО) для совместного определения TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup> в водных растворах (а) и растворах искусственной слюны (б)

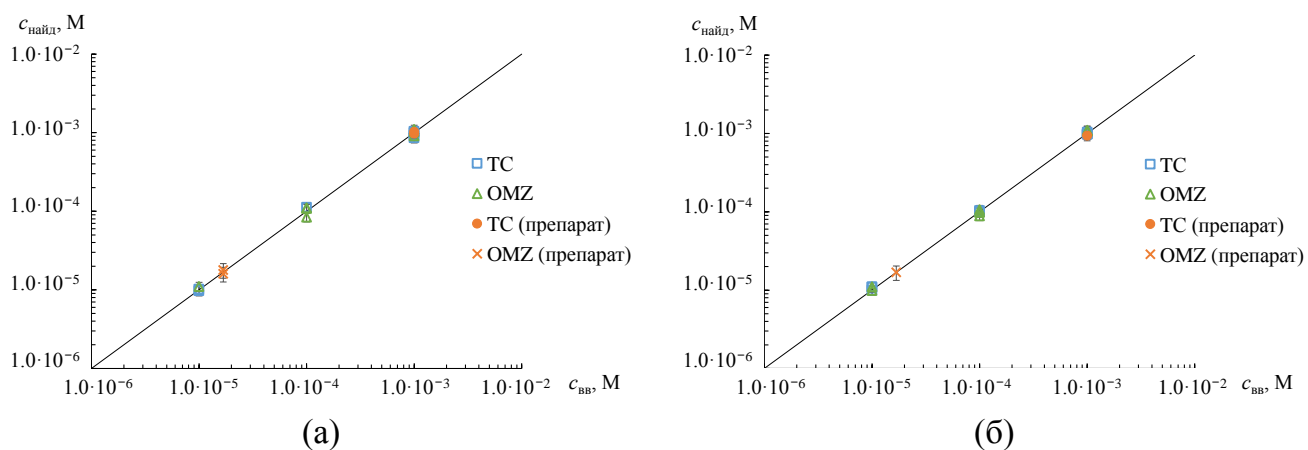


Рисунок 3.15 – Результаты валидации и апробации мультисенсорных систем на основе мембран МФ-4СК (ГО) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N<sub>2</sub>, ГО) для совместного определения TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup> в водных растворах (а) и растворах искусственной слюны (б)

Разработанные мультисенсорные системы апробированы при анализе растворов модельного интраназального анестезирующего препарата в воде и искусственной слюне (рис. 3.14, 3.15). При использовании мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N<sub>2</sub>) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N<sub>2</sub>, ГО), относительная погрешность определения TC<sup>+</sup> и

OMZ<sup>+</sup> в водном растворе, содержащем стандартную дозу препарата, составила 7 и 11% при  $s_r$  11 и 19%, а при растворении максимальной дозы препарата – 4 и 8% при  $s_r$  11 и 18% (рис. 3.14, а). Для ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК (ГО) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) относительная погрешность определения TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup> в водном растворе, содержащем стандартную дозу препарата, составила 3 и 6% при  $s_r$  7 и 10%, а при растворении максимальной дозы препарата – 3 и 5% при  $s_r$  7 и 12% (рис. 3.15, а). Анализ раствора искусственной слюны с максимальной дозой комбинированного препарата выполнен с относительной погрешностью определения TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup> 15 и 17% при  $s_r$  14 и 21% при использовании двух композиционных мембран (рис. 3.15, а), а при использовании композиционной мембраны и мембраны без допанта – 6 и 0.2% при  $s_r$  6 и 10% (рис. 3.15, б).

### ***Стабильность характеристик мультисенсорных систем для анализа интраназальных анестезирующих препаратов***

Повторная градуировка мультисенсорных систем была выполнена спустя 3 месяца работы с ними (рис. 3.16).

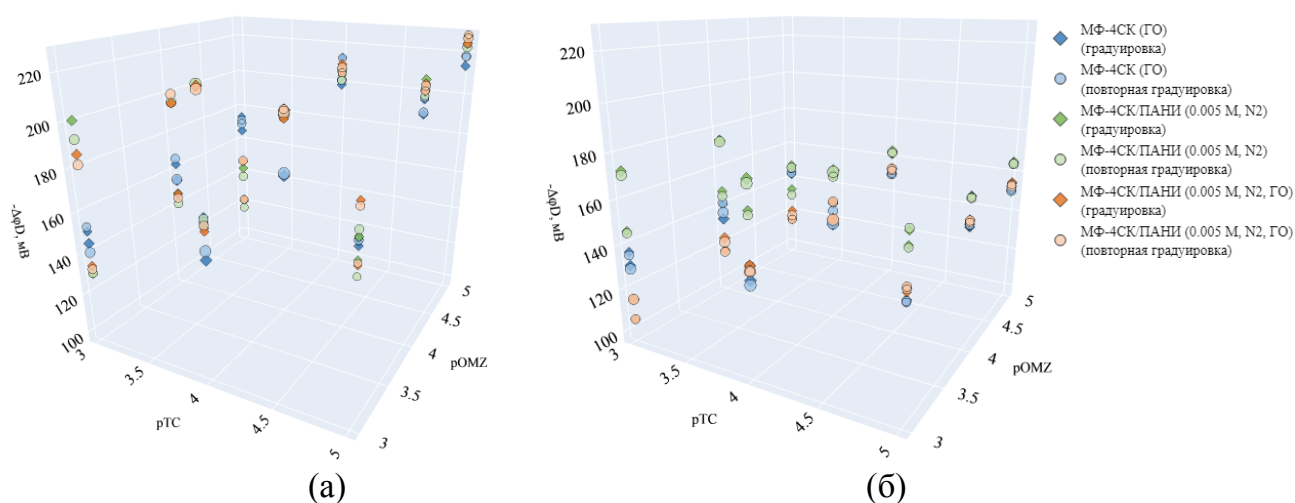


Рисунок 3.16 – Градуировка ПД-сенсоров в водных растворах (а) и растворах искусственной слюны (б), содержащих TC<sup>+</sup> и OMZ<sup>+</sup> (изменение размера маркера соответствует изменению отклика в зависимости от pH)

За этот период времени мембрану МФ-4СК (ГО) подвергали регенерации каждые 10 дней, а регенерация мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО) не проводилась. Показано хорошее совпадение значений исходных и вновь установленных откликов ПД-сенсоров (рис. 3.16), значимых изменений коэффициентов градуировочных уравнений, согласно критериям Стьюдента

и Фишера, не наблюдалось (табл. 3.8, 3.9). Таким образом, соблюдение условий эксплуатации, хранения и регенерации нивелировало фаулинг мембран, что обеспечивало долговременную стабильную работу ПД-сенсоров и надежность полученных градуировок.

Таблица 3.8 – Сравнение градуировочных характеристик ПД-сенсоров в водных растворах, содержащих  $TC^+$  и  $OMZ^+$ , до и после их использования в течение 3 месяцев

Мембрана	$b_0$ , мВ		$b_1$ , мВ/рТС		$b_2$ , мВ/рОМЗ		$b_3$ , мВ/рН		$t_{\text{табл}}$	$F_{\text{табл}}$
	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$		
МФ-4СК (ГО)	1.48	1.03	0.16	1.05	0.19	1.05	1.22	1.04	2.45 ( $f = 6$ , $p = 0.95$ )	9.28 ( $f_1 = 3$ , $f_2 = 3$ , $p = 0.95$ )
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2)	1.10	1.25	0.36	1.20	0.47	1.46	0.81	1.22		
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	0.76	1.04	0.38	1.01	0.43	1.11	0.08	1.05		

Таблица 3.9 – Сравнение градуировочных характеристик ПД-сенсоров в растворах искусственной слюны, содержащих  $TC^+$  и  $OMZ^+$ , до и после их использования в течение 3 месяцев

Мембрана	$b_0$ , мВ		$b_1$ , мВ/рТС		$b_2$ , мВ/рОМЗ		$b_3$ , мВ/рН		$t_{\text{табл}}$	$F_{\text{табл}}$
	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$		
МФ-4СК (ГО)	1.05	1.13	0.87	1.09	1.32	1.33	1.46	1.10	2.31 ( $f = 8$ , $p = 0.95$ )	5.41 ( $f_1 = 3$ , $f_2 = 5$ , $p = 0.95$ )
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2)	1.45	1.92	0.63	1.70	0.09	2.14	0.34	1.76		
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	0.97	1.56	0.32	1.69	0.76	1.41	0.78	1.52		

### 3.3 Мультисенсорная система для определения низкомолекулярных биомаркеров вирусных заболеваний

Для определения биомаркеров вирусных заболеваний,  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$ , в растворах искусственной слюны были исследованы ПД-сенсоры на основе мембран с длинной (Nafion) и короткой (Aquion) боковой цепью ПФСП, в том числе полученных методом отливки из дисперсий в НМП и смеси ИПС-Н<sub>2</sub>O.

#### *Выбор разбавления фонового электролита и концентрационного диапазона низкомолекулярных биомаркеров вирусных заболеваний*

Для установления рабочих концентраций фонового электролита и биомаркеров вирусных заболеваний выполняли измерения в растворах искусственной слюны,

разбавленных в 10 и 100 раз и содержащих эквимольные концентрации каждого аналита в диапазоне от  $5.0 \cdot 10^{-6}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М. Зависимость отклика ПД-сенсоров в данных растворах оценивали относительно суммарной концентрации аналитов в растворе. Минимальное разбавление, при котором наблюдалась достаточная для количественного анализа чувствительность ПД-сенсоров к ним, составило 100 раз (рис. 3.17). Для данных растворов концентрационная зависимость отклика ПД-сенсоров была линейной в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (рис. 3.17).

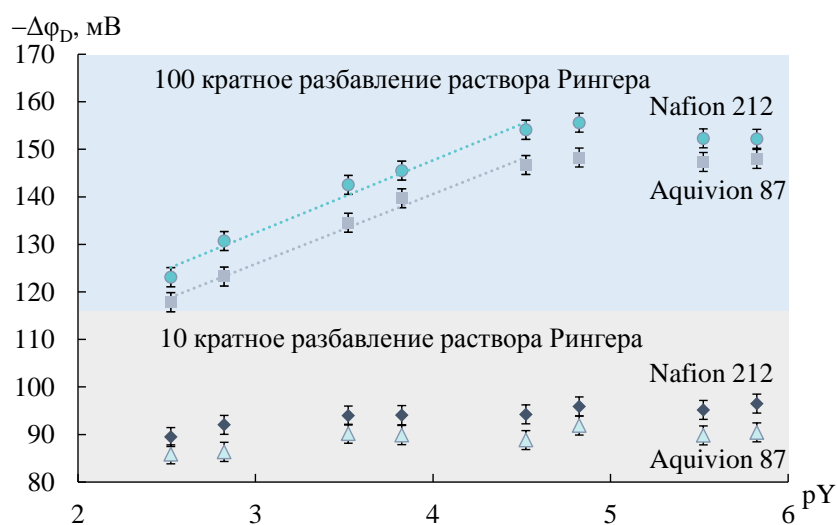


Рисунок 3.17 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембран Nafion 212 и Aquivion 87 от отрицательного десятичного логарифма суммарной концентрации  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  (pY) в разбавленных в 10 и 100 раз растворах искусственной слюны

### ***Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion и Aquivion к биомаркерам вирусных заболеваний в растворах искусственной слюны***

Чувствительность ПД-сенсоров к  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (рис. 3.18) была ниже, чем установленная ранее для подобных аналитов в водных растворах [260, 261]. Это обусловлено присутствием относительно высокой концентрации фонового электролита. По той же причине снижалось нежелательное влияние pH на отклик. Для коммерческих мембран Nafion 212 и Aquivion 87 была выполнена оценка индивидуального влияния каждого аналита на отклик ПД-сенсоров в растворах искусственной слюны (рис. 3.18). Чувствительность ПД-сенсоров к  $AM^-/AM$  была достаточно высокой и соизмерима с таковой к  $CT^+/CT^\pm$ . Как было показано в разделе 3.1, поступление органических коионов в ПФСП мембрану становится

возможным в результате их облегченного переноса с неорганическими катионами, входящими в состав раствора искусственной слюны. При использовании мембраны Aquivion 87 чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{AM}^-/\text{AM}$  и  $\text{CT}^+/\text{CT}^\pm$  отличалась несущественно ( $21.91 \pm 0.10$  мВ/рАМ,  $22.98 \pm 0.10$  мВ/рСТ), тогда как в случае мембраны Nafion 212 чувствительность к  $\text{AM}^-/\text{AM}$  была выше (рис. 3.18). Это может быть связано с тем, что мембрана Nafion 212 характеризуется более низкими водопоглощением (табл. П.2) и размерами пор. Поступление в поры мембраны  $\text{AM}^-/\text{AM}$ , имеющих разветвленную структуру с гидрофобным фрагментом, по-видимому, ограничивает доступность сульфогрупп для неорганических катионов, снижая влияние фонового электролита на аналитический сигнал. Чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{LS}^+$  в растворах искусственной слюны была низкой (рис. 3.18, 3.19). Это может быть обусловлено способностью  $\text{LS}^+$  образовывать хелатные комплексы с  $\text{Ca}^{2+}$  в водных растворах [262].

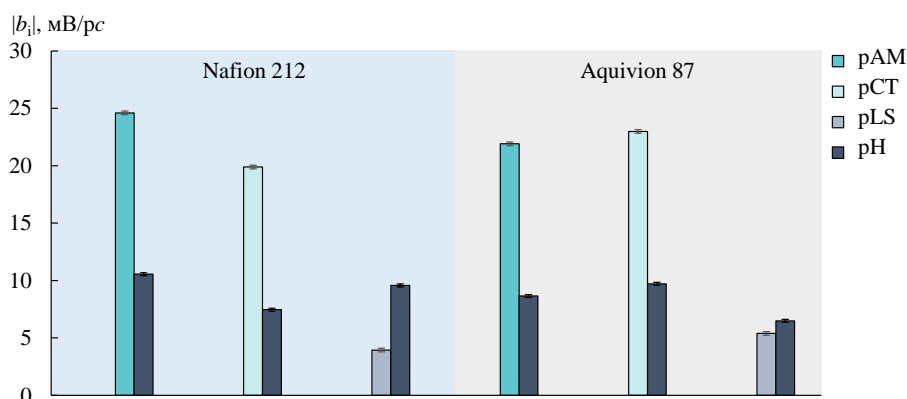


Рисунок 3.18 – Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion 212 и Aquivion 87 к ионам биомаркеров вирусных заболеваний ( $\text{AM}^-/\text{AM}$ ,  $\text{CT}^+/\text{CT}^\pm$  или  $\text{LS}^+$ ) и  $\text{H}_3\text{O}^+$  в растворах искусственной слюны

### ***Метрологические характеристики совместного определения биомаркеров вирусных заболеваний в растворах искусственной слюны***

Чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{AM}^-/\text{AM}$ ,  $\text{CT}^+/\text{CT}^\pm$  и  $\text{LS}^+$  при их совместном присутствии в растворах искусственной слюны зависела от типа исходного ПФСП и условий формирования мембран (рис. 3.19). Наибольшее распределение чувствительности ПД-сенсора к аналитам достигалось при использовании мембраны Nafion 212. Более высокая доля основных полимерных цепей в данной мембране ограничивает ее набухание, обуславливая разные условия сорбции для органических

ионов, отличающихся размером, ионной формой и степенью гидратации. Рост водопоглощения мембран при увеличении количества функциональных групп, а также при их отливке из дисперсий ПФСП в НМП и смеси ИПС-Н<sub>2</sub>O в лабораторных условиях (табл. П.2), приводил к выравниванию чувствительности ПД-сенсоров к АМ<sup>-</sup>/АМ и СТ<sup>+</sup>/СТ и некоторому возрастанию чувствительности к ионам Н<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

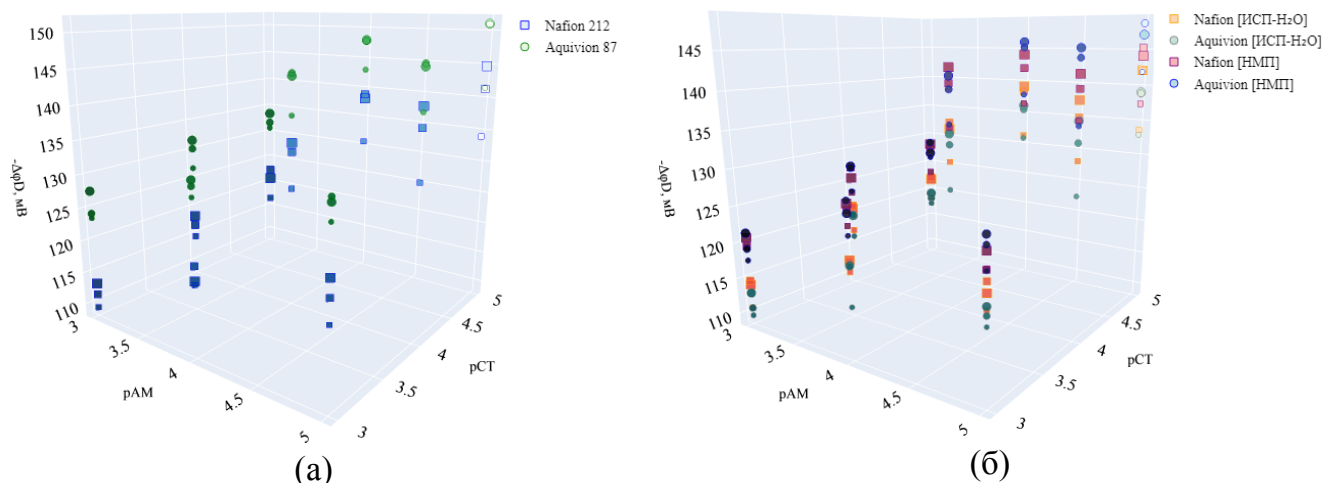


Рисунок 3.19 – Градуировочные зависимости ПД-сенсоров на основе коммерческих (а) и лабораторных (б) мембран для совместного определения АМ<sup>-</sup>/АМ, СТ<sup>+</sup>/СТ<sup>±</sup> и LS<sup>+</sup> в растворах искусственной слюны (изменение размера и интенсивности окраски маркера соответствуют изменению отклика в зависимости от рLS и рН, соответственно)

Различное распределение чувствительности ПД-сенсоров к АМ<sup>-</sup>/АМ, СТ<sup>+</sup>/СТ<sup>±</sup>, LS<sup>+</sup> и Н<sub>3</sub>O<sup>+</sup> в исследуемых растворах при использовании мембран, отличающихся предысторией, позволило организовать мультисенсорную систему с невысокой корреляцией между откликами отдельных сенсоров. Массив перекрестно чувствительных ПД-сенсоров на основе мембран Nafion 212, Aquivion 87 и Nafion [НМП] был апробирован для совместного определения ионов АМ<sup>-</sup>/АМ, СТ<sup>+</sup>/СТ и LS<sup>+</sup> в растворах искусственной слюны [247]. Относительная погрешность определения АМ<sup>-</sup>/АМ и СТ<sup>+</sup>/СТ в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М составила 3-12%, а LS<sup>+</sup> – 5-18% (рис. 3.20). Более низкая правильность определения LS<sup>+</sup> была обусловлена пониженной чувствительностью к ним ПД-сенсоров из-за их связывания с Ca<sup>2+</sup>, присутствующими в составе фонового электролита. Значения пределов обнаружения АМ<sup>-</sup>/АМ, СТ<sup>+</sup>/СТ и LS<sup>+</sup> с помощью мультисенсорной системы составили  $1.8 \cdot 10^{-6}$ ,  $3.0 \cdot 10^{-6}$  и  $0.9 \cdot 10^{-6}$  М, соответственно.

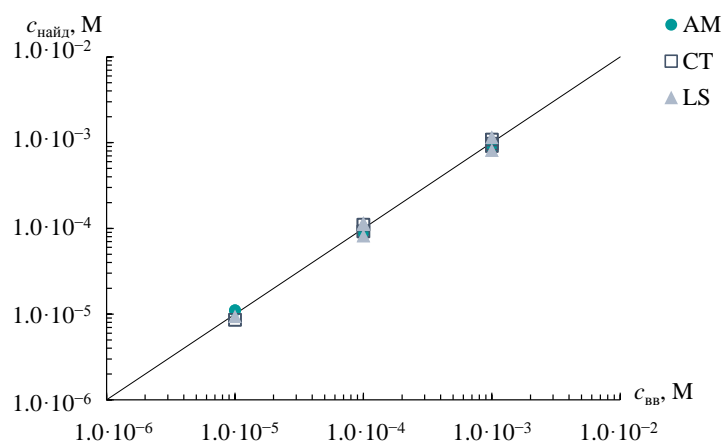


Рисунок 3.20 – Результаты совместного определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны с помощью мультисенсорной системы на основе мембран Nafion 212, Aquivion 87 и Nafion [НМП]

**Метрологические характеристики группового определения биомаркеров вирусных заболеваний в растворах искусственной слюны**

Для клинической диагностики представляет интерес установление суммарной концентрации однопипных аналитов, относящихся к группе биомаркеров соответствующего заболевания. Зависимости отклика ПД-сенсоров от суммарного содержания  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны имели хорошую прогностическую способность для всех коммерческих и лабораторных мембран (рис. 3.21).

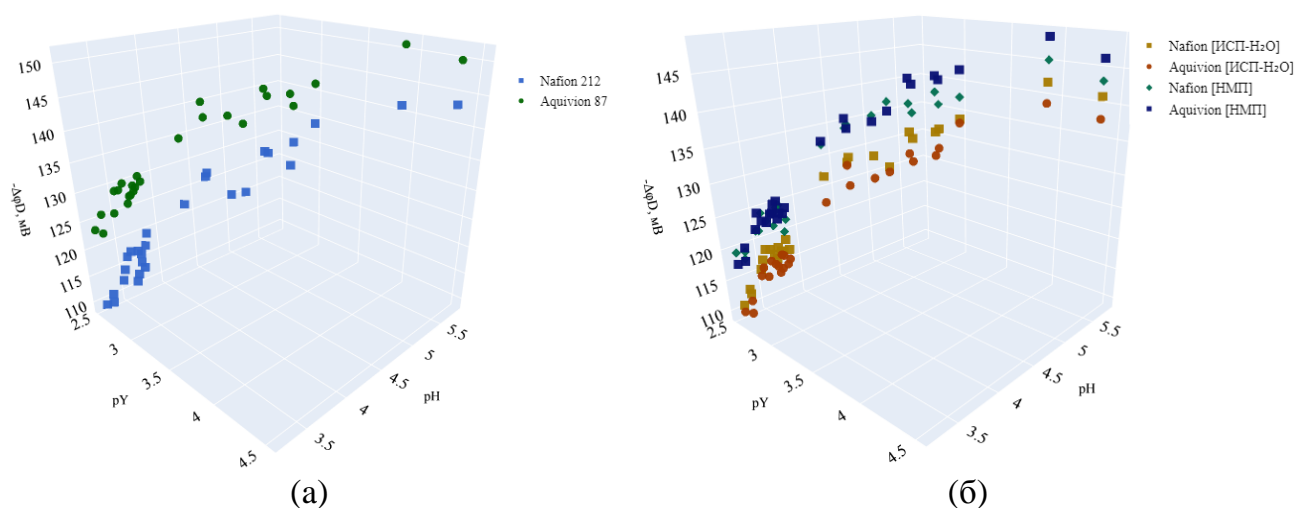


Рисунок 3.21 – Градуировочные зависимости ПД-сенсоров на основе коммерческих (а) и лабораторных (б) мембран для группового определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны

Апробация была выполнена для группового определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны, в которых концентрации каждого аналита варьировались от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (рис. 3.22) [247]. Наибольшая правильность группового анализа установлена для мембран Aquivion 87 (относительная погрешность 0.3-8%) и Nafion [НМП] (относительная погрешность 1.1-9%). Это обусловлено наименьшим влиянием рН исследуемого раствора на отклик ПД-сенсоров для данных мембран.

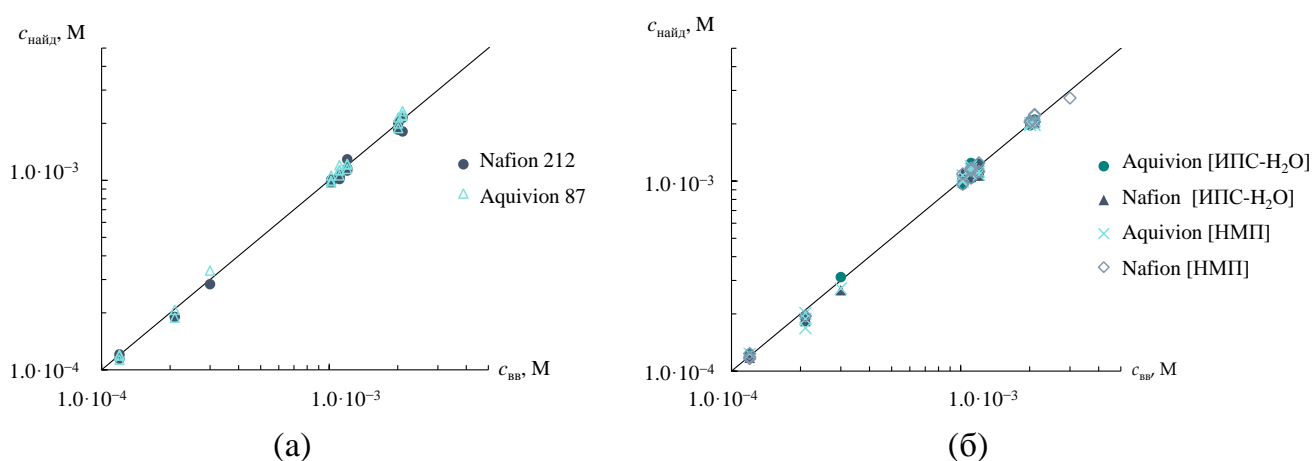


Рисунок 3.22 – Результаты группового определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны с помощью ПД-сенсоров на основе коммерческих (а) и лабораторных (б) мембран

### ***Стабильность характеристик ПД-сенсоров на основе мембран Nafion и Aquivion в растворах биомаркеров вирусных заболеваний в искусственной слюне***

Повторная градуировка ПД-сенсоров в растворах искусственной слюны, содержащих биомаркеры вирусных заболеваний, после нескольких месяцев работы не выявила значимых изменений градуировочных характеристик (табл. 3.10, 3.11).

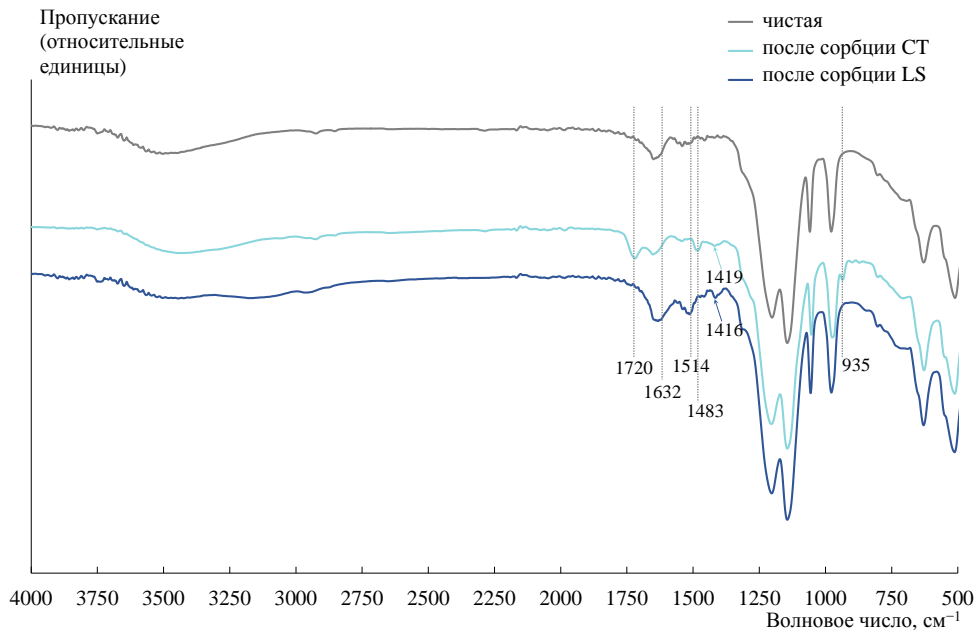
Таблица 3.10 – Сравнение градуировочных характеристик ПД-сенсоров для совместного определения биомаркеров вирусных заболеваний в растворах искусственной слюны до и после их использования в течение 3 месяцев

Мембрана	$b_0$ , мВ		$b_1$ , мВ/рАМ		$b_2$ , мВ/рСТ		$b_3$ , мВ/рLS		$b_4$ , мВ/рН		$t_{\text{табл}}$ ( $f = 5$ , $p = 0.95$ )	$F_{\text{табл}}$ ( $f_1 = 2$ , $f_2 = 3$ , $p = 0.95$ )
	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$		
Nafion 212	2.07	2.36	0.75	1.90	0.72	2.37	0.81	2.09	0.64	2.11	2.57	9.95
Aquivion 87	0.48	1.07	1.18	1.13	0.28	1.19	0.92	0.87	0.07	1.18		
Nafion [НМП]	1.24	1.57	1.39	1.46	0.18	1.72	0.28	1.56	0.52	1.56		

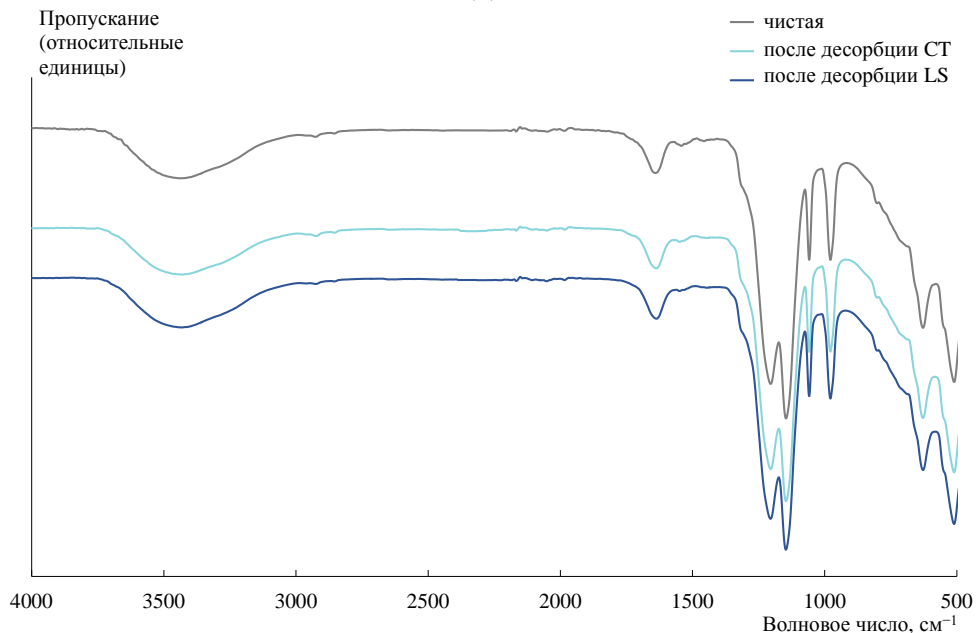
Таблица 3.11 – Сравнение градуировочных характеристик ПД-сенсоров для группового анализа биомаркеров вирусных заболеваний в растворах искусственной слюны до и после их использования в течение 3 месяцев

Мембрана	$b_0$ , мВ		$b_1$ , мВ/рУ		$b_2$ , мВ/рН		$t_{\text{табл}}$ ( $f = 5$ , $p = 0.95$ )	$F_{\text{табл}}$ ( $f_1 = 2$ , $f_2 = 3$ , $p = 0.95$ )
	$t$	$F$	$t$	$F$	$t$	$F$		
Aquivion 87	0.50	1.53	1.46	1.46	1.69	1.58	2.57	9.95
Nafion [НМП]	0.43	1.57	0.11	1.55	0.55	1.56		

Подверженность мембран фаулингу в растворах искусственной слюны, содержащих биомаркеры вирусных заболеваний, дополнительно исследовали с помощью ИК-спектроскопии. Мембрана Nafion 212 была приведена в равновесие с эквимольными растворами NaCl, СТ и LS с концентрациями компонентов 0.1 М, что на 2 порядка превышало их концентрацию в исследуемых растворах. Десорбцию проводили в 1 М NaCl. На ИК-спектрах мембраны, приведенной в равновесие с растворами СТ и LS, присутствовали полосы поглощения, соответствующие структурным фрагментам аналитов, несмотря на то, что часть из них перекрывались с полосами поглощения ПФСП, интенсивность которых существенно выше (рис. 3.23, а). В результате сорбции СТ<sup>+</sup> на ИК-спектре мембраны появлялись полосы при 1720 см<sup>-1</sup> (валентные колебания C=O), 1483 см<sup>-1</sup> (деформационные колебания CH<sub>3</sub> групп), 1419 см<sup>-1</sup> (симметричные колебания CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) и 935 см<sup>-1</sup> (неплоские деформационные колебания O–H) [243]. На ИК-спектре мембраны, сорбирующей LS<sup>+</sup>, наблюдалось существенное уширение и изменение формы пиков в области 3500-3000 см<sup>-1</sup> (валентные колебания N–H в аминогруппах) и появление полосы при 1416 см<sup>-1</sup> (симметричные колебания CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) [243]. Также можно отметить некоторый сдвиг и увеличение интенсивности полос поглощения при 1632 и 1514 см<sup>-1</sup>, соответствующих деформационным колебаниям N–H [243]. ИК-спектры мембраны Nafion 212 после отмывки в растворе NaCl не имели отличий от спектра исходной мембраны Nafion 212 (рис. 3.23, б), что подтверждало полноту регенерации.



(а)



(б)

Рисунок 3.23 – ИК-спектры мембраны Nafion 212 после сорбции (а) и десорбции (б)  $\text{CT}^+$  и  $\text{LS}^+$

### 3.4 Мультисенсорная система для оценки кариесрезистентности зубной эмали у детей

Кариес является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире, его профилактику и оценку рисков развития следует проводить в раннем возрасте. Биомаркеры кариеса не установлены, поэтому существующие протоколы оценки кариесогенной ситуации полости рта и кариесрезистентности зубной эмали включают

определение большого числа показателей, некоторые из которых требуют использования инвазивных техник. Тем не менее, с помощью ИК-Фурье спектроскопии с синхротронным излучением установлено, что в ответ на протекающие в организме процессы, определяющие предрасположенность зубной эмали к кариесу и его развитие, изменяется качественный и количественный состав ротовой жидкости [263]. Поэтому при разработке мультисенсорной системы в качестве объекта анализа была выбрана нестимулированная ротовая жидкость детей.

### *Состав массива ПД-сенсоров для анализа ротовой жидкости*

Для разработки мультисенсорной системы были изучены 19 мембран, из которых 13 образцов были получены прививочной радикальной сополимеризацией ПС на активированной гамма-излучением ПВДФ пленке с последующим сульфированием и 6 образцов были получены на основе МФ-4СК, в том числе объемно модифицированы химической окислительной полимеризацией ПАНИ (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Перечень мембран и обозначения ПД-сенсоров на их основе

ПД-сенсор	Мембрана	ПД-сенсор	Мембрана
ПД-С1	ПВДФ-СПС(42%, 4ч)	ПД-С11	ПВДФ-СПС(94%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)
ПД-С2	ПВДФ-СПС(61%, 4ч)	ПД-С12	ПВДФ-СПС(125%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)
ПД-С3	ПВДФ-СПС(94%, 4ч)	ПД-С13	ПВДФ-СПС(125%, 1ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)
ПД-С4	ПВДФ-СПС(125%, 4ч)	ПД-С14	МФ-4СК
ПД-С5	ПВДФ-СПС(125%, 1ч)	ПД-С15	МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1)
ПД-С6	ПВДФ-СПС(61%, 4ч)/ ПАНИ(0.01 М, N1)	ПД-С16	МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2)
ПД-С7	ПВДФ-СПС(94%, 4ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)	ПД-С17	МФ-4СК (ГО)
ПД-С8	ПВДФ-СПС(125%, 4ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)	ПД-С18	МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1, ГО)
ПД-С9	ПВДФ-СПС(125%, 1ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)	ПД-С19	МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2, ГО)
ПД-С10	ПВДФ-СПС(42%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)		

Свойства мембран МФ-4СК и МФ-4СК/ПАНИ, в том числе обработанных в гидротермальных условиях, были обсуждены ранее в контексте разработки потенциометрических мультисенсорных систем для анализа сульфаниламидных и

интраназальных анестезирующих препаратов. Поэтому далее будут обсуждены свойства только привитых мембран ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ.

Прививка аморфного ПС нарушает упорядоченность молекулярных цепей ПВДФ, снижая его кристалличность [264]. При этом наличие гидрофобных цепей ПВДФ-ПС и фрагментов СПС с гидрофильными группами должно способствовать большему набуханию привитых мембран с образованием системы пор и каналов, содержащих молекулы воды и подвижные ионы, как это происходит в ПФСП мембранах. Синтезированные ПВДФ-СПС мембраны имели в 2-3 раза большую ИОЕ, чем коммерческие ПФСП мембраны, их водопоглощение варьировалось от 38 до 100% (табл. П.7). Однако, несмотря на это, они практически не уступали ПФСП мембранам по механическим свойствам. Это может свидетельствовать о том, что ПВДФ-ПС матрица имеет большую способность к деформации. Возрастание ИОЕ и водопоглощения мембран способствует росту ионной проводимости за счет увеличения числа носителей заряда и снижения энергии активации ионного переноса (табл. П.7). Проводимость ПВДФ-СПС была в 1.6-11.6 раз выше, чем проводимость коммерческих ПФСП мембран, измеренная в той же ионной форме при той же относительной влажности и температуре, что подтверждает формирование развитой гидрофильной системы пор и каналов [250, 265].

Можно предположить, что ПВДФ-СПС мембраны характеризуются менее однородным распределением сульфогрупп и большим разбросом пор по размеру, чем ПФСП мембраны. Поскольку процесс прививочной радикальной сополимеризации является гетерогенным, фронт прививки движется с течением времени по направлению к центру пленки и по участкам, где прививка уже прошла. Результатом может быть более высокая концентрация ПС в приповерхностных слоях мембраны, приводящая при дальнейшем сульфировании к обеднению объема мембраны функциональными группами. Увеличение степени прививки и времени сульфирования преимущественно приводило к некоторому снижению угла смачивания поверхности ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран (табл. П.7). Однако немодифицированные мембраны с максимальной степенью прививки характеризовались неоднородной поверхностью, включающей, в том числе, более гидрофобные участки (табл. П.7), появление которых могло быть обусловлено высокой неупорядоченностью полимера. Несмотря на частичное связывание сульфогрупп, о котором можно судить по снижению ИОЕ, присутствие протонированного ПАНИ в порах привитых мембран способствовало

гидрофилизации их поверхности, что было наиболее выражено при использовании для проведения процесса окислительной полимеризации более высокой концентрации мономера (табл. П.7). Не исключено, что это было связано с повышенной концентрацией сульфогрупп в приповерхностных слоях мембраны, способствующей накоплению в них ионов  $\text{Phe-NH}_3^+$  на первой стадии синтеза допанта способом N1 и подавлению движения фронта модификации в объем мембраны, инициируемой сорбцией анионов окислителя на второй стадии.

Варьирование условий проведения прививочной радикальной сополимеризации оказывало существенное влияние на сорбционные и проводящие свойства ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран (табл. П.7). Это визуализировано с помощью диаграмм размаха, демонстрирующих диапазон значений соответствующей характеристики для выбранной группы образцов и их медианные значения (рис. 3.24). При увеличении степени прививки и времени сульфирования наблюдалось значимое возрастание ИОЕ (рис. 3.24, а), водопоглощения (рис. 3.24, б) и ионной проводимости (рис. 3.24, в) мембран. Это, главным образом, было обусловлено повышением количества сульфогрупп в мембране за счет большего количества ПС фрагментов, которые могли быть функционализированы, и большей полноты сульфирования с увеличением времени реакции. Кроме того, возрастание количества ПС и СПС фрагментов, выступающих дефектами по отношению к матрице ПВДФ, повышало подвижность полимерных цепей и облегчало процесс набухания. Интересно отметить, что обработка ПВДФ-СПС мембраны с максимальной степенью прививки хлорсульфоновой кислотой в течение 1 ч приводит к образованию 79% функциональных групп от их количества, достигаемого после 4 ч сульфирования (табл. П.7, рис. 3.24, а). В то же время водопоглощение и ионная проводимость ПВДФ-СПС(125%;1ч) мембраны оказались ниже в 2.6 и 4.4 раза, чем для ПВДФ-СПС(125%;4ч) мембраны (табл. П.7, рис. 3.24, б, в). Для сравнения, ПВДФ СПС(125%;1ч) мембрана имела такую же ИОЕ, что и ПВДФ-СПС(61%;4ч) мембрана, но, несмотря на более высокую долю аморфной фазы, ее водопоглощение и ионная проводимость были сопоставимы со значениями для ПВДФ-СПС(42%;4ч) мембраны (табл. П.7, рис. 3.24, б, в). Вероятнее всего, снижение времени сульфирования обуславливало более выраженное различие концентрации функциональных групп в объеме и у поверхности мембраны, что препятствовало формированию разветвленной и связанной гидрофильной системы пор и каналов.

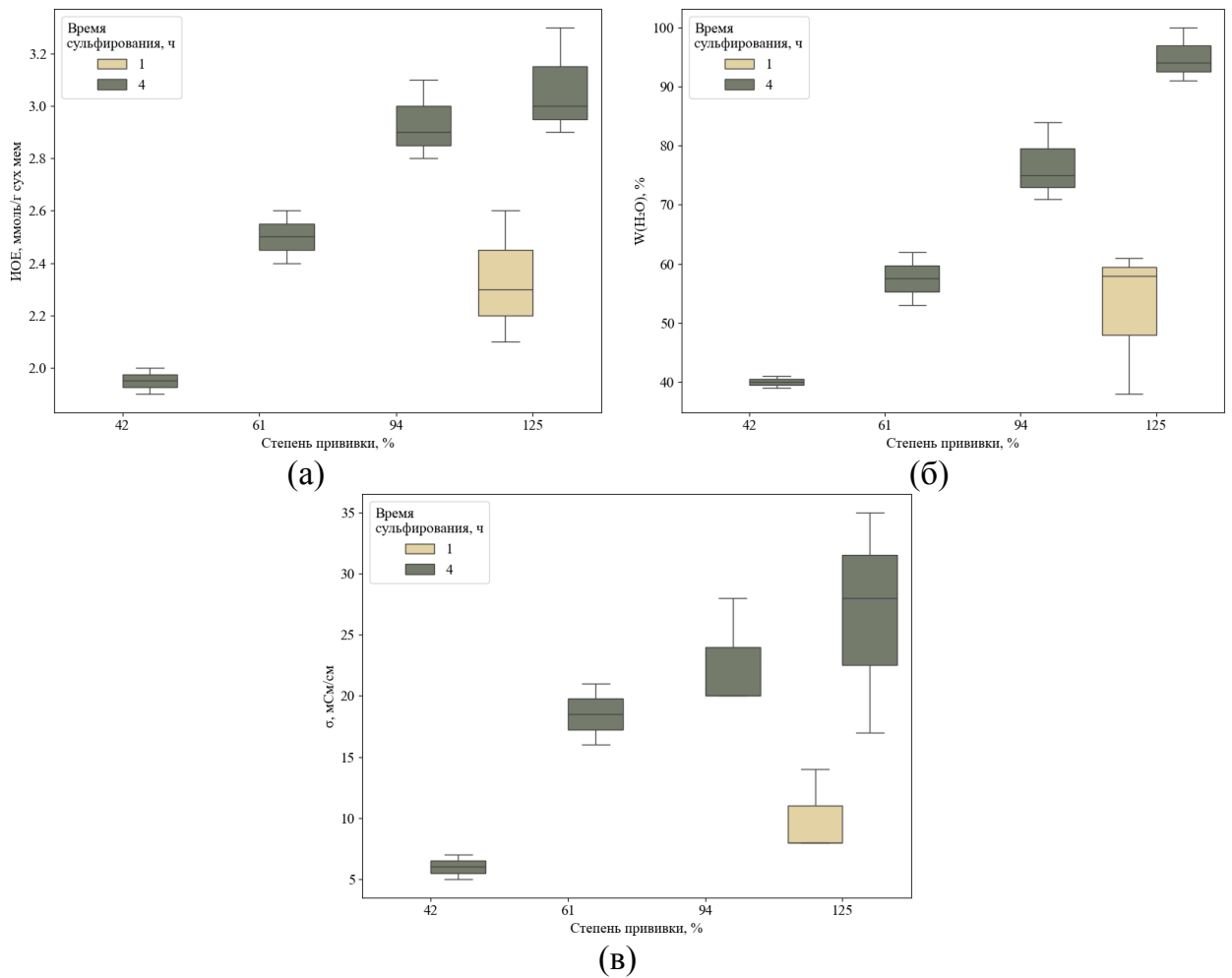


Рисунок 3.24 – Влияние степени прививки и времени сульфирования ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран на ИОЕ (а), водопоглощение (б) и проводимость (в)

Как уже отмечалось, в модифицированных мембранах часть сульфогрупп связываются с аминогруппами ПАНИ. Поэтому присутствие и увеличение концентрации ПАНИ в мембране приводит к уменьшению ИОЕ, а также может оказывать сшивающий эффект, снижая способность мембраны к набуханию и затрудняя ионный перенос через нее. Этот эффект проявлялся в разной степени в зависимости от степени прививки ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран, что можно проследить для ряда мембран, подвергавшихся сульфированию в течение 4 ч (табл. П.7). Увеличение степени прививки (при постоянном времени сульфирования) повышало сорбционную емкость ПВДФ-СПС мембран к ионам  $\text{Phe-NH}_3^+$  за счёт возрастания количества сорбционных центров и объема гидрофильных кластеров. Поскольку синтез ПАНИ осуществлялся непосредственно в порах мембраны и рост его полимерной цепи ограничивался способностью матрицы мембраны к деформации, степень полимеризации допанта в мембранах с менее кристаллической матрицей могла быть выше. Вследствие действия

указанных факторов эффект модификации для ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран со степенью прививки 42% был выражен слабо. Тогда как ИОЕ и водопоглощение мембран со степенью прививки 61-125% снижались при введении допанта с использованием 0.10 М Phe-NH<sub>4</sub>Cl на 0.2-0.4 ммоль/г и 9-13%, соответственно, а ионная проводимость – в 1.4-2 раза. Существенное снижение ионной проводимости при сохранении высокого водопоглощения дополнительно подтверждает, что модификация привитых мембран протекала преимущественно в приповерхностном слое. Следует отметить, что модификация ПВДФ-СПС(125%;1ч) мембран имела особенности, которые могли быть обусловлены сочетанием низкой степени кристалличности матрицы мембраны и низкой степени функционализации полимера в ее объеме. Рост водопоглощения таких мембран при введении ПАНИ, а при использовании невысокой концентрации мономера еще и возрастание их проводимости свидетельствуют об увеличении доли гидрофильных кластеров и их связанности. Возможно, повышенная подвижность молекулярных цепей ПВДФ-ПС при высокой степени прививки обеспечивает возможность не только встраивания допанта в существующие гидрофильные кластеры, но и формирования новых.

### *Характеристики ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости*

Установлены зависимости отклика 19 ПД-сенсоров на основе коммерческих и лабораторных мембран от времени в растворах ротовой жидкости пациентов с интактными зубными рядами (I группа, 10 пациентов), достаточно средней кариесрезистентностью зубной эмали (IIА группа, 12 пациентов), пониженной средней кариесрезистентностью зубной эмали (IIВ группа, 6 пациентов) и с множественным кариесом (III группа, 8 пациентов). Формирование градиента концентрации ионов и полярных молекул в приповерхностных слоях вблизи границы мембраны с биологической средой протекала не так быстро, как в водных растворах электролитов, поэтому в течение первых 2-4 мин происходило значимое снижение абсолютной величины отклика ПД-сенсоров, а затем наблюдался дрейф отклика равный 0.4-2.9 мВ/мин. Относительное стандартное отклонение значения отклика ПД-сенсоров, достигаемого в исследуемых системах за 4 мин (данное время было выбрано как характеристическое), составляло 7-11%. Такая тенденция выполнялась для всех мембран и всех образцов биологической жидкости при соблюдении выбранных условий обработки и регенерации мембран. Зависимости отклика ПД-сенсоров от времени в

растворах ротовой жидкости четырех пациентов, принадлежащих разным исследуемым группам, представлены на рисунке 3.25 для примера.

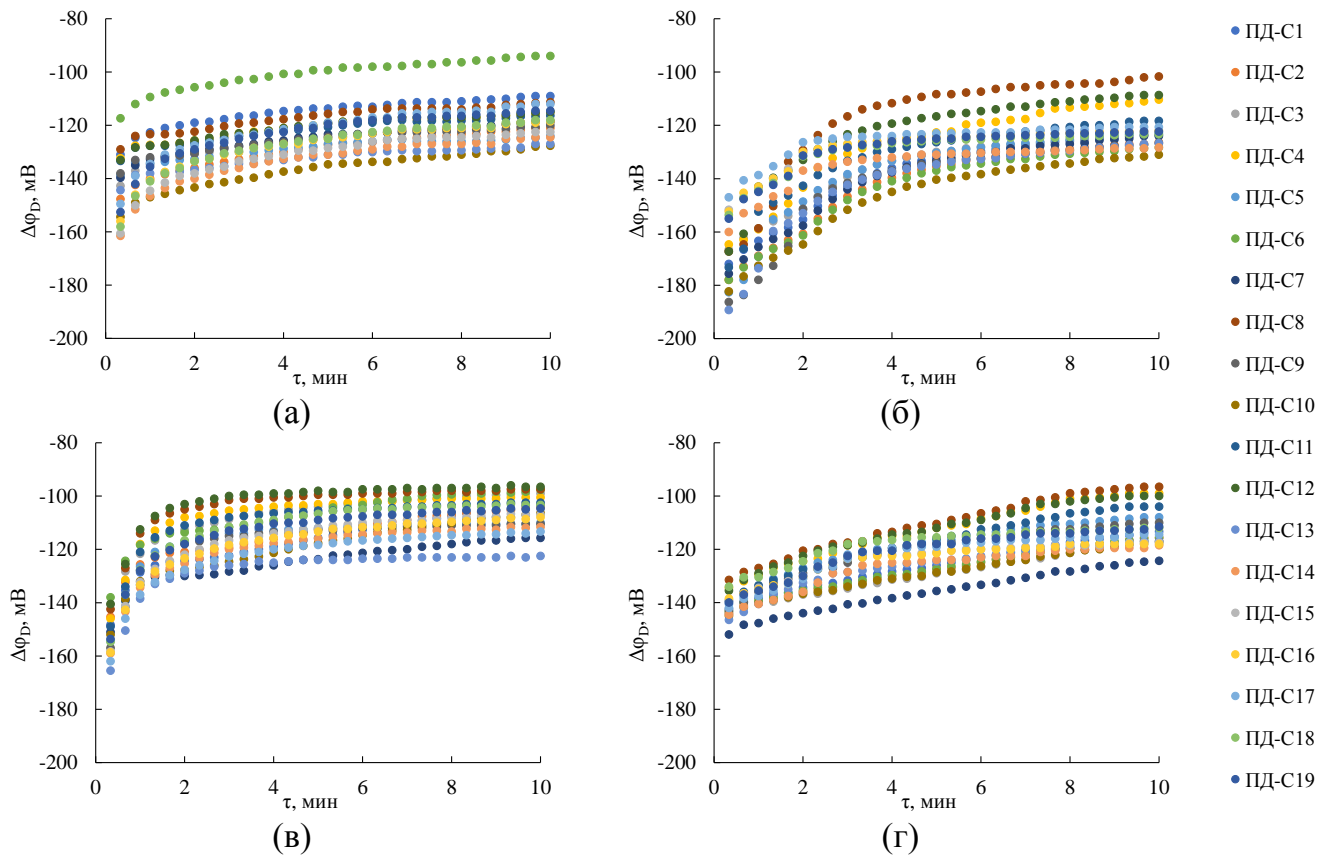


Рисунок 3.25 – Зависимость отклика ПД-сенсоров от времени в растворах ротовой жидкости четырех пациентов, принадлежащих разным исследуемым группам: I (а), II (б), III (в), IV (г)

Из экспериментальных зависимостей отклика ПД-сенсоров от времени в растворах ротовой жидкости каждого пациента установлены средние значения отклика, соответствующие характеристическому времени измерения, которые далее подвергались хемометрической обработке.

С помощью дисперсионного анализа установлено значимое влияние состава ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран на отклик ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости. Особенности данного влияния в зависимости от уровня кариесрезистентности зубной эмали пациентов можно проследить с помощью диаграмм размаха отклика (рис. 3.26).

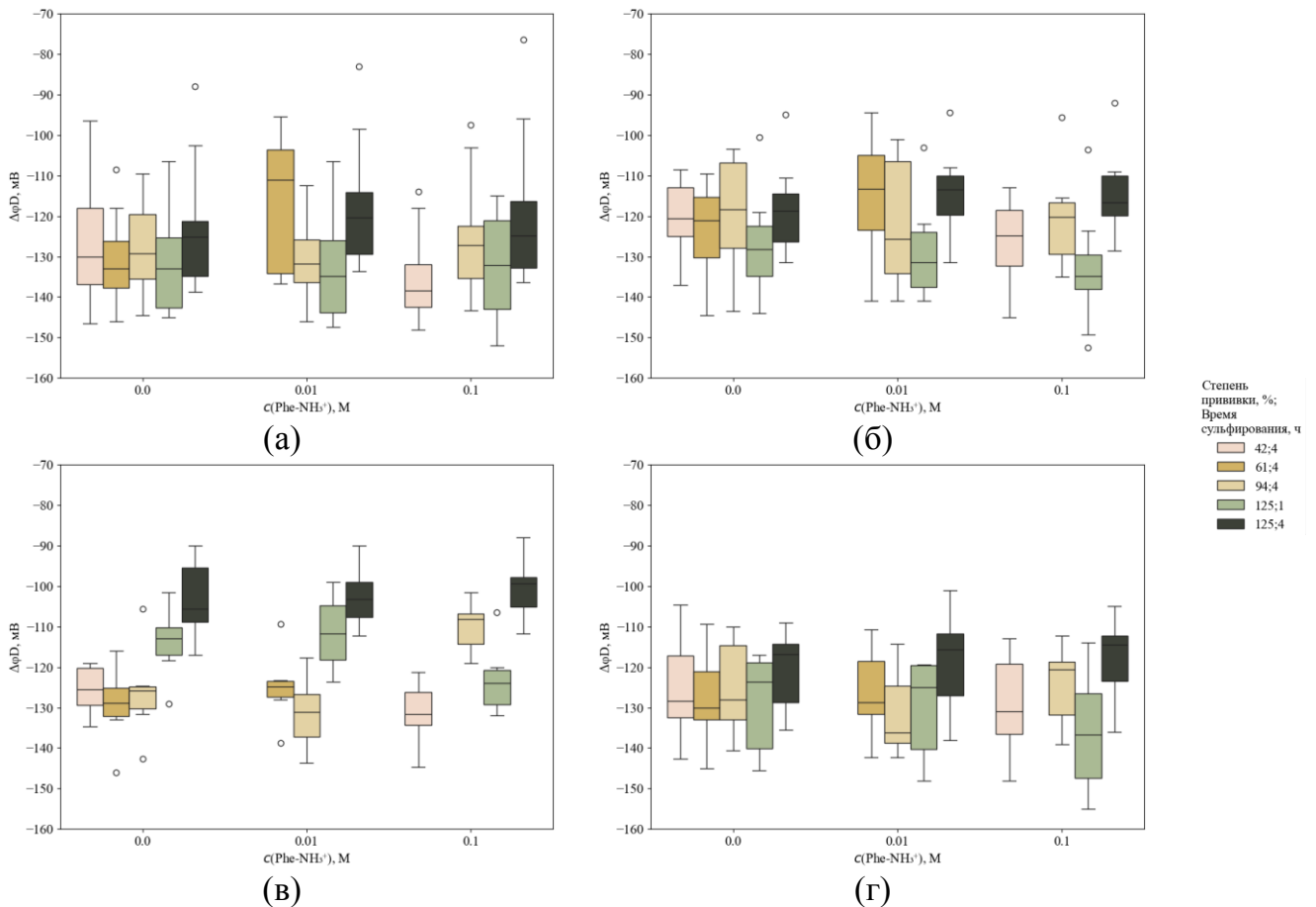


Рисунок 3.26 – Влияние степени прививки и времени сульфирования ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран на отклик ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости пациентов I (а), II (б), III (в) и IV (г) групп

Более узкий диапазон и высокие абсолютные значения отклика ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости при переходе от группы пациентов с интактными зубными рядами к группе пациентов с множественным кариесом (рис. 3.26), согласуется с установленным в работе [263] уменьшением концентрации катионов щелочных и щелочноземельных металлов при снижении кариесрезистентности зубной эмали и развитии кариеса. Мембраны, отличающиеся низкой степенью прививки (42%) или малым временем сульфирования (1 ч), преимущественно обеспечивали более высокие абсолютные значения отклика ПД-сенсоров (рис. 3.26). При этом более низкие абсолютные значения отклика ПД-сенсоров на основе ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран со степенью прививки 125%, подвергавшихся сульфированию в течение 4 ч (рис. 3.26), свидетельствуют об их пониженной селективности к катионам. Поскольку повышение содержания сульфогрупп от 1.9 до 3.3 ммоль/г при увеличении степени прививки и времени сульфирования сопровождалось возрастанием набухания мембран от

39 до 100% (табл. П.7, рис. 3.24), по-видимому, в них увеличивалась доля пор, состояние противоионов в которых было близко к их состоянию во внешнем растворе, что приводило к снижению ПД по абсолютной величине. Что касается влияния на отклик ПД-сенсоров крупных органических молекул, способных адсорбироваться на мембранах, оно вряд ли могло быть существенным, т.к. их концентрация в разбавленных растворах ротовой жидкости была мала и отклик для всех мембран оставался стабильным и воспроизводимым в течение 3 месяцев.

Различие между откликами ПД-сенсоров на основе мембран с разной степенью прививки и сульфирования усиливалось при их модификации, что было особенно выражено при использовании 0.10 М Phe-NH<sub>4</sub>Cl для синтеза ПАНИ (рис. 3.26). Это было следствием того, что при введении ПАНИ в мембраны ПВДФ-СПС(42%;4ч) и ПВДФ-СПС(125%;1ч) абсолютная величина отклика ПД-сенсоров имела тенденцию к возрастанию, а модификация мембран со степенью прививки 61-125% приводила к ее снижению (рис. 3.26). Как уже отмечалось, присутствие ПАНИ в мембранах сокращало долю объемных гидрофильных кластеров в приповерхностном слое мембран, а в случае ПВДФ-СПС(125%;1ч) мембран дополнительно способствовало формированию связанной ионопроводящей системы пор и каналов, что могло способствовать повышению селективности к катионам. Однако для мембран с высокой концентрацией СПС и, соответственно, с более высоким содержанием ПАНИ сшивка пор сопровождалась ростом концентрации аминогрупп, что ослабляло донановское исключение и повышало влияние на отклик необменно сорбируемых компонентов, в частности, низкомолекулярных аминокислотных полярных молекул (например, аминокислот и их производных) и тиоцианат анионов, содержание которых в ротовой жидкости существенно повышается при ухудшении кариесогенной ситуации [263].

ПД-сенсоры на основе мембран ПФСП и ПФСП/ПАНИ также характеризовались широким диапазоном значений отклика в растворах ротовой жидкости пациентов с интактными зубными рядами и смещением отклика ПД-сенсоров в область более высоких абсолютных значений в растворах ротовой жидкости пациентов с множественным кариесом (рис. 3.27). Это, как уже обсуждалось, было преимущественно связано с изменением минерального состава ротовой жидкости. Введение в ПФСП мембран наночастиц ПАНИ и их обработка в гидротермальных условиях способствовали некоторому снижению абсолютной величины отклика ПД-сенсоров из-

за появления анионообменных центров и растяжения гидрофильных пор и каналов, облегчающих неселективное поглощение компонентов анализируемой среды.

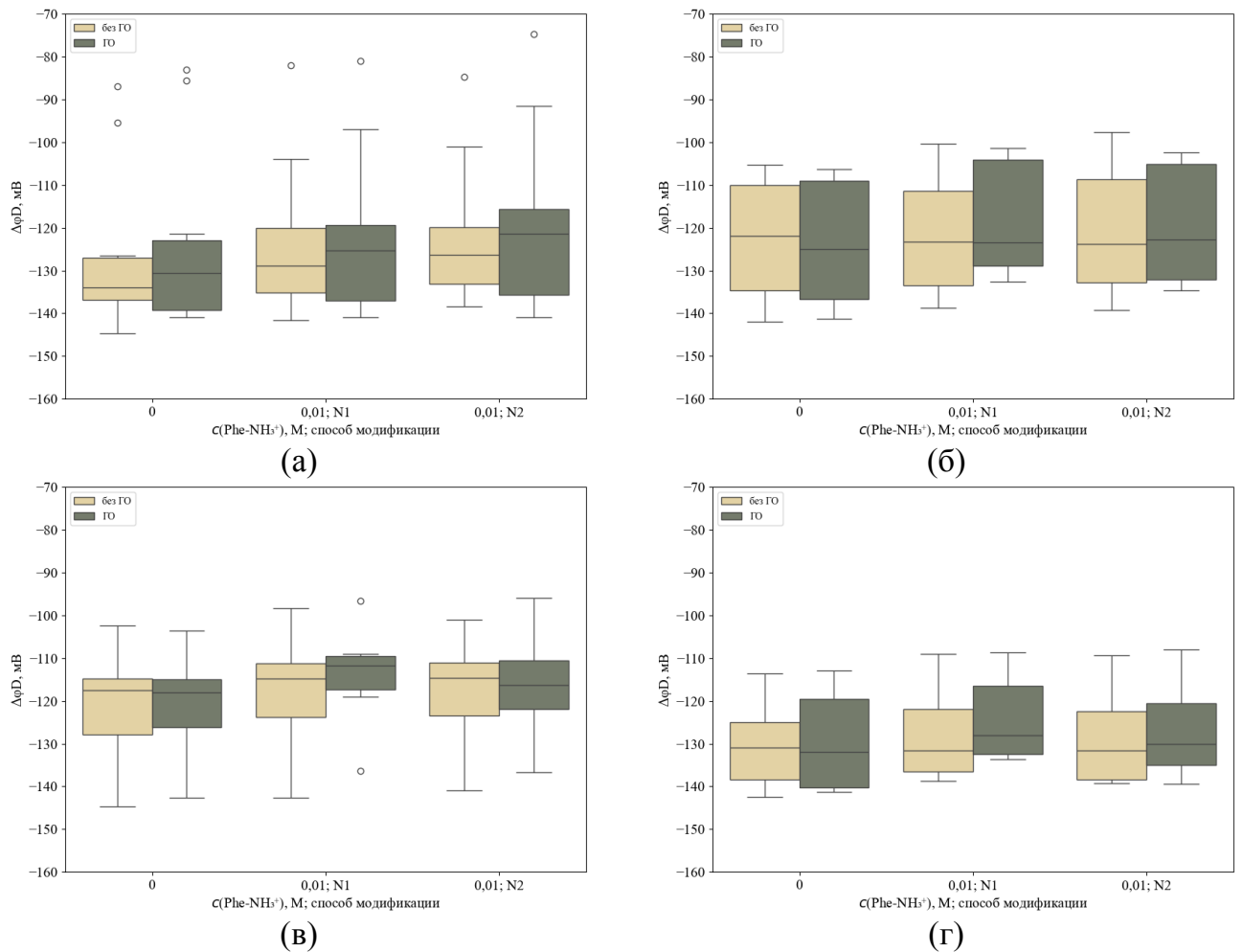


Рисунок 3.27 – Влияние способа формирования ПАНИ в ПФСП мембранах и их гидротермальной обработки на отклик ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости пациентов I (а), II (б), III (в) и IV (г) групп

В то же время модификация ПФСП мембран наночастицами ПАНИ и варьирование условий их обработки не обеспечивали столь выраженного изменения отклика ПД-сенсоров как при использовании привитых мембран (рис. 3.26, 3.27). Поэтому была выполнена оценка корреляции между откликами ПД-сенсоров на основе всех исследуемых мембран, установленными в растворах ротовой жидкости для четырех групп пациентов. Проведенный анализ не выявил ПД-сенсоров, подлежащих исключению из массива, из-за наличия для каждого из них пар с низкой корреляцией между откликами, что позволяло использовать их для дальнейшего исследования, направленного на решение задач классификационного анализа.

### *Классификационная модель для оценки кариесрезистентности зубной эмали*

Для оценки кариесрезистентности зубной эмали у детей на основании анализа откликов мультисенсорной системы в растворах их ротовой жидкости строили классификационную модель методом kNN. Каждый образец ротовой жидкости был охарактеризован с помощью откликов 19 ПД-сенсоров, выступающих переменными для построения классификационной модели. Прогнозируемой характеристикой была принадлежность биологического образца к одной из четырех групп образцов от пациентов: с интактными зубными рядами (I группа), достаточно средней кариесрезистентностью зубной эмали (IIА группа), пониженной средней кариесрезистентностью зубной эмали (IIВ группа) и с множественным кариесом (III группа). Образцы ротовой жидкости пациентов с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали были разделены на два набора случайным образом. Первый был использован для обучения классификационной модели и содержал 27 образцов, т.е. 75% образцов из каждой исследуемой группы. Вторым набором предназначался для тестирования классификационной модели и содержал оставшиеся 25% образцов.

Исходные значения откликов ПД-сенсоров были автошкалированы и обработаны методом LDA, что позволило снизить размерность данных до двухмерного пространства. Таким образом при построении классификационной модели анализировали проекции откликов ПД-сенсоров в координатах двух дискриминантных функций (ДФ). Классификация образцов осуществлялась посредством «голосования» к ближайшим соседям (наиболее близко расположенных проекций откликов ПД-сенсоров для обучающего набора). Была выполнена оценка точности классификации образцов ротовой жидкости из обучающего и тестового наборов при разных значениях  $k$  двумя способами. По первому способу классифицируемый образец относили к той группе, к которой принадлежало наибольшее число из  $k$  его ближайших соседей. По второму способу (метод взвешенных kNN) вклад каждого из  $k$  ближайших соседей в принятие решения о принадлежности образца той или иной группе был обратно пропорционален его расстоянию до проекции откликов ПД-сенсоров классифицируемого образца. Точность классификации образцов из обучающего набора была выше в случае использования метода взвешенных kNN, а наибольшая точность классификации образцов из тестового набора в обоих случаях достигалась при  $k=3$

(рис. 3.28). Поэтому была выбрана классификационная модель, установленная методом взвешенных kNN при  $k=3$ .

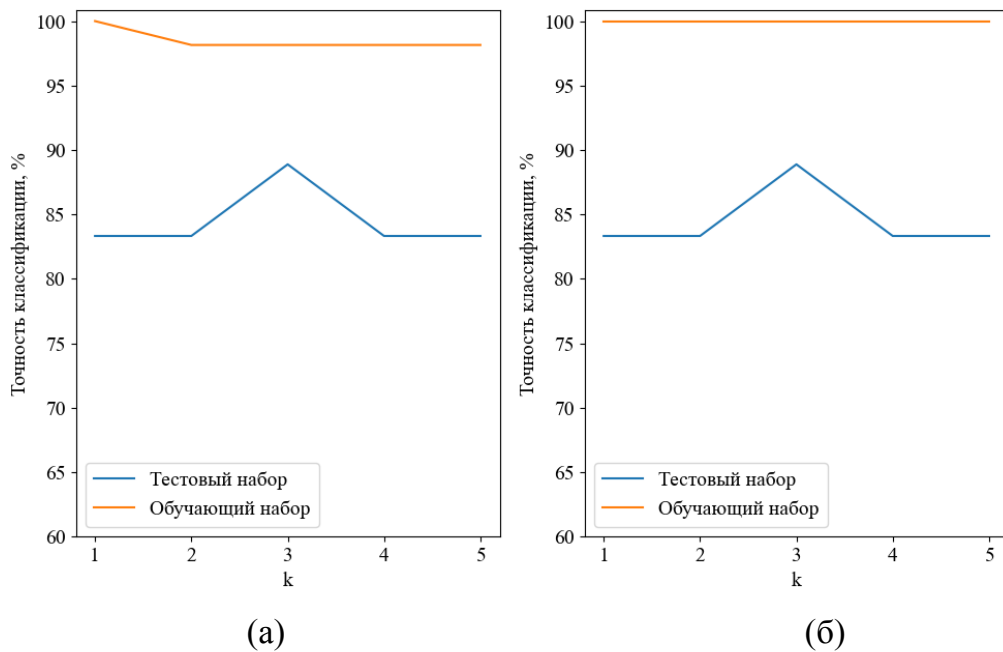


Рисунок 3.28 – Точность классификационного анализа образцов ротовой жидкости методом kNN при разных значениях  $k$  без учета (а) и с учетом (б) влияния расстояния между проекциями откликов на результаты «голосования»

Валидация kNN классификатора была выполнена с помощью перекрестной проверки при пятикратном разбиении обучающих данных на пять фолдов. Согласно результатам валидации, модель характеризовалась точностью классификации равной 89%. Апробация мультисенсорной системы при анализе тестового набора показала, что для 9 образцов было вынесено 7 верных решений о принадлежности своей группе, 25 верных решений о непринадлежности другим группам, 2 ложных решения о принадлежности другой группе и 2 ложных решения о непринадлежности своей группе, что соответствовало точности, чувствительности и специфичности классификации 89, 78 и 93%, соответственно (рис. 3.29) [266].

Достигнутые показатели точности, чувствительности и специфичности анализа являются высокими для поставленной задачи. Следует отметить, что точность классификации образцов ротовой жидкости в зависимости от уровня кариесрезистентности зубной эмали пациента с помощью мультисенсорной системы при необходимости может быть повышена посредством увеличения числа пациентов в каждой из исследуемых групп при ее обучении.

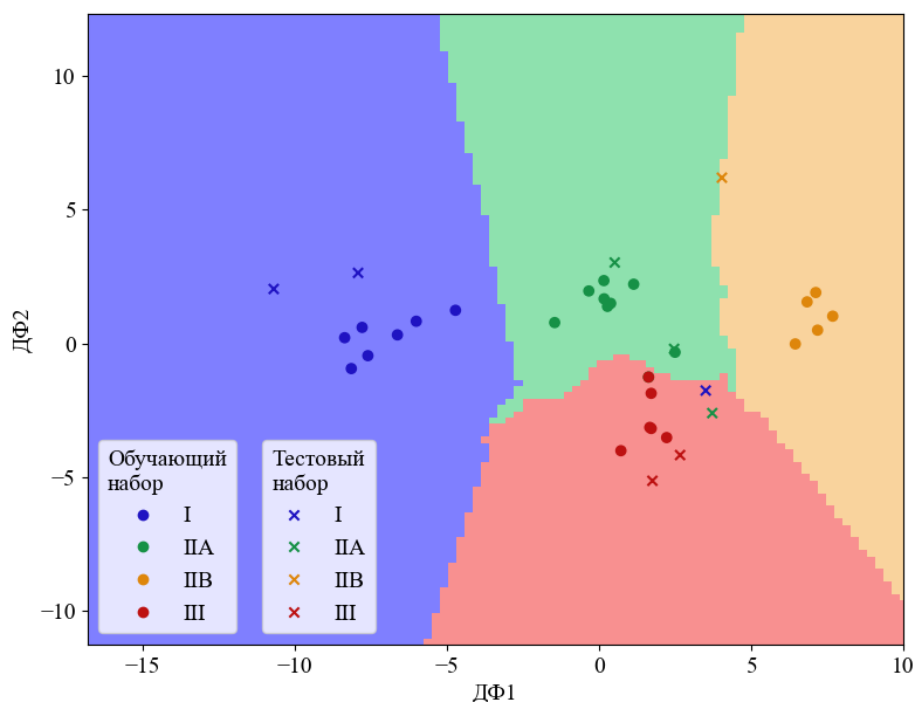


Рисунок 3.29 – Результаты классификационного анализа образцов ротовой жидкости методом взвешенных kNN ( $k=3$ )

### *Исследование устойчивости к фаулингу мембран при контакте с ротовой жидкостью*

ИК-Фурье спектры мембран устанавливали до и после их использования для обучения и апробации в мультисенсорной системе при анализе растворов нестимулированной ротовой жидкости. Исследование мембран выполняли в гидратированном состоянии, что приводило к появлению в области  $3700-3000\text{ см}^{-1}$  и при  $1640\text{ см}^{-1}$  интенсивных полос, соответствующих валентным и деформационным колебаниям O–H в молекулах  $\text{H}_2\text{O}$ , в том числе в составе гидратных оболочек функциональных групп (рис. 3.30). На ИК-Фурье спектрах мембраны ПВДФ-СПС(125%;4ч) присутствовали полосы поглощения при  $2920$  и  $2850\text{ см}^{-1}$  (антисимметричные и симметричные валентные колебания  $\text{CH}_2$  групп [267]),  $1402\text{ см}^{-1}$  (деформационные вверные колебания  $\text{CH}_2$  групп [268]),  $1280\text{ см}^{-1}$  (колебания  $-\text{SO}_3^-$  групп [269]),  $1170\text{ см}^{-1}$  (антисимметричные валентные колебания C–F [251]),  $1125\text{ см}^{-1}$  (антисимметричные валентные колебания  $-\text{SO}_3^-$  групп и плоскостные скелетные колебания сульфированных бензольных колец в СПС [267]),  $1036\text{ см}^{-1}$  (плоскостные деформационные колебания C–H в дизамещенном СПС и симметричные валентные колебания  $-\text{SO}_3^-$  групп [267]),  $1007\text{ см}^{-1}$  (колебания сульфированных бензольных колец в СПС [267]),  $874\text{ см}^{-1}$  (симметричные валентные колебания C–F [268]),  $836\text{ см}^{-1}$

(деформационные колебания  $\text{CH}_2$  групп [268]). При введении ПАНИ в поры мембраны на ее ИК-Фурье спектрах при  $1500\text{ см}^{-1}$  появлялась В-полоса, соответствующая валентным колебаниям С–С бензольного кольца в ПАНИ [252]. О появлении Q-полосы ПАНИ можно судить по некоторому смещению и расширению пика в области  $1600\text{--}1640\text{ см}^{-1}$ . Кроме того, наблюдалось уширение полосы при  $3240\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания N–H) и в области  $1280\text{--}1300\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания С–N–С фрагментов во вторичных аминах [270]).

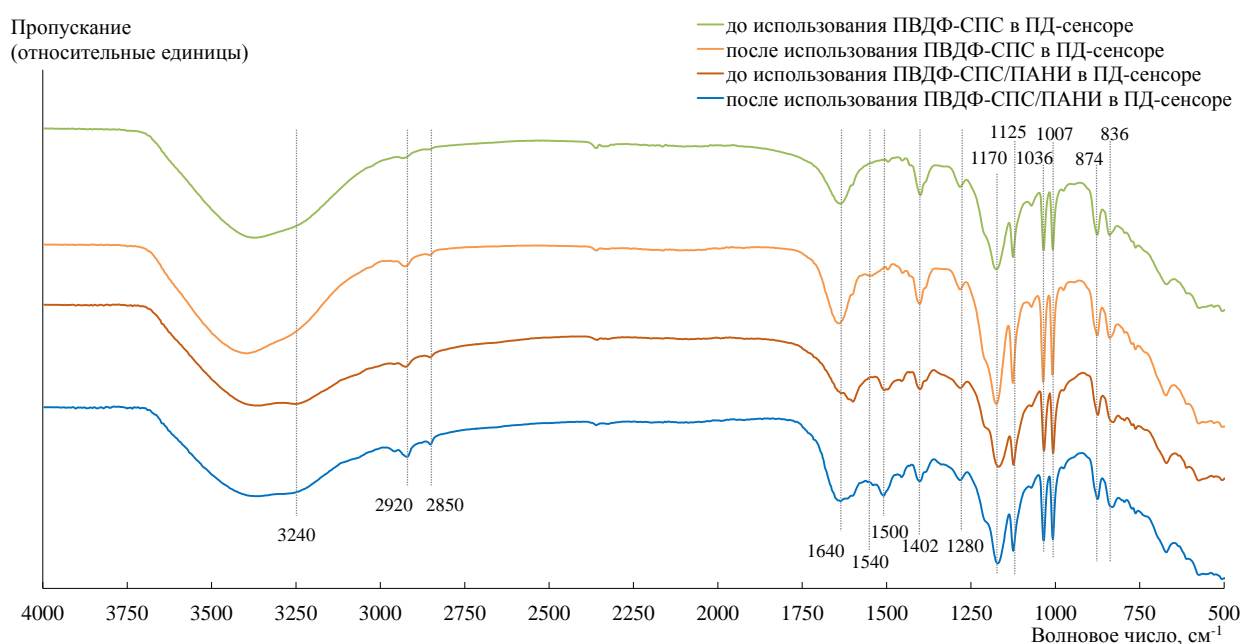


Рисунок 3.30 – ИК-Фурье спектры мембран ПВДФ-СПС(125%;4ч) и ПВДФ-СПС(125%;4ч)/ПАНИ(0.10 М, N1) до и после контакта с растворами ротовой жидкости

На ИК-Фурье спектрах мембран после их использования в ПД-сенсорах не наблюдалось существенных отличий от исходных (рис. 3.30). Однако на спектре образца ПВДФ-СПС(125%;4ч) после его использования в ПД-сенсоре появлялась полоса при  $1540\text{ см}^{-1}$ , которая может соответствовать валентным колебаниям С–N и деформационным колебаниям N–H в органических соединениях, входящих в состав ротовой жидкости [263]. Уверенно говорить об отсутствии данной полосы на спектре модифицированной мембраны после ее использования в ПД-сенсоре затруднительно из-за наличия полосы, соответствующей валентным колебаниям С–С бензольного кольца в ПАНИ. Однако снижение фаулинга при введении ПАНИ не исключено [259], поскольку из-за гидрофилизация поверхности ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран ее гидрофобные взаимодействия с молекулами эфиров, липидов, углеводов и белков ротовой жидкости

ослабевали, а электростатическая адсорбция была легко обратимой при подобранных условиях регенерации мембран. Тем не менее, долговременная стабильность отклика ПД-сенсоров на основе всех исследуемых мембран, несмотря на отмеченные возможные изменения в их составе, подтверждает достаточность выбранных условий их регенерации и хранения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано поведение ПД-сенсоров в растворах сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов, а также растворах, имитирующих слюну человека и содержащих биомаркеры вирусных заболеваний. Материалами ПД-сенсоров выступали мембраны на основе ПФСП с длинной и короткой боковой цепью, в том числе объемно модифицированные наночастицами ПАНИ, ПЭДОТ и функционализированных УНТ. Изучено влияние УЗ обработки дисперсий ПФСП и гидротермальной обработки готовых мембран на характеристики ПД-сенсоров в растворах лекарственных веществ. Отдельное внимание уделено изменению сродства композиционных мембран к анализам и их подверженность фаулингу при варьировании условий модификации. В результате разработаны мультисенсорные системы, позволяющие выполнять совместное определение родственных аналитов в растворах фармацевтических препаратов и искусственной слюны. Кроме того, исследованы ПД-сенсоры на основе новых привитых ПВДФ-СПС мембран, в том числе содержащих ПАНИ, в составе мультисенсорной системы для анализа растворов нестимулированной ротовой жидкости детей с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали.

На основании результатов работы сделаны следующие основные выводы.

1. Исследованы характеристики ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК и УНТ, функционализированных карбокси-, сульфо- и аминоксодержащими фрагментами, в растворах сульфацетамида и продукта его деградации, сульфаниламида, а также в растворах комбинированных препаратов на основе сульфаметоксазола и триметоприма. Установлены закономерности влияния УЗ обработки дисперсий ПФСП и УНТ-Х, а также способа закрепления функциональных групп на поверхности допанта и их сродства к анализам на чувствительность ПД-сенсоров к лекарственным веществам, при их совместном присутствии в исследуемых растворах.

2. Показана возможность существенного перераспределения чувствительности ПД-сенсоров к компонентам сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих комбинированных препаратов в зависимости от их знака заряда, размера и гидрофильности посредством изменения количества и распределения сорбционных центров различной природы, а также гидрофилизации поверхности мембран МФ-4СК и Nafion, которые достигались варьированием условий их модификации наночастицами ПАНИ и ПЭДОТ и/или последующим воздействием гидротермальной обработки.

3. Разработаны потенциометрические мультисенсорные системы на основе композиционных ПФСП мембран для анализа сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов и определения их компонентов в растворах, имитирующих слюну человека. Пределы обнаружения лекарственных веществ варьировались от  $4.1 \cdot 10^{-6}$  до  $1.0 \cdot 10^{-5}$  М для мультисенсорных систем, отградуированных в диапазоне концентраций  $1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$  М, и от  $8.5 \cdot 10^{-8}$  до  $1.4 \cdot 10^{-6}$  М при установлении градуировок в концентрационном диапазоне  $1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$  М. Массивы ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ), МФ-4СК/ПАНИ, Nafion/ПЭДОТ обеспечивали погрешность равную 1.2-5% (при относительном стандартном отклонении 5-9%) для определения сульфаметоксазола и триметоприма в комбинированном препарате, а также сульфацетамида и сульфаниламида в деградировавшем под действием УФ излучения препарате. Погрешность совместного определения тетракаина и оксиметазолина в препарате и растворе, имитирующем слюну, составляла 0.2-6% (при относительном стандартном отклонении 6-10%), если в массив объединяли немодифицированные мембраны и МФ-4СК/ПАНИ. Правильность результатов анализа оценивали посредством сравнения с рецептурными данными препаратов и данными, полученными спектрофотометрически с помощью известных или разработанных способов.

4. Разработаны перекрестно чувствительные ПД-сенсоры на основе ПФСП мембран с длинной (Nafion) и короткой (Aquívion) боковой цепью для определения неспецифических биомаркеров вирусных заболеваний, N-ацетил-L-метионина, L-карнитина и L-лизина. Показана возможность варьирования чувствительности ПД-сенсоров к ионам аминокислот и их производных посредством изменения микроструктуры мембран в зависимости от длины боковой цепи полимера и природы диспергирующей жидкости. Погрешность совместного определения трех биомаркеров в растворах, имитирующих слюну человека, с помощью мультисенсорной системы составила 3-18%, а их группового определения с помощью отдельных сенсоров – 0.3-9%.

5. Разработана потенциометрическая мультисенсорная система для оценки кариесрезистентности зубной эмали у детей на основании анализа разбавленной нестимулированной ротовой жидкости. Для организации массива ПД-сенсоров выбраны 13 мембран, полученных радикальной сополимеризацией ПС на активированной гамма-излучением ПВДФ пленке с последующим сульфированием, и 6 мембран МФ-4СК,

отличающихся способом обработки, в том числе модифицированных наночастицами ПАНИ. Выявлено значимое изменение откликов ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости в зависимости от степени прививки, времени сульфирования мембран и присутствия в них ПАНИ, которое имело свои особенности при разной кариесогенной ситуации. Точность, чувствительность и специфичность классификации образцов ротовой жидкости пациентов с интактными зубными рядами, достаточно средней кариесрезистентностью зубной эмали, пониженной средней кариесрезистентностью зубной эмали и с множественным кариесом составили 89, 78 и 93%.

6. Изучена подверженность фаулингу мембран на основе ПФСП и ПВДФ-СПС посредством оценки стабильности отклика и градуировочных характеристик ПД-сенсоров во времени, а также анализа составов мембран и анализируемых сред с применением методов ИК и УФ-спектроскопии. Показано, что в отличие от относительно небольших ионов и цвиттерионов аминокислот и отрицательно заряженных сульфаниламидов, объемные катионы триметоприма, тетракаина и оксиметазолина могут накапливаться в немодифицированных ПФСП мембранах при их длительном контакте с растворами препаратов и растворами, имитирующими слюну человека, что приводит к снижению отклика ПД-сенсоров. Подавление абсорбции аналитов достигалось частичной сшивкой гидрофильных кластеров ПФСП мембран вследствие присутствия в них ПАНИ и реализацией взаимодействий с аналитам преимущественно в приповерхностном слое. Гидрофилизация поверхности ПВДФ-СПС мембран при их модификации ПАНИ способствовала ослаблению гидрофобных взаимодействий с высокомолекулярными компонентами ротовой жидкости, а электростатическая адсорбция была легко обратимой. Подобраны условия регенерации мембран обеспечивающие долговременную стабильность характеристик ПД-сенсоров на их основе.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** связаны с расширением круга аналитических задач, решаемых с помощью потенциометрических мультисенсорных систем в области медицинской диагностики, в том числе с использованием новых ионообменных мембран, выступающих функциональными аналогами ПФСП.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

## Латинские символы

$A$  – абсорбционность раствора

$b_0$  – свободный член градуировочного уравнения, мВ

$b_i$  – коэффициенты регрессии, являющиеся оценками чувствительности сенсора к  $i$ -му компоненту раствора, мВ/рс

$c$  – молярная концентрация раствора, М

$c_{\min}$  – предел обнаружения, М

$f$  – число степеней свободы

$F$  – критерий Фишера

$l$  – число аналитов в растворе

$\lg D_{\text{pH}=7}$  – отрицательный десятичный логарифм коэффициента распределения при рН=7

$\lg P$  – отрицательный десятичный логарифм коэффициента распределения

$m$  – масса, г

$n$  – число повторных измерений при дублировании эксперимента

$p$  – доверительная вероятность

$P$  – коэффициент диффузионной проницаемости, см<sup>2</sup>/с

рН – показатель кислотности среды

$\text{p}K_a$  – отрицательный десятичный логарифм константы депротонирования

$\text{p}X_i$  – отрицательный десятичный логарифм концентрации  $i$ -го аналита

$s_{\text{восп}}^2$  – дисперсия воспроизводимости отклика, мВ<sup>2</sup>

$s_f$  – относительное стандартное отклонение, %

$t$  – критерий Стьюдента

$W$  – массовая доля, мас. %

## Греческие символы

$\delta$  – относительная погрешность определения концентрации аналита, %

$\Delta\varphi_D$  – величина отклика ПД-сенсора, мВ

$\varepsilon$  – погрешность градуировочного уравнения, %

$\theta$  – контактный угол смачивания, °

$\lambda_{\text{max}}$  – длина волны, соответствующая максимуму поглощения на УФ-спектре поглощения раствора, нм

$\eta_{\text{дисп}}$  – динамическая вязкость дисперсии, мПа·с

$\sigma$  – проводимость, См/см

$\tau$  – время, мин

$\omega$  – массовая доля, %

Нижние индексы

*D* – доннановский

*vv* – введено

*найд* – найдено

Аббревиатуры

AM – *N*-ацетил-*L*-метионин

CT – *L*-карнитин

kNN – k nearest neighbors (метод k ближайших соседей)

LDA – linear discriminant analysis (линейный дискриминантный анализа)

LS – *L*-лизин

MLR – multiple linear regression (метод множественной линейной регрессии)

OMZ – оксиметазолин

PCA – principal component analysis (метод главных компонент)

PLS – projections on latent structures или partial least squares (метод проекций на латентные переменные)

SA – сульфаниламид

SAA – сульфацетамид

SDZ – сульфадиазин

SMX – сульфаметоксазол

SQX – сульфахиноксалин

TC – тетракаин

TMP – триметоприм

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГО – гидротермальная обработка

ДМФА – *N,N*-диметилформамид

ДФ – дискриминантная функция

ИОЕ – ионообменная емкость, ммоль/г

ИПС – изопропиловый спирт

ИК – инфракрасный

МИП – молекулярно импринтированный полимер

НМП – н-метил-2-пирролидон

ПАНИ – полианилин

ПВДФ – поливинилиденфторид

ПВХ – поливинилхлорид

ПД – потенциал Доннана

ПОТ – поли(3-октилтиофена-2,5-диил)

ПП – полипиррол

ПС – полистирол

ПУ – полиуретан

ПФСП – перфторированный сульфированный полимер

ПЭДОТ – поли(3,4-этилендиокситиофен)

ПЭДОТ:СПС – сополимер поли(3,4-этилендиокситиофена) и сульфированного полистирола

СПС – сульфированный полистирол

УЗ – ультразвуковой

УНТ – углеродные нанотрубки

УПЭ – угольно-пастовый электрод

УФ – ультрафиолетовый

ЭДОТ – 3,4-этилендиокситиофен

ЭПП – электропроводящие полимеры

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Potentiometric sensors arrays based on perfluorinated membranes and silica nanoparticles with surface modified by proton-acceptor groups, for the determination of aspartic and glutamic amino acids anions and potassium cations / E. Safronova, A. Parshina, T. Kolganova [et al.]. – DOI 10.1016/j.jelechem.2018.03.028. – Text: unmediated // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2018. – Vol. 816. – P. 21-29.
2. Developing non-invasive bladder cancer screening methodology through potentiometric multisensor urine analysis / R. Belugina, E. Karpushchenko, A. Sleptsov [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2021.122696. – Text: unmediated // Talanta. – 2021. – Vol. 234. – P. 122696.
3. Potentiometric multisensor system as a possible simple tool for non-invasive prostate cancer diagnostics through urine analysis / S. Solovieva, M. Karnaukh, V. Panchuk [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2019.03.072. – Text: unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2019. – Vol. 289. – P. 42-47.
4. Solid-Contact Potentiometric Sensors and Multisensors Based on Polyaniline and Thiocalixarene Receptors for the Analysis of Some Beverages and Alcoholic Drinks / M. Sorvin, S. Belyakova, I. Stoikov [et al.]. – DOI 10.3389/fchem.2018.00134. – Text: unmediated // Frontiers in Chemistry. – 2018. – Vol. 6. – P. 134.
5. О влиянии условий сульфирования на свойства ионпроводящих мембран на основе полистирола, привитого на гамма-облученные пленки поливинилиденфторида / Д. В. Голубенко, В. Р. Малахова, П. А. Юрова [и др.]. – DOI 10.31857/S2218117222040034. – Текст: непосредственный // Мембраны и мембранные технологии. – Т. 12. – № 4. – С. 305-314.
6. Membranes Based on Polyvinylidene Fluoride and Radiation-Grafted Sulfonated Polystyrene and Their Performance in Proton-Exchange Membrane Fuel Cells / D. Golubenko, O. Korchagin, D. Voropaeva [et al.]. – DOI 10.3390/polym14183833. – Text: unmediated // Polymers. – 2022. – Vol. 14. – № 18. – P. 3833.
7. Validated Chromatographic Methods for the Simultaneous Determination of Sulfacetamide Sodium and Prednisolone Acetate in their Ophthalmic Suspension / N. A. El-Ragehy, M. A. Hegazy, G. AbdElHamid, S. A. Tawfik. – DOI 10.1093/chromsci/bmx064. – Text: unmediated // Journal of Chromatographic Science. – 2017. – Vol. 55. – № 10. – P. 1000-1005.

8. A graphene oxide-molybdenum disulfide composite used as stationary phase for determination of sulfonamides in open-tubular capillary electrochromatography / Z. Cai, X. Hu, R. Zong [et al.]. – DOI 10.1016/j.chroma.2020.461487. – Text : unmediated // Journal of Chromatography A. – 2020. – Vol. 1629. – P. 461487.
9. Determination of sulfa antibiotic residues in river and particulate matter by field-amplified sample injection-capillary zone electrophoresis / X. Li, Y. Yang, J. Miao [et al.]. – DOI 10.1002/elps.202000122. – Text : unmediated // Electrophoresis. – 2020. – Vol. 41. – № 18-19. – P. 1584-1591.
10. Simultaneous preconcentration and determination of sulfonamide antibiotics in milk and yoghurt by dynamic pH junction focusing coupled with capillary electrophoresis / N.-F. Semail, A. S. Abdul Keyon, B. Saad [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2021.122833. – Text : unmediated // Talanta. – 2022. – Vol. 236. – P. 122833.
11. Efficient development of a magnetic molecularly imprinted polymer for selective determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in milk / L. A. F. Dinali, H. L. De Oliveira, L. S. Teixeira [et al.]. – DOI 10.1016/j.microc.2020.104648. – Text : unmediated // Microchemical Journal. – 2020. – Vol. 154. – P. 104648.
12. Spherical mesoporous covalent organic framework as a solid-phase extraction adsorbent for the ultrasensitive determination of sulfonamides in food and water samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / L. Wen, L. Liu, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.chroma.2020.461275. – Text : unmediated // Journal of Chromatography A. – 2020. – Vol. 1625. – P. 461275.
13. Eco-friendly ultrasonic assisted liquid-liquid microextraction method based on hydrophobic deep eutectic solvent for the determination of sulfonamides in fruit juices / Y. Ji, Z. Meng, J. Zhao [et al.]. – DOI 10.1016/j.chroma.2019.460520. – Text : unmediated // Journal of Chromatography A. – 2020. – Vol. 1609. – P. 460520.
14. Simultaneous enrichment/determination of six sulfonamides in animal husbandry products and environmental waters by pressure-assisted electrokinetic injection coupled with capillary zone electrophoresis / S. Yang, S. Ma, K. Zhu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jfca.2020.103462. – Text : unmediated // Journal of Food Composition and Analysis. – 2020. – Vol. 88. – P. 103462.
15. A sensitive method for the determination of Sulfonamides in seawater samples by Solid Phase Extraction and UV-Visible spectrophotometry / S. A. Errayess, A. A. Lahcen, L. Idrissi

- [et al.]. – DOI 10.1016/j.saa.2017.03.061. – Text : unmediated // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2017. – Vol. 181. – P. 276-285.
16. Screening of sulfonamides in waters based on miniaturized solid phase extraction and microplate spectrophotometric detection / P. S. Peixoto, I. V. Tóth, S. Machado [et al.]. – DOI 10.1039/C7AY02624B. – Text : unmediated // *Analytical Methods*. – 2018. – Vol. 10. – № 7. – P. 690-696.
17. A review of green solvent extraction techniques and their use in antibiotic residue analysis / M. M. Khataei, S. B. H. Epi, R. Lood [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpba.2021.114487. – Text : unmediated // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2022. – Vol. 209. – P. 114487.
18. Yue, X. A new electrochemical sensor for simultaneous detection of sulfamethoxazole and trimethoprim antibiotics based on graphene and ZnO nanorods modified glassy carbon electrode / X. Yue, Z. Li, S. Zhao. – DOI 10.1016/j.microc.2020.105440. – Text : unmediated // *Microchemical Journal*. – 2020. – Vol. 159. – P. 105440.
19. Static and dynamic analysis of sulfamethoxazole using GO/ZnO modified glassy carbon electrode by differential pulse voltammetry and amperometry techniques / P. Senthil Kumar, B. S. Sreeja, K. Krishna Kumar, G. Padmalaya. – DOI 10.1016/j.chemosphere.2022.134926. – Text : unmediated // *Chemosphere*. – 2022. – Vol. 302. – P. 134926.
20. Yari, A. Silver-filled MWCNT nanocomposite as a sensing element for voltammetric determination of sulfamethoxazole / A. Yari, A. Shams. – DOI 10.1016/j.aca.2018.07.061. – Text : unmediated // *Analytica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 1039. – P. 51-58.
21. Chokkareddy, R. A novel IL-f-ZnONPs@MWCNTs nanocomposite fabricated glassy carbon electrode for the determination of sulfamethoxazole / R. Chokkareddy, S. Kanchi, G. G. Redhi. – DOI 10.1016/j.molliq.2022.119232. – Text : unmediated // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – Vol. 359. – P. 119232.
22. Disposable electrochemical sensor based on shellac and graphite for sulfamethoxazole detection / J. Melo Henrique, J. Rocha Camargo, G. Gabriel De Oliveira [et al.]. – DOI 10.1016/j.microc.2021.106701. – Text : unmediated // *Microchemical Journal*. – 2021. – Vol. 170. – P. 106701.
23. Paper-based electrochemical sensors with reduced graphene nanoribbons for simultaneous detection of sulfamethoxazole and trimethoprim in water samples / T. S. Martins, J. L. Bott-Neto, O. N. Oliveira Jr, S. A. S. Machado. – DOI 10.1016/j.jelechem.2021.114985. – Text : unmediated // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2021. – Vol. 882. – P. 114985.

24. Sgobbi, L. F. A disposable electrochemical sensor for simultaneous detection of sulfamethoxazole and trimethoprim antibiotics in urine based on multiwalled nanotubes decorated with Prussian blue nanocubes modified screen-printed electrode / L. F. Sgobbi, C. A. Razzino, S. A. S. Machado. – DOI 10.1016/j.electacta.2015.11.151. – Text : unmediated // *Electrochimica Acta*. – 2016. – Vol. 191. – P. 1010-1017.
25. Solid contact PVC membrane electrodes based on neutral or charged carriers for the selective reading of anionic sulfamethoxazole and their application to the analysis of aquaculture water / S. A. A. Almeida, A. M. Heitor, L. C. Sá [et al.]. – DOI 10.1080/03067319.2011.585717. – Text : unmediated // *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. – 2012. – Vol. 92. – № 4. – P. 479-495.
26. Sulfadiazine-Potentiometric Sensors for Flow and Batch Determinations of Sulfadiazine in Drugs and Biological Fluids / A. H. Kamel, S. A. A. Almeida, M. Goreti [et al.]. – DOI 10.2116/analsci.25.365. – Text : unmediated // *Analytical Sciences*. – 2009. – Vol. 25. – № 3. – P. 365-371.
27. Validated potentiometric method for the determination of sulfacetamide sodium; application to its pharmaceutical formulations and spiked rabbit aqueous humor / N. A. El-Ragehy, M. A. Hegazy, G. AbdelHamid, S. A. Tawfik. – DOI 10.1016/j.bfopcu.2018.08.002. – Text : unmediated // *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. – 2018. – Vol. 56. – № 2. – P. 207-212.
28. Soleymanpour, A. Development of a novel carbon paste sensor for determination of micromolar amounts of sulfaquinoxaline in pharmaceutical and biological samples / A. Soleymanpour, S. A. Rezvani. – DOI 10.1016/j.msec.2015.08.034. – Text : unmediated // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – Vol. 58. – P. 504-509.
29. Arvand, M. Sulfamethoxazole-Imprinted Polymeric Receptor as Ionophore for Potentiometric Transduction / M. Arvand, F. Alirezanejad. – DOI 10.1002/elan.201100217. – Text : unmediated // *Electroanalysis*. – 2011. – Vol. 23. – № 8. – P. 1948-1957.
30. Optimizing potentiometric ionophore and electrode design for environmental on-site control of antibiotic drugs: Application to sulfamethoxazole / S. A. A. Almeida, L. A. A. N. A. Truta, R. B. Queirós [et al.]. – DOI 10.1016/j.bios.2012.03.007. – Text : unmediated // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2012. – Vol. 35. – № 1. – P. 319-326.
31. Sulphonamide-imprinted sol-gel materials as ionophores in potentiometric transduction / S. A. A. Almeida, F. T. C. Moreira, A. M. Heitor [et al.]. – DOI 10.1016/j.msec.2011.08.011.

– Text : unmediated // Materials Science and Engineering: C. – 2011. – Vol. 31. – № 8. – P. 1784-1790.

32. Hybrid molecularly imprinted polymer for amoxicillin detection / A. G. Ayankojo, J. Reut, A. Öpik [et al.]. – DOI 10.1016/j.bios.2018.07.042. – Text : unmediated // Biosensors and Bioelectronics. – 2018. – Vol. 118. – P. 102-107.

33. Validation of a Stability-Indicating Spectrometric Method for the Determination of Sulfacetamide Sodium in Pure Form and Ophthalmic Preparations / S. Ahmed, N. Anwar, M. A. Sheraz, I. Ahmad. – DOI 10.4103/jpbs.JPBS\_184\_16. – Text : unmediated // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2017. – Vol. 9. – № 2. – P. 126-134.

34. Earth-friendly-assessed chromatographic platforms for rapid analysis of sulfacetamide sodium and prednisolone acetate in presence of sulfanilamide impurity: Application on ophthalmic formulation and aqueous humor / R. A. Sayed, A. R. Mohamed, W. S. Hassan, M. S. Elmasry. – DOI 10.1016/j.scp.2022.100694. – Text : unmediated // Sustainable Chemistry and Pharmacy. – 2022. – Vol. 27. – P. 100694.

35. Simultaneous Extraction of Four Antibiotic Compounds from Soil and Water Matrices / A. M. Franklin, D. M. Andrews, C. F. Williams, J. E. Watson. – DOI 10.3390/separations9080200. – Text : unmediated // Separations. – 2022. – Vol. 9. – № 8. – P. 200.

36. Simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in pharmaceutical formulations by square wave voltammetry / G. N. Calaça, C. A. Pessoa, K. Wohnrath, N. Nagata. – Text : unmediated // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 6. – № 9. – P. 438-442.

37. A novel multicommutation stopped-flow system for the simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim by differential pulse voltammetry on a boron-doped diamond electrode / L. Santos Andrade, R. Cardozo Rocha-Filho, Q. Bezerra Cass, O. Fatibello-Filho. – DOI 10.1039/b9ay00092e. – Text : unmediated // Analytical Methods. – 2010. – Vol. 2. – № 4. – P. 402.

38. Hersh, E. V. Intranasal tetracaine and oxymetazoline: a newly approved drug formulation that provides maxillary dental anesthesia without needles / E. V. Hersh, M. Saraghi, P. A. Moore. – DOI 10.1080/03007995.2016.1238352. – Text : unmediated // Current Medical Research and Opinion. – 2016. – Vol. 32. – № 11. – P. 1919-1925.

39. A new horizon in needle-less anesthesia: Intranasal tetracaine/oxymetazoline spray for maxillary dental anesthesia - An overview / S. Galui, R. Biswas, N. Pandey [et al.]. – DOI

- 10.4103/jorr.jorr\_33\_19. – Text : unmediated // Journal of Oral Research and Review. – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 101.
40. Sreelakshmi, M. Reverse phase-HPLC method for simultaneous estimation of tetracaine and oxymetazoline in bulk samples / M. Sreelakshmi, R. L. C. Sasidhar, B. Raviteja. – Text : unmediated // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9. – № 9. – P. 1589-1594.
41. Rapid and sensitive simultaneous separation and electrochemical detection of tetracaine hydrochloride and oxymetazoline hydrochloride in pharmaceutical formulations via core-shell reversed-phase liquid chromatography / H. Alghamdi, M. Alsaedi, P. E. Hayes, J. D. Glennon. – DOI 10.1016/j.jpba.2022.114717. – Text : unmediated // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2022. – Vol. 214. – P. 114717.
42. Sensitive voltammetric determination of oxymetazoline hydrochloride at a disposable electrode / M. Güneş, S. Karakaya, T. Kocaağa [et al.]. – DOI 10.1007/s00706-021-02862-z. – Text : unmediated // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2021. – Vol. 152. – № 12. – P. 1505-1513.
43. A novel electrochemical method for the detection of oxymetazoline drug based on MWCNTs and TiO<sub>2</sub> nanoparticles / A. Munir, B. Bozal-Palabiyik, A. Khan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jelechem.2019.05.017. – Text : unmediated // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2019. – Vol. 844. – P. 58-65.
44. Voltammetric Analysis of Oxymetazoline Hydrochloride at Zeolite – Modified Carbon Paste Electrode in Micellar Medium / E. M. Hussien, M. Rizk, A. M. Daoud, R. Th. El-Eryan. – DOI 10.1002/elan.202060607. – Text : unmediated // Electroanalysis. – 2021. – Vol. 33. – № 7. – P. 1771-1777.
45. Optimization of Highly Sensitive Screen Printed Electrode Modified With Cerium (IV) Oxide Nanoparticles for Electrochemical Determination of Oxymetazoline Hydrochloride Using Response Surface Methodology / A. M. Abdel-Raouf, A. H. Abdel-Monem, A. A. Almrasy [et al.]. – DOI 10.1149/1945-7111/ab7180. – Text : unmediated // Journal of The Electrochemical Society. – 2020. – Vol. 167. – № 4. – P. 047502.
46. Elbalkiny, H. T. Monitoring Imidazoline Derivatives via Functionalized Nano-Potentiometric Platforms in Aqueous Humor and Dosage Forms / H. T. Elbalkiny, S. S. Saleh. – DOI 10.1002/elan.202100191. – Text : unmediated // Electroanalysis. – 2021. – Vol. 33. – № 9. – P. 2033-2040.

47. Hassan, A. K. Tetracaine – selective electrodes with polymer membranes and their application in pharmaceutical formulation control / A. K. Hassan, S. T. Ameen, B. Saad. – DOI 10.1016/j.arabjc.2013.04.029. – Text : unmediated // Arabian Journal of Chemistry. – 2017. – Vol. 10. – P. S1484-S1491.
48. Карцова, Л. А. Применение хроматографических и электрофоретических методов в метаболомных исследованиях / Л. А. Карцова, С. А. Соловьёва. – DOI 10.1134/S0044450219040054. – Текст : непосредственный // Журнал аналитической химии. – 2019. – Т. 74. – № 4. – С. 243-253.
49. Karyakin, A. Biosensors and noninvasive diagnostics / A. Karyakin. – DOI 10.7868/S0032874X25010049. – Text : unmediated // Priroda. – 2025. – № 1(1313). – P. 41.
50. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease / P. R. Pereira, D. F. Carrageta, P. F. Oliveira [et al.]. – DOI 10.1002/med.21883. – Text : unmediated // Medicinal Research Reviews. – 2022. – Vol. 42. – № 4. – P. 1518-1544.
51. Metabolomic investigation of urinary extracellular vesicles for early detection and screening of lung cancer / Q. Yang, J. Luo, H. Xu [et al.]. – DOI 10.1186/s12951-023-01908-0. – Text : unmediated // Journal of Nanobiotechnology. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 153.
52. Review of Metabolomics-Based Biomarker Research for Parkinson’s Disease / X. Li, X. Fan, H. Yang, Y. Liu. – DOI 10.1007/s12035-021-02657-7. – Text : unmediated // Molecular Neurobiology. – 2022. – Vol. 59. – № 2. – P. 1041-1057.
53. Untargeted metabolomics of COVID-19 patient serum reveals potential prognostic markers of both severity and outcome / I. Roberts, M. Wright Muelas, J. M. Taylor [et al.]. – DOI 10.1007/s11306-021-01859-3. – Text : unmediated // Metabolomics. – 2022. – Vol. 18. – № 1. – P. 6.
54. Human Gray and White Matter Metabolomics to Differentiate APOE and Stage Dependent Changes in Alzheimer’s Disease / T. C. Hammond, X. Xing, L. M. Yanckello [et al.]. – DOI 10.33696/immunology.3.123. – Text : unmediated // Journal of Cellular Immunology. – 2021. – Vol. 3. – № 6. – P. 397.
55. Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis / M. Masarone, J. Troisi, A. Aglitti [et al.]. – DOI 10.1007/s11306-020-01756-1. – Text : unmediated // Metabolomics. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 12.
56. Salivary Metabolomics for Diagnosis and Monitoring Diseases: Challenges and Possibilities / E. Hyvärinen, M. Savolainen, J. J. W. Mikkonen, A. M. Kullaa. – DOI

- 10.3390/metabo11090587. – Text : unmediated // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11. – № 9. – P. 587.
57. Nagao, K. Use of plasma-free amino acids as biomarkers for detecting and predicting disease risk / K. Nagao, T. Kimura. – DOI 10.1093/nutrit/nuaa086. – Text : unmediated // *Nutrition Reviews*. – 2020. – Vol. 78. – № Supplement\_3. – P. 79-85.
58. Bel'skaya, L. V. Diagnostic Value of Salivary Amino Acid Levels in Cancer / L. V. Bel'skaya, E. A. Sarf, A. I. Loginova. – DOI 10.3390/metabo13080950. – Text : unmediated // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13. – № 8. – P. 950.
59. Diagnostic approach to thyroid cancer based on amino acid metabolomics in saliva by ultra-performance liquid chromatography with high resolution mass spectrometry / J. Zhang, X. Wen, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2021.122729. – Text : unmediated // *Talanta*. – 2021. – Vol. 235. – P. 122729.
60. LC-MS analysis of chiral amino acids in human urine reveals D-amino acids as potential biomarkers for colorectal cancer / W. Deng, C. Ye, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jchromb.2024.124270. – Text : unmediated // *Journal of Chromatography B*. – 2024. – Vol. 1245. – P. 124270.
61. Serum Arginine Level for Predicting Early Allograft Dysfunction in Liver Transplantation Recipients by Targeted Metabolomics Analysis: A Prospective, Single-Center Cohort Study / C. Geng, F. Chen, H. Sun [et al.]. – DOI 10.1002/adbi.202400128. – Text : unmediated // *Advanced Biology*. – 2024. – Vol. 8. – № 11. – P. 2400128.
62. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based untargeted metabolomics to approach disease diagnosis / M. Mamani-Huanca, A. Villaseñor, C. Gonzalez-Riano [et al.]. – DOI 10.1016/j.trac.2023.117049. – Text : unmediated // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2023. – Vol. 162. – P. 117049.
63. Monitoring of circulating amino acids in patients with pancreatic cancer and cancer cachexia using capillary electrophoresis and contactless conductivity detection / P. Tůma, T. Hložek, J. Kamišová, J. Gojda. – DOI 10.1002/elps.202100174. – Text : unmediated // *ELECTROPHORESIS*. – 2021. – Vol. 42. – № 19. – P. 1885-1891.
64. Discovery of serum biomarkers for diagnosis of tuberculosis by NMR metabolomics including cross-validation with a second cohort / R. Conde, R. Laires, L. G. Gonçalves [et al.]. – DOI 10.1016/j.bj.2021.07.006. – Text : unmediated // *Biomedical Journal*. – 2022. – Vol. 45. – № 4. – P. 654-664.

65. Early Detection of Pancreatic Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Based on<sup>1</sup> H NMR Metabolomics / L. Michálková, Š. Horník, J. Sýkora [et al.]. – DOI 10.1021/acs.jproteome.0c00990. – Text : unmediated // Journal of Proteome Research. – 2021. – Vol. 20. – № 3. – P. 1744-1753.
66. 1H NMR-based metabolomics of paired tissue, serum and urine samples reveals an optimized panel of biofluids metabolic biomarkers for esophageal cancer / T. Ouyang, C. Ma, Y. Zhao [и др.]. – DOI 10.3389/fonc.2023.1082841. – Text : unmediated // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1082841.
67. Analyzing chronic disease biomarkers using electrochemical sensors and artificial neural networks / K. Sinha, Z. Uddin, H. I. Kawsar [et al.]. – DOI 10.1016/j.trac.2022.116861. – Text : unmediated // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2023. – Vol. 158. – P. 116861.
68. Moulae, K. Electrochemical Amino Acid Sensing: A Review on Challenges and Achievements / K. Moulae, G. Neri. – DOI 10.3390/bios11120502. – Text : unmediated // Biosensors. – 2021. – Vol. 11. – № 12. – P. 502.
69. Nanomaterial-based electrochemical sensors for detection of amino acids / H. Imanzadeh, Y. Sefid-Sefidehkan, H. Afshary [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpba.2023.115390. – Text : unmediated // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2023. – Vol. 230. – P. 115390.
70. Dinu, A. A Review of Sensors and Biosensors Modified with Conducting Polymers and Molecularly Imprinted Polymers Used in Electrochemical Detection of Amino Acids: Phenylalanine, Tyrosine, and Tryptophan / A. Dinu, C. Apetrei. – DOI 10.3390/ijms23031218. – Text : unmediated // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 1218.
71. Electrochemical sensors for screening of tyrosine and tryptophan as biomarkers for diseases: A narrative review / H. Nasimi, J. S. Madsen, A. H. Zedan [et al.]. – DOI 10.1016/j.microc.2023.108737. – Text : unmediated // Microchemical Journal. – 2023. – Vol. 190. – P. 108737.
72. Ratautė, K. A Review from a Clinical Perspective: Recent Advances in Biosensors for the Detection of L-Amino Acids / K. Ratautė, D. Ratautas. – DOI 10.3390/bios14010005. – Text : unmediated // Biosensors. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 5.
73. A simpler potentiometric method for histamine assessment in blood sera / A. R. Pereira, A. N. Araújo, M. C. B. S. M. Montenegro, C. M. P. G. Amorim. – DOI 10.1007/s00216-020-

02597-6. – Text : unmediated // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2020. – Vol. 412. – № 15. – P. 3629-3637.

74. Potentiometric detection of creatinine in the presence of nicotine: Molecular recognition, sensing and quantification through multivariate regression / A. Corba, A. F. Sierra, P. Blondeau [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2022.123473. – Text : unmediated // Talanta. – 2022. – Vol. 246. – P. 123473.

75. Łabańska, M. Critical Evaluation of Laboratory Potentiometric Electronic Tongues for Pharmaceutical Analysis—An Overview / M. Łabańska, P. Ciosek-Skibińska, W. Wróblewski. – DOI 10.3390/s19245376. – Text : unmediated // Sensors. – 2019. – Vol. 19. – № 24. – P. 5376.

76. Bio-assisted potentiometric multisensor system for purity evaluation of recombinant protein A / E. Voitechovič, A. Korepanov, D. Kirsanov [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2016.05.009. – Text : unmediated // Talanta. – 2016. – Vols. 156-157. – P. 87-94.

77. Введение в хемометрику. – Текст : электронный. – 2023. – 372 с. – URL: <https://www.chemometrics.ru/books/%D0%92%D0%B2%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%B2-%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BA%D1%83.pdf> (дата обращения: 14.06.2025).

78. Wesoly, M. Comparison of various data analysis techniques applied for the classification of pharmaceutical samples by electronic tongue / M. Wesoly, P. Ciosek – Skibińska. – DOI 10.1016/j.snb.2018.04.050. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2018. – Vol. 267. – P. 570-580.

79. Assessment of bitter taste of pharmaceuticals with multisensor system employing 3 way PLS regression / A. Rudnitskaya, D. Kirsanov, Y. Blinova [et al.]. – DOI 10.1016/j.aca.2013.02.006. – Text : unmediated // Analytica Chimica Acta. – 2013. – Vol. 770. – P. 45-52.

80. Quantitative prediction of bitterness masking effect of high-potency sweeteners using taste sensor / X. Wu, H. Onitake, T. Haraguchi [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2016.05.009. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2016. – Vol. 235. – P. 11-17.

81. Potentiometric Electronic Tongue for Taste Assessment of Ibuprofen Based Pharmaceuticals / T. V. Shishkanova, G. Broncová, A. Skálová [et al.]. – DOI

10.1002/elan.201900334. – Text : unmediated // *Electroanalysis*. – 2019. – Vol. 31. – № 10. – P. 2024-2031.

82. Exploring bitterness of traditional Chinese medicine samples by potentiometric electronic tongue and by capillary electrophoresis and liquid chromatography coupled to UV detection / I. Yaroshenko, D. Kirsanov, L. Kartsova [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2016.01.058. – Text : unmediated // *Talanta*. – 2016. – Vol. 152. – P. 105-111.

83. Determination of Bitterness of *Andrographis Herba* Based on Electronic Tongue Technology and Discovery of the Key Compounds of Bitter Substances / X. Zhang, H. Wu, X. Yu [et al.]. – DOI 10.3390/molecules23123362. – Text : unmediated // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – № 12. – P. 3362.

84. Influence of Experimental Conditions on Electronic Tongue Results—Case of Valsartan Minitablets Dissolution / M. Wesoly, A. Kluk, M. Sznitowska [et al.]. – DOI 10.3390/s16091353. – Text : unmediated // *Sensors*. – 2016. – Vol. 16. – № 9. – P. 1353.

85. Critical view on drug dissolution in artificial saliva: A possible use of in-line e-tongue measurements / M. Khaydukova, D. Kirsanov, M. Pein-Hackelbusch [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejps.2016.12.028. – Text : unmediated // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 99. – P. 266-271.

86. Dissolution studies of metamizole sodium and pseudoephedrine sulphate dosage forms – comparison and correlation of electronic tongue results with reference studies / M. Wesoly, M. Zabadaj, K. Cal [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpba.2017.11.009. – Text : unmediated // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2018. – Vol. 149. – P. 242-248.

87. Influence of dissolution-modifying excipients in various pharmaceutical formulations on electronic tongue results / M. Wesoly, K. Cal, P. Ciosek, W. Wróblewski. – DOI 10.1016/j.talanta.2016.10.018. – Text : unmediated // *Talanta*. – 2017. – Vol. 162. – P. 203-209.

88. Distinguishing paracetamol formulations: Comparison of potentiometric “Electronic Tongue” with established analytical techniques / R. B. Belugina, Y. B. Monakhova, E. Rubtsova [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpba.2020.113457. – Text : unmediated // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2020. – Vol. 188. – P. 113457.

89. Discrimination and Geographical Origin Prediction of *Cynomorium songaricum* Rupr. from Different Growing Areas in China by an Electronic Tongue / J. Ding, C. Gu, L. Huang, R. Tan. – DOI 10.1155/2018/5894082. – Text : unmediated // *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-6.

90. Broncová, G. Potentiometric Electronic Tongue for Pharmaceutical Analytics: Determination of Ascorbic Acid Based on Electropolymerized Films / G. Broncová, V. Prokopec, T. V. Shishkanova. – DOI 10.3390/chemosensors9050110. – Text : unmediated // Chemosensors. – 2021. – Vol. 9. – № 5. – P. 110.
91. Identification of substandard drug products using electronic tongue: cefdinir suspension as a pilot example / N. Abu-Khalaf, A. N. Zaid, N. Jaradat [et al.]. – DOI 10.2147/DDDT.S214228. – Text : unmediated // Drug Design, Development and Therapy. – 2019. – Vol. Volume 13. – P. 3249-3258.
92. Quantitative Analysis of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Using a Potentiometric Electronic Tongue in a SIA Flow System / M. Wesoly, X. Cetó, M. del Valle [et al.]. – DOI 10.1002/elan.201500407. – Text : unmediated // Electroanalysis. – 2016. – Vol. 28. – № 3. – P. 626-632.
93. Tahara, Y. Electronic Tongues—A Review / Y. Tahara, K. Toko. – DOI 10.1109/JSEN.2013.2263125. – Text : unmediated // IEEE Sensors Journal. – 2013. – Vol. 13. – № 8. – P. 3001-3011.
94. Enhanced “Electronic Tongue” for Dental Bacterial Discrimination and Elimination Based on a DNA-Encoded Nanozyme Sensor Array / L. Zhang, Z. Qi, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1021/acsami.3c17134. – Text : unmediated // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2024. – Vol. 16. – № 9. – P. 11228-11238.
95. A Point-of-Care Sensing Platform for Multiplexed Detection of Chronic Kidney Disease Biomarkers Using Molecularly Imprinted Polymers / Y. Li, L. Luo, Y. Kong [et al.]. – DOI 10.1002/adfm.202316865. – Text : unmediated // Advanced Functional Materials. – 2024. – Vol. 34. – № 28. – P. 2316865.
96. A point-of-care, label-free OECT sensor for uric acid detection: Validation in human saliva / F. Ceccardi, F. Mariani, F. Decataldo [et al.]. – DOI 10.1016/j.electacta.2025.145834. – Text : unmediated // Electrochimica Acta. – 2025. – Vol. 519. – P. 145834.
97. Pauliukaite, R. Multisensor Systems and Arrays for Medical Applications Employing Naturally-Occurring Compounds and Materials / R. Pauliukaite, E. Voitechovič. – DOI 10.3390/s20123551. – Text : unmediated // Sensors. – 2020. – Vol. 20. – № 12. – P. 3551.
98. Al Ramahi, R. Evaluating the potential use of electronic tongue in early identification and diagnosis of bacterial infections / R. Al Ramahi, A. N. Zaid, N. Abu-Khalaf. – DOI 10.2147/IDR.S213938. – Text : unmediated // Infection and Drug Resistance. – 2019. – Vol. Volume 12. – P. 2445-2451.

99. Souza, I. D. Organic-silica hybrid monolithic sorbents for sample preparation techniques: A review on advances in synthesis, characterization, and applications / I. D. Souza, M. E. C. Queiroz. – DOI 10.1016/j.chroma.2023.464518. – Text : unmediated // Journal of Chromatography A. – 2024. – Vol. 1713. – P. 464518.
100. Godja, N.-C. Hybrid Nanomaterials: A Brief Overview of Versatile Solutions for Sensor Technology in Healthcare and Environmental Applications / N.-C. Godja, F.-D. Munteanu. – DOI 10.3390/bios14020067. – Text : unmediated // Biosensors. – 2024. – Vol. 14. – № 2. – P. 67.
101. Advancements in nanomaterials for nanosensors: a comprehensive review / M. A. Darwish, W. Abd-Elaziem, A. Elsheikh, A. A. Zayed. – DOI 10.1039/D4NA00214H. – Text : unmediated // Nanoscale Advances. – 2024. – Vol. 6. – № 16. – P. 4015-4046.
102. Conducting polymer functionalization in search of advanced materials in ionometry: ion-selective electrodes and optodes / D. Y. Imali, E. C. J. Perera, M. N. Kaumal, D. P. Dissanayake. – DOI 10.1039/D4RA02615B. – Text : unmediated // RSC Advances. – 2024. – Vol. 14. – № 35. – P. 25516-25548.
103. Fabrication of screen-printed electrodes: opportunities and challenges / R. R. Suresh, M. Lakshmanakumar, J. B. B. Arockia Jayalatha [et al.]. – DOI 10.1007/s10853-020-05499-1. – Text : unmediated // Journal of Materials Science. – 2021. – Vol. 56. – № 15. – P. 8951-9006.
104. Novel Highly Hydrophilic Resins with Attached Polymer Layers for Liquid Chromatography / A. V. Gorbovskaia, A. A. Timichev, A. V. Chernobrovkina [et al.]. – DOI 10.1134/S106193482470062X. – Text : unmediated // Journal of Analytical Chemistry. – 2024. – Vol. 79. – № 9. – P. 1269-1276.
105. Дисперсионная и магнитная твердофазная экстракция органических соединений. Обзор обзоров / С. Г. Дмитриенко, В. В. Апяри, В. В. Толмачева [и др.]. – DOI 10.31857/S004445022402001. – Текст : непосредственный // Журнал аналитической химии. – 2024. – Т. 79. – № 2. – С. 99-118.
106. Карсакова, Ю. В. Синтез и исследование свойств магнитных сорбентов на основе гидрофобизированных кремнеземов / Ю. В. Карсакова, Т. И. Тихомирова, Г. И. Цизин. – Текст : непосредственный // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2020. – Т. 61. – № 5. – С. 369-375.

107. Electrochemical DNA-Sensor Based on Macrocyclic Dendrimers with Terminal Amino Groups and Carbon Nanomaterials / T. Kulikova, R. Shamagsumova, A. Rogov [et al.]. – DOI 10.3390/s23104761. – Text : unmediated // Sensors. – 2023. – Vol. 23. – № 10. – P. 4761.
108. Gimadutdinova, L. Voltammetric Sensor Based on the Combination of Tin and Cerium Dioxide Nanoparticles with Surfactants for Quantification of Sunset Yellow FCF / L. Gimadutdinova, G. Ziyatdinova, R. Davletshin. – DOI 10.3390/s24030930. – Text : unmediated // Sensors. – 2024. – Vol. 24. – № 3. – P. 930.
109. Voltammetric electronic tongue for identification the pharmaceutical preparations of naproxen / R. A. Zilberg, E. O. Bulysheva, Yu. B. Teres [et al.]. – DOI 10.15826/chimtech.2025.12.2.04. – Text : unmediated // Chimica Techno Acta. – 2025. – Vol. 12. – № 2. – P. 12204, 8295.
110. Rapid voltammetric determination of hemagglutinin in saliva using magnetic nanoparticles modified with triazolotriazine in a portable cell design / Y. Sabitova, T. Svalova, M. Medvedeva [и др.]. – DOI 10.15826/chimtech.2025.12.1.06. – Text : unmediated // Chimica Techno Acta. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – С. 12106, 8289.
111. Вольтамперометрический сенсор на основе модифицированной шунгитом и формазанатом меди углеволоконной бумаги для определения лидокаина / М. А. Бухаринова, Н. Ю. Стожко, Г. Н. Липунова [и др.]. – DOI 10.31857/S0044450224070027. – Текст : непосредственный // Журнал аналитической химии. – 2024. – Vol. 79. – № 7. – P. 702-715.
112. Single Printing Step Prussian Blue Bulk-Modified Transducers for Oxidase-Based Biosensors / D. Vokhmyanina, E. Daboss, O. Sharapova [et al.]. – DOI 10.3390/bios13020250. – Text : unmediated // Biosensors. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 250.
113. Fathy, M. A. Next-Generation Potentiometric Sensors: A Review of Flexible and Wearable Technologies / M. A. Fathy, P. Bühlmann. – DOI 10.3390/bios15010051. – Text : unmediated // Biosensors. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 51.
114. Yin, T. A solid-contact Pb<sup>2+</sup>-selective polymeric membrane electrode with Nafion-doped poly(pyrrole) as ion-to-electron transducer / T. Yin, D. Pan, W. Qin. – DOI 10.1007/s10008-011-1358-z. – Text : unmediated // Journal of Solid State Electrochemistry. – 2012. – Vol. 16. – № 2. – P. 499-504.
115. Multiwalled Carbon Nanotubes–Poly(3-octylthiophene-2,5-diyl) Nanocomposite Transducer for Ion-Selective Electrodes: Raman Spectroscopy Insight into the Transducer/Membrane Interface / D. Kałuża, E. Jaworska, M. Mazur [et al.]. – DOI

- 10.1021/acs.analchem.9b01286. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2019. – Vol. 91. – № 14. – P. 9010-9017.
116. Nanomolar Detection Limits of  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ , and  $\text{K}^+$  Using Paper-Strip Ion-Selective Electrodes / S. T. Mensah, Y. Gonzalez, P. Calvo-Marzal, K. Y. Chumbimuni-Torres. – DOI 10.1021/ac501470p. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2014. – Vol. 86. – № 15. – P. 7269-7273.
117. Highly stable  $\text{Li}^+$  selective electrode with metal-organic framework as ion-to-electron transducer / M. Abdollahzadeh, B. Bayatsarmadi, M. Vepsäläinen [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2021.130799. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2022. – Vol. 350. – P. 130799.
118. Mendecki, L. Conductive Metal–Organic Frameworks as Ion-to-Electron Transducers in Potentiometric Sensors / L. Mendecki, K. A. Mirica. – DOI 10.1021/acsami.8b03956. – Text : unmediated // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2018. – Vol. 10. – № 22. – P. 19248-19257.
119. Design of all-solid-state chloride and nitrate ion-selective electrodes using anion insertion materials of electrodeposited poly(allylamine)- $\text{MnO}_2$  composite / K. Tsuchiya, T. Akatsuka, Y. Abe, S. Komaba. – DOI 10.1016/j.electacta.2021.138749. – Text : unmediated // Electrochimica Acta. – 2021. – Vol. 389. – P. 138749.
120. Bimetallic AuCu nanoparticles coupled with multi-walled carbon nanotubes as ion-to-electron transducers in solid-contact potentiometric sensors / Y. Liu, Y. Liu, R. Yan [et al.]. – DOI 10.1016/j.electacta.2019.135370. – Text : unmediated // Electrochimica Acta. – 2020. – Vol. 331. – P. 135370.
121. Potentiometric Sensors with Carbon Black Supporting Platinum Nanoparticles / B. Paczosa-Bator, L. Cabaj, R. Piech, K. Skupień. – DOI 10.1021/ac402885y. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2013. – Vol. 85. – № 21. – P. 10255-10261.
122. Potassium Ion-selective Electrode with a Sensitive Ion-to-Electron Transducer Composed of Porous Laser-induced Graphene and  $\text{MoS}_2$  Fabricated by One-step Direct Laser Writing / N. T. D. Thuy, G. Zhao, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1002/elan.202200194. – Text : unmediated // Electroanalysis. – 2023. – Vol. 35. – № 3. – P. e202200194.
123. Li, J. An effective solid contact for an all-solid-state polymeric membrane  $\text{Cd}^{2+}$  -selective electrode: Three-dimensional porous graphene-mesoporous platinum nanoparticle composite / J. Li, T. Yin, W. Qin. – DOI 10.1016/j.snb.2016.08.008. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2017. – Vol. 239. – P. 438-446.

124. Ardalani, M. A new generation of highly sensitive potentiometric sensors based on ion imprinted polymeric nanoparticles/multiwall carbon nanotubes/polyaniline/graphite electrode for sub-nanomolar detection of lead(II) ions / M. Ardalani, M. Shamsipur, A. Besharati-Seidani. – DOI 10.1016/j.jelechem.2020.114788. – Text : unmediated // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2020. – Vol. 879. – P. 114788.
125. Abdallah, N. A. Evaluation of MWCNTs/TiO<sub>2</sub> /Chitosan Composite as a Carbon Paste Electrode for the Determination of Pazufloxacin / N. A. Abdallah, S. Ahmed. – DOI 10.1149/2.1151811jes. – Text : unmediated // Journal of The Electrochemical Society. – 2018. – Vol. 165. – № 11. – P. H756-H763.
126. Abdallah, N. A. Solid-Contact ISE for the Potentiometric Determination of Melitracen Hydrochloride in Pharmaceutical Tablets and Human Plasma / N. A. Abdallah. – DOI 10.1149/1945-7111/ab7182. – Text : unmediated // Journal of The Electrochemical Society. – 2020. – Vol. 167. – № 4. – P. 047504.
127. Abdallah, N. A. Electrochemical determination of Saxagliptin hydrochloride with MWCNTs/CuO/4'aminobenzo-18-crown-6-ether composite modified carbon paste electrode / N. A. Abdallah, H. F. Ibrahim. – DOI 10.1016/j.microc.2019.03.060. – Text : unmediated // Microchemical Journal. – 2019. – Vol. 147. – P. 487-496.
128. t-Butyl calixarene/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@MWCNTs composite-based potentiometric sensor for determination of ivabradine hydrochloride in pharmaceutical formulations / F. M. Abdel-Haleem, E. Gamal, M. S. Rizk [et al.]. – DOI 10.1016/j.msec.2020.111110. – Text : unmediated // Materials Science and Engineering: C. – 2020. – Vol. 116. – P. 111110.
129. Preparation and characterization of novel MWCNTs/Fe-Co doped TNTs nanocomposite for potentiometric determination of sulphuride in real water samples / M. M. Khalil, A. A. Farghali, W. M. A. El Rouby, I. H. Abd-Elgawad. – DOI 10.1038/s41598-020-65592-y. – Text : unmediated // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 8607.
130. Nanoparticles based solid contact potentiometric sensor for the determination of theophylline in different types of tea extract / R. A. Al-Haidari, N. A. Abdallah, M. M. Al-Oqail [et al.]. – DOI 10.1016/j.inoche.2020.108080. – Text : unmediated // Inorganic Chemistry Communications. – 2020. – Vol. 119. – P. 108080.
131. Rousseau, C. R. Calibration-free potentiometric sensing with solid-contact ion-selective electrodes / C. R. Rousseau, P. Bühlmann. – DOI 10.1016/j.trac.2021.116277. – Text : unmediated // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2021. – Vol. 140. – P. 116277.

132. Pietrzak, K. Application of polyaniline nanofibers for the construction of nitrate all-solid-state ion-selective electrodes / K. Pietrzak, C. Wardak, S. Malinowski. – DOI 10.1007/s13204-021-02228-1. – Text : unmediated // Applied Nanoscience. – 2021. – Vol. 11. – № 12. – P. 2823-2835.
133. Potentiometric determination of amprolium drug at a carbon nanotubes/nickel oxide nanoparticles paste electrode / A. M. Abdel-Raouf, A. Elsonbaty, S. Abdulwahab [et al.]. – DOI 10.1016/j.microc.2021.106185. – Text : unmediated // Microchemical Journal. – 2021. – Vol. 165. – P. 106185.
134. Abdallah, N. A. Potentiometric sensor of graphene oxide decorated with silver nanoparticles/molecularly imprinted polymer for determination of gabapentin / N. A. Abdallah, H. F. Ibrahim. – Text : unmediated // Carbon letters. – 2018. – Vol. 27. – P. 50-63.
135. Potentiometric planar platforms modified with a multiwalled carbon nanotube/polyaniline nanocomposite and based on imprinted polymers for erythromycin assessment / A. A. Almehizia, A. M. Naglah, M. G. Alanazi [et al.]. – DOI 10.1039/D3RA07482J. – Text : unmediated // RSC Advances. – 2023. – Vol. 13. – № 51. – P. 35926-35936.
136. Hassan, S. S. M. A novel screen-printed potentiometric electrode with carbon nanotubes/polyaniline transducer and molecularly imprinted polymer for the determination of nalbuphine in pharmaceuticals and biological fluids / S. S. M. Hassan, A. H. Kamel, M. A. Fathy. – DOI 10.1016/j.aca.2022.340239. – Text : unmediated // Analytica Chimica Acta. – 2022. – Vol. 1227. – P. 340239.
137. Electronic Tongue for Brand Uniformity Control: A Case Study of Apulian Red Wines Recognition and Defects Evaluation † / L. Lvova, I. Yaroshenko, D. Kirsanov [et al.]. – DOI 10.3390/s18082584. – Text : unmediated // Sensors. – 2018. – Vol. 18. – № 8. – P. 2584.
138. Determination of lactate levels in biological fluids using a disposable ion-selective potentiometric sensor based on polypyrrole films / P. Mengarda, F. A. L. Dias, J. V. C. Peixoto [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2019.126663. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2019. – Vol. 296. – P. 126663.
139. Ionophore- Nafion<sup>TM</sup> modified gold-coated electrospun polymeric fibers electrodes for determination of electrolytes / A. Aldea, E. Matei, R. J. B. Leote [et al.]. – DOI 10.1016/j.electacta.2020.137239. – Text : unmediated // Electrochimica Acta. – 2020. – Vol. 363. – P. 137239.

140. Ali, T. A. Potentiometric determination of La(III) in polluted water samples using modified screen-printed electrode by self-assembled mercapto compound on silver nanoparticles / T. A. Ali, G. G. Mohamed. – DOI 10.1016/j.snb.2015.04.078. – Text : unmediated // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2015. – Vol. 216. – P. 542-550.
141. Akl, Z. F. Highly sensitive potentiometric sensors for thorium ions detection using morpholine derivative self-assembled on silver nanoparticles / Z. F. Akl, T. A. Ali. – DOI 10.1039/C6RA14784D. – Text : unmediated // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6. – № 81. – P. 77854-77862.
142. Ionophore–gold nanoparticle conjugates for Ag<sup>+</sup>-selective sensors with nanomolar detection limit / G. Jágerszki, A. Grün, I. Bitter [et al.]. – DOI 10.1039/B914430G. – Text : unmediated // *Chemical Communications*. – 2010. – Vol. 46. – № 4. – P. 607-609.
143. Dithizone Modified Gold Nanoparticles Films for Potentiometric Sensing / E. Woźnica, M. M. Wójcik, M. Wojciechowski [et al.]. – DOI 10.1021/ac300155f. – Text : unmediated // *Analytical Chemistry*. – 2012. – Vol. 84. – № 10. – P. 4437-4442.
144. Novel multi walled carbon nanotubes/ $\beta$ -cyclodextrin based carbon paste electrode for flow injection potentiometric determination of piroxicam / E. Khaled, M. S. Kamel, H. N. A. Hassan [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2012.04.001. – Text : unmediated // *Talanta*. – 2012. – Vol. 97. – P. 96-102.
145. Khaled, E. Calixarene/carbon nanotubes based screen printed sensors for potentiometric determination of gentamicin sulphate in pharmaceutical preparations and spiked surface water samples / E. Khaled, M. M. Khalil, G. M. Abed El Aziz. – DOI 10.1016/j.snb.2017.01.033. – Text : unmediated // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – Vol. 244. – P. 876-884.
146. Фаулинг и деградация мембран в мембранных процессах / П. Ю. Апель, С. Велизаров, А. В. Волков [и др.]. – DOI 10.1134/S2218117222020031. – Текст : непосредственный // *Мембраны и Мембранные технологии*. – 2022. – Т. 12. – № 2. – С. 81-106.
147. Zhou, Y. Facile fabrication of anti-fouling polymeric membrane potentiometric ion sensors based on a biocide 4,5-dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one-containing self-adhesive waterborne polyurethane coating / Y. Zhou, R. Liang, W. Qin. – DOI 10.1039/D4AN01583E. – Text : unmediated // *The Analyst*. – 2025. – Vol. 150. – № 6. – P. 1103-1111.

148. Hoekstra, R. IonSens: A Wearable Potentiometric Sensor Patch for Monitoring Total Ion Content in Sweat / R. Hoekstra, P. Blondeau, F. J. Andrade. – DOI 10.1002/elan.201800128. – Text : unmediated // *Electroanalysis*. – 2018. – Vol. 30. – № 7. – P. 1536-1544.
149. High-concentration Nafion-based hydrogen sensor for fuel-cell electric vehicles / S.-W. Jung, E. K. Lee, J. H. Kim, S.-Y. Lee. – DOI 10.1016/j.ssi.2019.115134. – Text : unmediated // *Solid State Ionics*. – 2020. – Vol. 344. – P. 115134.
150. Parrilla, M. Enhanced Potentiometric Detection of Hydrogen Peroxide Using a Platinum Electrode Coated with Nafion / M. Parrilla, R. Cánovas, F. J. Andrade. – DOI 10.1002/elan.201600403. – Text : unmediated // *Electroanalysis*. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 223-230.
151. Controlling the mixed potential of polyelectrolyte-coated platinum electrodes for the potentiometric detection of hydrogen peroxide / J. F. Baez, M. Compton, S. Chahrati [et al.]. – DOI 10.1016/j.aca.2019.11.018. – Text : unmediated // *Analytica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 1097. – P. 204-213.
152. Nafion Modified Titanium Nitride pH Sensor for Future Biomedical Applications / S. P. Shylendra, M. Wajrak, K. Alameh, J. J. Kang. – DOI 10.3390/s23020699. – Text : unmediated // *Sensors*. – 2023. – Vol. 23. – № 2. – P. 699.
153. Nafion Protective Membrane Enables Using Ruthenium Oxide Electrodes for pH Measurement in Milk / M. Lazouskaya, O. Scheler, V. Mikli [et al.]. – DOI 10.1149/1945-7111/ac2d3c. – Text : unmediated // *Journal of The Electrochemical Society*. – 2021. – Vol. 168. – № 10. – P. 107511.
154. Lonsdale, W. Manufacture and application of RuO<sub>2</sub> solid-state metal-oxide pH sensor to common beverages / W. Lonsdale, M. Wajrak, K. Alameh. – DOI 10.1016/j.talanta.2017.12.070. – Text : unmediated // *Talanta*. – 2018. – Vol. 180. – P. 277-281.
155. Chinnathambi, S. Polyaniline functionalized electrochemically reduced graphene oxide chemiresistive sensor to monitor the pH in real time during microbial fermentations / S. Chinnathambi, G. J. W. Euverink. – DOI 10.1016/j.snb.2018.02.087. – Text : unmediated // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2018. – Vol. 264. – P. 38-44.
156. Chinnathambi, S. Manufacturing of a Nafion-coated, Reduced Graphene Oxide/Polyaniline Chemiresistive Sensor to Monitor pH in Real-time During Microbial Fermentation / S. Chinnathambi, G.-J. Euverink. – DOI 10.3791/58422. – Text : unmediated // *Journal of Visualized Experiments*. – 2019. – № 143. – P. 58422.

157. The Flexible Arrayed Non-Enzymatic CZO Glucose Sensor Utilizing Silver Nanowires and Nafion / J.-C. Chou, Y.-H. Huang, C.-H. Lai [et al.]. – DOI 10.1109/TIM.2021.3099572. – Text : unmediated // IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement. – 2021. – Vol. 70. – P. 1-11.
158. Cánovas, R. Modulating the mixed potential for developing biosensors: Direct potentiometric determination of glucose in whole, undiluted blood / R. Cánovas, P. Blondeau, F. J. Andrade. – DOI 10.1016/j.bios.2020.112302. – Text : unmediated // Biosensors and Bioelectronics. – 2020. – Vol. 163. – P. 112302.
159. Paper-based Potentiometric Biosensor for Monitoring Galactose in Whole Blood / M. Bouri, J. C. Zuaznabar-Gardona, M. Novell [et al.]. – DOI 10.1002/elan.202060285. – Text : unmediated // Electroanalysis. – 2021. – Vol. 33. – № 1. – P. 81-89.
160. A Facile Fabrication of a Potentiometric Arrayed Glucose Biosensor Based on Nafion-GOx/GO/AZO / J.-C. Chou, S.-H. Lin, T.-Y. Lai [et al.]. – DOI 10.3390/s20040964. – Text : unmediated // Sensors. – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 964.
161. Borràs-Brull, M. Characterization and Validation of a Platinum Paper-based Potentiometric Sensor for Glucose Detection in Saliva / M. Borràs-Brull, P. Blondeau, J. Riu. – DOI 10.1002/elan.202060221. – Text : unmediated // Electroanalysis. – 2021. – Vol. 33. – № 1. – P. 181-187.
162. A Potentiometric Indirect Uric Acid Sensor Based on ZnO Nanoflakes and Immobilized Uricase / S. M. U. Ali, Z. H. Ibupoto, M. Kashif [et al.]. – DOI 10.3390/s120302787. – Text : unmediated // Sensors. – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 2787-2797.
163. A Multicalibration Urea Potentiometric Sensing Array Based on Au@urease Nanoparticles and Its Application in Home Detection / F. Wang, F. Zhang, Q. Wang, P. He. – DOI 10.1021/acs.analchem.2c03316. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2022. – Vol. 94. – № 41. – P. 14434-14442.
164. Self-Sterilizing Polymeric Membrane Sensors Based on 6-Chloroindole Release for Prevention of Marine Biofouling / T. Jiang, L. Qi, C. Hou [et al.]. – DOI 10.1021/acs.analchem.0c03099. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2020. – Vol. 92. – № 18. – P. 12132-12136.
165. Polymeric membrane ion-selective electrodes with anti-biofouling properties by surface modification of silver nanoparticles / L. Qi, T. Jiang, R. Liang, W. Qin. – DOI 10.1016/j.snb.2020.129014. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2021. – Vol. 328. – P. 129014.

166. Improving the Biocompatibility of Polymeric Membrane Potentiometric Ion Sensors by Using a Mussel-Inspired Polydopamine Coating / X. Jiang, P. Wang, R. Liang, W. Qin. – DOI 10.1021/acs.analchem.9b00039. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2019. – Vol. 91. – № 10. – P. 6424-6429.
167. Enhancing the Oil-Fouling Resistance of Polymeric Membrane Ion-Selective Electrodes by Surface Modification of a Zwitterionic Polymer-Based Oleophobic Self-Cleaning Coating / L. Qi, T. Jiang, R. Liang, W. Qin. – DOI 10.1021/acs.analchem.1c01116. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2021. – Vol. 93. – № 18. – P. 6932-6937.
168. Toward Long-Term Accurate and Continuous Monitoring of Nitrate in Wastewater Using Poly(tetrafluoroethylene) (PTFE)–Solid-State Ion-Selective Electrodes (S-ISEs) / Y. Fan, Y. Huang, W. Linthicum [et al.]. – DOI 10.1021/acssensors.0c01422. – Text : unmediated // ACS Sensors. – 2020. – Vol. 5. – № 10. – P. 3182-3193.
169. PVC-Based Ion-Selective Electrodes with a Silicone Rubber Outer Coating with Improved Analytical Performance / N. K. Joon, N. He, T. Ruzgas [et al.]. – DOI 10.1021/acs.analchem.9b01490. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2019. – Vol. 91. – № 16. – P. 10524-10531.
170. Label-free electrochemical microfluidic biosensors: futuristic point-of-care analytical devices for monitoring diseases / G. Ebrahimi, P. Samadi Pakchin, A. Shamloo [et al.]. – DOI 10.1007/s00604-022-05316-3. – Text : unmediated // Microchimica Acta. – 2022. – Vol. 189. – № 7. – P. 252.
171. Концентрационная поляризация в мембранных системах / П. Ю. Апель, П. М. Бишевель, О. В. Бобрешова [и др.]. – DOI 10.31857/S2218117224030017. – Текст : непосредственный // Мембраны и мембранные технологии. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 157-189.
172. Solymosi, G. T. Understanding the potentiometric response of cation-permselective hydrophilic nanopore-based electrodes in the low ion concentration range / G. T. Solymosi, R. E. Gyurcsányi. – DOI 10.1016/j.elecom.2023.107540. – Text : unmediated // Electrochemistry Communications. – 2023. – Vol. 153. – P. 107540.
173. Touch-based potentiometric sensors for simultaneous detection of urea and ammonium from fingertip sweat / T. Laochai, C. Moonla, J. Moon [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2024.135898. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2024. – Vol. 413. – P. 135898.

174. Ion-selective membrane modified microfluidic paper-based solution sampling substrates for potentiometric heavy metal detection / R. Silva, K. Zhao, R. Ding [et al.]. – DOI 10.1039/D2AN01108E. – Text : unmediated // *The Analyst*. – 2022. – Vol. 147. – № 20. – P. 4500-4509.
175. Non-equilibrium potentiometric sensors integrated with metal modified paper-based microfluidic solution sampling substrates for determination of heavy metals in complex environmental samples / R. Silva, A. Ahamed, Y. H. Cheong [et al.]. – DOI 10.1016/j.aca.2022.339495. – Text : unmediated // *Analytica Chimica Acta*. – 2022. – Vol. 1197. – P. 339495.
176. Zdrachek, E. Potentiometric Sensing / E. Zdrachek, E. Bakker. – DOI 10.1021/acs.analchem.0c04249. – Text : unmediated // *Analytical Chemistry*. – 2021. – Vol. 93. – № 1. – P. 72-102.
177. Polymers and organic materials-based pH sensors for healthcare applications / A. U. Alam, Y. Qin, S. Nambiar [et al.]. – DOI 10.1016/j.pmatsci.2018.03.008. – Text : unmediated // *Progress in Materials Science*. – 2018. – Vol. 96. – P. 174-216.
178. PANI-Based Wearable Electrochemical Sensor for pH Sweat Monitoring / F. Mazzara, B. Patella, C. D'Agostino [et al.]. – DOI 10.3390/chemosensors9070169. – Text : unmediated // *Chemosensors*. – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 169.
179. Polyaniline-Based Flexible Sensor for pH Monitoring in Oxidizing Environments / L. Bignall, C. Magnenet, C. Ramsamy [et al.]. – DOI 10.3390/chemosensors12060097. – Text : unmediated // *Chemosensors*. – 2024. – Vol. 12. – № 6. – P. 97.
180. MoS<sub>2</sub> -Polyaniline Based Flexible Electrochemical Biosensor: Toward pH Monitoring in Human Sweat / S. Choudhury, D. Deepak, G. Bhattacharya [et al.]. – DOI 10.1002/mame.202300007. – Text : unmediated // *Macromolecular Materials and Engineering*. – 2023. – Vol. 308. – № 8. – P. 2300007.
181. Measurement of Human and Bovine Exhaled Breath Condensate pH Using Polyaniline-Modified Flexible Inkjet-Printed Nanocarbon Electrodes / A. I. Jacobs, M. C. Prete, A. Lesch [et al.]. – DOI 10.1021/acsomega.4c05800. – Text : unmediated // *ACS Omega*. – 2024. – Vol. 9. – № 39. – P. 40841-40856.
182. A flexible pH sensor based on polyaniline@oily polyurethane/polypropylene spunbonded nonwoven fabric / X. Zhu, H. Sun, B. Yu [et al.]. – DOI 10.1039/D3RA07878G. – Text : unmediated // *RSC Advances*. – 2024. – Vol. 14. – № 8. – P. 5627-5637.

183. Potentiometric performance of flexible pH sensor based on polyaniline nanofiber arrays / H. J. Park, J. H. Yoon, K. G. Lee, B. G. Choi. – DOI 10.1186/s40580-019-0179-0. – Text : unmediated // Nano Convergence. – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. 9.
184. Functional aqueous-based polyaniline inkjet inks for fully printed high-performance pH-sensitive electrodes / E. Bilbao, S. Kapadia, V. Riechert [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2021.130558. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2021. – Vol. 346. – P. 130558.
185. Hydrodynamics-engineered polyaniline nanofibers on graphene nanosheets for high-performance pH sensors / S. J. Kim, H. J. Park, G. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.mtcomm.2024.109224. – Text : unmediated // Materials Today Communications. – 2024. – Vol. 39. – P. 109224.
186. Specially Designed Polyaniline/Polypyrrole Ink for a Fully Printed Highly Sensitive pH Microsensor / M. Zea, R. Texidó, R. Villa [et al.]. – DOI 10.1021/acsami.1c08043. – Text : unmediated // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2021. – Vol. 13. – № 28. – P. 33524-33535.
187. Laffitte, Y. Potentiometric pH Sensor Based on Flexible Screen-Printable Polyaniline Composite for Textile-Based Microfluidic Applications / Y. Laffitte, B. L. Gray. – DOI 10.3390/mi13091376. – Text : unmediated // Micromachines. – 2022. – Vol. 13. – № 9. – P. 1376.
188. A solid-contact Pb<sup>2+</sup> - selective electrode based on electrospun polyaniline microfibers film as ion-to-electron transducer / C. Liu, X. Jiang, Y. Zhao [et al.]. – DOI 10.1016/j.electacta.2017.01.162. – Text : unmediated // Electrochimica Acta. – 2017. – Vol. 231. – P. 53-60.
189. Sensors based on conductive polymers and their composites: a review / Y. Wang, A. Liu, Y. Han, T. Li. – DOI 10.1002/pi.5907. – Text : unmediated // Polymer International. – 2020. – Vol. 69. – № 1. – P. 7-17.
190. Screen-Printed Sensors Coated with Polyaniline/Molecularly Imprinted Polymer Membranes for the Potentiometric Determination of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Herbicide in Wastewater and Agricultural Soil / M. M. El-Beshlawy, F. M. Abdel-Haleem, A. H. Kamel, A. Barhoum. – DOI 10.3390/chemosensors11010003. – Text : unmediated // Chemosensors. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 3.

191. Wissler, M. Graphite and carbon powders for electrochemical applications / M. Wissler. – DOI 10.1016/j.jpowsour.2006.02.064. – Text : unmediated // Journal of Power Sources. – 2006. – Vol. 156. – № 2. – P. 142-150.
192. Gergeroglu, H. Nano-carbons in biosensor applications: an overview of carbon nanotubes (CNTs) and fullerenes (C60) / H. Gergeroglu, S. Yildirim, M. F. Ebeoglugil. – DOI 10.1007/s42452-020-2404-1. – Text : unmediated // SN Applied Sciences. – 2020. – Vol. 2. – № 4. – P. 603.
193. Simple and disposable potentiometric sensors based on graphene or multi-walled carbon nanotubes – carbon-plastic potentiometric sensors / E. Jaworska, W. Lewandowski, J. Mieczkowski [et al.]. – DOI 10.1039/c3an36741j. – Text : unmediated // The Analyst. – 2013. – Vol. 138. – № 8. – P. 2363.
194. All-Solid-State Potentiometric Sensors with a Multiwalled Carbon Nanotube Inner Transducing Layer for Anion Detection in Environmental Samples / D. Yuan, A. H. C. Anthis, M. Ghahraman Afshar [et al.]. – DOI 10.1021/acs.analchem.5b01941. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2015. – Vol. 87. – № 17. – P. 8640-8645.
195. Flexible ammonium ion-selective electrode based on inkjet-printed graphene solid contact / S. Krivačić, Ž. Boček, M. Zubak [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2024.126614. – Text : unmediated // Talanta. – 2024. – Vol. 279. – P. 126614.
196. Anirudhan, T. S. Design and fabrication of molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensor from the surface modified multiwalled carbon nanotube for the determination of lindane ( $\gamma$ -hexachlorocyclohexane), an organochlorine pesticide / T. S. Anirudhan, S. Alexander. – DOI 10.1016/j.bios.2014.09.074. – Text : unmediated // Biosensors and Bioelectronics. – 2015. – Vol. 64. – P. 586-593.
197. Tsou, K.-L. Miniaturized inkjet-printed flexible ion-selective sensing electrodes with the addition of graphene in PVC layer for fast response real-time monitoring applications / K.-L. Tsou, Y.-T. Cheng. – DOI 10.1016/j.talanta.2024.126107. – Text : unmediated // Talanta. – 2024. – Vol. 275. – P. 126107.
198. Manjakkal, L. Metal oxides based electrochemical pH sensors: Current progress and future perspectives / L. Manjakkal, D. Szwagierczak, R. Dahiya. – DOI 10.1016/j.pmatsci.2019.100635. – Text : unmediated // Progress in Materials Science. – 2020. – Vol. 109. – P. 100635.
199. Lowering the Resistivity of Polyacrylate Ion-Selective Membranes by Platinum Nanoparticles Addition / E. Jaworska, A. Kisiel, K. Maksymiuk, A. Michalska. – DOI

- 10.1021/ac1019864. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2011. – Vol. 83. – № 1. – P. 438-445.
200. Shawky, A. M. Highly Functionalized Modified Metal Oxides Polymeric Sensors for Potentiometric Determination of Letrozole in Commercial Oral Tablets and Biosamples / A. M. Shawky, M. F. El-Tohamy. – DOI 10.3390/polym13091384. – Text : unmediated // Polymers. – 2021. – Vol. 13. – № 9. – P. 1384.
201. Developments and applications of nanomaterial-based carbon paste electrodes / S. Tajik, H. Beitollahi, F. G. Nejad [et al.]. – DOI 10.1039/D0RA03672B. – Text : unmediated // RSC Advances. – 2020. – Vol. 10. – № 36. – P. 21561-21581.
202. Shabani, R. Selective potentiometric sensor for isoniazid ultra-trace determination based on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles Modified carbon paste electrode (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CPE) / R. Shabani, Z. L. Rizi, R. Moosav. – Text : unmediated // International Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2018. – Vol. 14. – № 3. – P. 241-249.
203. Platinum nanoparticles intermediate layer in solid-state selective electrodes / B. Paczosa-Bator, L. Cabaj, R. Piech, K. Skupień. – DOI 10.1039/c2an35933b. – Text : unmediated // The Analyst. – 2012. – Vol. 137. – № 22. – P. 5272.
204. Gold nanoparticles solid contact for ion-selective electrodes of highly stable potential readings / E. Jaworska, M. Wójcik, A. Kisiel [et al.]. – DOI 10.1016/j.talanta.2011.07.049. – Text : unmediated // Talanta. – 2011. – Vol. 85. – № 4. – P. 1986-1989.
205. Home Detection Technique for Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> in Urine Using a Self-Calibrated all-Solid-State Ion-Selective Electrode Array Based on Polystyrene–Au Ion-Sensing Nanocomposites / F. Wang, Y. Liu, M. Zhang [et al.]. – DOI 10.1021/acs.analchem.1c01203. – Text : unmediated // Analytical Chemistry. – 2021. – Vol. 93. – № 23. – P. 8318-8325.
206. Gierke, T. D. The morphology in nafion perfluorinated membrane products, as determined by wide- and small-angle x-ray studies / T. D. Gierke, G. E. Munn, F. C. Wilson. – DOI 10.1002/pol.1981.180191103. – Text : unmediated // Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition. – 1981. – Vol. 19. – № 11. – P. 1687-1704.
207. Investigation of ionomer structure through its dependence on ion exchange capacity (IEC) / E. Moukheiber, G. De Moor, L. Flandin, C. Bas. – DOI 10.1016/j.memsci.2011.10.041. – Text : unmediated // Journal of Membrane Science. – 2012. – Vol. 389. – P. 294-304.
208. Gebel, G. Structural evolution of water swollen perfluorosulfonated ionomers from dry membrane to solution / G. Gebel. – DOI 10.1016/S0032-3861(99)00770-3. – Text : unmediated // Polymer. – 2000. – Vol. 41. – № 15. – P. 5829-5838.

209. Nano structure of NAFION: a SAXS study / H.-G. Haubold, Th. Vad, H. Jungbluth, P. Hiller. – DOI 10.1016/S0013-4686(00)00753-2. – Text : unmediated // *Electrochimica Acta*. – 2001. – Vol. 46. – № 10-11. – P. 1559-1563.
210. Approaches to the Modification of Perfluorosulfonic Acid Membranes / E. Yu. Safronova, A. A. Lysova, D. Yu. Voropaeva, A. B. Yaroslavtsev. – DOI 10.3390/membranes13080721. – Text : unmediated // *Membranes*. – 2023. – Vol. 13. – № 8. – P. 721.
211. A novel wireless paper-based potentiometric platform for monitoring glucose in blood / R. Cánovas, M. Parrilla, P. Blondeau, F. J. Andrade. – DOI 10.1039/C7LC00339K. – Text : unmediated // *Lab on a Chip*. – 2017. – Vol. 17. – № 14. – P. 2500-2507.
212. Parrilla, M. Paper-based enzymatic electrode with enhanced potentiometric response for monitoring glucose in biological fluids / M. Parrilla, R. Cánovas, F. J. Andrade. – DOI 10.1016/j.bios.2016.11.034. – Text : unmediated // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2017. – Vol. 90. – P. 110-116.
213. Vertically aligned conductive metal-organic framework nanowires array composite fiber as efficient solid-contact for wearable potentiometric sweat sensing / S. Wang, M. Liu, Y. Shi [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2022.132290. – Text : unmediated // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2022. – Vol. 369. – P. 132290.
214. Directly Using Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub> MXene for a Solid-Contact Potentiometric pH Sensor toward Wearable Sweat pH Monitoring / R. Liang, L. Zhong, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.3390/membranes13040376. – Text : unmediated // *Membranes*. – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 376.
215. Nasef, M. Preparation and applications of ion exchange membranes by radiation-induced graft copolymerization of polar monomers onto non-polar films / M. Nasef. – DOI 10.1016/j.progpolymsci.2004.01.003. – Text : unmediated // *Progress in Polymer Science*. – 2004. – Vol. 29. – № 6. – P. 499-561.
216. The Effect of Divinylbenzene on the Structure and Properties of Polyethylene Films with Related Radiation Chemical Grafted Polystyrene and Sulfocationite Membranes / A. Chalykh, R. Khasbiullin, A. Aliev [et al.]. – DOI 10.3390/membranes13060587. – Text : unmediated // *Membranes*. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 587.
217. New cation-exchange membranes based on cross-linked sulfonated polystyrene and polyethylene for power generation systems / E. Y. Safronova, D. V. Golubenko,

- N. V. Shevlyakova [et al.]. – DOI 10.1016/j.memsci.2016.05.006. – Text : unmediated // Journal of Membrane Science. – 2016. – Vol. 515. – P. 196-203.
218. Radiation-induced graft polymerization of functional monomer into poly(ether ether ketone) film and structure-property analysis of the grafted membrane / S. Hasegawa, S. Takahashi, H. Iwase [et al.]. – DOI 10.1016/j.polymer.2010.11.009. – Text : unmediated // Polymer. – 2011. – Vol. 52. – № 1. – P. 98-106.
219. Bae, B. Sulfonated polystyrene grafted polypropylene composite electrolyte membranes for direct methanol fuel cells / B. Bae, D. Kim. – DOI 10.1016/S0376-7388(03)00216-3. – Text : unmediated // Journal of Membrane Science. – 2003. – Vol. 220. – № 1-2. – P. 75-87.
220. High-performance radiation grafted anion-exchange membranes for fuel cell applications: Effects of irradiation conditions on ETFE-based membranes properties / A. L. G. Biancolli, S. Bsoul-Haj, J. C. Douglin [et al.]. – DOI 10.1016/j.memsci.2021.119879. – Text : unmediated // Journal of Membrane Science. – 2022. – Vol. 641. – P. 119879.
221. Gharib Yousefabad, T. Grafting of Polystyrene and Polysodium styrene sulfonate) on the Surface of Polyvinylidene fluoride) via Atom Transfer Radical Polymerization: Synthesis and Characterization / T. Gharib Yousefabad, M. Ghahramani, M. Javanbakht. – DOI 10.22034/jogpt.2023.396448.1120. – Text : electronic // Journal of Oil Gas and Petrochemical Technology. – 2023. – Vol. 10. – № 2.
222. Direct observation of radiation-induced graft polymerization on a polyethylene film / T. Motegi, M. Omichi, Y. Maekawa, N. Seko. – DOI 10.1016/j.radphyschem.2023.111281. – Text : unmediated // Radiation Physics and Chemistry. – 2024. – Vol. 214. – P. 111281.
223. The Effect of Divinylbenzene on the Structure and Properties of Polyethylene Films with Related Radiation Chemical Grafted Polystyrene and Sulfocationite Membranes / A. Chalykh, R. Khasbiullin, A. Aliev [et al.]. – DOI 10.3390/membranes13060587. – Text : unmediated // Membranes. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 587.
224. Direct observation of radiation-induced graft polymerization on a polyethylene film / T. Motegi, M. Omichi, Y. Maekawa, N. Seko. – DOI 10.1016/j.radphyschem.2023.111281. – Text : unmediated // Radiation Physics and Chemistry. – 2024. – Vol. 214. – P. 111281.
225. Zaouak, A. Radiation-Induced Grafting of Styrene onto Polyvinylfluoride (PVF) Films: Impact of Grafting Conditions on Grafted Film Properties / A. Zaouak, C. Belgacem, N. Ahlem. – DOI 10.1007/s42250-024-00986-3. – Text : unmediated // Chemistry Africa. – 2024. – Vol. 7. – № 6. – P. 3387-3398.

226. Atanasov, V. ETFE-g-pentafluorostyrene: Functionalization and proton conductivity / V. Atanasov, J. Kerres. – DOI 10.1016/j.eurpolymj.2014.12.017. – Text : unmediated // European Polymer Journal. – 2015. – Vol. 63. – P. 168-176.
227. Mahmoud, G. A. Preparation and properties of ion-exchange membranes prepared by the radiation-induced grafting of a styrene/acrylic acid comonomer onto low-density polyethylene / G. A. Mahmoud. – DOI 10.1002/app.25883. – Text : unmediated // Journal of Applied Polymer Science. – 2007. – Vol. 104. – № 5. – P. 2769-2777.
228. Sulfonation of polystyrene: Toward the “ideal” polyelectrolyte / J. E. Coughlin, A. Reisch, M. Z. Markarian, J. B. Schlenoff. – DOI 10.1002/pola.26627. – Text : unmediated // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2013. – Vol. 51. – № 11. – P. 2416-2424.
229. New cation-exchange membranes based on cross-linked sulfonated polystyrene and polyethylene for power generation systems / E. Y. Safronova, D. V. Golubenko, N. V. Shevlyakova [et al.]. – DOI 10.1016/j.memsci.2016.05.006. – Text : unmediated // Journal of Membrane Science. – 2016. – Vol. 515. – P. 196-203.
230. Sulfonation of polystyrene: Toward the “ideal” polyelectrolyte / J. E. Coughlin, A. Reisch, M. Z. Markarian, J. B. Schlenoff. – DOI 10.1002/pola.26627. – Text : unmediated // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2013. – Vol. 51. – № 11. – P. 2416-2424.
231. Surface nanostructuring of thin film composite membranes via grafting polymerization and incorporation of ZnO nanoparticles / H. Isawi, M. H. El-Sayed, X. Feng [et al.]. – DOI 10.1016/j.apsusc.2016.05.141. – Text : unmediated // Applied Surface Science. – 2016. – Vol. 385. – P. 268-281.
232. Antifouling polyimide membrane with grafted silver nanoparticles and zwitterion / D. Y. Zhang, Q. Hao, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.seppur.2017.10.018. – Text : unmediated // Separation and Purification Technology. – 2018. – Vol. 192. – P. 230-239.
233. Golubenko, D. V. Improving the conductivity and permselectivity of ion-exchange membranes by introduction of inorganic oxide nanoparticles: impact of acid–base properties / D. V. Golubenko, R. R. Shaydullin, A. B. Yaroslavtsev. – DOI 10.1007/s00396-019-04499-1. – Text : unmediated // Colloid and Polymer Science. – 2019. – Vol. 297. – № 5. – P. 741-748.
234. Photocatalytic degradation of sulfa drugs with TiO<sub>2</sub>, Fe salts and TiO<sub>2</sub>/FeCl<sub>3</sub> in aquatic environment—Kinetics and degradation pathway / W. Baran, E. Adamek, A. Sobczak,

- A. Makowski. – DOI 10.1016/j.apcatb.2009.04.014. – Text : unmediated // Applied Catalysis B: Environmental. – 2009. – Vol. 90. – № 3-4. – P. 516-525.
235. Moravcová, D. Silica-based monolithic capillary columns modified by liposomes for characterization of analyte–liposome interactions by capillary liquid chromatography / D. Moravcová, J. Planeta, S. K. Wiedmer. – DOI 10.1016/j.chroma.2013.08.031. – Text : unmediated // Journal of Chromatography A. – 2013. – Vol. 1317. – P. 159-166.
236. Chen, K.-L. Adsorption of sulfamethoxazole and sulfapyridine antibiotics in high organic content soils / K.-L. Chen, L.-C. Liu, W.-R. Chen. – DOI 10.1016/j.envpol.2017.08.011. – Text : unmediated // Environmental Pollution. – 2017. – Vol. 231. – P. 1163-1171.
237. Accumulation of contaminants of emerging concern in food crops—part 1: Edible strawberries and lettuce grown in reclaimed water / K. C. Hyland, A. C. Blaine, E. R. V. Dickenson, C. P. Higgins. – DOI 10.1002/etc.3066. – Text : unmediated // Environmental Toxicology and Chemistry. – 2015. – Vol. 34. – № 10. – P. 2213-2221.
238. Effect of Cyclodextrins and pH on the permeation of tetracaine: Supramolecular assemblies and release behavior / R. S. Teixeira, F. J. B. Veiga, R. S. Oliveira [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijpharm.2014.03.035. – Text : unmediated // International Journal of Pharmaceutics. – 2014. – Vol. 466. – № 1-2. – P. 349-358.
239. Determination of Liposomal Membrane-Water Partition Coefficients of Ionizable Drugs / A. Avdeef, K. J. Box, J. E. A. Comer [и др.]. – DOI 10.1023/A:1011954332221. – Text : unmediated // Pharmaceutical Research. – 1998. – Vol. 15. – № 2. – P. 209-215.
240. Simultaneous prediction of aqueous solubility and octanol/water partition coefficient based on descriptors derived from molecular structure / D. J. Livingstone, M. G. Ford, J. J. Huuskonen, D. W. Salt. – DOI 10.1023/A:1012284411691. – Text : unmediated // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2001. – Vol. 15. – № 8. – P. 741-752.
241. Meloun, M. The thermodynamic dissociation constants of ambroxol, antazoline, naphazoline, oxymetazoline and ranitidine by the regression analysis of spectrophotometric data / M. Meloun, T. Sirovský, A. Vrána. – DOI 10.1016/j.talanta.2003.08.027. – Text : unmediated // Talanta. – 2004. – Vol. 62. – № 3. – P. 511-522.
242. Estimation of lipophilicity and retention behavior of some alpha adrenergic and imidazoline receptor ligands using RP-TLC / M. S. Mohamed Shenger, S. Filipic, K. Nikolic, D. Agbaba. – DOI 10.1080/10739149.2014.906880. – Text : unmediated // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2014. – Vol. 37. – № 20. – P. 2829-2845.

243. Тарасевич, Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений / Б. Н. Тарасевич. – Текст : непосредственный//Справочные материалы. – Москва : МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии, 2012. – 55 с.
244.  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol Prevents Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome through the Induction of Apoptosis in Immune Cells, Leading to Cytokine Storm Suppression / A. Mohammed, H. F.K. Alghetaa, K. Miranda [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21176244. – Text : unmediated // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 17. – P. 6244.
245. Multisensory Systems Based on Perfluorosulfonic Acid Membranes Modified with Functionalized CNTs for Determination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim in Pharmaceuticals / A. Parshina, A. Yelnikova, E. Safronova [et al.]. – DOI 10.3390/membranes12111091. – Text : unmediated // Membranes. – 2022. – Vol. 12. – № 11. – P. 1091.
246. Cesarino, I. Carbon nanotubes modified with antimony nanoparticles in a paraffin composite electrode: Simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim / I. Cesarino, V. Cesarino, M. R. V. Lanza. – DOI 10.1016/j.snb.2013.08.047. – Text : unmediated // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2013. – Vol. 188. – P. 1293-1299.
247. Perfluorosulfonic Acid Membranes with Short and Long Side Chains and Their Use in Sensors for the Determination of Markers of Viral Diseases in Saliva / A. V. Parshina, E. Yu. Safronova, S. A. Novikova [et al.]. – DOI 10.3390/membranes13080701. – Text : unmediated // Membranes. – 2023. – Vol. 13. – № 8. – P. 701.
248. Multisensory Systems Based on Perfluorosulfonic Acid Membranes Modified with Polyaniline and PEDOT for Multicomponent Analysis of Sulfacetamide Pharmaceuticals / A. Parshina, A. Yelnikova, T. Titova [et al.]. – DOI 10.3390/polym14132545. – Text : unmediated // Polymers. – 2022. – Vol. 14. – № 13. – P. 2545.
249. Perfluorosulfonic Acid Membranes Modified with Polyaniline and Hydrothermally Treated for Potentiometric Sensor Arrays for the Analysis of Combination Drugs / A. Parshina, A. Yelnikova, T. Kolganova [et al.]. – DOI 10.3390/membranes13030311. – Text : unmediated // Membranes. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. 311.
250. The influence of poly(3,4-ethylenedioxythiophene) modification on the transport properties and fuel cell performance of Nafion-117 membranes / I. A. Stenina, P. A. Yurova,

- T. S. Titova [et al.]. – DOI 10.1002/app.50644. – Text : unmediated // Journal of Applied Polymer Science. – 2021. – Vol. 138. – № 27. – P. 50644.
251. Experimental and Theoretical Infrared Spectroscopic Study on Hydrated Nafion Membrane / R. K. Singh, K. Kunimatsu, K. Miyatake, T. Tsuneda. – DOI 10.1021/acs.macromol.6b00999. – Text : unmediated // Macromolecules. – 2016. – Vol. 49. – № 17. – P. 6621-6629.
252. Ping, Z. In situ FTIR–attenuated total reflection spectroscopic investigations on the base–acid transitions of polyaniline. Base–acid transition in the emeraldine form of polyaniline / Z. Ping. – DOI 10.1039/FT9969203063. – Text : unmediated // J. Chem. Soc., Faraday Trans. – 1996. – Vol. 92. – № 17. – P. 3063-3067.
253. Grafted membranes based on polyvinylidene fluoride and sulfonated polystyrene doped with polyaniline for ion separation by electrodialysis / P. Yurova, A. Manin, I. Stenina, A. Yaroslavtsev. – DOI 10.1080/10601325.2025.2536029. – Text : unmediated // Journal of Macromolecular Science, Part A. – 2025. – P. 1-13.
254. Potentiometric Electronic Tongue for Quantitative Ion Analysis in Natural Mineral Waters / M. Cuartero, A. Ruiz, M. Galián, J. A. Ortuño. – DOI 10.3390/s22166204. – Text : unmediated // Sensors. – 2022. – Vol. 22. – № 16. – P. 6204.
255. Сарапулова, В. В. Электростатические взаимодействия ионообменных материалов с антоцианами в процессах их сорбционного и электродиализного извлечения из жидких сред / В. В. Сарапулова, А. В. Клевцова, Н. Д. Письменская. – DOI 10.1134/S2218117220040100. – Текст : непосредственный // Мембраны и мембранные технологии. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 281-292.
256. Potentiometric multisensory system based on perfluorosulfonic acid membranes and carbon nanotubes for sulfacetamide determination in pharmaceuticals / E. Safronova, A. Parshina, T. Kolganova [et al.]. – DOI 10.1016/j.jelechem.2020.114435. – Text : unmediated // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2020. – Vol. 873. – P. 114435.
257. Композиционные материалы на основе мембран Nafion и поли-3,4-этилендиокситиофена для потенциометрического определения сульфаниламидов / Т. С. Титова, Т. С. Колганова, А. С. Ельникова [и др.]. – DOI 10.17308/sorpchrom.2021.21/3781. – Текст : непосредственный // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 745-754.
258. Potentiometric Sensor Arrays Based on Hybrid PFSA/CNTs Membranes for the Analysis of UV-Degraded Drugs / A. Parshina, A. Yelnikova, E. Safronova [et al.]. – DOI

10.3390/polym15122682. – Text: unmediated // *Polymers*. – 2023. – Vol. 15. – № 12. – P. 2682.

259. Determination of Tetracaine and Oxymetazoline in Drugs and Saliva via Potentiometric Sensor Arrays Based on Fluoropolymer/Polyaniline Composites / A. Parshina, A. Yelnikova, V. Shimbareva [et al.]. – DOI 10.1002/cem.3583. – Text: unmediated // *Journal of Chemometrics*. – 2024. – Vol. 38. – № 10. – P. e3583.

260. Perfluorosulfonic Acid Membranes Thermally Treated and Modified by Dopants with Proton-Acceptor Properties for Asparaginate and Potassium Ions Determination in Pharmaceuticals / A. Parshina, T. Kolganova, E. Safronova [et al.]. – DOI 10.3390/membranes9110142. – Text: unmediated // *Membranes*. – 2019. – Vol. 9. – № 11. – P. 142.

261. Sensitivity of potentiometric sensors based on Nafion®-type membranes and effect of the membranes mechanical, thermal, and hydrothermal treatments on the on their properties / E. Safronova, D. Safronov, A. Lysova [et al.]. – DOI 10.1016/j.snb.2016.09.010. – Text: unmediated // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – Vol. 240. – P. 1016-1023.

262. Atanassova, S. Solubility and dissolution kinetics of calcium oxalate renal calculi in solutions, containing dl-lysine: in vitro experiments / S. Atanassova, K. Neykov, I. Gutzow. – DOI 10.1016/S0022-0248(99)00883-0. – Text: unmediated // *Journal of Crystal Growth*. – 2000. – Vol. 212. – № 1-2. – P. 233-238.

263. Pathology-specific molecular profiles of saliva in patients with multiple dental caries—potential application for predictive, preventive and personalised medical services / P. Seredin, D. Goloshchapov, Y. Ippolitov, P. Vongsvivut. – DOI 10.1007/s13167-018-0135-9. – Text: unmediated // *EPMA Journal*. – 2018. – Vol. 9. – № 2. – P. 195-203.

264. Polystyrene grafted polyvinylidene fluoride copolymers with high capacitive performance / V. K. Thakur, E. J. Tan, M.-F. Lin, P. S. Lee. – DOI 10.1039/c1py00225b. – Text: unmediated // *Polymer Chemistry*. – 2011. – Vol. 2. – № 9. – P. 2000.

265. Effect of the Nature of Counterion on Properties of Perfluorosulfonic Acid Membranes with Long and Short Side Chains / A. V. Parshina, E. Yu. Safronova, A. S. Yelnikova [et al.]. – DOI 10.1134/S2517751623050062. – Text: unmediated // *Membranes and Membrane Technologies*. – 2023. – Vol. 5. – № 5. – P. 323-332.

266. Fluorinated sulfonic acid membranes in multisensory systems for analysis of drugs and biological fluids / A. Yelnikova, P. Yurova, A. Korotkova [et al.] // *International conference*

proceedings Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2025). – Text : unmediated // Sochi, 2025. – P. 252-254.

267. Guo, G. B. Preparation and Characterization of Modified PVDF-g-PSSA Membrane / G. B. Guo, E. D. Han, S. L. An. – DOI 10.4028/www.scientific.net/AMR.152-153.44. – Text : unmediated // Advanced Materials Research. – 2010. – Vols. 152-153. – P. 44-50.

268. ИК-спектроскопические исследования адсорбированной воды и изменения структуры в гидрофобных и гидрофильных микрофльтрационных мембранах / С. И. Лазарев, Ю. М. Головин, Д. Н. Коновалов [и др.]. – DOI 10.31857/S0044185623700183. – Текст : непосредственный // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2023. – Т. 59. – № 2. – С. 155-160.

269. Synthesis of PVDF-g-PSSA proton exchange membrane by ozone-induced graft copolymerization and its application in microbial fuel cells / C. Li, L. Wang, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.memsci.2016.12.065. – Text : unmediated // Journal of Membrane Science. – 2017. – Vol. 527. – P. 35-42.

270. In-situ coating PVDF membrane by polystyrene sulfonic acid doped polyaniline to improve its anti-fouling performance and acid resistance / Q. Zhang, G. Zhang, P. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.apsusc.2024.159339. – Text : unmediated // Applied Surface Science. – 2024. – Vol. 652. – P. 159339.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Условия получения и характеристики допантов и мембран

Таблица П.1 – Условия получения и ИОЕ (ммоль/г) УНТ-Х

Допант	Прекурсоры	Обработка	Сушка	Тип функционализации	ИОЕ, ммоль/г
УНТ-COO <sup>-</sup>	30 мас.% раствор HNO <sub>3</sub>	УНТ:HNO <sub>3</sub> (массовое соотношение 1:8) при 90°C (1 ч), отмывка водой	На воздухе при 90 °С (24 ч)	Ковалентная	0.014
УНТ-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота, <i>D</i> -глюкоза	УНТ-COO <sup>-</sup> : <i>n</i> -толуолсульфоновая кислота: <i>D</i> -глюкоза (массовое соотношение 1:1.25:1.25), гидротермальная обработка при 180 °С (24 ч), отмывка водой и этанолом	На воздухе при 110 °С (24 ч)	Нековалентная	0.27
УНТ-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	6 М раствор HNO <sub>3</sub>	УНТ-COO <sup>-</sup> :HNO <sub>3</sub> при 90°C (1 ч), отмывка водой	На воздухе при 90 °С (24 ч)	Ковалентная	0.64
	5 мас.% раствор (3-аминопропил)-триметоксисилана в ацетоне	УНТ-COO <sup>-</sup> :(3-аминопропил)триметоксисилан (массовое соотношение 10:1) при 80°C (30 мин), отмывка водой	На воздухе при 90 °С (24 ч)		

Таблица П.2 – Условия получения методом отливки мембран из дисперсий ПФСП с длинной и короткой боковой цепью в различных диспергирующих жидкостях, их ИОЕ (ммоль/г сух. мем.), водопоглощение ( $W_{H_2O}$ , мас.%, в  $Na^+$  форме) и проводимость ( $\sigma \cdot 10^3$ , См/см, в  $Na^+$  форме при 25°C)

Мембрана	Исходные материалы	Концентрация полимера, мас.%; Диспергирующая жидкость	Формирование дисперсии	$\eta_{дисп}$ , мПа·с	Сушка	ИОЕ, ммоль/г сух.мем.	$W_{H_2O}$ , мас.%	$\sigma \cdot 10^3$ , См/см
Nafion 212	Коммерческая мембрана Nafion 212 (отливка)	–	–	–	–	0.98	20.7	3.5
Aquivion 87	Коммерческая мембрана Aquivion E87-05S (экструзия)	–	–	–	–	1.13	32.1	2.8
Nafion [ИПС- $H_2O$ ]	Коммерческая мембрана Nafion 212 в $Li^+$ форме	5.0; ИПС- $H_2O$ (массовое соотношение 4:1)	Перемешивание при 80°C (2 ч)	15.1	На воздухе при 40°C (3 ч), в вакууме при 80°C (3 ч)	0.97	32.3	5.1
Nafion [НМП]		5.0; НМП	Перемешивание при 100°C (2 ч)	11.6	На воздухе при 60°C (3 ч), в вакууме при 120°C (6 ч)	0.97	26.8	3.4
Aquivion [ИПС- $H_2O$ ]	Порошок Aquivion PW79S в $H^+$ форме	2.5; ИПС- $H_2O$ (массовое соотношение 4:1)	Перемешивание при 95°C (3 ч)	37.7	На воздухе при 40°C (3 ч), в вакууме при 80°C (3 ч)	1.23	53.5	7.5
Aquivion [НМП]		2.5; НМП	Перемешивание при 110°C (3 ч)	13.7	На воздухе при 60°C (3 ч), в вакууме при 120°C (6 ч)	1.23	52.5	8.3

Таблица П.3 – Условия получения методом отливки мембран на основе ЛФ-4СК и УНТ-Х, их ИОЕ (ммоль/г сух. мем.), влагосодержание ( $\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%, в  $\text{K}^+$  форме), проводимость ( $\sigma \cdot 10^2$ , См/см, в  $\text{K}^+$  форме при  $30^\circ\text{C}$ ) и диффузионная проницаемость ( $P \cdot 10^7$ , см<sup>2</sup>/с, в  $\text{K}^+$  форме в системе 0.5 М КСl/0.02 М КСl)

Мембрана	Исходные материалы	Концентрация допанта, мас.%	Обработка, $\eta_{\text{дисп}}$ , мПа·с	Сушка	ИОЕ, ммоль/г сух.мем.	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%	$\sigma \cdot 10^2$ , См/см	$P \cdot 10^7$ , см <sup>2</sup> /с
МФ-4СК	Дисперсия ЛФ-4СК в $\text{Li}^+$ форме (10 мас.%) в ДМФА	–	–, $82.5 \pm 0.4$ мПа·с	В вакууме при $60^\circ\text{C}$ (4 ч), $80^\circ\text{C}$ (12 ч), $110^\circ\text{C}$ (4 ч)	1.00	15.2	3.8	0.794
МФ-4СК (УЗ)		–	УЗ, 35 кГц, $\leq 50^\circ\text{C}$ (45 мин), $64.6 \pm 0.6$ мПа·с		0.97	15.5	5.7	1.56
МФ-4СК/УНТ- $\text{COO}^-$ (0.5 мас.%, УЗ)	1) Дисперсия ЛФ-4СК в $\text{Li}^+$ форме (10 мас.%) и УНТ-Х в ДМФА  2) Дисперсия ЛФ-4СК в $\text{Li}^+$ форме (10 мас.%) в ДМФА	0.5	1) УЗ, 35 кГц, $\leq 50^\circ\text{C}$ (45 мин), 58–62 мПа·с		0.97	15.0	4.3	1.39
МФ-4СК/УНТ- $\text{COO}^-$ (1.0 мас.%, УЗ)		1.0			0.98	12.4	4.7	1.68
МФ-4СК/УНТ- $\text{COO}^-$ (1.5 мас.%, УЗ)		1.5			0.97	13.1	4.5	1.53
МФ-4СК/УНТ- $\text{SO}_3^-$ (0.5 мас.%, УЗ)		0.5			1.02	15.8	4.6	0.983
МФ-4СК/УНТ- $\text{SO}_3^-$ (1.0 мас.%, УЗ)		1.0			1.00	15.8	5.2	1.26
МФ-4СК/УНТ- $\text{SO}_3^-$ (1.5 мас.%, УЗ)		1.5	1.03		14.4	6.8	1.80	
МФ-4СК/УНТ- $\text{NH}_3^+$ (0.5 мас.%, УЗ)		0.5	0.98		12.1	5.0	4.89	
МФ-4СК/УНТ- $\text{NH}_3^+$ (1.0 мас.%, УЗ)		1.0	0.95		11.0	5.1	5.65	
МФ-4СК/УНТ- $\text{NH}_3^+$ (1.5 мас.%, УЗ)		1.5	0.94	10.6	4.7	2.85		

Таблица П.4 – Условия получения методом отливки мембран на основе ЛФ-4СК и ПАНИ, их ИОЕ (ммоль/г набух. мем.), влагосодержание ( $\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%, в  $\text{K}^+$  форме), проводимость ( $\sigma \cdot 10^2$ , См/см, в  $\text{K}^+$  форме при  $30^\circ\text{C}$ ) и диффузионная проницаемость ( $\text{P} \cdot 10^7$ , см<sup>2</sup>/с, в  $\text{K}^+$  форме в системе 0.1 М КСл/Н<sub>2</sub>О)

Мембрана	Исходные материалы	Концентрация допанта, мас.%	Сушка	ИОЕ, ммоль/г набух. мем.	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%	$\sigma \cdot 10^2$ , См/см	$\text{P} \cdot 10^7$ , см <sup>2</sup> /с
МФ-4СК	Дисперсия ЛФ-4СК в $\text{Li}^+$ форме в смеси ИПС-Н <sub>2</sub> О (в объемном соотношении 1:2)	—		0.74	18.9	0.85	2.3
МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%)	1) Дисперсия ЛФ-4СК в $\text{Li}^+$ форме в смеси ИПС-Н <sub>2</sub> О (в объемном соотношении 1:2)	0.5	На воздухе при $25^\circ\text{C}$ (24 ч), $50^\circ\text{C}$ (2 ч), $60^\circ\text{C}$ (2 ч), $70^\circ\text{C}$ (2 ч)	0.69	19.1	1.15	4.4
МФ-4СК/ПАНИ (1.0 мас.%)	2) Дисперсия ЛФ-4СК в $\text{Li}^+$ форме, Phe-NH <sub>4</sub> Cl и (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> в смеси ИПС-Н <sub>2</sub> О (в объемном соотношении 1:2)	1.0		0.58	16.6	0.036	13.4

Таблица П.5 – Условия получения методом *in situ* мембран на основе экструзионной МФ-4СК и ПАНИ, их ИОЕ (ммоль/г набух. мем.), влагосодержание ( $\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%, в  $\text{K}^+$  форме), проводимость ( $\sigma \cdot 10^2$ , См/см, в  $\text{K}^+$  форме при 30°C) и диффузионная проницаемость ( $\text{P} \cdot 10^7$ , см<sup>2</sup>/с, в  $\text{K}^+$  форме в системе 0.1 М КСl/H<sub>2</sub>O)

Мембрана	Исходные материалы	Обработка растворами прекурсоров	Обработка	ИОЕ, ммоль/г набух. мем.	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%	$\sigma \cdot 10^3$ , См/см	$\text{P} \cdot 10^7$ , см <sup>2</sup> /с	
МФ-4СК	Коммерческая мембрана МФ-4СК (экструзия)	—	—	0.77	12.7	3.8	1.3	
МФ-4СК (ГО)			В контакте с водой при 120°C (4 ч)	0.76	17.4	7.0	2.8	
МФ-4СК/ПАНИ (0.002 М, N1)	Коммерческая мембрана МФ-4СК (экструзия), Phe-NH <sub>4</sub> Cl, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	0.002 М Phe-NH <sub>4</sub> Cl (10 мин), 0.0025 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч)	—	0.72	14.4	7.2	1.2	
МФ-4СК/ПАНИ (0.002 М, N1, ГО)		0.0025 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч), 0.002 М Phe-NH <sub>4</sub> Cl (10 мин), 0.0025 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч)	В контакте с водой при 120°C (4 ч)	0.73	19.6	9.7	2.5	
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1)		0.005 М Phe-NH <sub>4</sub> Cl (10 мин), 0.00625 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч)	—	0.71	14.0	6.5	0.25	
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, ГО)			В контакте с водой при 120°C (4 ч)	0.71	16.2	5.5	2.7	
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2)		0.00625 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч), 0.005 М Phe-NH <sub>4</sub> Cl (10 мин), 0.00625 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч)	—	0.69	13.7	3.0	0.62	
МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)			В контакте с водой при 120°C (4 ч)	0.70	21.4	3.0	5.9	
МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1)		0.010 М Phe-NH <sub>4</sub> Cl (10 мин), 0.0125 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч)	—	0.63	18.2	1.7	0.19	
МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1, ГО)			В контакте с водой при 120°C (4 ч)	0.64	17.5	1.8	2.3	
МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2)			0.0125 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч), 0.010 М Phe-NH <sub>4</sub> Cl (10 мин), 0.0125 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (10 ч)	—	0.60	19.2	2.7	0.48
МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2, ГО)				В контакте с водой при 120°C (4 ч)	0.63	17.4	2.3	2.6

Таблица П.6 – Условия получения методом *in situ* мембран на основе Nafion и ПЭДОТ, их ИОЕ (ммоль/г набух. мем.), влагосодержание ( $\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%, в  $\text{K}^+$  форме), проводимость ( $\sigma \cdot 10^2$ , См/см, в  $\text{K}^+$  форме при  $30^\circ\text{C}$ ) и диффузионная проницаемость ( $\text{P} \cdot 10^7$ , см<sup>2</sup>/с, в  $\text{K}^+$  форме в системе 0.1 М КСl/H<sub>2</sub>O)

Мембрана	Исходные материалы	Концентрация растворов прекурсоров	Обработка растворами прекурсоров	ИОЕ, ммоль/г набух. мем.	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , мас.%	$\sigma \cdot 10^2$ , См/см	$\text{P} \cdot 10^7$ , см <sup>2</sup> /с
Nafion 117	Коммерческая мембрана Nafion 117 (экструзия)	–		0.65	9	1.0	1.1
Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/1.25)	Коммерческая мембрана Nafion 117 (экструзия), (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> , ЭДОТ	0.0025 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> , 0.002 М ЭДОТ	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (2 ч), промывка водой, ЭДОТ в 0.1 М НСl (2 ч)	0.63	8	1.2	1.2
Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/2.5)		0.005 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> , 0.002 М ЭДОТ		0.63	9	1.1	1.2
Nafion/ПЭДОТ (0.010 М, 1/1.25)		0.0125 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> , 0.010 М ЭДОТ		0.61	8	0.9	1.1
Nafion/ПЭДОТ (0.010 М, 1/2.5)		0.025 М (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> , 0.010 М ЭДОТ		0.59	9	0.8	1.1

Таблица П.7 – Условия получения методом прививочной сополимеризации мембран ПВДФ-СПС, в том числе содержащих ПАНИ, их ИОЕ (ммоль/г сух. мем.), контактный угол смачивания поверхности ( $\theta$ , °), водопоглощение ( $W_{H_2O}$ , мас.%, в  $Na^+$  форме) и проводимость ( $\sigma \cdot 10^3$ , См/см, в  $Na^+$  форме при 25°C)

Мембрана	Исходные материалы	Степень прививки, %	Время сульфирования, ч	Обработка растворами прекурсоров	ИОЕ, ммоль/г сух.мем.	$\theta$ , °	$W_{H_2O}$ , мас.%	$\sigma \cdot 10^3$ , См/см
ПВДФ-СПС(42%, 4ч)	Коммерческая пленка ПВДФ, стирол, $HSO_3Cl$	42	4	–	2.0	95	41	7
ПВДФ-СПС(61%, 4ч)		61	4		2.6	90	62	21
ПВДФ-СПС(94%, 4ч)		94	4		3.1	90	84	28
ПВДФ-СПС(125%, 4ч)		125	4		3.3	90-100	100	35
ПВДФ-СПС(125%, 1ч)		125	1		2.6	90-100	38	8
ПВДФ-СПС(61%, 4ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)	Коммерческая пленка ПВДФ, стирол, $HSO_3Cl$ , Phe- $NH_4Cl$ , $(NH_4)_2S_2O_8$	61	4	0.01 М Phe- $NH_4Cl$ (10 мин), промывка водой, 0.0125 М $(NH_4)_2S_2O_8$ (3 ч)	2.4	85	53	16
ПВДФ-СПС(94%, 4ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)		94	4		2.8	–	75	20
ПВДФ-СПС(125%, 4ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)		125	4		3.0	90	94	28
ПВДФ-СПС(125%, 1ч)/ ПАНИ(0.010 М, N1)		125	1		2.3	82	61	14
ПВДФ-СПС(42%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)		42	4		1.9	85	39	5
ПВДФ-СПС(61%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)		61	4	2.3	–	52	12	
ПВДФ-СПС(94%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)		94	4	2.9	82	71	20	
ПВДФ-СПС(125%, 4ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)		125	4	2.9	–	91	17	
ПВДФ-СПС(125%, 1ч)/ ПАНИ(0.10 М, N1)		125	1	2.1	80	58	8	