

На правах рукописи



Фам Тхи Гам

**АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ЖИДКИХ
СРЕДАХ СЕНСОРАМИ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-
ИМПРИНТИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ**

1.4.2. Аналитическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Воронеж – 2026

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Зяблов Александр Николаевич

Официальные оппоненты: **Бурмистрова Наталия Анатольевна**, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», институт химии, кафедра общей и неорганической химии, профессор

Суханов Павел Тихонович, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет инженерных технологий», факультет экологии и химической технологии, кафедра физической и аналитической химии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Защита состоится «22» апреля 2026 года в 14.00 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 «__» февраля 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.288.07,

кандидат химических наук, доцент  Столповская Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Антибиотики играют важную роль в медицине, в сельском хозяйстве, животноводстве. Они представляют собой антибактериальные соединения природного или синтетического происхождения, способные при низких концентрациях подавлять рост или уничтожать микроорганизмы, внося существенный вклад в улучшение здоровья и увеличение продолжительности жизни человека и животных. Однако их широкое и длительное применение на протяжении многих десятилетий привело к развитию антибиотикорезистентности и загрязнению окружающей среды, что вызывает серьезные последствия для общественного здоровья и глобальных экосистем. По данным Всемирной организации здравоохранения, устойчивость к антибиотикам является причиной примерно 700 000 смертей в год; по прогнозам, это число может достичь 10 миллионов к 2050 году.

В связи с этим контроль содержания антибиотиков в пищевых продуктах и водной среде является важной аналитической задачей, для осуществления которой широко используют инструментальные методы анализа: высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), спектрофотометрию, электрохимические методы и др. Несмотря на высокую чувствительность и точность, эти методы имеют такие недостатки, как высокая стоимость, сложная подготовка образцов, длительное время анализа. В этом контексте высокая потребность в быстрых, чувствительных, селективных методах стимулировала развитие сенсорных систем. Одними из перспективных являются амперометрические сенсоры, которые благодаря высокой чувствительности, точности, стабильности, низкой стоимости и портативности нашли широкое применение в экологическом мониторинге, промышленной безопасности и медицинской диагностике. Однако низкая селективность ограничивает их применение. Поэтому создание высокочувствительных и избирательных сенсоров является актуальной задачей, для решения которой могут быть использованы молекулярно-импринтированные полимеры (МИП) поскольку имеют в своей структуре специфически распознающие участки, способные точно определить целевое вещество в многокомпонентной системе. Благодаря этому сенсоры на основе МИП становятся перспективным инструментом для обнаружения антибиотиков в жидких средах.

Степень разработанности темы.

Большой интерес в области аналитического контроля представляют экспресс-методы, в частности методы на основе молекулярно-импринтированных полимеров. Эти полимеры, синтетические заменители природных рецепторов часто сравнивают с моделью «ключ-замок». Благодаря высокой селективности, стабильности и простоте синтеза они находят широкое применение, особенно в сенсорных технологиях. Особый интерес представляют электрохимические сенсоры на основе МИП, позволяющие селективно определять биологически

активные соединения, такие как фентанил, парацетамол, антибиотики (цефалексин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), а также витамины D, E и C в фармацевтических образцах. Сделаны попытки определения некоторых антибиотиков цефалоспоринового ряда пьезоэлектрическими МИП-сенсорами в жидких средах. Согласно проведенному обзору литературы, на сегодняшний день отсутствуют сведения об использовании амперометрических сенсоров на основе МИП для обнаружения антибиотиков в жидких средах.

Цель работы. Разработка амперометрических сенсоров на основе молекулярно-импринтированных полимеров для определения аминокликозидов, сульфаниламида и антибиотиков цефалоспоринового ряда в жидких средах.

Задачи работы

1. Исследовать кислотно-основные и структурные свойства антибиотиков: цефтриаксона натрия, цефазолина натрия, цефотаксима натрия, цефуроксима натрия, стрептомицина сульфат, неомицина сульфат, сульфаниламида для получения молекулярно-импринтированных полимеров селективных к целевым антибиотикам.

2. Изучить структурные, спектральные и сорбционные свойства синтезированных молекулярно-импринтированных полимеров. Оценить морфологию поверхности полимерных пленок, исследовать способность рассмотренных полимеров сорбировать антибиотики из водных растворов.

3. Разработать амперометрические сенсоры с селективным покрытием на основе молекулярно-импринтированного полимера с отпечатками антибиотиков: цефтриаксон натрия, цефазолин натрия, цефотаксим натрия, цефуроксим натрия, стрептомицина сульфат, неомицина сульфат, сульфаниламид и установить влияние различных факторов на величину аналитического сигнала сенсоров.

4. Разработать способ определения антибиотиков амперометрическими сенсорами в модельных растворах и апробировать его при анализе реальных объектов.

Научная новизна

1. Изучено влияние температуры на структуры антибиотиков: цефазолина натрия, стрептомицина сульфата и сульфаниламида. Методом ИК-спектроскопии установлено, что при температуре свыше 120 °С происходит разрушение ряда связей и, как следствие, изменение молекулярной структуры антибиотиков. Полученные результаты использованы при выборе условий синтеза молекулярно-импринтированных полимеров.

2. Впервые получены молекулярно-импринтированные полимеры с полиимидной полимерной матрицей и отпечатками антибиотиков: цефтриаксона натрия, цефазолина натрия, цефотаксима натрия, цефуроксима натрия, сульфаниламида, стрептомицина сульфата и неомицина сульфата. Проведена оценка сорбционной способности и пористости полученных полимеров. Показано, что МИП обладают более высокой избирательностью по отношению к целевым

антибиотикам, чем неимпринтированный полимер. Полученные МИП использованы в качестве распознающих покрытий амперометрических сенсоров. Установлена взаимосвязь между распределением микропор в полимерной пленке и чувствительностью сенсора.

3. Впервые получены сенсоры на основе молекулярно-импринтированных полимеров для прямого амперометрического анализа и разработан способ определения рассмотренных в работе антибиотиков в диапазоне концентраций $0,1 - 1,0 \cdot 10^{-5}$ г/дм³.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании данных спектрофотометрии рассчитаны рК функциональных групп антибиотиков, что позволило охарактеризовать их кислотно-основные свойства. Методом ИК-спектроскопии установлены изменения в структуре антибиотиков при нагревании. Полученные параметры были использованы для выбора условий синтеза молекулярно-импринтированных полимеров.

Установлены взаимосвязи между пористой структурой полимеров и их чувствительностью, сорбционными свойствами и аналитическими параметрами сенсоров.

Амперометрические сенсоры на основе молекулярно-импринтированных полимеров апробированы при определении остаточного содержания антибиотиков в сточной воде и молочной продукции.

Методология и методы исследования. Для оценки точности определения антибиотиков в жидких средах амперометрическими сенсорами на основе молекулярно-импринтированных полимеров в качестве референтных методов использовали спектрофотометр BioSpec-mini-SHIMADZU (Япония), хроматограф Agilent 6230 TOF LC/MS (Agilent Technologies, CA, USA). Для исследования свойств полимерных пленок применяли ИК-спектрометр (VERTEX-75 фирмы «Брукер» Германия), кондуктометр ССТ-3320Т (Россия) и сканирующий силовой микроскоп (микроскоп «Solver P47 PRO» производства ЗАО «НТ-МДТ»).

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследования структурных, спектральных и сорбционных свойств молекулярно-импринтированных полимеров и антибиотиков для выбора условий получения чувствительных и высокоизбирательных амперометрических МИП-сенсоров.

2. Условия определения антибиотиков в жидкостях амперометрическими МИП-сенсорами. Зависимости величины аналитического сигнала МИП-сенсора от рН, температуры, растворителя, состава растворов.

3. Способ определения антибиотиков в модельных растворах и реальных объектах амперометрическими сенсорами на основе молекулярно-импринтированных полимеров.

Степень достоверности результатов работы подтверждается большим объемом статистически обработанных экспериментальных данных, использованием современного сертифицированного оборудования, согласованием результатов с результатами других методов, имеющихся в литературе.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы представлены на следующих конференциях и симпозиумах: XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Сириус, 2024); X Всероссийской конференции «Физико-химические процессы в конденсированном состоянии и на межфазных границах» ФАГРАН-2024 (Воронеж, 2024); VII Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, 2025); XIII Всероссийской конференции по анализу объектов окружающей среды «Экоаналитика» (Санкт-Петербург, 2025); XIII симпозиуме по оптике и биофотонике «Оптические хемо- и биосенсоры» (Саратов, 2025); XVI Всероссийской научно-практической конференции «Ионообменные материалы в сорбционных, хроматографических и мембранных процессах – ИОНИТЫ-2025» (Воронеж, 2025).

Личный вклад автора состоял в постановке цели и задач работы, выполнении теоретической и экспериментальной части, обобщении результатов эксперимента, написании статей и подготовке докладов на конференциях.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 16 работ, из них 6 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 6 тезисов и материалов конференций.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка цитируемой литературы (218 источников) и приложения (А-Б). Работа изложена на 179 страницах, содержит 50 рисунков, 37 таблиц.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.2. Аналитическая химия: п.2. «Методы химического анализа (химические, физико-химические, атомная и молекулярная спектроскопия, хроматография, рентгеновская спектроскопия, масс-спектрометрия, ядерно-физические методы и др)»; п.10. «Анализ органических веществ и материалов»; п.13. «Анализ пищевых продуктов»; а также п.15. «Анализ лекарственных препаратов».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во *введении* установлена актуальность проблемы исследования, описана степень разработанности темы, определены цель и задачи работы, представлены новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, описаны структура и объем диссертации.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Представленный обзор литературы посвящен применению антибиотиков, их попаданию в пищевые продукты и окружающую среду. Проведен анализ методов определения антибиотиков - хроматографических, микробиологических, спектральных, иммуноферментных и электрохимических, их достоинства и ограничения. Особое внимание уделено определению веществ сенсорами и роли МИП как селективных материалов, обеспечивающих высокую чувствительность и специфичность определения антибиотиков. В главе обоснована актуальность разработки амперометрических сенсоров на основе МИП для селективного определения антибиотиков в сложных матрицах.

Глава 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА

В главе представлены физико-химические свойства объектов исследования: цефтриаксона натрия (Ceftr), цефазолина натрия (Cef), цефотаксима натрия (Cefot), цефуроксима натрия (Cefur), стрептомицина сульфата (Strep), неомицина сульфата (Neo) и сульфаниламида (Sulf), а также характеристики молочной продукции и сточных вод как аналитических матриц. Описаны методики получения МИП с отпечатками антибиотиков на основе сополимера 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты и 4,4'-диаминодифенилоксида, используемых для модификации сенсоров. Представлены методы исследования свойств полимерных пленок: ИК-спектроскопия (Vertex-75 фирмы «Брукер» Германия), сканирующая силовая микроскопия (микроскоп «Solver P47 PRO» ЗАО «НТ-МДТ»), метод прямой кондуктометрии (кондуктометр ССТ-3320Т, Россия). Для определения антибиотиков применяли амперометрическую установку (источник питания QJ1803С, Китай и универсальный вольтметр В7-78/1, Китай), ВЭЖХ (Agilent 6230 TOF LC/MS (Agilent Technologies, США)) и спектрофотометр BioSpec-mini (SHIMADZU, Япония).

Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ АНТИБИОТИКОВ

В главе представлены результаты исследования кислотно-основных свойств и влияние температуры на структуру некоторых антибиотиков с целью определения их стабильности при условиях, характерных для синтеза МИП.

Проведенный анализ ИК-спектров цефазолина натрия, стрептомицина сульфата и сульфаниламида показал, что повышение температуры приводит к изменению структуры их молекул. При температуре свыше 120 °С для всех исследованных соединений наблюдаются процессы термического разложения. Это указывает на то, что повышение температуры существенно влияет на стабильность антибиотиков.

Так, у цефазолина натрия пики соответствующие колебаниям N–H и C=O не наблюдаются, полоса COO^- 1362 cm^{-1} ослабевает, а колебания N–H вторичного амида смещаются с 1541 до 1506 cm^{-1} , что указывает на разрушение β -лактамного кольца и карбоксилатной группы. У стрептомицина сульфата смещаются пики O–H

($3165\text{ см}^{-1} \rightarrow 3182\text{ см}^{-1}$) и $\text{C}=\text{O}$ ($1622\text{ см}^{-1} \rightarrow 1616\text{ см}^{-1}$), появляется новый пик $\text{C}-\text{O}$ 1211 см^{-1} . У сульфаниламида валентные колебания $\text{N}-\text{H}$ смещаются с 3265 см^{-1} до 3215 см^{-1} , а деформационные – с 1625 см^{-1} до 1601 см^{-1} .

Таким образом, при высоких температурах происходит термическое разложение антибиотиков, что указывает на необходимость проведения синтеза МИП при температурах ниже их разложения.

По данным спектрофотометрии рассчитаны константы протолиза (рК) антибиотиков: цефтриаксона натрия, цефазолина натрия, цефуроксима натрия и цефотаксима натрия (Табл. 1).

Таблица 1. Величины рК функциональных групп антибиотиков цефалоспоринов

Антибиотик	рК	Форма иона
Ceftr	2,80	Диссоциация карбоксильной группы
	3,61	Диссоциация окситриазиноновой группы
	4,31	Протонирование тиазольного цикла
Cef	3,02	Диссоциация карбоксильной группы
Cefot	2,72	Диссоциация карбоксильной группы катиона с образованием биполярного иона
	4,04	Диссоциация протона, координированного аминотиазольной группой, с образованием аниона
Cefur	2,69	Диссоциация карбоксильной группы

Установлено, что значения рК отражают диссоциацию карбоксильных, окситриазиноновых, а также аминотиазольных функциональных групп, что указывает на различную степень ионизации в зависимости от рН среды.

Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ СЕЛЕКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ СЕНСОРОВ

В главе приведены результаты изучения характеристик молекулярно-импринтированных и неимпринтированных полимеров (НП), синтезированных на основе полиимида.

Наличие имидных циклов в полученных полимерах подтверждено ИК-спектроскопией. Анализ спектров показал, что процесс молекулярного импринтирования не изменяет лестничную структуру полиимида, а только формирует полости распознавания молекул. ИК-спектры МИП и НП сходны, однако у полимеров с отпечатками антибиотиков интенсивности характеристических частот выше, что может быть обусловлено легкодоступностью полученных отпечатков для молекул гидратной воды и подтверждается характеристическими частотами для $\text{COO}^-\dots\text{H}_2\text{O}$ ($1390\text{ см}^{-1} - 1360\text{ см}^{-1}$) и $>\text{N}-\text{H}\dots\text{H}_2\text{O}$ ($1650 - 1550\text{ см}^{-1}$).

Исследование изотерм сорбции (Рис. 1) молекулярно-импринтированных и неимпринтированных полимеров показало их схожесть по форме, что

свидетельствует о близком механизме сорбции. В частности, при анализе сорбции антибиотиков полученные кривые сорбции соответствуют изотерме L-типа.

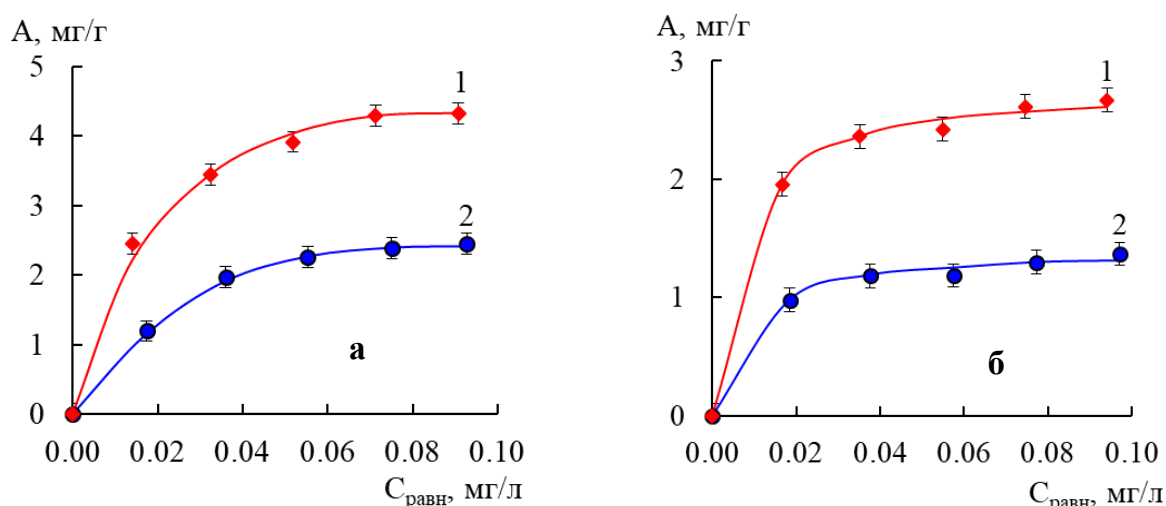
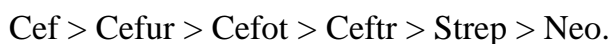


Рис. 1. Изотермы сорбции сорбции антибиотиков
а – цефтриаксон натрия, б – стрептомицина сульфат
1 – МИП-антибиотик; 2 – НП

По данным ИК-спектроскопии, сорбция аминогликозидных и цефалоспориновых антибиотиков МИПами проходит преимущественно за счет образования водородных связей. Характеристические полосы поглощения в области $1390 - 1360 \text{ см}^{-1}$ обусловлены взаимодействием карбоксильных групп сорбента с молекулами воды ($-\text{COO}^- \dots \text{H}_2\text{O}$), а для аминной группы полимера с молекулой воды ($>\text{N}-\text{H} \dots \text{H}_2\text{O}$) характерны полосы в диапазоне $1650 - 1550 \text{ см}^{-1}$. Связи между молекулами воды и амино- и карбонильными группами антибиотика проявляются при $1550-1510 \text{ см}^{-1}$ ($-\text{NH}_2 \dots \text{H}_2\text{O}$) и 1755 см^{-1} ($-\text{C}=\text{O} \dots \text{H}_2\text{O}$). Кроме того, имеются частоты характеризующие взаимодействие между молекулами воды и гидроксильными и карбоксильными группами антибиотика $1020 - 890 \text{ см}^{-1}$ ($-\text{OH} \dots \text{H}_2\text{O}$), $1230 - 1200 \text{ см}^{-1}$ ($-\text{COO}^- \dots \text{H}_2\text{O}$).

Установлено, что МИП обладает более высокой сорбционной способностью по сравнению с НП благодаря высокой пористости и наличию специфических участков, соответствующих структурам молекул-шаблонов. Показано, что сорбируемость антибиотиков МИПами убывает в ряду:



Для характеристики сорбционных свойств полимеров были рассчитаны такие параметры, как степень извлечения (R, %), коэффициент распределения (D), импринтинг-фактор (IF) и коэффициент десорбции (K, %) (Табл. 2). Во всех случаях значения степени извлечения (R) и коэффициента распределения (D) для МИП выше, чем для НП. Импринтинг-фактор (IF) составил 2,1 – 3,4, что указывает на высокую селективность МИП к целевым антибиотикам. Значение K для МИП всегда выше, чем для НП.

Таблица 2. Характеристики адсорбции антибиотиков молекулярно-импринтированными и неимпринтированными полимерами (n = 3, P = 0,95)

Антибиотик	Сорбент	R, %	S _r , %	D, дм ³ /г	S _r , %	IF	K, %
Ceftr	НП	12,1 ± 1,1	3,7	0,068 ± 0,007	4,4	2,4	80,2
	МИП-Ceftr	25,3 ± 1,4	2,2	0,164 ± 0,006	1,5		90,3
Cef	НП	25,5 ± 1,2	1,9	0,169 ± 0,008	1,8	3,4	85,3
	МИП-Cef	54,3 ± 1,9	1,4	0,574 ± 0,009	1,7		97,8
Cefot	НП	14,4 ± 1,0	2,8	0,083 ± 0,005	2,4	2,5	82,7
	МИП-Cefot	29,8 ± 1,7	2,3	0,205 ± 0,006	1,2		93,9
Cefur	НП	24,3 ± 2,1	3,5	0,159 ± 0,009	2,2	3,1	83,8
	МИП-Cefur	49,5 ± 1,5	1,2	0,489 ± 0,006	1,1		94,7
Strep	НП	9,8 ± 1,1	4,6	0,054 ± 0,004	2,9	2,3	77,6
	МИП-Strep	20,4 ± 1,3	2,5	0,123 ± 0,005	1,6		87,8
Neo	НП	8,5 ± 0,9	4,1	0,044 ± 0,002	2,3	2,1	75,8
	МИП-Neo	15,7 ± 1,8	4,7	0,092 ± 0,007	3,3		86,9

В работе исследована способность молекулярно-импринтированных полимеров сорбировать посторонние вещества. Установлено, что МИП сорбируют преимущественно целевые антибиотики (Табл. 3).

Таблица 3. Характеристики адсорбции целевых и посторонних антибиотиков молекулярно-импринтированными полимерами (МИП) (n = 3, P = 0,95)

Сорбент	Антибиотик	R, %	S _r , %	D, дм ³ /г	S _r , %	% сорбции
МИП-Ceftr	Ceftr	25,3 ± 1,4	2,2	0,164 ± 0,006	1,5	78,16
	Cef	7,8 ± 0,7	3,5	0,039 ± 0,004	4,5	21,84
МИП-Cef	Cef	54,3 ± 1,9	1,4	0,574 ± 0,009	1,7	84,09
	Cefot	16,5 ± 1,1	2,7	0,095 ± 0,009	3,7	15,91
МИП-Cefot	Cefot	29,8 ± 1,7	2,3	0,205 ± 0,006	1,2	77,78
	Cefur	5,3 ± 0,4	3,2	0,027 ± 0,002	2,9	22,22
МИП-Cefur	Cefur	49,5 ± 1,5	1,2	0,489 ± 0,006	1,1	95,12
	Ceftr	3,7 ± 0,2	4,5	0,018 ± 0,002	3,8	4,88
МИП-Strep	Strep	20,4 ± 1,3	2,5	0,123 ± 0,005	1,6	82,41
	Neo	4,1 ± 0,2	2,1	0,015 ± 0,001	3,5	17,59
МИП-Neo	Neo	15,7 ± 1,8	4,7	0,092 ± 0,007	3,3	85,08
	Strep	1,8 ± 0,2	4,8	0,008 ± 0,001	4,9	14,92

Исследование пленок молекулярно-импринтированных и неимпринтированных полимеров, выявило увеличение удельной площади поверхности, суммарного объема пор и сорбционной емкости МИПов по сравнению с неимпринтированными полимерами (Табл. 4).

Для анализа морфологии поверхности полимерных пленок использовали метод сканирующей силовой микроскопии. пленка полиимида НП обладает хорошей воспроизводимостью их толщины и равномерной поверхностью с перепадом высот от 0,7 до 3,6 нм.

Таблица 4. Характеристики пористой структуры неимпринтированных (НП) и молекулярно-импринтированных (МИП) полимеров

Антибиотик	Сорбент	A_{max} , мг/г	S_0 , нм ²	$S_{уд}$, м ² /г	W_0 , мм ³ /г	r_1 , нм	r_2 , нм
Ceftr	НП	3,16	0,74	2,13	1,61	-	-
	МИП-Ceftr	5,15		3,48	2,63	1,51	2,27
Cef	НП	6,51	0,59	4,84	3,26	-	-
	МИП-Cef	13,05		9,70	6,53	1,35	2,02
Cefot	НП	3,74	0,63	2,98	2,08	-	-
	МИП-Cefot	5,17		4,11	2,87	1,39	2,09
Cefur	НП	6,32	0,60	5,56	3,79	-	-
	МИП-Cefur	12,15		9,90	6,75	1,36	2,05
Strep	НП	1,49	1,71	1,05	1,21	-	-
	МИП-Strep	2,89		2,04	2,34	2,30	3,45
Neo	НП	1,26	1,07	1,32	1,19	-	-
	МИП-Neo	2,29		2,40	2,18	1,82	2,72

Содержание пор радиусом до 10 нм составляет 81,07 % (Табл. 5). Рельеф поверхностей пленок МИПов имеет большой перепад высот, что приводит к уменьшению количества микропор и увеличению количества мезо- и макропор. Это связано с перестройкой структуры полимера МИП-антибиотика в процессе синтеза.

Таблица 5. Распределение пор в полимерных пленках

Классификация пор r , нм		НП	МИП-Ceftr	МИП-Cef	МИП-Cefot	МИП-Cefur	МИП-Sulf	МИП-Neo
		n, %	n, %	n, %	n, %	n, %	n, %	n, %
микро-	1-10	81,07	70,60	72,09	67,70	50,45	72,36	77,14
мезо-	10-25	16,57	26,41	22,29	26,55	32,59	20,55	17,14
макро-	25-150	2,37	2,99	5,62	5,75	16,96	7,09	5,72

Поскольку молекулярно-импринтированные полимеры планировали использовать в качестве селективных покрытий сенсоров в работе установлена корреляция между количеством микропор и чувствительностью сенсоров к целевым молекулам. Несмотря на то, что неимпринтированный полимер имеет большее количество микропор, чувствительность сенсора к антибиотикам низкая.

Глава 5. АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ЖИДКОСТЯХ

Глава 5 посвящена разработке и установлению характеристик амперометрических сенсоров, модифицированных МИП, для определения антибиотиков в модельных и реальных растворах.

Полученные молекулярно-импринтированные полимеры на основе полиимида обладают термо- и химической стойкостью. Поэтому в работе проведена оценка чувствительности МИП-сенсоров от количества аналитических серий (Рис. 2). Установлено, что после 26 аналитической серии чувствительность

постепенно снижается, что связано с деградацией участков молекулярного распознавания и возможным загрязнением или ухудшением проводящих свойств поверхности после многократного использования.

S , мА·л/г

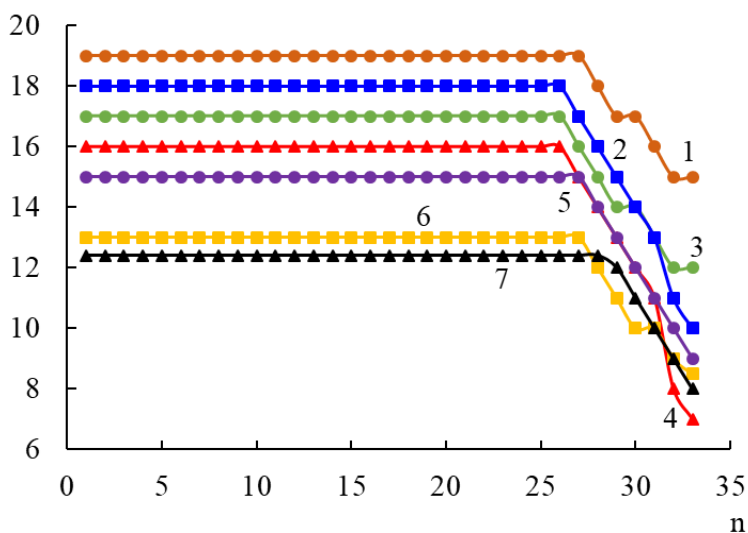


Рис. 2. Зависимость чувствительности амперометрических сенсоров от количества аналитических серий (n)
 1 – МИП-Cef; 2 – МИП-Sulf;
 3 – МИП-Neo; 4 – МИП-Ceftr;
 5 – МИП-Cefot; 6 – МИП-Cefur;
 7 – МИП-Strep

Также была проведена оценка способности сенсоров распознавать в многокомпонентных растворах целевое вещество. Сенсор без селективного покрытия имеет высокие коэффициенты перекрестного реагирования (ПР) (86,96-115,01%), что указывает на незначительные отличия между сигналами для целевого и посторонних антибиотиков. В отличие от него, МИП-сенсор обладает высокой специфичностью, значение ПР для посторонних антибиотиков не превышает 25%. Помимо коэффициентов перекрестного реагирования, были также рассчитаны импринтинг-фактор (IF) для МИП-сенсоров в отношении целевых антибиотиков и других аналитов (Табл. 6).

Таблица 6. Импринтинг-фактор для амперометрических сенсоров на основе МИП

Анализируемое вещество	Сенсор МИП-Ceftr	Сенсор МИП-Cef	Сенсор МИП-Cefot	Сенсор МИП-Cefur	Сенсор МИП-Strep	Сенсор МИП-Neo	Сенсор МИП-Sulf
Ceftr	5,1	0,9	0,8	0,9	1,1	0,9	0,6
Cef	0,8	5,8	1,2	1,0	0,9	1,2	1,0
Cefot	1,1	0,6	4,9	0,8	1,2	1,0	0,8
Cefur	1,2	1,3	0,7	5,3	0,9	1,1	1,2
Strep	1,3	0,8	0,9	0,7	4,3	1,3	0,8
Neo	1,1	1,1	1,1	1,2	1,0	6,3	1,1
Sulf	1,0	1,0	1,0	0,9	0,8	1,1	6,1

Каждый МИП-сенсор проявляет наибольшее сродство к соответствующему целевому антибиотику (имеет высокое значение IF), в то время как IF для посторонних антибиотиков остается низким.

Одним из факторов влияющих на сигнал сенсора является природа растворителя. При использовании молока в качестве растворителя у всех типов сенсоров наблюдается снижение чувствительности и повышение предела

обнаружения (C_{\min}) по сравнению с дистиллированной водой. Это обусловлено присутствием белков и жиров в молоке, которые затрудняют диффузию аналита и создают помехи во взаимодействии с распознающим полимерным слоем, что приводит к уменьшению электрического сигнала.

Также оценено влияние температуры на аналитический сигнал амперометрического сенсора. При повышении температуры от 10 °С до 50 °С аналитический сигнал для всех сенсоров увеличивается. Это явление можно объяснить увеличением скорости диффузии молекул антибиотика к поверхности электрода и ускорением кинетики окислительно-восстановительной реакции при высокой температуре.

Еще одним фактором способным оказывать влияние на сигнал сенсора является кислотность среды. Для всех сенсоров наибольшая разность тока ΔI наблюдается в слабокислой среде (рН 3,6 – 4,0) и постепенно снижается при повышении рН до нейтрального или щелочного уровня (рН 10).

Для оценки влияния неорганических ионов измерили сигнал МИП-сенсоров в 0,01 г/дм³ растворах HCl, H₂SO₄, NaOH, NaCl и Na₂SO₄. Сигнал сенсоров в этих растворах близок к сигналу сенсоров для дистиллированной воды (холостой пробы), т.е. МИП-сенсоры практически не дают сигнала при контакте с растворами неорганических веществ.

Определение содержания антибиотиков в модельных растворах осуществляли методом градуировочного графика. Для МИП-сенсоров характерны линейные градуировочные графики с высоким коэффициентом детерминации $R^2 > 0,99$. Метрологические характеристики МИП-сенсоров представлены в таблице 7.

Таблица 7. Метрологические характеристики определения антибиотиков амперометрическими сенсорами на основе МИП (n = 3, P = 0,95)

Сенсор	Антибиотик	C, г/дм ³	C_{\min} , г/дм ³	S_r , %	ПДК, г/дм ³
МИП-Ceftr	Ceftr	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	6,6 · 10 ⁻⁶	5,5	2,0 · 10 ⁻⁴
МИП-Cef	Cef	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	1,5 · 10 ⁻⁶	3,8	1,0 · 10 ⁻⁴
МИП-Cefot	Cefot	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	8,5 · 10 ⁻⁶	2,3	1,8 · 10 ⁻⁴
МИП-Cefur	Cefur	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	3,5 · 10 ⁻⁶	4,7	1,8 · 10 ⁻⁴
МИП-Strep	Strep	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	5,8 · 10 ⁻⁶	2,6	2,5 · 10 ⁻⁴
МИП-Neo	Neo	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	7,2 · 10 ⁻⁶	2,9	15,8 · 10 ⁻⁴
МИП-Sulf	Sulf	0,1 - 1,0 · 10 ⁻⁵	4,7 · 10 ⁻⁶	3,2	1,0 · 10 ⁻⁴

Сенсоры способны обнаруживать антибиотики в диапазоне концентраций 0,1 – 1,0 · 10⁻⁵ г/дм³. Относительное стандартное отклонение (S_r) всех измерений не превышает 6%.

Для оценки точности определения антибиотиков в модельных растворах был применен метод «введено - найдено» (Табл. 8). Показано, что МИП-сенсоры обладают высокой точностью определения антибиотиков. Относительное стандартное отклонение (S_r) не превышает 5%.

Таблица 8. Определение антибиотиков в модельных растворах методом «введено-найдено» (n = 5, P = 0,95)

Анализируемое вещество	С, г/дм ³		S _г , %	Анализируемое вещество	С, г/дм ³		S _г , %
	Введено	Найдено			Введено	Найдено	
Сенсор на основе МИП-Ceftr				Сенсор на основе МИП-Cefur			
Ceftr	0,01	$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	3,5	Cefur	0,01	$(10,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	4,3
	0,001	$(10,3 \pm 0,6) \cdot 10^{-4}$	4,4		0,001	$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-4}$	3,4
	0,0001	$(10,5 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$	3,8		0,0001	$(10,3 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$	4,2
Сенсор на основе МИП-Cefot				Сенсор на основе МИП-Strep			
Cefot	0,01	$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	3,4	Strep	0,01	$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	4,7
	0,001	$(9,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$	3,9		0,001	$(9,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$	4,5
	0,0001	$(10,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-5}$	3,2		0,0001	$(10,4 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$	3,8
Сенсор на основе МИП-Cef				Сенсор на основе МИП-Neo			
Cef	0,01	$(9,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	3,6	Neo	0,01	$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	2,9
	0,001	$(10,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$	2,5		0,001	$(10,6 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$	4,0
	0,0001	$(10,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$	4,8		0,0001	$(9,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$	2,4

Метод «введено - найдено» также был применен для определения антибиотиков в модельных бинарных, тройных и четверных смесях (Табл. 9). МИП-сенсоры показали высокую селективность не только при анализе индивидуальных веществ, но и при их определении в смесях.

Таблица 9. Определение цефтриаксона натрия и цефазолина натрия в модельных смесях методом «введено-найдено» (n = 5, P = 0,95)

Анализируемое вещество	С, г/дм ³		S _г , %
	Введено	Найдено	
Сенсор на основе МИП-Ceftr			
Ceftr	0,01	$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	3,5
Cef / Cefot / Cefur / Strep / Sulf	0,01	–	–
Раствор Ceftr и Cef	Ceftr	0,01	$(9,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$
	Cef	0,01	
Раствор Ceftr, Cefot и Cefur	Ceftr	0,01	$(10,6 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$
	Cefot	0,01	
	Cefur	0,01	
Раствор Ceftr, Cef, Strep и Sulf	Ceftr	0,01	$(10,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$
	Cef	0,01	
	Strep	0,01	
	Sulf	0,01	

Для проверки правильности определения антибиотиков в растворах МИП-сенсорами использовали референтные методы: спектрофотометрия (СФ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Анализ показал, что все расчетные значения критерия Фишера (F-тест) меньше табличного значения F, что

свидетельствует об отсутствии значимых различий дисперсий между результатами МИП-сенсоров и СФ. Аналогично, расчетные значения теста Стьюдента (t-тест) также меньше $t_{\text{табл}}$, что подтверждает отсутствие статистически значимых различий между результатами МИП-сенсоров и СФ (Табл. 10).

Таблица 10. Сравнение средних двух серий данных определения антибиотиков методом СФ и МИП-сенсорами ($n = 5$; $P = 0,95$; $F_{\text{табл}} = 6,39$; $t_{\text{табл}} = 2,306$)

Метод определения	$C, \text{г/дм}^3$	$S^2 \cdot 10^{-7}$	F	$S_p \cdot 10^{-4}$	t_{\pm}
Цефтриаксон натрия (Ceftr)					
СФ	$(4,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	0,12	2,23	1,41	0,824
МИП-Ceftr	$(4,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	0,28			
СФ	$(10,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	1,39	1,17	3,60	1,372
МИП-Ceftr	$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,19			
Цефазолин натрия (Cef)					
СФ	$(5,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	0,42	2,94	1,68	0,989
МИП-Cef	$(5,3 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	0,14			
СФ	$(10,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	0,35	3,45	2,79	1,572
МИП-Cef	$(9,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,21			
Цефотаксим натрия (Cefot)					
СФ	$(4,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	0,40	1,19	1,92	1,714
МИП-Cefot	$(4,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	0,34			
СФ	$(10,2 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	1,38	1,08	3,64	1,491
МИП-Cefot	$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,28			
Цефуроским натрия (Cefur)					
СФ	$(5,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	0,17	1,11	1,35	1,352
МИП-Cefur	$(5,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	0,19			
СФ	$(9,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	1,53	1,22	4,11	1,251
МИП-Cefur	$(10,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	1,86			
Сульфаниламид (Sulf)					
СФ	$(4,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	0,13	3,22	1,68	1,982
МИП-Sulf	$(5,0 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	0,43			
СФ	$(9,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	0,92	3,43	2,44	1,762
МИП-Sulf	$(9,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	0,27			

Установлено, что воспроизводимость полученных результатов методом ВЭЖХ и МИП-сенсорами не имеет существенных различий ($F < F_{\text{табл}}$), т.е. их случайные погрешности одного порядка (Табл. 11). Более того, совпадение средних значений в рядах данных ($t_{\pm} < t_{\text{табл}}$) указывает на отсутствие систематической погрешности при использовании амперометрических сенсоров.

Таблица 11. Сравнение средних двух серий данных определения антибиотиков методом ВЭЖХ и МИП-сенсорами ($n = 5$; $P = 0,95$; $F_{\text{табл}} = 6,39$; $t_{\text{табл}} = 2,306$)

Метод определения	$C, \text{г/дм}^3$	$S^2 \cdot 10^{-7}$	F	$S_p \cdot 10^{-4}$	t_{\pm}
Цефтриаксон натрия (Ceftr)					
ВЭЖХ	$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	2,04	1,70	4,02	1,754
МИП-Ceftr	$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,19			
ВЭЖХ	$(49,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	2,45	2,62	6,66	1,679
МИП-Ceftr	$(50,3 \pm 1,0) \cdot 10^{-3}$	6,42			
Цефазолин натрия (Cef)					
ВЭЖХ	$(10,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	1,11	1,09	3,41	1,647
МИП-Cef	$(9,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,21			
ВЭЖХ	$(49,4 \pm 1,8) \cdot 10^{-3}$	20,6	2,84	1,99	1,048
МИП-Cef	$(50,7 \pm 3,0) \cdot 10^{-3}$	58,8			
Стрептомицин сульфата (Strep)					
ВЭЖХ	$(10,5 \pm 0,7) \cdot 10^{-3}$	2,76	1,18	5,04	0,880
МИП-Strep	$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	2,34			
ВЭЖХ	$(49,2 \pm 1,0) \cdot 10^{-3}$	6,06	1,17	7,50	0,993
МИП-Strep	$(48,7 \pm 0,9) \cdot 10^{-3}$	5,19			
Неомицин сульфата (Neo)					
ВЭЖХ	$(10,3 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	1,85	1,94	3,74	1,012
МИП-Neo	$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	0,95			
ВЭЖХ	$(50,4 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,08	2,84	4,55	1,216
МИП-Neo	$(50,1 \pm 0,7) \cdot 10^{-3}$	3,06			

В ходе работы установлено, что погрешность результатов определения содержания антибиотиков в модельных растворах амперометрическими сенсорами и референтными методами не превышает 5%, что свидетельствует о высокой точности и надежности применяемого метода (Табл. 12).

Таблица 12. Определение антибиотиков в модельных растворах методами спектрофотометрии, ВЭЖХ и сенсорами на основе МИП ($n = 5$, $P = 0,95$)

Антибиотик	$C, \text{г/дм}^3$			$\Delta, \%$
	Введено	Найдено*:**	Найдено сенсорами	
1	2	3	4	5
Сенсор МИП-Ceftr				
Ceftr	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-3*}$	$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	3,2
	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3**}$		4,6
	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$(4,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-3*}$	$(4,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	1,5
	$50,0 \cdot 10^{-3}$	$(49,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-3**}$	$(50,3 \pm 1,0) \cdot 10^{-3}$	1,4
Сенсор МИП-Cef				
Cef	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-3*}$	$(9,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	2,9
	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-3**}$		3,6
	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$(5,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-3*}$	$(5,3 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	2,0
	$50,0 \cdot 10^{-3}$	$(49,4 \pm 1,8) \cdot 10^{-3**}$	$(50,7 \pm 3,0) \cdot 10^{-3}$	2,6
Сенсор МИП-Cefot				
Cefot	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$(4,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-3*}$	$(4,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	4,2
	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,2 \pm 0,5) \cdot 10^{-3*}$	$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	3,3
Сенсор МИП-Cefur				
Cefur	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$(5,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-3*}$	$(5,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	2,3
	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(9,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-3*}$	$(10,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	3,2

Продолжение таблицы 12.

1	2	3	4	5
Сенсор МИП-Sulf				
Sulf	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$(4,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3*}$	$(5,0 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	4,2
	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(9,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3*}$	$(9,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	2,9
Сенсор МИП-Strep				
Strep	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,5 \pm 0,7) \cdot 10^{-3**}$	$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	2,8
	$50,0 \cdot 10^{-3}$	$(49,2 \pm 1,0) \cdot 10^{-3**}$	$(48,7 \pm 0,9) \cdot 10^{-3}$	2,2
Сенсор МИП-Neo				
Neo	$10,0 \cdot 10^{-3}$	$(10,3 \pm 0,5) \cdot 10^{-3**}$	$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	2,3
	$50,0 \cdot 10^{-3}$	$(50,4 \pm 0,4) \cdot 10^{-3**}$	$(50,1 \pm 0,7) \cdot 10^{-3}$	0,7

Примечание: *- концентрация установлена методом спектрофотометрически

** - концентрация установлена методом ВЭЖХ

В работе проведена апробация сенсоров МИП-Ceftr, МИП-Cef, МИП-Strep, МИП-Neo при определении остаточного количества антибиотиков в образцах молока и сточной воде (Табл. 13). Обнаружено сходство между результатами, полученными с помощью ВЭЖХ и МИП-сенсоров. При этом в исследованных образцах молока и сточной воде наличие этих антибиотиков не было выявлено.

Таблица 13. Сравнение средних двух серий данных определения антибиотиков в жидких средах методом ВЭЖХ и МИП-сенсорами
(n = 5; P = 0,95; F_{табл} = 6,39; t_{табл} = 2,306)

Метод	Объект	C, г/дм ³	S ² ·10 ⁻⁷	F	S _p ·10 ⁻⁴	t±
Цефтриаксон натрия (Ceftr)						
ВЭЖХ	Модельный раствор Ceftr	$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	2,04	1,70	4,02	1,754
МИП-Ceftr		$(9,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,19			
ВЭЖХ	Молоко / Сточная вода	–	–	–	–	–
МИП-Ceftr		–	–			
Цефазолин натрия (Cef)						
ВЭЖХ	Модельный раствор Cef	$(10,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	1,11	1,09	3,41	1,647
МИП-Cef		$(9,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	1,21			
ВЭЖХ	Молоко / Сточная вода	–	–	–	–	–
МИП-Cef		–	–			
Стрептомицина сульфат (Strep)						
ВЭЖХ	Модельный раствор Strep	$(10,5 \pm 0,7) \cdot 10^{-3}$	2,76	1,18	5,04	0,880
МИП- Strep		$(10,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$	2,34			
ВЭЖХ	Молоко / Сточная вода	–	–	–	–	–
МИП- Strep		–	–			
Неомицина сульфат (Neo)						
ВЭЖХ	Модельный раствор Neo	$(10,3 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$	1,85	1,94	3,74	1,012
МИП- Neo		$(10,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	0,95			
ВЭЖХ	Молоко / Сточная вода	–	–	–	–	–
МИП- Neo		–	–			

Примечание: S² – дисперсия; F – критерий Фишера; S_p – средневзвешенное стандартное отклонение; t± – критерий Стьюдента.

Для оценки влияния «матрицы» исследуемых молочных продуктов и сточной воды на величину аналитического сигнала амперометрического сенсора использовали метод добавок. Установлено, что состав «матрицы» не влияет на показания сенсора. Относительное стандартное отклонение S_r при определении антибиотиков составляет менее 5%, что свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов.

Таким образом, полученные данные подтверждают возможность селективного определения антибиотиков в реальных жидких средах с использованием амперометрических сенсоров, модифицированных МИП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ свойств полученных полимеров и экспериментальных данных по определению антибиотиков МИП-сенсорами в жидких средах позволил сформулировать следующие выводы.

1. Установлено изменение ИК-спектров антибиотиков, подвергшихся воздействию температуры. Структура молекул антибиотиков изменяется при температуре свыше 120 °С, происходит разрушение С=О, N–Н связей, что указывает на необходимость проводить синтез МИП ниже температур их разложения.

2. На основании данных спектрофотометрии определены константы ионизации (рК) функциональных групп антибиотиков: цефтриаксона натрия, цефазолина натрия, цефотаксима натрия, цефуроксима натрия и построены диаграммы состояния ионных форм антибиотиков в зависимости от рН среды.

3. Показана высокая способность к связыванию целевых антибиотиков МИПами по сравнению с неимпринтированными полимерами, характеризующаяся высокими значениями импринтинг-фактора. Снижение сорбционной способности МИПов к антибиотикам в ряду Cef > Cefur > Cefot > Ceftr > Strep > Neo связано с различиями в структуре молекул исследуемых антибиотиков. Оценка пористой структуры показала, что молекулярный импринтинг способствует увеличению удельной поверхности и объема пор, а также формированию селективных распознающих полостей, соответствующих размеру и структуре молекулы-шаблона.

4. Методом сканирующей силовой микроскопии установлено, что неимпринтированный полиимид характеризуется равномерной поверхностью и высоким содержанием микропор, тогда как для МИП наблюдается увеличение перепада высот и перераспределение пор в сторону мезо- и макропор. Эти изменения обусловлены участием молекулы-шаблона в перестройке полимерной матрицы в процессе термоимидизации. Показано, что несмотря на большее количество микропор в неимпринтированном полимере, чувствительность этих сенсоров остается низкой, тогда как МИП-сенсоры демонстрируют высокую чувствительность к целевым антибиотикам. Это может свидетельствовать о

формировании отпечатков не только на поверхности полимерной пленки, но и на внутренних стенках мезо- и макропор.

5. Разработаны амперометрические сенсоры с молекулярными отпечатками антибиотиков: цефтриаксона натрия, цефазолина натрия, цефотаксима натрия, цефуроксима натрия, стрептомицина сульфат, неомицина сульфат, сульфаниламида и определены их вольтамперные характеристики. Предельное напряжение для сенсоров, не имеющих селективного слоя, остается неизменным при контакте с растворами всех рассмотренных антибиотиков, что свидетельствует об отсутствии селективности. Для сенсоров с полимерными покрытиями установлено снижение предельного напряжения и увеличение полного сопротивления системы $R_{\text{чистый сенсор}} < R_{\text{МИП}} < R_{\text{НП}}$.

Модификация сенсоров молекулярно-импринтированными полимерами повышает их селективность, чувствительность при определении антибиотиков. МИП-сенсоры характеризуются низкими коэффициентами перекрестного реагирования и высокими значениями импринтинг-факторов. Установлено влияние природы растворителя, температуры и pH на аналитический сигнал МИП-сенсоров. Так, повышение температуры с 10 °С до 50 °С и снижение от pH 4 до pH 10 способствуют увеличению сигнала сенсоров.

6. Показана возможность определения антибиотиков в модельных и реальных растворах амперометрическими сенсорами на основе молекулярно-импринтированного полимера в диапазоне концентраций $0,1 - 1,0 \cdot 10^{-5}$ г/дм³, с пределами обнаружения ниже ПДК. Проведенная оценка способности амперометрических МИП-сенсоров определять целевые антибиотики в модельных индивидуальных растворах, бинарных, тройных и четверных смесях, показала высокую специфичность МИП-материала. Сравнение результатов, полученных сенсорами и референтными методами (спектрофотометрия и ВЭЖХ), выявило отсутствие систематической погрешности между МИП-сенсорами и референтными методами. Кроме того, сенсоры практически не дают сигнала при контакте с растворами неорганических веществ, что позволило апробировать полученные МИП-сенсоры при анализе реальных образцов, таких как молоко и сточные воды. Во всех исследованных образцах присутствие антибиотиков не обнаружено, что дополнительно подтверждено методом ВЭЖХ.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с разработкой амперометрических сенсоров более широкого круга антибиотиков для контроля качества пищевых продуктов, анализа комбикормов и мониторинга состояния окружающей среды.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

1. **Фам Тхи Гам.** Определение антибиотиков в сточных водах амперометрическими сенсорами / **Фам Тхи Гам**, О. А. Тертышникова, А. Н. Зяблов, А. Ю. Выборный, Н. А. Литвинова // Журнал аналитической химии. – 2025. – Т. 80, № 9. – С. 996-1002.
Pham Thi Gam. Determination of Antibiotics in Wastewaters Using Amperometric Sensors / **Pham Thi Gam**, O. A. Tertyshnikova, A. N. Zyablov, A. Yu. Vyborny, N. A. Litvinova // Journal of Analytical Chemistry. – 2025. – Vol. 80, № 9. – P. 1582-1587.
2. **Фам Тхи Гам.** Сорбция антибиотиков цефалоспоринового ряда молекулярно-импринтированными полимерами / **Фам Тхи Гам**, А. Н. Зяблов, Као Ньят Линь, Нгуен Ань Тьен // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 436-443.
3. **Фам Тхи Гам.** Определение антибиотиков в жидкостях амперометрическим сенсором, модифицированным молекулярно-импринтированным полимером / **Фам Тхи Гам**, Као Ньят Линь, А. Н. Зяблов, Нгуен Ань Тьен // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2025. – Т. 91, № 9. – С. 28-35.
4. **Фам Тхи Гам.** Оценка сорбции цефуроксима натрия и цефотаксима натрия молекулярно-импринтированными полимерами / **Фам Тхи Гам**, Као Ньят Линь, А. Н. Зяблов // Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». – 2025. – Т. 68, № 10. – С. 64-70.
5. **Фам Тхи Гам.** Определение стрептомицина сульфата и неомицина сульфата в жидких средах амперометрическими сенсорами, модифицированными молекулярно-импринтированным полимером / **Фам Тхи Гам**, Е. В. Бобринская, А. Н. Зяблов, Нгуен Ань Тьен, Као Ньят Линь // Аналитика и контроль. – 2025. – Т. 29, № 4. – С. 293-302.
6. **Фам Тхи Гам.** Оценка некоторых структурных характеристик пленок с молекулярными отпечатками антибиотиков / **Фам Тхи Гам**, Фам Тхи Бик Нгок, А. Н. Зяблов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2024. – Т. 24, № 6. – С. 1031-1035.
7. **Фам Тхи Гам.** Определение стрептомицина в молоке амперометрическими сенсорами / **Фам Тхи Гам**, А. Н. Зяблов, Фам Тхи Бик Нгок // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2025. – Т. 28, № 2. – С. 43-47.
8. **Ботова Н. С.** Морфологический анализ полимерных пленок / Н. С. Ботова, **Фам Тхи Гам**, А. Н. Зяблов // Химия, физика и механика материалов. – 2025. – Т. 4, № 47. – С. 80-89.
9. **Зяблов А. Н.** Определение цефтриаксона в молоке амперометрическими сенсорами / А. Н. Зяблов, М. Е. Дядищев, **Фам Тхи Гам**, Фам Тхи Бик Нгок // БиоЭкоМед. – 2025. – Т. 2, № 2. – С. 73-76.

10. **Фам Тхи Гам.** Наноструктурный анализ поверхности полиимидных пленок / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов, М. В. Гречкина** // Химия, физика и механика материалов. – 2024. – Т. 42, № 3. – С. 71-81.
11. **Фам Тхи Гам.** Фам Тхи Гам. Структурно-групповой анализ молекулярно-импринтированных полимеров с отпечатками антибиотиков по данным метода ИК-спектроскопии / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов, Конг Хонг Хань** // Ионнообменные материалы в сорбционных, хроматографических и мембранных процессах – ИОНИТЫ-2025 : Материалы XVI Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 175-летию открытия явления ионного обмена и 25-летию журнала «Сорбционные и хроматографические процессы», (19 – 21 ноября 2025 г.). – Воронеж, 2025. – С. 176-177.
12. **Фам Тхи Гам.** Анализ поверхности пленок с молекулярными отпечатками неомицина сульфата / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов, Конг Хонг Хань** // «Оптические хемо-и биосенсоры» в рамках ежегодной международной конференции Saratov Fall Meeting – 2025 : Тезисы докладов, (29 сентября – 3 октября 2025 г.). – Саратов, 2025. – С. 54.
13. **Фам Тхи Гам.** Сорбция неомицина сульфата молекулярно-импринтированными полимерами / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов, Фам Тхи Бик Нгок** // Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии : Материалы VII Всероссийского симпозиума с международным участием, (21 – 27 сентября 2025 г.). – Краснодар, 2025. – С. 101.
14. **Фам Тхи Гам.** Определение цефазолина в сточной воде модифицированным амперометрическим сенсором / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов, Фам Тхи Бик Нгок** // XIII Всероссийская конференция по анализу объектов окружающей среды «Экоаналитика» : Сборник тезисов, (19 – 23 мая 2025 г.). – Санкт-Петербург, 2025. – С. 110.
15. **Фам Тхи Гам.** Определение цефазолина в жидких средах амперометрическими сенсорами / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов** // 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, (23 – 25 сентября 2024 г.). – Воронеж, 2024. – С. 151-153.
16. **Фам Тхи Гам.** Определение цефотаксима в молоке модифицированным амперометрическим сенсором / **Фам Тхи Гам, А. Н. Зяблов, Фам Тхи Бик Нгок** // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, посвященный 190-летию Д.И. Менделеева и 300-летию основания Российской академии наук : Сборник тезисов докладов в 7 томах, (7 – 12 октября 2024 г.). – Федеральная территория «Сириус», 2024. – Т. 7. – С. 57.

Работы 1 – 6 опубликованы в изданиях, входящих в Перечень ВАК РФ.

