

ОТЗЫВ

официального оппонента

**на диссертационную работу Ельниковой Анастасии Сергеевны
«Мультисенсорные системы на основе гомогенных и привитых
фторполимерных сульфированных мембран и их композитов для
определения лекарственных веществ, аминокислот и оценки
кариесрезистентности эмали», представленной на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности**

1.4.2. Аналитическая химия

Актуальность и научная значимость диссертации

Ионообменные полимерные мембраны широко применяются в различных областях науки и техники, в том числе в аналитической химии. Ограниченное разнообразие коммерчески доступных мембран для электрохимических задач стимулирует интерес к модификации существующих материалов и синтезу новых. Полимер Nafion и его аналоги часто используются в качестве покрытий твердоконтактных потенциометрических сенсоров, выполняя функции защитного барьера или подложки для иммобилизации активных компонентов. Вместе с тем уникальное сочетание проводящих и амфифильных свойств этого полимера, а также его микроструктура, характерные размеры которой сопоставимы с размерами низкомолекулярных органических ионов, делают этот полимер и его аналоги перспективными в качестве чувствительного материала потенциометрических сенсоров, в том числе в системах мультисенсорного анализа.

Псевдогомогенные мембраны, полученные радикальной сополимеризацией с последующими функционализацией и модификацией, до настоящего времени почти не изучались в составе сенсорных устройств. Учитывая успешное применение привитых мембран в системах накопления энергии и водоочистки, можно ожидать значительных преимуществ от их использования в задачах химического анализа, благодаря широким возможностям варьирования их электротранспортных и сорбционных свойств.

Выбор аналитических объектов (сульфаниламиды, аминсодержащие лекарственные вещества, аминокислоты и их производные), проведенный в рецензируемой работе, обусловлен не только их медицинским и фармацевтическим значением, но и возможностью установления фундаментальных закономерностей формирования отклика потенциометрических сенсоров на основе гомогенных и привитых фторполимерных мембран, а также их композитов с наночастицами различной природы. Важной частью работы является апробация разработанных сенсорных систем в задачах анализа комбинированных лекарственных препаратов и ротовой жидкости, затрагивающая, в том числе, проблему фаулинга мембранных устройств.

Таким образом, тема диссертационного исследования является **актуальной и научно значимой.**

Содержание и структура диссертации

Диссертация по *содержанию и структуре* полностью отвечает научно-квалификационной работе на соискание ученой степени кандидата химических наук. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы в количестве 270 наименований, приложения. Общий объем составляет 157 страниц, иллюстрированных 38 рисунками и 27 таблицами.

Во *введении* обоснована актуальность работы, отражены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов, а также сформулированы положения, выносимые на защиту.

Глава 1 представляет собой критический обзор научных публикаций, посвященных методам анализа противомикробных, сосудосуживающих и местноанестезирующих препаратов. Рассмотрены также методы определения аминокислот и их производных в качестве биомаркеров различных заболеваний, применение потенциометрических мультисенсорных систем в фармацевтическом анализе и медицинской диагностике. Обобщены принципы формирования композиционных материалов на основе электропроводящих полимеров, углеродных нанотрубок (УНТ), наночастиц металлов и их оксидов, полимеров типа Nafion для организации потенциометрических сенсоров. Отмечены перспективы разработки привитых ионообменных мембран для электрохимических устройств. Обзор завершается выводами, обосновывающими постановку задач исследования.

Глава 2 описывает объекты исследования, методы получения мембран и подходы к их экспериментальной характеристике. Для подтверждения эффективности модификации представлены данные сканирующей электронной микроскопии с применением энергодисперсионного картирования по элементам, и ИК-Фурье спектроскопии.

Глава 3 содержит результаты эксперимента, их математическую обработку и обсуждение. Каждый раздел главы посвящен разработке мультисенсорных систем для решения одной из аналитических задач: анализ сульфаниламидных препаратов, в том числе подвергшихся принудительной деградации под действием УФ излучения, анализ комбинированных интраназальных местноанестезирующих препаратов, анализ имитирующих слюну человека растворов, содержащих аминокислоты и их производные, анализ ротовой жидкости детей с разной кариесрезистентностью эмали. Разделы 3.1-3.3, описывающие решение задач количественного анализа, включают обсуждение закономерностей изменения чувствительности сенсоров к анализам в зависимости от их природы и способов получения и модификации мембран на основе полимеров типа Nafion (в том числе их российского аналога МФ-4СК и полимеров Aquivion с короткой боковой цепью), оценку метрологических характеристик массивов сенсоров в модельных растворах, их апробацию в реальных средах и сопоставление достигнутых результатов с референтными данными. Во всех случаях представлена оценка значимости изменения градуировочных характеристик сенсоров (установленных методом многомерного регрессионного анализа) после их длительного использования (от нескольких месяцев до года). Для случаев, когда анализатами выступали объемные аминокислотные катионы, показаны результаты исследования сорбционных

свойств мембран и эффективности их регенерации, в том числе с использованием спектрофотометрии и ИК-Фурье спектрометрии. Раздел 3.4 посвящен решению задачи классификационного анализа и включает обсуждение закономерностей изменения отклика сенсоров в растворах ротовой жидкости детей с разным уровнем кариесрезистентности эмали в зависимости от степени прививки и времени сульфирования мембран, полученных сополимеризацией полистирола на пленке поливинилиденфторида, далее описывается применение хемометрических методов обработки данных (дисперсионного, корреляционного, линейного дискриминантного анализа и метода к ближайших соседей), а также результаты апробации и валидации мультисенсорной системы. Отсутствие фаулинга мембран после работы с биологической жидкостью подтверждено сравнительным анализом их ИК-Фурье спектров.

В *заключении* сформулированы выводы, отражающие достижение задач исследования, и обозначены перспективы дальнейшего развития темы.

Научная новизна

Установлено, что чувствительность потенциометрических сенсоров к анионам и полярным молекулам сульфаметоксазола, сульфациламида и сульфаниламида возрастает в ряду мембран МФ-4СК ~ МФ-4СК (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-SO₃⁻ (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-NH₃⁺ (УЗ) < МФ-4СК/УНТ-COO⁻ (УЗ), что коррелирует с повышением их диффузионной проницаемости. Соискатель полагает, что последовательность мембран в ряду обусловлена экранированием поверхности УНТ объемными (3-аминопропил)триметоксисиланольными фрагментами и их частичным связыванием с сульфогруппами мембраны, которые снижают доступность сорбционных центров допанта для аналита.

Показано, что выбор условий химической полимеризации полианилина в дисперсиях полимеров или порах готовых мембран МФ-4СК и последующей гидротермальной обработки позволяет управлять чувствительностью потенциометрических сенсоров к компонентам комбинированных сульфаниламидных и интраназальных анестезирующих препаратов в зависимости от их знака заряда, размера и гидрофильности. Это достигается варьированием количества и распределения между поверхностью и объемом мембраны функциональных центров.

Выявлено, что коммерческие и лабораторные мембраны на основе полимеров Nafion и Aquivion, отличающихся длиной боковой цепи, могут быть эффективны в качестве материалов потенциометрических сенсоров для группового и совместного определения аминокислот и их производных в растворах, имитирующих слюну человека.

Впервые описано поведение потенциометрических сенсоров на основе привитых фторполимерных сульфированных мембран в растворах ротовой жидкости, демонстрирующее возможность их использования в мультисенсорных системах для оценки кариесрезистентности зубной эмали.

Показано, что полианилин как модификатор гомогенных и псевдогомогенных сульфированных мембран позволяет повысить их устойчивость к фаулингу за счет частичной сшивки гидрофильных кластеров и

гидрофилизации поверхности. Эффект достигается вследствие уменьшения размеров пор и каналов, что ограничивает абсорбцию аминокислотных катионов лекарственных веществ и снижает адсорбцию высокомолекулярных компонентов биологических жидкостей.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлены закономерности влияния модификации мембран МФ-4СК наночастицами полианилина и функционализированных УНТ, а также УЗ обработки дисперсий полимеров и гидротермальной обработки готовых мембран на чувствительность потенциометрических сенсоров к неорганическим и низкомолекулярным органическим ионам и полярным молекулам в растворах лекарственных веществ.

Показано, что формирование мембран из дисперсий полимеров Nafion и Aquivion, отличающихся длиной боковой цепи, в апротонных и водно-спиртовых растворителях позволяет получить значительное число модификаций, отличающихся чувствительностью потенциометрических сенсоров к аминокислотам и их производным в растворах, имитирующих слюну человека.

Установлено, что степень прививки полистирола и время сульфирования фторполимерных мембран, полученных радикальной сополимеризацией, а также присутствие в их порах полианилина являются значимыми факторами, влияющими на отклик потенциометрических сенсоров в растворах ротовой жидкости.

Разработаны и апробированы мультисенсорные системы для контроля деградации препаратов сульфатамида, совместного определения сульфаметоксазола и триметоприма, а также тетракаина и оксиметазолина в их комбинированных препаратах. Кроме того, разработанные мультисенсорные системы могут быть использованы для количественного анализа растворов, имитирующих слюну человека и содержащих *N*-ацетил-*L*-метионин, *L*-карнитин и *L*-лизин в качестве перспективных биомаркеров, а также для классификационного анализа образцов ротовой жидкости детей в зависимости от уровня кариесрезистентности зубной эмали. Выявлены особенности поведения ПД-сенсоров на основе привитых мембран в растворах нестимулированной ротовой жидкости детей с разным уровнем кариесрезистентности зубной эмали.

Высокая теоретическая и практическая значимость работы соискателя подтверждается еще и тем фактом, что она получила финансовую поддержку гранта Президента Российской Федерации (грант № МД-5732.2021.1.3).

Достоверность результатов, обоснованность научных положений и выводов

Полученные результаты представляются *достоверными*, а положения, выносимые на защиту, и выводы – *обоснованными* благодаря большому объему данных, полученных независимыми методами с использованием современного сертифицированного оборудования, их тщательной метрологической обработке и согласованию с литературными данными.

Апробация представленных в диссертации результатов пройдена на российских и международных конференциях. Результаты работы

опубликованы в 10 статьях в журналах, входящих в Белый список и рекомендованных ВАК РФ, в том числе в 4 статьях в журналах Q1 и 5 статьях в журналах Q2 в базах Web of Science и Scopus.

С работой следует ознакомить Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казанский национальный исследовательский технологический университет, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Уфимский университет науки и технологий, а также другие научные и учебные организации, работающие в области электрохимических методов анализа.

Вопросы и замечания

1. В разделе автореферата **Степень разработанности темы** делается обзор недавних достижений в области темы диссертации. Однако упоминаются исключительно российские публикации. Наверное, следовало бы также оценить и вклад зарубежных ученых в данной области.

2. Слишком подробно расписаны задачи исследования. Трудно проследить логику проведения работы.

3. В целом терминология в области ионообменных мембран применяется корректно. Однако имеется два замечания.

3.1. В разделе **Актуальность** написано: «Эффективными модификаторами для ПФСП мембран выступают углеродные нанотрубки (УНТ) и электропроводящие полимеры (ЭПП), например, полианилин (ПАНИ) и поли(3,4-этилендиокситиофен) (ПЭДОТ)...» Не лучше ли употреблять термин «электронпроводящие полимеры»?

3.2. Термин «псевдогомогенные мембраны», который использует соискатель, не очень широко распространен в литературе. Следовало бы дать его определение во избежание недопонимания со стороны читателей.

4. Поясните, пожалуйста, почему важно, чтобы модификаторы перфторированных сульфокатионообменных мембран были электронными проводниками?

5. Отклик потенциометрических сенсоров определяется величиной доннановского потенциала на границе мембрана/раствор. Это свойство является термодинамическим. Как объяснить тот факт, что автором экспериментально установлена корреляция между чувствительностью ПД-сенсоров и диффузионной проницаемостью мембран? Причем в случае модифицированных мембран МФ-4СК/УНТ в растворах сульфаметоксазола, сульфациаида (SAA) и сульфаниламида (SA) рост чувствительности сенсоров наблюдался при повышении диффузионной проницаемости

мембран, а в случае мембран МФ-4СК/ПАНИ в растворах SA+SAA+NaOH чувствительность росла при снижении диффузионной проницаемости.

Замечание состоит в том, что автор пишет не о корреляции между двумя характеристиками, а о зависимости чувствительности ПД-сенсоров от диффузионной проницаемости мембран. Точная цитата из автореферата (сразу после рис. 3): «При исследовании мембран МФ-4СК/ПАНИ...выявлена нетипичная тенденция роста чувствительности ПД-сенсоров к SAA⁻ ... при снижении диффузионной проницаемости мембран».

6. Результаты работы соискателя и другие публикации в области мембранных сенсоров показывают, что чувствительность сенсоров, их подверженность фаулингу, механические и другие свойства являются функциями микроструктуры и химического состава мембран. Показательно то, что небольшая модификация мембраны путем ее дотирования неким веществом или изменением температуры может привести к существенным изменениям свойств. Возникает вопрос: ввиду наличия огромного множества возможных комбинаций и отсутствия количественной теории ПД-сенсоров, нельзя ли для прогнозирования чувствительности мембранных ПД-сенсоров к тому или иному веществу, возникающей в результате их заданной модификации, использовать искусственный интеллект на основании обучения нейросети с использованием большого числа известных корреляций между типом модификации и откликом мембраны? Пример подобного подхода продемонстрирован в публикации [Zhou, Z., Wang, L., Wang, J., Liu, C., Xu, T., & Zhang, X. (2022). Machine learning with neural networks to enhance selectivity of nonenzymatic electrochemical biosensors in multianalyte mixtures. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 14(47), 52684-52690].

7. Работа написана достаточно ясно хорошим русским языком. Тем не менее, имеется незначительное число опечаток. Например,

– в разделе **Актуальность**: «В сенсорах, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана (ПД-сенсорах [1]), эти...»;

– в разделе **Теоретическая и практическая значимость работы**: «...апротонных и водно-спиртовых растворителях оказывается достаточным; для варьирования...».

Заключение

Диссертационная работа Ельниковой Анастасии Сергеевны «Мультисенсорные системы на основе гомогенных и привитых фторполимерных сульфированных мембран и их композитов для определения лекарственных веществ, аминокислот и оценки кариесрезистентности эмали» представляет завершённую научно-исследовательскую работу, которая удовлетворяет требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертационной

работы, Ельникова Анастасия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Профессор кафедры физической химии,
доктор химических наук (02.00.05 – Электрохимия),
профессор



Никоненко Виктор Васильевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», факультет химии и высоких технологий, кафедра физической химии.

Почтовый адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149

Тел.: +7 (918) 414-58-16

E-mail: v_nikonenko@mail.ru

«17» ноября 2025 г.

