

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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Воронеж – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук  
**Паршина Анна Валерьевна**

Официальные оппоненты: **Кирсанов Дмитрий Олегович**, доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», институт химии, кафедра аналитической химии, профессор

**Никоненко Виктор Васильевич**, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», факультет химии и высоких технологий, кафедра физической химии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита состоится «10» декабря 2025 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 по химическим наукам при Воронежском государственном университете по адресу: 394018 Воронеж, Университетская пл., 1, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» октября 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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<sup>[1]</sup>) 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<sup>[2,3]</sup>.

<sup>1</sup> Safronova E., Parshina A., Kolganova T., Bobreshova O., Pourcelly G., Yaroslavtsev, A. // Journal of Electroanalytical Chemistry. 2018. V. 816. P. 21-29

<sup>2</sup> Belugina R., Karpushchenko E., Sleptsov A., Protoshchak V., Legin A., Kirsanov D. // Talanta, 2021. V. 234. Art. N 122696.

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<sup>[4]</sup>. 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 электродоактивных 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<sup>[5,6]</sup>. 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.

<sup>3</sup> Solovieva S., Karnaukh M., Panchuk V., Andreev E., Kartsova L., Bessonova E., Legin A., Wang P., Wan H., Jahatspanian I., Kirsanov D. // Sensors and Actuators B: Chemical. 2019. V. 289. P. 42-47.

<sup>4</sup> Sorvin M., Belyakova S., Stoikov I., Shamagsumova R., Evtugyn G. // Frontiers in Chemistry. 2018. V. 6. Art. N 134.

<sup>5</sup> Голубенко Д.В., Малахова В.Р., Юрова П.А., Евсюнина М.В., Стенина И.А. // Мембраны и мембранные технологии. 2022. Т. 12. № 4. С. 305-314.

<sup>6</sup> Golubenko D.V., Korchagin O.V., Voropaeva D.Y., Bogdanovskaya V.A., Yaroslavtsev A.B. // Polymers. 2022. V. 14. № 18. Art. N 3833.

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 (Aquilion) 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, сульфациетамида 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 к 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 внутриспорового 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 сульфаметаказола и триметоприма, а также при определении сульфацетамида 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» (Тулская 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 источника) и одного приложения. Работа изложена на 157 страницах, содержит 38 рисунков, 27 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 1. Обзор литературных данных.** Выявлены тенденции и проблемы при разработке методов определения компонентов сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих средств в фармацевтических препаратах, а также низкомолекулярных биомаркеров в физиологических средах. Рассмотрены возможности и перспективы потенциометрических мультисенсорных систем для фармации и медицинской диагностики. Систематизированы достижения по созданию потенциометрических сенсоров на основе композиционных материалов, особое внимание уделено использованию ЭПП, УНТ и полимеров типа Nafion. Раскрыта актуальность исследования привитых мембран для электрохимических приложений.

**Глава 2. Объекты и методы исследования.** Объектами исследования были водные растворы, в том числе имитирующие слюну человека (раствор Рингера, далее – искусственная слюна), содержащие сульфаниламид (SA), сульфациламид (SAA), сульфаметоксазол (SMX), триметоприм (TMP), тетракаин (ТС), оксиметазолин (OMZ), *N*-ацетил-*L*-метионин (AM), *L*-карнитин (СТ), *L*-лизин (LS), а также образцы нестимулированной ротовой жидкости детей (предоставлены Стоматологической клиникой ВГМУ им. Н.Н. Бурденко).

Изучали ПФСП мембраны на основе полимеров МФ-4СК, Nafion, Aquivion, в том числе полученные с использованием различных диспергирующих жидкостей (*N,N*-диметилформамида (DMFA), *n*-метил-2-пирролидона (НМП), смеси изопропилового спирта (ИПС) с водой). Допантами для ПФСП мембран выступали ПАНИ (рис. 1), ПЭДОТ и УНТ-Х, где Х – функциональные группы поверхностных фрагментов, а именно  $-\text{SO}_3^-$  в составе полимера, закрепленного на УНТ посредством стэкинг взаимодействий, ковалентно связанные  $-\text{COO}^-$  и  $-\text{O}-\text{Si}(\text{OCH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$  (рис. 2).

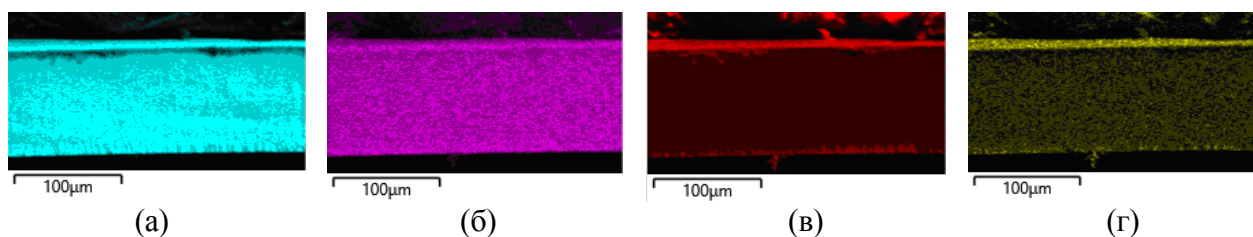


Рисунок 1 – СЭМ микрофотографии поперечного среза мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N<sub>2</sub>) с элементным картированием по F (а), S (б), C (в), N (г)

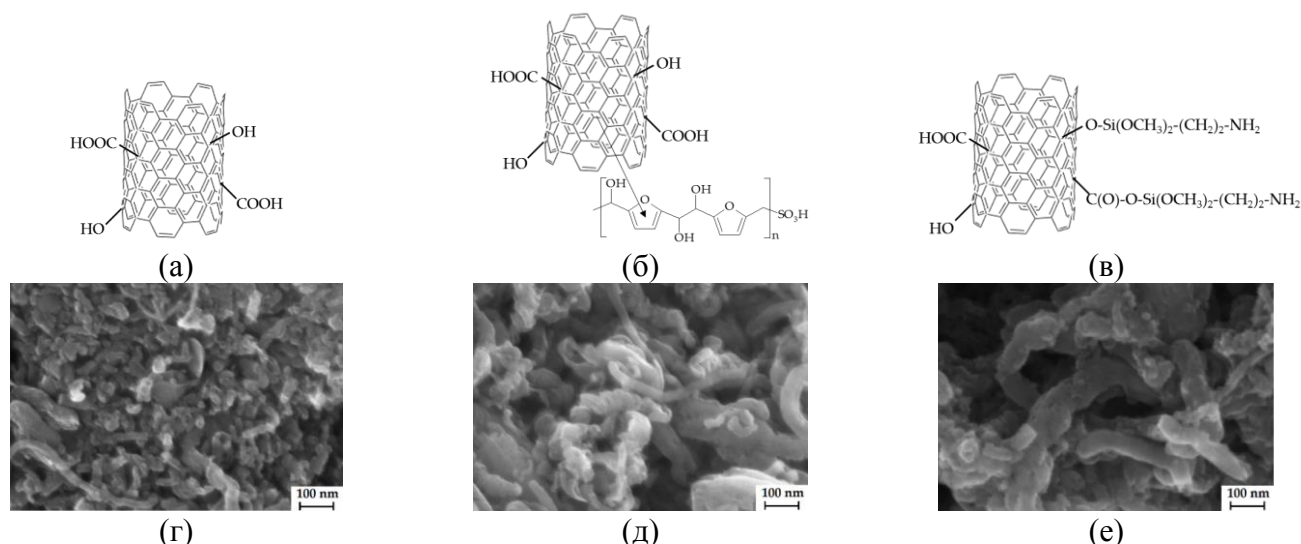


Рисунок 2 – Схема фрагментов поверхности и СЭМ микрофотографии УНТ- $\text{COO}^-$  (а, г), УНТ- $\text{SO}_3^-$  (б, д) и УНТ- $\text{NH}_3^+$  (в, е)

Модификацию мембран наночастицами ЭПП выполняли окислительной полимеризацией методами *in situ* и отливки. При формировании допанта в порах готовых мембран варьировали концентрации растворов прекурсоров (ЭДОТ, Phe- $\text{NH}_3\text{Cl}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) и порядок обработки ими

мембран, затем некоторые из них подвергали гидротермальной обработке (ГО) при 120°C. Концентрации мономеров составляли 0.002-0.010 М, а избыток окислителя – 1.25 и 2.5. Способ N1 состоял в последовательной обработке мембраны растворами мономера и окислителя, а N2 – окислителя, мономера и снова окислителя. Движение фронта модификации, обусловленное диффузией ионов прекурсоров, приводило к обогащению допантом приповерхностных слоев по сравнению с объемом мембраны, что было более выражено при использовании способа N1. При отливке прекурсоры вводили в дисперсии ПФСП в количестве, необходимом для получения заданной концентрации ЭПП (0.5, 1.0 мас.%). Мембраны, содержащие 0.5-1.5 мас.% УНТ-Х, формировали из дисперсий в присутствии готовых наночастиц с УЗ обработкой при 35 кГц и 50°C. Привитые мембраны получали радикальной сополимеризацией ПС на активированной гамма-излучением ПВДФ пленке<sup>[7]</sup>, варьируя степень прививки (42-125%) и время сульфирования (1 или 4 ч). Сульфирование привитого ПС осуществляли в 2% HSO<sub>3</sub>Cl с последующим гидролизом. Некоторые ПВДФ-СПС мембраны были модифицированы ПАНИ методом *in situ*.

Для потенциометрических измерений использовали оригинальные установки и программное обеспечение, спектрофотометрический анализ выполняли с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800, для характеристики объектов исследования также было использовано научное оборудование ЦКПНО ВГУ, Лаборатории ионики функциональных материалов и ЦКП ФМИ ИОНХ РАН. Алгоритмы обработки экспериментальных данных были реализованы на языке программирования Python в редакторе Visual Studio Code.

### Глава 3. Обсуждение результатов.

**3.1. Мультисенсорные системы для анализа сульфаниламидных препаратов.** Для совместного определения SAA<sup>-</sup>, SA и Na<sup>+</sup> в растворах фармацевтического препарата, подвергнутого УФ деградации, а также SMX<sup>-</sup>/SMX и TMP<sup>+</sup>/TMP в растворах комбинированного препарата были исследованы ПД-сенсоры на основе композитов, полученных посредством *in situ* полимеризации ПЭДОТ и ПАНИ в порах экструзионных мембран Nafion и МФ-4СК, в том числе термически обработанных в контакте с водой, а также сформированных отливкой из дисперсий ЛФ-4СК и прекурсоров для синтеза ПАНИ или предварительно функционализированных УНТ-Х.

Учитывая катионообменную природу ПФСП мембран, ПД-сенсоры на их основе имели ожидаемо высокую чувствительность к K<sup>+</sup> (41.1-48.1 мВ/рс) и Na<sup>+</sup> (58.4±1.7 мВ/рс) в растворах SA+KOH, SAA+KOH и SAA+NaOH. 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). В этом ряду система гидрофильных пор и каналов мембран становится более развитой, что благоприятствует необменной сорбции сульфаниламидов, аминофенильные группы которых могут образовывать водородные связи с сульфогруппами мембраны. Чувствительность ПД-сенсоров к K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> 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 групп и π-сопряженных фрагментов.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ и МФ-4СК/ПАНИ к SA была низкой и мало зависела от модификации мембран, особенно в присутствии SAA<sup>-</sup> (рис. 3). Чувствительность ПД-сенсоров к SAA<sup>-</sup> оказывалась более высокой и существенно изменялась в зависимости от типа ЭПП и условий получения мембран (рис. 3). Сорбция анионов могла быть более эффективной, чем сорбция молекул, вследствие формирования водородных связей между гидратными оболочками отрицательно заряженных сульфонамидных фрагментов SAA<sup>-</sup> и противоионов. Облегченный перенос SAA<sup>-</sup> в мембрану наблюдался, если во внешнем растворе присутствовал другой тип катионов (Na<sup>+</sup>), нежели исходная ионная форма мембраны (K<sup>+</sup>), так чувствительность ПД-сенсоров к SAA<sup>-</sup> на основе мембран Nafion/ПЭДОТ возрастала при переходе от растворов SAA+KOH (1.4-25.4 мВ/рс) к растворам SAA+NaOH (11.6-42.8 мВ/рс).

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ к SAA<sup>-</sup> в растворах SA+SAA+NaOH возрастала при увеличении концентрации раствора мономера и избытка окислителя, использованного при их получении (рис. 3, а). При этом для мембран, полученных с

<sup>7</sup> Yurova P., Manin A., Stenina I., Yaroslavtsev A. // Journal of Macromolecular Science. Part A. 2025. P. 1-13.

разным избытком окислителя, наблюдалось противоположное соотношение чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{Na}^+$  и  $\text{SAA}^-$ . Причиной вероятнее всего являлось большее число сорбционных центров и более однородное их распределение в мембране при повышении избытка окислителя.

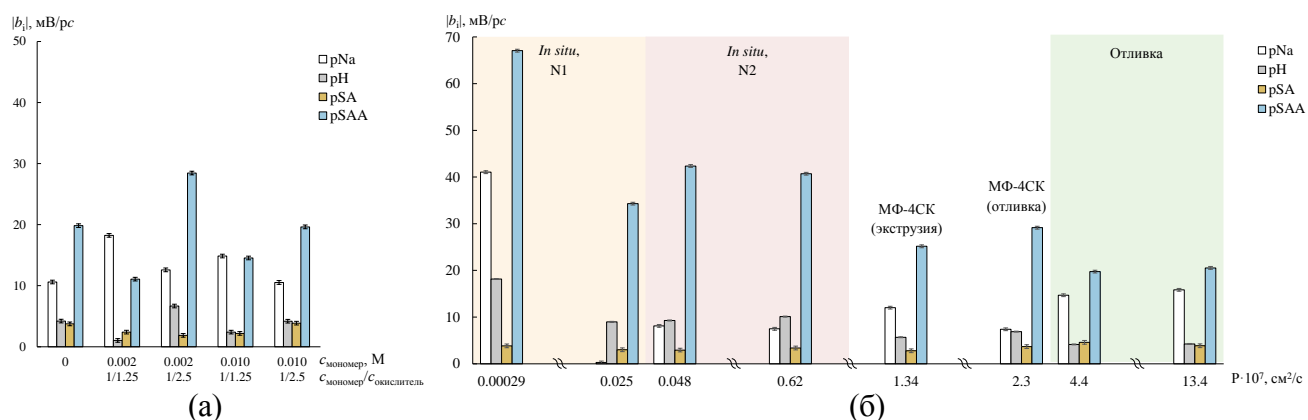


Рисунок 3 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/ПЭДОТ (а) и МФ-4СК/ПАНИ (б) к компонентам водных растворов SA+SAA+NaOH в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-4}$  до  $1.0 \cdot 10^{-2}$  М (рН 4.76-10.70)

При исследовании мембран МФ-4СК/ПАНИ, полученных различными способами, выявлена нетипичная тенденция роста чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{SAA}^-$  в растворах SA+SAA+NaOH при снижении диффузионной проницаемости мембран (рис. 3, б). Относительно невысокая концентрация ПАНИ в мембранах в результате *in situ* модификации и преимущественная его локализация в приповерхностных слоях, по-видимому, обеспечивали наилучшие условия для электростатических и стэкинг взаимодействий с  $\text{SAA}^-$ , что приводило к возрастанию чувствительности к нему, а чувствительность к  $\text{Na}^+$  снижалась из-за ограничения доступа к сульфогруппам. Однако наибольшая чувствительность к  $\text{SAA}^-$  и  $\text{Na}^+$  была достигнута для мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1), значительно более низкая диффузионная проницаемость которой, вероятно, препятствовала абсорбции органических анионов, оставляя фиксированные группы в объеме мембраны доступными для ионного обмена. Отсутствие повышения чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{SAA}^-$  при использовании полученных отливкой мембран МФ-4СК/ПАНИ, для которых усиление неселективного переноса неорганических ионов (рис. 3, б) не сопровождалось ростом влагосодержания (16.6 и 19.1 мас.% при исходном 18.9 мас.%), может свидетельствовать о снижении сорбционной способности мембран к  $\text{SAA}^-$  из-за эффективного связывания аминогрупп ПАНИ и сульфогрупп ПФСП в их дисперсиях.

Исходно высокая чувствительность ПД-сенсоров к  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  ( $49.5 \pm 1.4$  и  $41.4 \pm 1.1$  мВ/рС) на основе мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) снижалась в растворах SMX<sup>-</sup>/SMX (рис. 4). Это может быть связано с большим сродством гидрофобной поверхности мембраны МФ-4СК (контактный угол смачивания  $92.3 \pm 0.5^\circ$ ) к SMX<sup>-</sup>/SMX, проявляющему гидрофобные свойства даже в заряженной форме, в отличие от TMP, для которого характерна гидрофилизация при протонировании. Вероятно, SMX<sup>-</sup>/SMX ориентируется вблизи поверхности мембраны за счет сил Ван-дер-Ваальса, препятствуя поступлению в поры TMP<sup>+</sup>/TMP.

Введение ПАНИ в мембраны МФ-4СК по-разному влияло на их сродство к TMP<sup>+</sup>/TMP и SMX<sup>-</sup>/SMX (рис. 4). Частичная сшивка пор и каналов мембран из-за связывания сульфогрупп допантом накладывала стерические ограничения для сорбции обоих аналитов и снижала количество ионообменных центров для TMP<sup>+</sup>. При этом в порах появлялись дополнительные центры для анионообменных и стэкинг взаимодействий, а поверхность мембран приобретала гидрофильные свойства (контактный угол смачивания для МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1) и МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1) составлял  $65.8 \pm 0.4^\circ$  и  $71.5 \pm 0.5^\circ$ ). В результате чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран без допанта или полученных обработкой 0.002 М раствором Phe-NH<sub>3</sub>Cl была выше, чем при обработке мембран 0.005-0.010 М растворами мономера, и во всех случаях сохранялась более высокая чувствительность к SMX<sup>-</sup>/SMX, чем к TMP<sup>+</sup>/TMP, что свидетельствует о решающем вкладе размерного фактора.

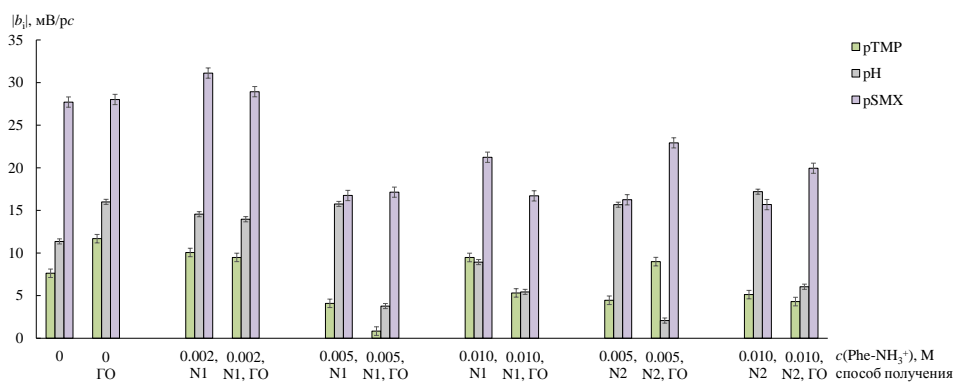


Рисунок 4 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ (*in situ*) к компонентам водных растворов SMX+TMP в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М (рН 4.59-7.15)

Чувствительность ПД-сенсоров на основе МФ-4СК (отливка) и МФ-4СК (УЗ) в  $K^+$  форме к сульфаниламидам в растворах, содержащих NaOH, повышалась в ряду SA  $\ll$  SMX $^-$  < SAA $^-$  (рис. 5). В мембранах МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ) допанты частично локализовались в гидрофильных кластерах и становились центрами для электростатических и стэкинг взаимодействий с аналитами. Чувствительность ПД-сенсоров к сульфаниламидам росла в ряду мембран МФ-4СК/УНТ-SO $_3^-$  (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-NH $_3^+$  (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-COO $^-$  (УЗ) (рис. 5), несмотря на то, что сродство функциональных групп допантов к ним возрастало в ряду УНТ-SO $_3^-$  < УНТ-COO $^-$  < УНТ-NH $_3^+$  и аминирование УНТ в большей степени повышало неселективный транспорт ( $(2.85-5.65) \cdot 10^{-7}$  см $^2$ /с), чем карбоксилирование в сочетании с УЗ обработкой ( $(1.39-1.68) \cdot 10^{-7}$  см $^2$ /с). По-видимому, поверхность УНТ, содержащая небольшое количество ковалентно связанных карбоксильных групп (рис. 2, а), имела большую доступность для аналитов по сравнению с поверхностью экранированной объемными аминокислотными фрагментами (рис. 2, в), которые кроме того частично связывались с сульфогруппами мембраны. Наименее выражена данная тенденция была для SMX $^-$  из-за его гидрофобности и стерических ограничений.

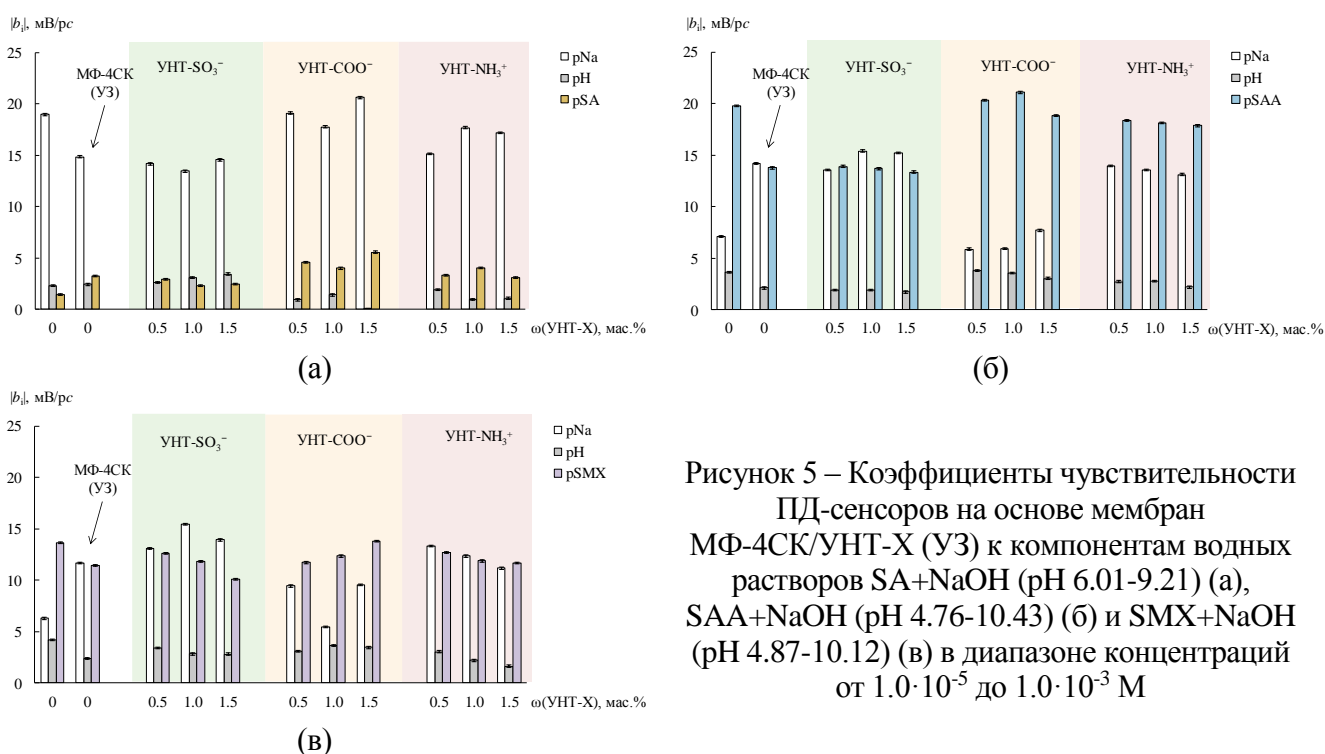


Рисунок 5 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ) к компонентам водных растворов SA+NaOH (рН 6.01-9.21) (а), SAA+NaOH (рН 4.76-10.43) (б) и SMX+NaOH (рН 4.87-10.12) (в) в диапазоне концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М

При исследовании растворов SA+SAA+NaOH и SMX+TMP, чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ) к сульфаниламидам была более низкой, а описанные выше закономерности сохранялись, но были выражены слабее, что, вероятно, связано с размерным фактором, ограничивающими сорбцию объемных органических аналитов. Чувствительность

ПД-сенсоров к  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  в растворах  $\text{SMX}+\text{TMP}$  возрастала в ряду МФ-4СК (отливка) < МФ-4СК/УНТ- $\text{NH}_3^+$  (УЗ) < МФ-4СК (УЗ) < МФ-4СК/УНТ- $\text{SO}_3^-$  (УЗ) < МФ-4СК/УНТ- $\text{COO}^-$  (УЗ). 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 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.

Для совместного определения  $\text{SAA}^-$ ,  $\text{SA}$  и  $\text{Na}^+$  в растворах препарата, подвергнутого принудительной УФ деградации организованы три мультисенсорные системы, каждая из которых включала по три перекрестно чувствительных ПД-сенсора (табл. 1). Референтными данными для оценки правильности определения аналитов выступали результаты спектрофотометрического анализа, при котором концентрация  $\text{SA}$  устанавливалась как убыль концентрации  $\text{SAA}^-$  в препарате до и после УФ обработки. Относительная погрешность совместного определения  $\text{SAA}^-$ ,  $\text{SA}$  и  $\text{Na}^+$  с помощью мультисенсорных систем составила 1.2-3, 1.7-4 и 3-4%, соответственно.

Совместное определение  $\text{SMX}^-/\text{SMX}$  и  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  в растворах препарата выполняли с помощью двух мультисенсорных систем, состоящих из двух ПД-сенсоров (табл. 1). Погрешность определения  $\text{SMX}^-/\text{SMX}$  и  $\text{TMP}^+/\text{TMP}$  относительно рецептурных данных составила 4 и 5%, а относительно концентраций, найденных спектрофотометрически, она составила 1.9 и 2%.

ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК/УНТ-Х (УЗ), Nafion/ПЭДОТ и МФ-4СК/ПАНИ имели стабильные градуировочные характеристики не менее 1 года, что подтверждалось отсутствием значимых различий по  $t$  и  $F$  критериям при их повторной градуировке.

**3.2. Мультисенсорные системы для анализа интраназальных анестезирующих препаратов.** Для совместного определения  $\text{ТС}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  в растворах комбинированного интраназального анестезирующего препарата и искусственной слюны были исследованы ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК/ПАНИ, полученных *in situ* модификацией экструзионной пленки, в том числе с последующей гидротермальной обработкой.

Высокое сродство мембран МФ-4СК (экструзия) и МФ-4СК (ГО) к  $\text{ТС}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  обеспечивало высокие значения отклика и чувствительности ПД-сенсоров к ним в водных растворах (рис. 6). Однако накопление в порах мембран  $\text{ТС}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  (рис. 6, а), сопоставимых по размерам с гидрофильными кластерами, и их связывание с фиксированными группами приводили к резкому уменьшению отклика уже через 10-15 дней (рис. 6, б). Частичная сшивка пор и каналов мембран при введении ПАНИ препятствовала фаулингу, затрудняя абсорбцию  $\text{ТС}^+$  и  $\text{OMZ}^+$  (рис. 6, а). Это снижало абсолютную величину отклика, но обеспечивало его длительную стабильность (рис. 6, б), т.е. реализуемые в приповерхностном слое электростатические и стэкинг взаимодействия аналитов с композиционной мембраной были обратимы. При этом чувствительность ПД-сенсоров на основе композиционных мембран, подвергшихся гидротермальной обработке, снижалась к  $\text{OMZ}^+$ , но возрастала к  $\text{ТС}^+$  по сравнению с таковой для мембраны МФ-4СК (ГО) (рис. 6, в). Такое распределение чувствительности обусловлено затруднением концентрирования объемного  $\text{OMZ}^+$  в мембране в присутствии  $\text{ТС}^+$ , имеющего более линейную конфигурацию. Кроме того, повышению чувствительности ПД-сенсоров к  $\text{ТС}^+$ , имеющему протонированную алкильную аминогруппу с выраженными гидрофильными свойствами, способствовала гидрофилизация поверхности мембран при введении ПАНИ. Наибольшая чувствительность к  $\text{ТС}^+$  наблюдалась 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 ( $5.9 \cdot 10^{-7}$  см<sup>2</sup>/с) и влагосодержания (21.4 мас.%). Отсутствие столь выраженного эффекта для мембраны МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N1, ГО) обусловлено обогащением приповерхностного слоя наночастицами ПАНИ, взаимодействующего с сульфогруппами и ограничивающего растяжение гидрофильных кластеров. Выявленные тенденции сохранялись и в растворах искусственной слюны, содержащих  $\text{OMZ}^+$  и  $\text{ТС}^+$ , однако высокая концентрация фонового электролита приводила к снижению чувствительности ПД-сенсоров в 2-7 раз.

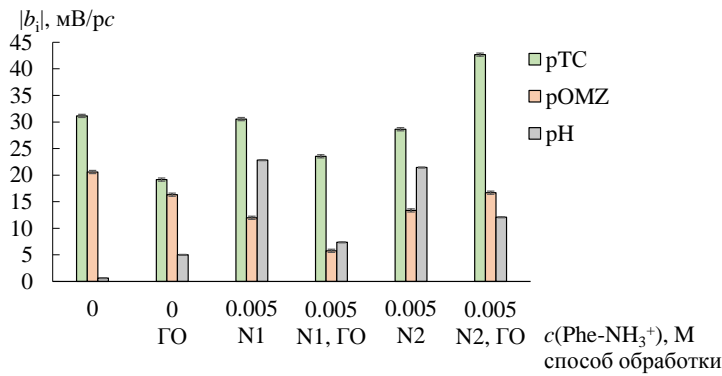
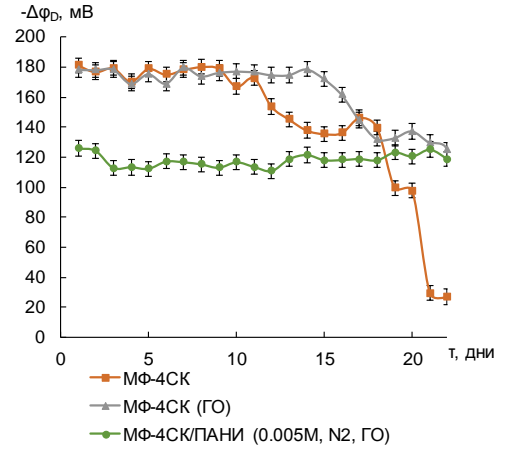
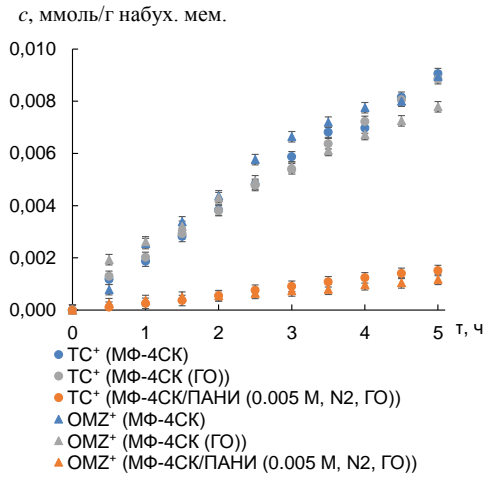


Рисунок 6 – Сорбционные характеристики мембран МФ-4СК и МФ-4СК/ПАНИ (а), зависимости отклика от времени (б) и чувствительность (в) ПД-сенсоров

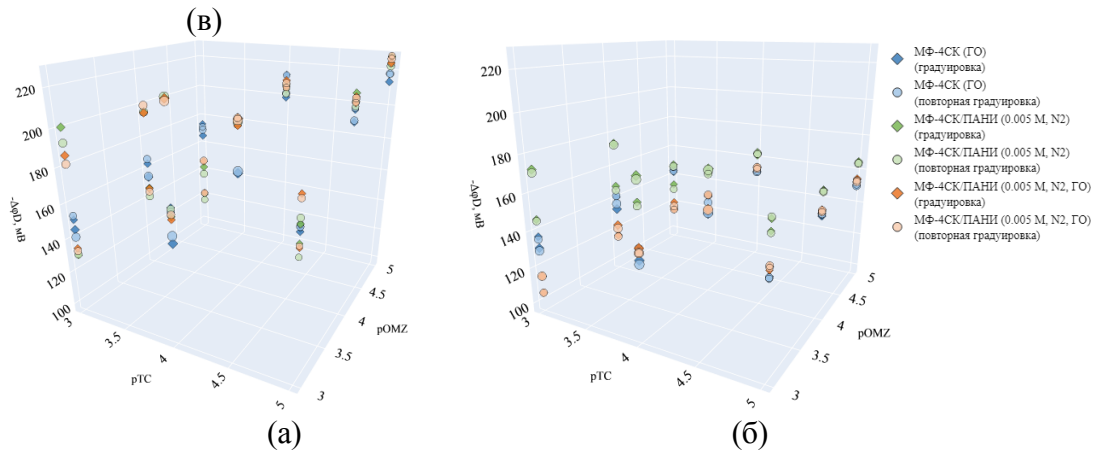


Рисунок 7 – Градуировка ПД-сенсоров в водных растворах (а) и растворах искусственной слюны (б) (изменение размера маркера – изменение отклика в зависимости от pH)

Для совместного определения  $TC^+$  и  $OMZ^+$  в растворах препарата и искусственной слюны выбраны две пары перекрестно чувствительных ПД-сенсоров. При использовании мембран МФ-4СК/ПАНИ (0.005 M, N2) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 M, N2, ГО) установленная методом «введено-найдено» относительная погрешность совместного определения ионов  $TC^+$  и  $OMZ^+$  в растворах комбинированного препарата не превышала 7 и 11%, а в растворе искусственной слюны – 15 и 17%, соответственно (табл. 1). Объединение в массив ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК (ГО) и МФ-4СК/ПАНИ (0.005 M, N2, ГО) позволило снизить погрешность определения  $TC^+$  и  $OMZ^+$  до 3-6% при анализе препарата и 0.2-6% при анализе искусственной слюны (табл. 1), благодаря снижению корреляции между откликами. Возможность использования мембран без допанта в мультисенсорных системах обеспечивалась подобранными условиями регенерации, включающей кислотно-основную обработку, и подтверждалась стабильностью градуировочных характеристик при их повторной оценке через 3 месяца как в водных растворах (рис. 7, а), так и в растворах искусственной слюны (рис. 7, б) по  $t$  и  $F$  критериям.

Таблица 1 – Результаты анализа сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов

Аналит	Лекарственная форма	Состав мультисенсорной системы	$c$ , М; $c_{\min}$ , М	Относит.погр., %; $S_r$ , %
SAA <sup>-</sup> , SA, Na <sup>+</sup>	УФ обработанные капли глазные	МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%) МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1) МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N2)	$1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ ; $4.1 \cdot 10^{-6}$ (SAA <sup>-</sup> ), $1.0 \cdot 10^{-5}$ (SA), $3.0 \cdot 10^{-6}$ (Na <sup>+</sup> )	1.4 (SAA <sup>-</sup> ), 1.7 (SA), 3 (Na <sup>+</sup> ); 6 (SAA <sup>-</sup> ), 8 (SA), 6 (Na <sup>+</sup> )
		МФ-4СК/ПАНИ (0.5 мас.%) МФ-4СК/ПАНИ (0.010 М, N1) Nafion/ПЭДОТ (0.002 М, 1/1.25)	$1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ ; $7.2 \cdot 10^{-6}$ (SAA <sup>-</sup> ), $1.0 \cdot 10^{-5}$ (SA), $5.4 \cdot 10^{-7}$ (Na <sup>+</sup> )	1.2 (SAA <sup>-</sup> ), 4 (SA), 3 (Na <sup>+</sup> ); 7 (SAA <sup>-</sup> ), 9 (SA), 7 (Na <sup>+</sup> )
		МФ-4СК/УНТ-СОО <sup>-</sup> (1.0 мас.%, У3) МФ-4СК/УНТ-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (1.0 мас.%, У3) МФ-4СК (У3)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; $1.8 \cdot 10^{-7}$ (SAA <sup>-</sup> ), $5.8 \cdot 10^{-7}$ (SA), $1.8 \cdot 10^{-7}$ (Na <sup>+</sup> )	3 (SAA <sup>-</sup> ), 2 (SA), 4 (Na <sup>+</sup> ); 6 (SAA <sup>-</sup> ), 8 (SA), 6 (Na <sup>+</sup> )
SMX <sup>-</sup> /SMX, TMP <sup>+</sup> /TMP	Таблетки	МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, 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 <sup>-</sup> /SMX), 5 (TMP <sup>+</sup> /TMP); 5 (SMX <sup>-</sup> /SMX), 6 (TMP <sup>+</sup> /TMP)
		МФ-4СК/УНТ-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (1.0 мас.%, У3) МФ-4СК/УНТ-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (1.0 мас.%, У3)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; $3.5 \cdot 10^{-7}$ (SMX <sup>-</sup> /SMX), $1.3 \cdot 10^{-7}$ (TMP <sup>+</sup> /TMP)	4 (SMX <sup>-</sup> /SMX), 5 (TMP <sup>+</sup> /TMP); 6 (SMX <sup>-</sup> /SMX), 7 (TMP <sup>+</sup> /TMP)
TC <sup>+</sup> , OMZ <sup>+</sup>	Модельный препарат	МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; –	4-7 (TC <sup>+</sup> ), 8-11 (OMZ <sup>+</sup> ); 11 (TC <sup>+</sup> ), 18-19 (OMZ <sup>+</sup> )
		МФ-4СК/ПАНИ (ГО) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; –	3 (TC <sup>+</sup> ), 5-6 (OMZ <sup>+</sup> ); 7 (TC <sup>+</sup> ), 10-12 (OMZ <sup>+</sup> )
		МФ-4СК/ПАНИ (ГО) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; –	15 (TC <sup>+</sup> ), 17 (OMZ <sup>+</sup> ); 14 (TC <sup>+</sup> ), 21 (OMZ <sup>+</sup> )
	Раствор модельного препарата в искусственной слюне	МФ-4СК/ПАНИ (ГО) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; –	6 (TC <sup>+</sup> ), 0.2 (OMZ <sup>+</sup> ); 6 (TC <sup>+</sup> ), 10 (OMZ <sup>+</sup> )
		МФ-4СК/ПАНИ (ГО) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; –	6 (TC <sup>+</sup> ), 0.2 (OMZ <sup>+</sup> ); 6 (TC <sup>+</sup> ), 10 (OMZ <sup>+</sup> )
		МФ-4СК/ПАНИ (ГО) МФ-4СК/ПАНИ (0.005 М, N2, ГО)	$1.0 \cdot 10^{-5}$ - $1.0 \cdot 10^{-3}$ ; –	6 (TC <sup>+</sup> ), 0.2 (OMZ <sup>+</sup> ); 6 (TC <sup>+</sup> ), 10 (OMZ <sup>+</sup> )

**3.3. Мультисенсорная система для определения низкомолекулярных биомаркеров вирусных заболеваний.** Для совместного и группового 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 (Aquivion) боковой цепью ПФСП, в том числе полученных методом отливки из дисперсий в НМП и смеси ИПС- $H_2O$ .

Чувствительность ПД-сенсоров на основе коммерческих мембран Nafion 212 и Aquivion 87 к  $AM^-/AM$  была достаточно высокой (21.91-24.60 мВ/рС) и соизмерима с таковой к  $CT^+/CT^\pm$  (19.89-22.98 мВ/рС) в диапазоне концентраций аналитов от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М при разбавлении раствора Рингера в 100 раз. Это могло быть обусловлено облегченным переносом  $AM^-/AM$ , выявленным ранее для органических анионов. Чувствительность ПД-сенсоров к  $LS^+$  была в 4-6 раз ниже, чем к  $AM^-/AM$  и  $CT^+/CT^\pm$  вследствие образования хелатных комплексов с  $Ca^{2+}$ , присутствующим в составе фонового электролита.

Для определения биомаркеров вирусных заболеваний в искусственной слюне использовали массив перекрестно чувствительных ПД-сенсоров на основе мембран Nafion 212, Aquivion 87 и Nafion [НМП]. Относительная погрешность совместного определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$ , установленная методом «введено-найдено», составила 4-12, 3-12 и 5-18%, а пределы их обнаружения –  $1.8 \cdot 10^{-6}$ ,  $3.0 \cdot 10^{-6}$  и  $0.9 \cdot 10^{-6}$  М. Наибольшая правильность группового определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  была достигнута для мембран Aquivion 87 (относительная погрешность 0.3-8%) и Nafion [НМП] (относительная погрешность 1.1-9%) (рис. 8). Повторная градуировка ПД-сенсоров в растворах искусственной слюны, содержащих биомаркеры вирусных заболеваний, после нескольких месяцев работы не выявила значимых изменений их характеристик по t и F критериям (рис. 8). Полноту регенерации мембран подтверждали сопоставлением их ИК-спектров.

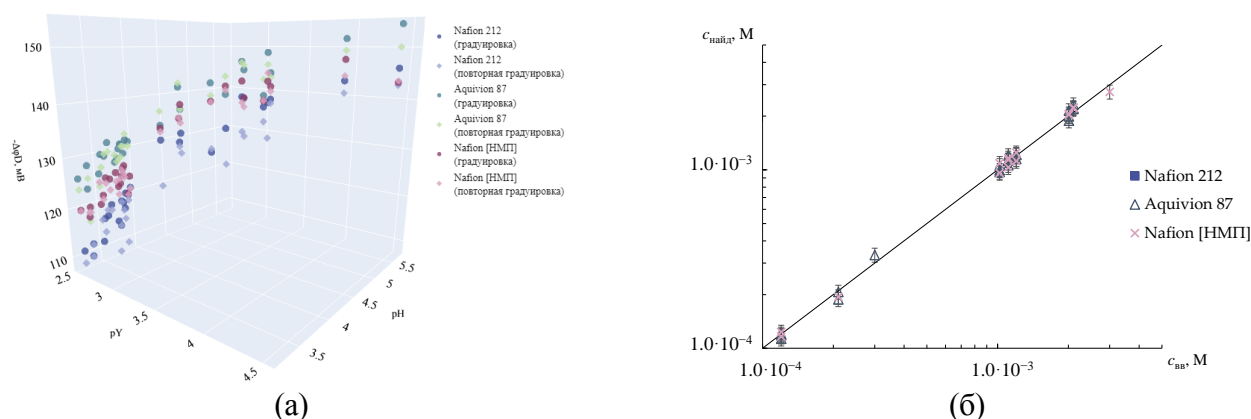


Рисунок 8 – Градуировка ПД-сенсоров (а) и результаты группового определения  $AM^-/AM$ ,  $CT^+/CT^\pm$  и  $LS^+$  в растворах искусственной слюны (б) (рY – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации аналитов)

**3.4. Мультисенсорная система для оценки кариесрезистентности зубной эмали у детей.** Отсутствие биомаркеров кариеса, а также многостадийность и низкая надежность протоколов оценки кариесогенной ситуации полости рта и кариесрезистентности зубной эмали обуславливают необходимость разработки неинвазивных методов экспресс-анализа. Перспективной диагностической жидкостью для этого выступает ротовая жидкость<sup>[8]</sup>. Была исследована разбавленная в 100 раз нестимулированная ротовая жидкость детей в возрасте от 3 до 14 лет четырех групп: с интактными зубными рядами (I группа, 10 пациентов, медианный возраст 5.5 лет), достаточно средней кариесрезистентностью зубной эмали (IIА группа, 12 пациентов, медианный возраст 7.5 лет), пониженной средней кариесрезистентностью зубной эмали (IIВ группа, 6 пациентов, медианный возраст 5.0 лет), с множественным кариесом (III группа, 8 пациентов, медианный возраст 7.5 лет).

Для разработки мультисенсорной системы изучены 19 мембран, из которых 13 образцов получены прививочной сополимеризацией ПС на ПВДФ пленке с последующим сульфированием и

<sup>8</sup> Seredin P., Goloshchapov D., Ippolitov Y., Vongsvivut P.// EPMA Journal. 2018. V. 9. № 2. P. 195-203.

6 образцов получены на основе МФ-4СК, в том числе модифицированные ПАНИ методом *in situ*. Водопоглощение (38-100 мас.%), ИОЕ (1.9-3.3 ммоль/г) и ионная проводимость (5-35 мСм/см) мембран ПВДФ-СПС и ПФДФ-СПС/ПАНИ повышались с ростом степени прививки и времени сульфирования из-за увеличения количества функциональных групп и подвижности полимерных цепей. Гетерогенность процессов прививки ПС и его последующего сульфирования способствовала большей функционализации приповерхностного слоя мембраны по сравнению с ее объемом. Введение ПАНИ приводило к связыванию части сульфогрупп и ограничению водопоглощения мембраны и ионного переноса, а контактный угол смачивания поверхности снижался до 80-90°. В то же время в мембранах с максимальной степенью прививки 125%, подвергавшихся сульфированию всего 1 ч и отличающихся наибольшей неоднородностью распределения сульфогрупп, молекулярные цепи ПАНИ, по-видимому, участвовали в формировании дополнительных гидрофильных кластеров, повышая долю и связанность ионопроводящих кластеров, судя по росту водопоглощения и проводимости в 1.5 и 1.8 раз, соответственно.

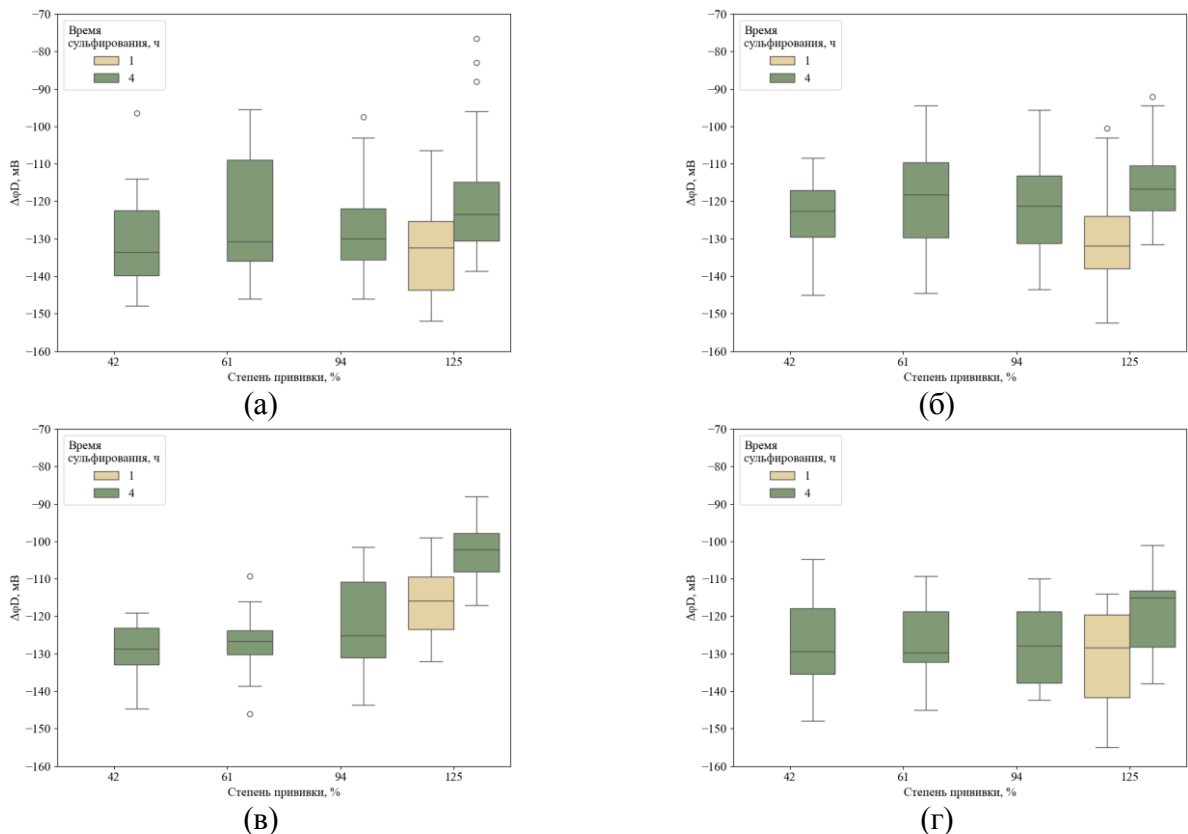


Рисунок 9 – Диапазоны значений и медианные значения отклика ПД-сенсоров в растворах ротовой жидкости пациентов I (а), ПА (б), ПВ (в) и III (г) групп в зависимости от степени прививки и времени сульфирования ПВДФ-СПС и ПФДФ-СПС/ПАНИ мембран

Смещение отклика ПД-сенсоров в область более высоких абсолютных значений в растворах ротовой жидкости при переходе от группы пациентов с интактными зубными рядами к группе пациентов с множественным кариесом (рис. 9) согласуется с уменьшением концентрации неорганических катионов при снижении кариесрезистентности зубной эмали и развитии кариеса<sup>[8]</sup>. Мембраны, отличающиеся низкой степенью прививки или малым временем сульфирования, преимущественно обеспечивали более высокие абсолютные значения отклика ПД-сенсоров (рис. 9), которые дополнительно возрастали при введении ПАНИ по причине снижения доли объемных гидрофильных кластеров в приповерхностном слое мембран, способствующей повышению селективности к катионам. Мембраны со степенью прививки 61-125%, подвергавшиеся сульфированию в течение 4 ч, имели ИОЕ 2.3-3.3 ммоль/г и водопоглощение 52-100 мас.%, а следовательно высокую долю пор, состояние противо- и коионов в которых было близко к их состоянию во внешнем растворе, что приводило к снижению отклика ПД-сенсоров по абсолютной величине. По той же причине рост макромолекул ПАНИ в их порах был в меньшей

степени ограничен, и высокая концентрация аминогрупп ослабляла донановское исключение, обуславливая влияние на отклик необменно сорбируемых компонентов, в частности, низкомолекулярных аминокислотосодержащих полярных молекул (например, аминокислот и их производных) и тиоцианат анионов, содержание которых в ротовой жидкости существенно повышается при ухудшении кариесогенной ситуации<sup>[8]</sup>.

На ИК-Фурье спектрах мембран ПВДФ-СПС и ПВДФ-СПС/ПАНИ до и после их использования в ПД-сенсорах не наблюдалось существенных отличий (рис. 10). 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. Уверенно говорить об отсутствии данной полосы на спектре модифицированной мембраны после ее использования в ПД-сенсоре затруднительно из-за ее перекрывания с полосами ПАНИ. Однако снижение фаулинга при введении ПАНИ не исключено, поскольку благодаря гидрофилизации поверхности гидрофобные взаимодействия ПВДФ-СПС/ПАНИ мембран с молекулами эфиров, липидов, углеводов и белков ротовой жидкости ослабевали, а электростатическая адсорбция была легко обратимой при подобранных условиях регенерации мембран. Отклик ПД-сенсоров на основе всех исследуемых мембран оставался стабильным и воспроизводимым в течение 3 месяцев, несмотря на отмеченные возможные изменения в их составе.

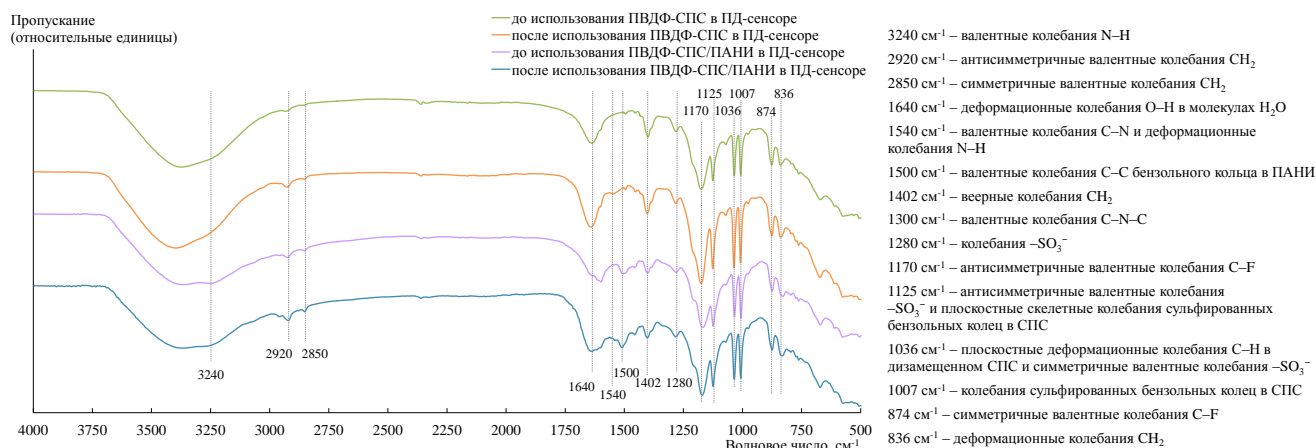


Рисунок 10 – ИК-Фурье спектры мембран ПВДФ-СПС(125%;4ч) и ПВДФ-СПС(125%;4ч)/ПАНИ(0.10 М, N1) до и после контакта с растворами ротовой жидкости

Отклики 19 ПД-сенсоров в растворах нестимулированной ротовой жидкости 36 пациентов выступали переменными для построения и апробации классификационной модели.

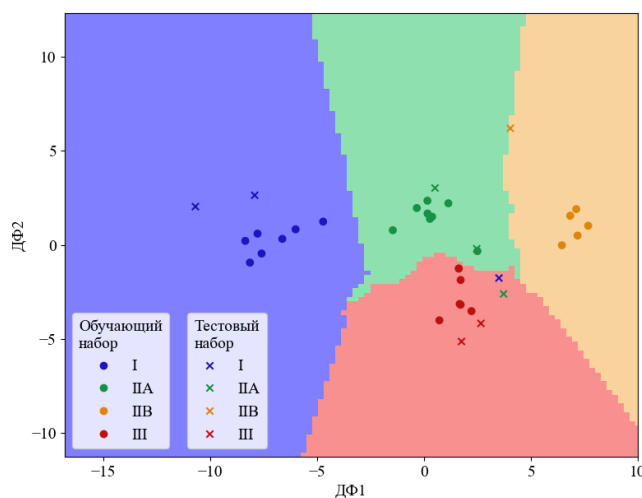


Рисунок 11 – Результаты классификационного анализа методом взвешенных k ближайших соседей при k=3

Исходные значения откликов были разбиты на обучающий и тестовый наборы и обработаны с помощью линейного дискриминантного анализа. Методом k ближайших соседей анализировали проекции откликов ПД-сенсоров в координатах двух дискриминантных функций (ДФ). Классификация образцов осуществлялась посредством «голосования» 3 ближайших соседей, т.е. 3 наиболее близко расположенных проекций откликов для обучающего набора. Вклад каждого из 3 ближайших соседей в принятие решения о принадлежности образца к той или иной группе был обратно пропорционален его расстоянию до проекции откликов для классифицируемого образца.

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% (рис. 11). Достигнутые метрологические характеристики позволяют ожидать хорошую прогностическую способность анализа при создании персонализированных подходов к профилактике и ранней диагностике кариеса.

## 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 сульфациламида 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 сульфациламида 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 (Aquivion) 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.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах.**

1. Determination of tetracaine and oxymetazoline in drugs and saliva via potentiometric sensor arrays based on fluoropolymer/polyaniline composites / A. Parshina, **A. Yelnikova**, V. Shimbareva, A. Komogorova, P. Yurova, I. Stenina, O. Bobreshova, A. Yaroslavtsev. // Journal of Chemometrics. – 2024. – V. 38. – №10. – Art. N e3583.

2. 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**, N. Stretton, O.V. Bobreshova. // *Membranes and Membrane Technologies*. – 2023. – V. 5. – № 5. – P. 323–332.
3. 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, N. Stretton, **A.S. Yelnikova**, T.R. Zhuchkov, O.V. Bobreshova, A.B. Yaroslavtsev. // *Membranes*. – 2023. – V. 13. – № 8. – Art. N 701.
4. Potentiometric sensor arrays based on hybrid PFSA/CNTs membranes for the analysis of UV-degraded drugs / A. Parshina, **A. Yelnikova**, E. Safronova, T. Kolganova, O. Bobreshova, A. Yaroslavtsev. // *Polymers*. – 2023. – V. 15, № 12. – Art. N 2682.
5. 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, T. Titova, P. Yurova, I. Stenina, O. Bobreshova, A. Yaroslavtsev. // *Membranes*. – 2023. – V. 13. – № 3. – Art. N 311.
6. Multisensory systems based on perfluorosulfonic acid membranes modified with functionalized CNTs for determination of sulfamethoxazole and trimethoprim pharmaceuticals / A. Parshina, **A. Yelnikova**, E. Safronova, T. Kolganova, V. Kuleshova, O. Bobreshova, A. Yaroslavtsev. // *Membranes*. – 2022. – V. 12. – № 11. – Art. N 1091.
7. Multisensory systems based on perfluorosulfonic acid membranes modified with polyaniline and PEDOT for multicomponent analysis of sulfacetamide pharmaceuticals / A. Parshina, **A. Yelnikova**, T. Titova, T. Kolganova, P. Yurova, I. Stenina, O. Bobreshova, A. Yaroslavtsev. // *Polymers*. – 2022. – V. 14. – № 13. – Art. N 2545.
8. Potentiometric multisensory system based on perfluorosulfonic acid membranes and carbon nanotubes for sulfacetamide determination in pharmaceuticals / E. Safronova, A. Parshina, T. Kolganova, **A. Yelnikova**, O. Bobreshova, G. Pourcelly, A. Yaroslavtsev // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2020. – V. 873. – Art. N 114435.
9. 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, A. Osipov, E. Lapshina, **A. Yelnikova**, O. Bobreshova, A. Yaroslavtsev. // *Membranes*. – 2019. – V. 9. – № 11. – Art. N 142.
10. Композиционные материалы на основе мембран Nafion и поли-3,4-этилендиокситиофена для потенциометрического определения сульфаниламидов / Т.С. Титова, Т.С. Колганова, **А.С. Ельникова**, П.А. Юрова, А.В. Паршина, О.В. Бобрешова. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 745-754.
11. Fluorinated sulfonic acid membranes in multisensory systems for analysis of drugs and biological fluids / **A. Yelnikova**, P. Yurova, A. Korotkova [et al.]. // *Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2025) : International conference proceedings, Sochi, 25-30 May 2025*. – P.252-254.
12. Композиционные мембраны на основе перфторсульфополимера и полианилина в мультисенсорных системах для определения тетракаина и оксиметазолина в растворах фармацевтических препаратов и слюне / В.А. Шимбарева, **А.С. Ельникова**, П.А. Юрова [и др.]. // *Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН-2024): материалы X всероссийской конференции с международным участием, посвященной 190-летию со дня рождения Д.И. Менделеева, Воронеж, 23-25 сентября 2024 г.* – С. 388-389.
13. Перфторсульфополимерные мембраны, содержащие наночастицы неорганических оксидов и гетерополикислот, для совместного и группового определения биомаркеров вирусных заболеваний в растворах искусственной слюны и плазмы крови / Т.Р. Жучков, **А.С. Ельникова**, Е.Ю. Сафронова [и др.]. // *Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН-2024): материалы X всероссийской конференции с международным участием, посвященной 190-летию со дня рождения Д.И. Менделеева, Воронеж, 23-25 сентября 2024 г.* – С. 337-338.

14. Потенциометрические мультисенсорные системы на основе модифицированных фторполимерных мембран в фармацевтическом анализе и медицинской диагностике / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, **Ельникова А.С.** [и др.]. // ЭМА-2024 : материалы XI всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа, Екатеринбург, 12-17 мая 2024 г. – С. 34.

15. Фторполимерные мембраны в мультисенсорных системах для фармацевтического анализа и медицинской диагностики / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, **А.С. Ельникова** [и др.]. // Фторидные материалы и технологии : материалы научно-практической конференции, Москва, 15-19 апреля 2024 г. – С.33-34.

16. Potentiometric sensor arrays based on fluoropolymer membranes modified with polyaniline for the sulfonamide drug analysis / **A. Yelnikova**, A. Parshina, P. Yurova [et al.]. // 14<sup>th</sup> Winter Symposium on Chemometrics : conference proceedings, Armenia, Tsaghkadzor, February 26-March 1 2024. – P.54-56.

17. Perfluorosulfonic acid membranes modified with polyaniline and hydrothermally treated for potentiometric analysis of drugs with a complex matrices / A. Parshina, **A. Yelnikova**, P. Yurova [et al.]. // Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2023) : International conference proceedings, Sochi, 22-27 May 2023. – P. 209-211.

18. Потенциометрическое определение сульфаметоксазола и триметоприма с помощью мембран МФ-4СК, содержащих функционализированные углеродные нанотрубки / **А.С. Ельникова**, В.А. Кулешова, Т.С. Колганова [и др.]. // IV Съезд аналитиков России : тезисы докладов, Москва, 26-30 сентября 2022 г. – М.: ОНТИ ГЕОХИ РАН, 2022 г. – ISBN 978-5-905049-27-9. – С. 377. – URL : <http://www.analystscongress.ru/iv/Shared%20Documents/2022-VСъездАР-Тезисы-v9.pdf>.

19. Потенциометрические мультисенсорные системы на основе перфтормембран и поверхностно модифицированных углеродных нанотрубок для анализа препаратов сульфациламида, подвергшихся УФ-деградации / А.В. Паршина, **А.С. Ельникова**, В.А. Кулешова [и др.]. // IV Съезд аналитиков России : тезисы докладов, Москва, 26-30 сентября 2022 г. – М.: ОНТИ ГЕОХИ РАН, 2022 г. – ISBN 978-5-905049-27-9. – С.161. – URL : <http://www.analystscongress.ru/iv/Shared%20Documents/2022-VСъездАР-Тезисы-v9.pdf>.

20. Мембраны МФ-4СК и Nafion, модифицированные полианилином и PEDOT, в потенциометрических мультисенсорных системах для анализа сульфаниламидных препаратов, подвергшихся деградации / Т.С. Титова, Т.С. Колганова, **А.С. Ельникова** [и др.]. // МЕМБРАНЫ-2022 : материалы XV юбилейной всероссийской научной конференции с международным участием, Тульская область, 26-30 сентября 2022 г. – С. 97-99.

21. Перфторированные сульфокатионообменные мембраны, модифицированные углеродными нанотрубками с функционализированной поверхностью, для потенциометрического анализа сульфаниламидных препаратов / **А.С. Ельникова**, В.А. Кулешова, Т.С. Колганова [и др.]. // Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях : материалы всероссийского симпозиума и школы-конференции молодых ученых, Севастополь, 27 октября - 3 ноября 2021 г. – С. 297-298.

22. Мембраны МФ-4СК, содержащие функционализированные углеродные нанотрубки, для определения сульфаниламидов / **А.С. Ельникова**, В.А. Кулешова, Т.С. Колганова [и др.]. // Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН-2021) : материалы IX всероссийской конференции с международным участием, Воронеж, 4-7 октября 2021 г. – С. 484-485.

23. Potentiometric multisensory systems based on perfluorosulfonic acid membranes containing electrically conductive polymers for analysis of sulfanilamide preparations / **A. Yelnikova**, T. Titova, P. Yurova [et al.]. // Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2021) : International conference proceedings, Sochi, 20-25 September 2021. – P. 358.

24. Перфторированные сульфокатионообменные мембраны, содержащие допанты с протоноакцепторными свойствами, для определения сульфаниламида / **А.С. Ельникова**, Д.Д.Евдокимова, Т.С. Колганова [и др.]. // Химически модифицированные минералы и

биополимеры в XXI веке «СHEMOPOLYS»: материалы всероссийского интернет-симпозиума с международным участием, Воронеж, 1-3 декабря 2020 г. – С. 185-189.

25. Potentiometric multisensory systems with hybrid materials based on perfluorosulfonic cation-exchange membranes for determination of drugs in pharmaceuticals / T. Kolganova, **A. Yelnikova**, E. Lapshina [et al.]. // Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2019) : International conference proceedings, Sochi, 20-25 May 2019. – P. 148.

Работы № 1-10 опубликованы в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, при этом работы № 1-9 опубликованы в журналах, входящих в первый и второй квартиль баз данных Web of Science и Scopus.

*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. Рассказовой за отбор образцов ротовой жидкости пациентов и д.м.н., проф. Ю.А. Ипполитову за обсуждение результатов, связанных с оценкой кариесрезистентности зубной эмали.*