

ISSN 0044-4502

Том 78, Номер 11

Ноябрь 2023



ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 78, номер 11, 2023

Статьи, посвященные тематике IV Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии (окончание).

Редактор-составитель – З.А. Темердашев

ОБЗОРЫ

- Нанообъекты для люминесцентного определения фторхинолонов
С. Н. Штыков, Т. Д. Смирнова, Т. Ю. Русанова 963
- Рентгенофлуоресцентный анализ: современное состояние и перспективы развития
А. Г. Ревенко, Г. В. Пашкова 980

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Метаболическое профилирование карбоновых и аминокислот в биологических жидкостях пациентов с диагнозом эндометриоз методами жидкостной (ВЭЖХ-УФ) и газовой (ГХ-МС) хроматографии
Е. А. Бессонова, А. Т. Арасланова, А. И. Лазаретова, И. Е. Говоров, С. И. Ситкин, Л. А. Карцова 1002
-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Определение микроколичеств никеля(II) после предварительной экстракции комплексов с 1-(2-аллиламино-1-метилетил)тиокарбамидом
Т. А. Джавадзаде, В. И. Марданова, А. Р. Суджаев, Х. Д. Нагиев, Ф. М. Чырагов 1014
- Планарная хроматография – метод аналитического контроля композитных фармацевтических препаратов на основе N-виниламидов
В. Д. Красиков, И. И. Малахова, Ю. Г. Сантурян, Е. Ф. Панарин 1019
- Нанокompозиты на основе многостенных углеродных нанотрубок, наночастиц магнетита и молекулярно импринтированных полимеров “ядро–оболочка” в пьезоэлектрических сенсорах для определения макролидных антибиотиков
Е. В. Бизина, А. В. Ефросинина, О. В. Фарафонова, Н. И. Золотарева, С. С. Гражулене, Т. Н. Ермолаева 1032

В НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

- Заседание бюро совета 1043
- Премии совета за 2022 г. 1045
- Лекции на выставке “АналитикаЭкспо’2023” 1047
- Семинар по хроматографическому анализу фармацевтических препаратов 1048
- Семинар по контролю пищевых продуктов 1049

ХРОНИКА

- Юбилей Станиславы Григорьевны Дмитриенко 1051
- Юбилей Сергея Николаевича Штыкова 1053
- Памяти В.Н. Майстренко 1055
-
-

УДК 543.426:543.272.7

НАНООБЪЕКТЫ ДЛЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

© 2023 г. С. Н. Штыков^а, *, Т. Д. Смирнова^а, Т. Ю. Русанова^а

^аСаратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
Институт химии
ул. Астраханская, 83, Саратов, 410012 Россия

*e-mail: shtykovsn@mail.ru

Поступила в редакцию 02.07.2023 г.

После доработки 05.07.2023 г.

Принята к публикации 05.07.2023 г.

Фторхинолоны являются наиболее успешными антибиотиками, которые также проявляют противовирусное, противоопухолевое действие. Широкое применение фторхинолонов в медицине, фармацевтике, ветеринарии, кормах для животных, птицы, рыбы требует постоянного совершенствования методов их определения в разнообразных объектах. Одним из перспективных и высокочувствительных методов определения фторхинолонов является сенсibilизированная флуоресценция, основанная на резонансном переносе энергии электронного возбуждения (RET) при образовании хелатов с ионами тербия и европия. В обзоре проанализировано применение двух типов нанобъектов: жидких мицеллярных наносистем и квантовых точек на основе наночастиц серебра, золота, полупроводников, углеродных, магнитных и других наноматериалов для увеличения эффективности переноса энергии и чувствительности определения фторхинолонов в различных объектах. Рассмотрена терминология, применяемая при индуктивно-резонансном и обменно-резонансном механизмах переноса энергии, показана принципиальная разница в особенностях RET между жидкими и твердыми типами нанобъектов. Табулированы линейные динамические диапазоны определяемых концентраций, пределы обнаружения и примеры практического применения сенсibilизированной флуоресценции для определения фторхинолонов в реальных объектах с применением наночастиц и мицеллярных наносистем.

Ключевые слова: фторхинолоны, определение, резонансный перенос энергии, сенсibilизированная флуоресценция, тербий, европий, нанобъекты, плазмонный резонанс, мицеллы поверхностно-активных веществ.

DOI: 10.31857/S0044450223110154, **EDN:** NVLNOD

Фторхинолоны используют в качестве антибиотиков уже более четырех десятилетий [1]. Это один из самых успешных маркетинговых проектов за всю историю антибактериальной терапии. Общепринятой научной классификации фторхинолонов нет. Исторически их разделяют по поколениям, а также по количеству атомов фтора в молекуле (монофторхинолоны, дифторхинолоны и трифторхинолоны). Выделяют четыре поколения препаратов этого ряда, однако третье и четвертое значительных отличий в антибактериальном плане не имеют. Наибольшее клиническое значение имеет их противомикробная активность к грамотрицательной флоре, включая штаммы, устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам, что дало возможность использовать эту группу для лечения тяжелых нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций. Фторхинолоны третьего и четвертого поколений (спарфлокса-

цин, клинафлоксацин, гатифлоксацин и др.) активны также к грамположительным коккам [2]. По еще одной классификации фторхинолоны делят на три группы по предпочтительному ингибированию топоизомеразы IV, ДНК-гиразы или обоих ферментов [1].

Исследования последних лет позволили выявить новые свойства фторхинолонов, в частности противовирусные, противоопухолевые, включая противораковое действие [1, 3]. В то же время неудачная маркетинговая политика фармкомпаний провоцирует длительный и дозозависимый механизм развития резистентности микроорганизмов к фторхинолонам, уменьшающий их эффективность [4, 5]. Широкое и не всегда оправданное использование антибиотиков в пищевой промышленности, сельском хозяйстве, ветеринарии, медицине, проблемы фармакокинетики и фармакодинамики фторхинолонов в организме че-

ловека, животных и птиц, выращиваемых на фермах, присутствие в объектах окружающей среды служат основой постоянного совершенствования методов их определения в указанных областях. Опубликованы несколько обзоров определения фторхинолонов, из которых видно, что наиболее часто для этой цели используют методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим, флуориметрическим или масс-селективным детектированием [6–8]. Такие методы требуют привлечения дорогостоящего оборудования и квалифицированных специалистов.

Наряду с хроматографическим методом для определения фторхинолонов достаточно широко применяют различные варианты флуоресцентного анализа. Одной из привлекательных фундаментальных особенностей этого метода является существование нескольких подходов к увеличению квантового выхода флуорофоров, улучшению чувствительности и селективности определения аналитов, в том числе фторхинолонов. Эти подходы базируются на использовании флуоресценции с разрешением во времени, синхронной спектрофлуориметрии и различных вариантов сенсibilизированной флуоресценции, основанной на переносе энергии в возбужденном состоянии (RET) [9–14]. Сенсibilизированная флуоресценция фторхинолонов, как правило, основана на образовании хелатов антибиотиков с ионами лантанидов и сочетается с проведением аналитической реакции в/на поверхности жидких и твердых нанобъектов [11, 15, 16]. Простота методик анализа, доступность аппаратуры и высокая чувствительность флуориметрического метода анализа служат основой постоянного интереса к его применению для определения антибиотиков.

Жидкие нанобъекты, такие как мицеллы или микроэмульсии на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ), выполняют роль нанореакторов, в которых солюбилизируется антибиотик или его хелат с ионом металла. Солюбилизация в объеме нанопазы улучшает растворимость флуорофоров, их комплексов с металлами, изменяет их гидратацию, гидрофобные, комплексообразующие свойства, увеличивает “жесткость” структуры флуоресцирующего центра, улучшает эффективность переноса энергии возбуждения и в итоге повышает чувствительность определения антибиотиков [15, 16].

Влияние на флуоресценцию твердых нанобъектов, в первую очередь различных наночастиц (НЧ) благородных металлов и квантовых точек (КТ), связано с эффектами сорбции и локального поверхностного плазмонного резонанса (ЛППР), а также переноса энергии в результате перекрывания спектров поглощения (флуоресценции) наночастиц и хелатов лантанидов с антибиотиками [11, 16]. Среди металлических НЧ наиболее часто

используют наночастицы серебра и золота (AgНЧ и AuНЧ), поскольку их полосы плазмонного резонанса расположены в видимой области спектра и перекрываются с полосами поглощения и испускания самих фторхинолонов и их комплексов с лантанидами. Высокие значения коэффициентов молярного светопоглощения, уникальные поверхностные сорбционные свойства, легко варьируемые оптические характеристики способствуют широкому использованию твердых нанобъектов в химическом анализе. Можно предположить, что совместное применение в аналитической системе ПАВ и наночастиц может открыть новые возможности в повышении чувствительности и селективности флуориметрического определения антибиотиков и представляет интерес для аналитической практики при определении биологически активных веществ.

Цель настоящей работы состояла в анализе публикаций за последние 10 лет, посвященных способам и новым подходам к повышению чувствительности и избирательности люминесцентного определения фторхинолонов с использованием жидких и твердых нанобъектов, в основном с переносом энергии в возбужденном состоянии.

ЭФФЕКТЫ ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В СИСТЕМЕ НАНООБЪЕКТ–ФТОРХИНОЛОН

Безызлучательный перенос энергии электронного возбуждения является фундаментальным физическим явлением, играющим важную роль в природных процессах, особенно в фотосинтезе, а также в оптоэлектронике, биохимии, координационной химии переходных металлов и лантанидов, в люминесцентном анализе, в том числе при определении антибиотиков [11]. RET – оптический процесс, при котором избыточная энергия возбужденной молекулы, обычно называемой донором, передается молекуле-акцептору (рис. 1). Перенос энергии предполагает наличие донора (D), поглощающего свет, и акцептора (A), принимающего поглощенную и преобразованную энергию донора для последующего ее излучения. Схема процесса передачи энергии имеет простой вид $D^* + A \rightarrow D + A^*$, где звездочка означает молекулу в возбужденном состоянии. Вариант излучения, возникающего в результате синглет-синглетных переходов при переносе энергии, называют сенсibilизированной флуоресценцией, а в случае триплет-триплетных или триплет-синглетных сенсibilизированной фосфоресценцией.

Показано, что поглощение света и последующий перенос энергии электрона в возбужденном состоянии, сопровождаемый батохромным сдвигом спектра излучения акцептора по отношению к донору, может происходить в следующих случаях [11]:

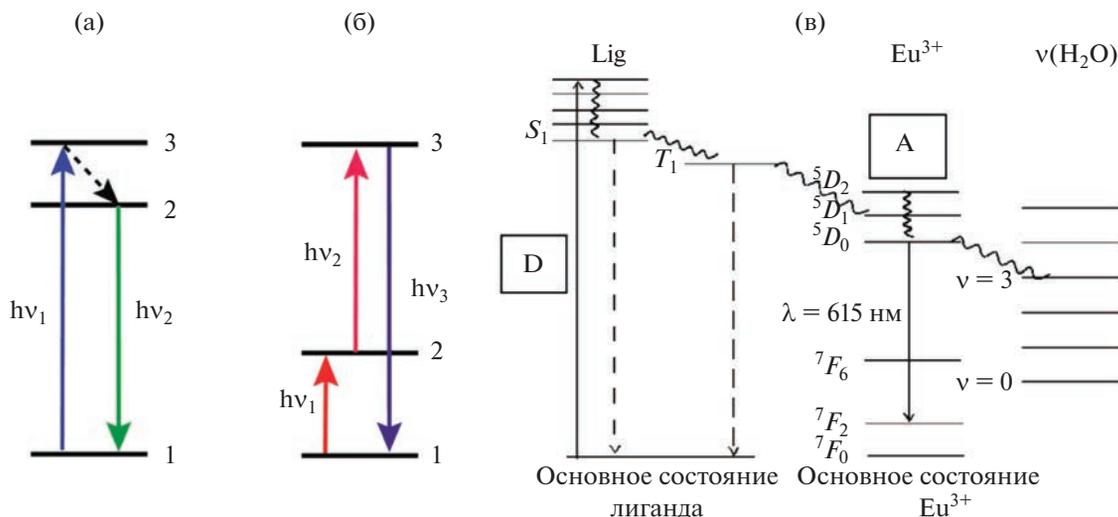


Рис. 1. Схема процессов (а) обычной флуоресценции с излучением кванта света меньшей энергии, (б) ап-конверсии с излучением кванта большей энергии, (в) сенсibilизированной флуоресценции хелата европия с лигандом.

- при динамическом столкновении ионов и молекул D и A в растворе;
- внутри одной молекулы, имеющей два реакционных центра (D и A) с разными условиями поглощения и излучения света;
- внутри хелата металла, образованного, например, ионом лантанида (A) и антибиотика (D);
- между растворенными молекулами (ионами) и наночастицами.

Кроме того, в случае двухфотонного поглощения света, наоборот, может происходить перенос с излучением акцептором света большей энергии (повышением частоты), чем поглощенная донором – так называемый процесс ап-конверсии [17] (рис. 1).

Для переноса энергии донор и акцептор должны оказаться на расстоянии нескольких нанометров, поэтому в гомогенном растворе перенос возможен только при достаточно больших концентрациях (10^{-3} – 10^{-2} М) обоих компонентов. Для химического анализа такая ситуация не представляет интереса. Использование жидких и твердых нанобъектов в люминесцентном анализе радикально изменило ситуацию. Применение нанобъектов обоих видов привело к локальному концентрированию и сближению донора и акцептора энергии возбуждения в/на нанобъекте, росту вероятности переноса и снижению предела обнаружения аналита на несколько порядков.

Для определения фторхинолонов используют как жидкие, в основном мицеллярные наносистемы, так и разные по природе твердые наночастицы [11]. Следует подчеркнуть принципиальную разницу в особенностях резонансного переноса энергии (RET) между этими двумя типами нанобъектов. Так, мицеллы, микроэмульсии,

циклодекстрины и другие наносистемы выполняют в растворе роль нанореакторов, концентрирующих и сближающих в ограниченном пространстве нанобъекта молекулы D и A за счет эффекта их совместной сольubilизации. Таким образом, сами мицеллы в переносе энергии не участвуют. Другая их роль состоит в изменении микрополярности, микрокислотности и микровязкости микроокружения донорно-акцепторной (D–A) пары, изолировании ее от влияния тушителей, гидратных молекул воды и реализации индуктивно-резонансного или обменно-резонансного типа флуоресцентного (ферстеровского) RET (FRET).

Условием безызлучательного переноса энергии при FRET является частичное перекрытие спектра излучения донора со спектром поглощения акцептора, которые участвуют в диполь-дипольном взаимодействии или образовании аддукта. При этом расстояние между донором и акцептором обычно не должно превышать 10 нм [11], и это условие легко реализуется в мицеллах ПАВ, размер которых гораздо меньше 10 нм. Условием для перекрытия спектров донора и акцептора является наличие у них частично одинакового или близкого набора энергетических уровней. Этот факт является потенциальной возможностью улучшения селективности определенных люминесцентным методом.

Другим видом переноса энергии в мицеллах является лантанидный резонансный перенос (LRET), который по своей природе является обменно-резонансным внутримолекулярным переносом энергии возбуждения от молекулы лиганда-донора, например антибиотика, к комплексообразующему иону лантанида [11]. Ионом лантанида при определении фторхинолонов, как правило, явля-

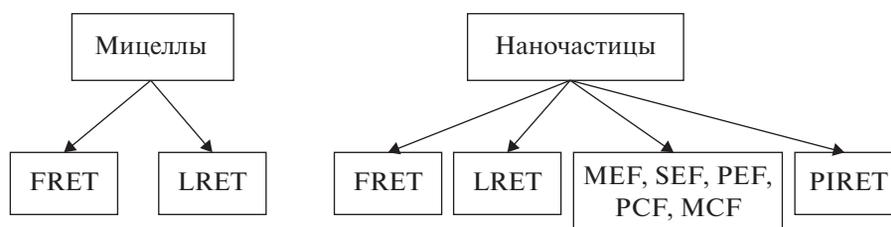


Рис. 2. Возможные варианты переноса энергии с участием жидких и твердых нанообъектов.

ется тербий, а для тетрациклинов – европий, что связано с взаимным расположением триплетных уровней данных антибиотиков и излучательного уровня лантанида (см. рис. 1в). В обоих случаях донор имеет большую энергию излучения, а акцептор меньшую, т.е. спектр излучения донора расположен гипсохромно по отношению к спектру поглощения акцептора [12, 13]. Потеря энергии вызвана быстрой колебательной релаксацией молекулы донора в возбужденном состоянии и выражается в величине стоксова сдвига, который для LRET составляет сотни нанометров. Кроме увеличения интенсивности флуоресценции за счет эффекта сенсibilизации, в анализе применяют и ее тушение аналитом, вызванное переносом энергии [18].

При взаимодействии антибиотиков с твердыми наночастицами существует гораздо большее число сценариев переноса энергии, поскольку появляется возможность участия в переносе энергии самих наночастиц, которые могут быть как донорами, так и акцепторами энергии возбуждения (рис. 2). Следует отметить, что устоявшейся терминологии в обозначении переноса энергии с участием наночастиц не существует. Одни авторы используют термин “флуоресценция, усиленная поверхностью” (SEF) [19–23], другие “флуоресценция, усиленная металлом” (MEF) [9, 24–31], третьи “плазмон-усиленная флуоресценция” (PEF) [32–34], “плазмон-связанная флуоресценция” (PCF) [35, 36], “плазмон-контролируемая флуоресценция” [37], “металл-связанная флуоресценция” (MCF) [38] или спектроскопия локализованного поверхностного плазмонного резонанса (LSPR), а также “перенос энергии, индуцированный плазмоном” (PIRET) [39].

При формировании термина авторы фактически для одной и той же системы D–A принимают во внимание разные факторы, вызывающие изменение интенсивности сигнала флуоресценции. Одни отмечают участие в переносе энергии наночастицы металла (MEF, MCF), другие – влияние эффекта электромагнитного поля, создаваемого поверхностью наночастицы (SEF), третьи – участие плазмонных электронов наночастицы (PEF, PCF). Во всех перечисленных видах, кроме PIRET, пару D–A составляют наночастица металла и органический флуорофор или хелат металла с лиган-

дом. Диполь-дипольное взаимодействие при резонансной передаче FRET приводит к некогерентной передаче энергии донора к акцептору и характеризуется батохромным смещением максимума спектра сенсibilизированной флуоресценции.

В случае PIRET перенос энергии возбуждения происходит между наночастицами металла и полупроводниковой КТ [39]. Наночастица металла поглощает свет и в результате диполь-дипольного взаимодействия передает энергию плазмонов от металла к полупроводнику, в котором генерируются пары электрон–дырка ниже и вблизи края зоны полупроводника. Плазмоны имеют большой дипольный момент и коллективные колебания их электронов когерентны, что создает возможность сильного гипсохромного смещения спектра флуоресценции. PIRET отличается от классического FRET отсутствием стоксова сдвига, нелокальными эффектами поглощения и сильной зависимостью от скорости расфазировки плазмона и дипольного момента. PIRET может безызлучательно передавать энергию возбуждения через изолирующий слой, что предотвращает межфазные рекомбинационные потери заряда и расфазировку плазмона от переноса горячих электронов [39].

Перечисленные виды переноса энергии электронного возбуждения, его механизмы и особенности в системах с участием наночастиц рассмотрены в ряде обзоров [29, 31, 40–42]. Показано, что в переносе энергии может принимать участие много разных по природе наночастиц, таких как наночастицы серебра, золота, кремния, полупроводниковые КТ, углеродные и магнитные наночастицы (МНЧ).

В случае локализованных поверхностных плазмонов свет взаимодействует с наночастицами, размер которых намного меньше длины волны падающего света. Это приводит к появлению плазмона (облака возбужденных электронов), который локально колеблется вокруг наночастицы с частотой, известной как ЛППР [43]. Эффективность и результат переноса энергии зависит от расстояния в паре донор–акцептор [44, 45]. Если оно менее 5 нм и спектр флуоресценции флуорофора перекрывается со спектром плазмона наночастицы, то обычно наблюдается тушение флуоресценции. Если это расстояние превышает 5 нм, то влияние

FRET быстро становится незначительным, так как его эффективность падает как $1/r^6$ (где r – расстояние между плазмоном и флуорофором). В этом случае перенос энергии определяется эффектом Парселла, который уменьшается в зависимости от $1/r^3$. Этот эффект выражается в увеличении скорости спонтанного излучения флуоресцентной молекулы под влиянием сильного локального поля – так называемых “горячих точек”, генерируемых находящимися рядом плазмонными наноструктурами. Эффект Парселла может быть максимальным, если полоса ЛППР перекрывается с полосой испускания флуоресценции. При расстоянии между органической молекулой и наночастицей от 5 до 90 нм возможно как усиление, так и тушение излучения флуорофора [29]. Если это расстояние превышает 90 нм, то перенос отсутствует, и интенсивность флуоресценции флуорофора практически не изменяется.

Характер изменений флуоресценции органической молекулы зависит от ее оптических характеристик. В случае перекрывания спектров поглощения флуорофора и ЛППР возможно небольшое усиление излучения флуорофора, возрастание квантового выхода в результате МЕФ или SEF и изменение времени жизни флуорофора [44, 46–49].

Степень воздействия наночастиц на оптические свойства флуорофора связана также с размером и формой наночастиц, ориентацией дипольных моментов, квантовым выходом флуорофора, природой растворителя. Эффекты усиления флуоресценции органической молекулы вблизи структуры наночастиц металла использовали при создании высокочувствительных химических и биосенсорных систем [9, 19, 23, 25, 29, 50–57].

Выделяют несколько важнейших факторов, определяющих возрастание интенсивности флуоресценции флуорофора в присутствии наночастиц благородных металлов [29]. Одним из главных факторов является эффект усиления локального электромагнитного поля, генерируемого вблизи металлических наночастиц [58, 59]. Наночастицы взаимодействуют с падающим светом и создают концентрированные электрические поля с локализованными колебаниями плотности заряда – возникает ЛППР, который изменяет оптические свойства флуорофоров, находящихся вблизи поверхности частицы. В результате интенсивность флуоресценции органических молекул, эффективно взаимодействующих с электромагнитным полем свободных электронов металла, значительно возрастает. В условиях резонансного возбуждения форма и размер наночастиц играют в формировании флуоресценции органических молекул важнейшую роль, так как острые углы и края металлических наноструктур максимально усиливают электрическое поле [33, 60]. В этом случае наноструктуры металла являются *антенной* лока-

лизованного электрического поля и оказывают эффективное воздействие на флуорофор вблизи поверхности наночастиц.

Другим фактором, определяющим увеличение интенсивности флуоресценции молекулы, является эффект плазмонного воздействия наночастиц металлов, связанный с безызлучательным переносом энергии ППП на флуорофор [61]. Механизм резонансного переноса энергии возбуждения (FRET) реализуется, если наночастица и флуорофор находятся на оптимальном расстоянии [46]. Эффективность процесса зависит не только от силы электрического поля, но и от *степени перекрывания* спектра ЛППР наночастиц и спектра поглощения флуорофора [47, 59]. Экспериментальные и теоретические исследования показали, что скорости возбуждения и испускания флуорофора увеличиваются, когда спектры поглощения наночастиц перекрываются со спектрами поглощения флуорофора [27, 48].

Следующий немаловажный фактор увеличения эффективности излучательного процесса связан с возрастанием скорости излучательного и безызлучательного процессов и числа циклов возбуждение–испускание [49, 59, 62], сопровождающихся уменьшением времени жизни флуоресценции, повышением ее квантового выхода и интенсивности флуоресценции флуорофора.

Различают резонансное и нерезонансное возбуждение флуорофора в присутствии наночастиц. В результате одновременного поглощения энергии возбуждения наночастицей и органической молекулой происходит *резонансное* фотовозбуждение флуорофора и усиление его флуоресценции, если расстояние между флуорофором и наночастицей металла находится в интервале 5–90 нм. При *нерезонансном* возбуждении энергия органической молекулы передается наночастице металла, которая впоследствии может флуоресцировать [63], а интенсивность флуоресценции флуорофора в результате переноса энергии возбуждения на наночастицу металла уменьшается.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ С УЧАСТИЕМ НАНОЧАСТИЦ

Основным эффектом, используемым при флуоресцентном определении фторхинолонов, является перенос энергии в системе наночастица–флуорофор, т.е. сенсibilизированной флуоресценции [11, 16]. Публикации, в которых рассмотрены методы определения фторхинолонов с участием НЧ, обобщены в табл. 1. Из таблицы следует, что для определения фторхинолонов предложены флуоресцентные методы с использованием наночастиц серебра [9, 64–66], золота [67], квантовых точек на основе полупроводниковых материалов, например ZnS [68, 69], CdTe [70, 71], MoS₂ [72] и др.

[73]. Кроме полупроводниковых КТ, для определения фторхинолонов применяют углеродные КТ [54, 74, 75] и другие углеродные наноматериалы, например графен [75, 76] или углеродные нанотрубки (УНТ) совместно с полупроводниковыми КТ [71]. В ряде случаев для отделения фторхинолонов, сорбированных наночастицами, используют магнитные наночастицы магнетита вместе с другими НЧ [68, 76, 77], а также МНЧ другого состава в сочетании с хемилюминесцентным определением [78].

Интересный подход к определению фторхинолонов, основанный на явлении ап-конверсии, т.е. возбуждении одного компонента системы в длинноволновой области, а излучении другого компонента в коротковолновой части спектра, предложен в нескольких работах [77, 79]. Такие НЧ иногда покрывают полимерами с молекулярными отпечатками определяемых фторхинолонов. Список наночастиц для флуоресцентного определения фторхинолонов включает наночастицы кремния [80], диоксида кремния [81], сочетание НЧ AgVг и Ti₃C₂ типа MXene [82], использование ДНК для увеличения сигнала флуоресценции [83].

Большое число работ посвящено определению фторхинолонов, комплексы которых включены в различные наноразмерные полимерные наночастицы, например полистирола [84], метакриловой кислоты [85], метакриловой кислоты и 2-гидроксиэтилметакрилата [86], нанолисты тербий-координирующего полимера [87], которые контактируют с наночастицами металлов или КТ. Новым направлением в определении фторхинолонов является использование фотонных кристаллов [88].

Анализ данных табл. 1 позволяет сделать вывод о том, что предлагаемые различные виды наночастиц позволяют определять фторхинолоны в интервалах концентраций, отличающихся на несколько порядков. Описано определение на уровне аттомолей с НЧ Ag [65], наномолей с квантовыми точками [69, 70, 73, 76, 77, 81] и микромолей [80, 86–88]. Однако делать окончательные выводы относительно того, какие нанообъекты лучше, достаточно сложно. Так, с одной стороны, чувствительность определения в флуориметрии зависит от мощности источника возбуждения, используемого в приборе, а с другой, нужно принимать во внимание и селективность определения антибиотика.

Рассмотрим полученные результаты более детально. Усиленная металлом флуоресценция фторхинолонов впервые наблюдалась в водных растворах в присутствии наночастиц серебра и нашла применение для определения антибиотиков этой группы [9, 64]. Авторы [9, 64] предлагают синтезировать наночастицы серебра в водной среде, а в качестве стабилизатора использовать β -циклодекстрин. Установлено, что с увеличением кон-

центрации наночастиц в растворе флуоресценция энрофлоксацина, ломефлоксацина и норфлоксацина сначала возрастает, а затем уменьшается. Спектр флуоресценции фторхинолонов значительно перекрывается со спектром ЛППР наночастиц серебра (400 нм), что способствует увеличению интенсивности флуоресценции всех трех антибиотиков и использовано для определения фторхинолонов в лекарственных препаратах. Наночастицы благородных металлов наряду с собственной флуоресценцией фторхинолонов, усиливают также сенсibilизированную флуоресценцию комплексов антибиотиков преимущественно с ионами тербия [8, 56, 89].

Идея создания флуоресцентного биосенсора для определения офлоксацина в пробах воды и молока реализована с помощью немаркированного офлоксацин-специфического аптамера, Au НЧ и родамина В [67]. Au НЧ покрывают аптамером офлоксацина, который тушит эмиссию флуорофора родамина В в чувствительном слое биосенсора. Офлоксацин, взаимодействуя с аптамером, вызывает его удаление с поверхности Au НЧ, высвобождение молекул родамина В и рост его флуоресценции.

Альтернативное использование фторхинолона предложено в работе [66], в которой левофлоксацин выступает в качестве модификатора поверхности наночастиц серебра аналитической системы. Разработанный хемосенсор позволяет определять ионы Hg²⁺ и Fe³⁺ в растворах на уровне 10⁻⁹–10⁻⁸ М.

Предложены сенсоры на фторхинолоны, основанные на сенсibilизированной флуоресценции ионов европия и тербия [84, 87]. Сочетание полимеров с молекулярным отпечатком (MIP) ципрофлоксацина и комплексов европия(III) с трис(дибензолметан)(1,10-фенантролином), внедренных в полистироловые микрочастицы, используется для определения этого фторхинолона в пробах рыбы [84]. Ципрофлоксацин захватывается MIP и тушит сенсibilизированную флуоресценцию смешанно-лигандного хелата европия, что обеспечивает его специфическое обнаружение и высокочувствительное определение. Наноматериалы из координационных полимеров, содержащих аденозинмонофосфат и ионы Tb³⁺, предложены в качестве сенсорной платформы датчика для скрининга общего содержания фторхинолонов в молоке [87].

Для обнаружения ципрофлоксацина в воде с использованием ЛППР предложен оригинальный наносенсор, содержащий наночастицы золота и полимера с молекулярным отпечатком, который синтезирован миниэмульсионной полимеризацией метакриловой кислоты [85]. Другой подход к использованию наночастиц полимера метакриловой кислоты с молекулярными отпечатками размером 160 нм для определения ципрофлоксацина основан на их ковалентной прививке на кантилевер

Таблица 1. Флуориметрическое определение фторхинолонов с помощью нанобъектов

Наночастица, стабилизатор/модификатор	Фторхинолон	Линейный диапазон (ПрО)	Объект анализа	Эффект	Литература
Ag НЧ	ЦФ	ЦФ 25–1000 мкг/л (90 нг/л)	Фармпрепараты	Увеличение	[9]
Ag НЧ, цитрат-ион и β-ЦД	ЭФ	ЭФ 0.005–0.160 мкг/л (5 нг/л)	Фармпрепараты	Увеличение	[64]
	ЛФ	ЛФ 10–800 мкг/л (6 нг/л)			
	ЭФ	ЭФ 5–300 мкг/л			
	ЛФ	ЛФ 50–500 мкг/л			
Ag НЧ	НФ	НФ 10–405 мкг/л	Моча, плазма	Увеличение	[65]
	ЛеФ	4.16×10^{-17} – 3.59×10^{-15} М (7.19×10^{-18} М)			
Ag НЧ, модификация ЛФ	МоФ	4.98×10^{-17} – 2.49×10^{-15} М (8.47×10^{-18} М)	–	Тушение	[66]
	Нг ²⁺ , Fe ³⁺	Нг ²⁺ (6.86×10^{-8} М), Fe ³⁺ (2.52×10^{-9} М)			
	ОФ	20–300 нМ (4.61 нМ) (1.66 мкг/л) в молоке			
Au НЧ модификация аггамером ОФ + РБ	НФ	1–90 мкг/л (0.80 мкг/л)	Рыба, молоко	Увеличение	[68]
	НФ	2.0×10^{-9} – 8.0×10^{-7} М (0.5×10^{-10} М)	Моча, фармпрепараты	Увеличение	[69]
КТ ZnS + Tb ³⁺ и ПЭГ	ЦФ	0–60 нМ (0.0127 нМ)	Моча	Увеличение, тушение	[70]
CdTe/CDs@ SiO2	ЦФ	0.10–1.0 мкг/л; 1.0 –100 мкг/л (0.066 мкг/л)	Мышечная ткань, молоко	Тушение	[71]
УНТ и КТ CdTe, с МIP ЦФ	ЛеФ	10 мкМ–1 мМ (10 мкМ)	Вода, сточные воды, молоко	Увеличение	[72]
КТ MoS ₂ с ТЦ	НФ	0.013–12.48 нг/мл; 0.042–39.86 нг/мл	Молоко	Увеличение	[73]
	ЭФ	0.976–62.5 нг/мл (0.47 нг/мл)	Сухое молоко	Тушение	[54]
QDs-FM@ALP-SA	ОФ	0.10–25 мкг/л (0.066 мкг/л)	Молоко	Тушение	[74]
НЧ графена, и GO + Gd ³⁺	ЛеФ	0.10–25 мкг/л (0.03 мкг/л)	Молоко	Тушение	[75]
КТ GO с MIP	ЛеФ	0.10–25 мкг/л (0.03 мкг/л)	Молоко	Тушение	[75]
PGT-GQDs-MIP-Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ в полимере	ЛеФ	0.10–25 мкг/л (0.03 мкг/л)	Молоко	Тушение	[75]

Таблица 1. Продолжение

Наночастица, стабилизатор/модификатор	Фторхинолон	Линейный диапазон (Про)	Объект анализа	Эффект	Литература
Маннитол+ Fe ₃ O ₄ + GQDs + бор	СпФ ОрФ	1.5×10^{-9} – 13×10^{-7} М (5.0×10^{-10} М) 1.2×10^{-9} – 1.1×10^{-7} М (4.0×10^{-10} М)	Молоко, природная вода	Увеличение	[76]
НЧ Fe ₃ O ₄ на NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ , покрытые МАК с MIP	5ФХ	ЭФ 1.03–280 нМ ФлК 1.69–220 нМ ЛеФ 6.92–280 нМ ЦФ 7.54–300 нМ ЭС 3.90–250 нМ	Рыба, объекты окружающей среды и сельского хозяйства	Тушение	[77]
Zr-Fe-C НЧ Fe ₃ O ₄ , х/л системы Ce ⁴⁺ –SO ₃ ²⁻ –Tb ³⁺	Сумма ФХ	ФлК 5×10^{-9} – 1×10^{-6} М (2×10^{-9} М)	Молоко	Увеличение	[78]
NaGdF ₄ : Yb, Tm@NaYF ₄ + аптамер	ЭФ	0.1–1000 нг/мл (0.034 нг/мл)	Рыба и креветки	Увеличение	[79]
Si НЧ + ионы Eu ³⁺	ЦФ	0.211–132 мкМ (89 нМ)	Пищевые продукты	Увеличение	[80]
MIPs@SiO ₂ -FITC	ЦФ	4.04–250 нМ	Вода	Увеличение	[81]
НЧ AgBr + Ti ₃ C ₂ MXene	ЭФ	1.0×10^{-12} – 1.0×10^{-6} М (5.97×10^{-13} М)	–	Увеличение	[82]
Tb ³⁺ –ФХ–ДНК	НФ, ЦФ	40–700 нг/мл (12.56 нг/мл)	Фармпрепараты	Увеличение	[83]
Eu ³⁺ (ДБМ) ₃ Фен в полистироле с MIP ЦФ	ЦФ	0.5–100 мкг/л (92 нг/л)	Рыба	Увеличение	[84]
НЧ метакриловой кислоты	ЦФ	(3.21 мкг/л)	Вода	Увеличение	[85]
Полимер метакриловой кислоты	ЦФ	1.5–150.9 мкМ	Природная вода	Увеличение	[86]
Наночастицы тербий-координирующий полимер	Сумма ФХ	0.04–5.0 мкМ (0.01 мкМ)	Молоко	Увеличение	[87]
Фотонный кристалл	ЦФ	2–512 мкг/л (0.76 мкг/л)	Природная вода	Тушение	[88]

Примечание: CDs – углеродные КТ, GO – графен оксид, GQDs – фуллероцен изотиацианат, MIP – молекулярно-импринтированный полимер, PGr – пористый графит, ЛФ – ломефлоксацин, ЛеФ – левофлоксацин, МАК – метакриловая кислота, МоФ – метакриловый оксид, ОФ – офлоксацин, ОрФ – орбифлоксацин, Про – предел обнаружения, РБ – роламин Б, СпФ – спарфлоксацин, ТЦ – тетрациклин, ФлК – флороксацин, ФХ – фторхинолон, ЦФ – ципрофлоксацин, ЭФ – энрофлоксацин, ЭС – эноксацин.

[86]. Сенсор позволяет определять ципрофлоксацин в водном растворе в интервале 1.5–151 мкМ с пределом обнаружения на уровне 0.8 мкмоль.

Эффект антенны использован для определения ципрофлоксацина с помощью флуоресцентных кремниевых наночастиц в присутствии ионов Eu^{3+} . Введение ципрофлоксацина заметно усиливало интенсивность сенсibilизированной флуоресценции иона Eu^{3+} при 590 и 619 нм [80].

Существует несколько вариантов использования квантовых точек для люминесцентного определения фторхинолонов: на основе полимеров с молекулярным отпечатком [83, 90, 91], с помощью аптамеров [54, 82, 90] или иммуносенсоров [73, 90]. Квантовые точки могут выступать в качестве флуоресцентных меток, доноров энергии, носителей-матриц, мишеней, чувствительных к красителям в блоках распознавания сенсорных систем [90]. Квантовые точки, модифицированные полимерами с молекулярными отпечатками, позволяют достигать не только низких пределов обнаружения, но и уникальной избирательности определения антибиотиков. Сочетание аптамеров с квантовыми точками способствует высокой аффинности связывания, легкости модификации и долговременной стабильности аналитической системы. Сочетание в методике наночастиц и полимера с МIP значительно расширяет возможности химического определения, распознавания антибиотиков ряда фторхинолонов, осуществления мониторинга в сложных объектах анализа [90].

Для флуориметрического определения тетрациклина и левофлоксацина предложены КТ нового типа на основе дисульфида молибдена [72]. В присутствии тетрациклина наблюдается динамическое тушение люминесценции этих КТ. Добавки в анализируемый раствор левофлоксацина приводят к образованию нового, более устойчивого комплекса с фотоиндуцированным процессом переноса электрона, сопровождаемым увеличением интенсивности флуоресценции. Предложенный сенсор использован для анализа проб воды, сточных вод и молока.

Квантовые точки на основе сульфида цинка, легированные ионами Tb^{3+} и полиэтиленгликолем, увеличивают интенсивность флуоресценции в присутствии норфлоксацина [69]. Образующийся комплекс с переносом энергии на наночастицы характеризуется высокой интенсивностью флуоресценции. Сорбционная активность поверхности наночастиц КТ способствует концентрированию аналита и снижению предела обнаружения до десятых долей наномоля при определении норфлоксацина в моче и фармпрепаратах.

Углеродные наноматериалы для определения фторхинолонов применяли в виде УНТ [71], графена и оксида графена [54, 74]. Чаще всего их сочетали с полупроводниковыми КТ, например CdTe

[71], добавками соли Gd^{3+} [54], молекулярно-импринтированными полимерами на определяемый фторхинолон [74] или наночастицами магнетита и диоксида кремния [75]. Включение КТ гидроксиапатита и графена в высокоселективный полимер позволило получить нанозонд для определения норфлоксацина [92]. Гидроксиапатит способствует адсорбции норфлоксацина на чувствительном слое, графеновые КТ повышают чувствительность аналитического сигнала, а полимер с молекулярным отпечатком обеспечивает селективность определения антибиотика в курином мясе и молоке [92]. Нанокompозитный оптосенсорный зонд на основе пористого углерода и графеновых КТ, встроенных в селективный полимер, предложен для обнаружения следов офлоксацина в молоке [74].

Технологию иммуноанализа применяют для обнаружения токсикантов в различных объектах уже более трех десятилетий. Ограничения метода связаны с генерацией антител против низкомолекулярных мишеней, не вызывающих иммунный ответ, низкой стабильностью антител в условиях окружающей среды. В качестве альтернативы предлагают использовать аптамеры как более устойчивые аналитические инструменты для обнаружения широкого спектра аналитов, в том числе и антибиотиков. Благодаря высокой специфичности в распознавании мишеней аптамеры считаются надежными элементами молекулярного распознавания. В обзорах [54, 93–95] обсуждаются последние достижения в области аптасенсоров для обнаружения различных загрязнителей и антибиотиков в том числе.

Аптасенсор для определения энрофлоксацина в образцах сухого молока основан на измерении флуоресценции, возникающей в результате резонансного переноса энергии возбуждения от наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}/\text{Gd}@/\text{NaYF}_4$ к оксиду графена [54]. Высокая эффективность адсорбции аналита в чувствительном слое обеспечивается включением наночастиц в полимер, нековалентным взаимодействием аналита и образованием водородных связей. Легирование поверхности наночастиц ионами Gd^{3+} способствует смещению сигнала флуоресценции в ИК-область и нивелированию аутофлуоресценции матрицы. Этот прием позволил понизить предел обнаружения в 13 раз по сравнению с коммерческим ферментным набором для иммуноферментного определения энрофлоксацина. Другой аптамер для определения энрофлоксацина при анализе рыб и креветок реагирует на конформационные изменения в чувствительном слое, возникающие в присутствии аналита и способствует увеличению интенсивности флуоресценции [79]. Нетоксичные и эффективные люминофоры ближнего инфракрасного диапа-

зона используют для определения энрофлоксацина аптасенсором с настройкой длины волны [82].

Магнитодисперсионная твердофазная экстракция (МТФЭ) с помощью сорбентов, управляемых действием внешнего магнитного поля, позволяет избежать стадий центрифугирования и фильтрования растворов, открывает новые возможности экспресс-определения фторхинолонов [10]. МТФЭ фторхинолонов с последующим люминесцентным определением общего содержания антибиотиков представлена в работах [68, 76, 77]. Для флуориметрического определения спарфлоксацина и орбифлоксацина предлагают использовать разные наночастицы для двух целей: отделения аналита, сорбированного на наночастицах магнетита, действием постоянного магнита, и его последующего флуориметрического определения в молоке и природной воде с применением углеродных КТ, легированных бором [76]. Наногибридный магнитно-флуоресцентный зонд для определения левофлоксацина состоит из пористого графена, наночастиц магнетита и графеновых КТ, включенных в селективный полимер с молекулярным отпечатком. Высокая селективность, обеспеченная применением МПР, позволила определять левофлоксацин в присутствии ципрофлоксацина, ломефлоксацина, марбофлоксацина и сарафлоксацина [75]. Описан автоматизированный метод хемилюминесцентного скрининга общего содержания фторхинолонов в образцах молока с использованием микротвердофазной экстракции в проточной системе с магнитными наночастицами Zr–Fe–C [78].

Послойная сборка флуоресцентного зонда на основе молекулярно-импринтированного полимера, апконверсионных наночастиц NaYF_4 и наночастиц Fe_3O_4 описана в работе [77]. Сорбционные свойства полимера изучали на примере энрофлоксацина. Широкий диапазон спектральных и магнитных свойств сенсора, а также возможность молекулярного распознавания и определения целого ряда производных фторхинолонов (энрофлоксацина, флероксацина, левофлоксацина, ципрофлоксацина и эноксацина) позволяет его использовать в анализе сложных биологических объектов, например тканей рыб [77].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПРИСУТСТВИИ МИЦЕЛЛ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Наиболее активно влияние мицелл ПАВ на перенос энергии электронного возбуждения и сенсублизированной флуоресценции комплексов лантанидов с фторхинолонами изучали в конце 90-х годов прошлого века и первое десятилетие текущего [96]. В последние десять лет число исследований, посвященных использованию организованных сред на основе мицелл ПАВ для

определения фторхинолонов, уменьшилось. Основные публикации, в которых имеются методики определения некоторых фторхинолонов в объектах с использованием ПАВ, приведены в табл. 2. Из таблицы следует, что в большинстве случаев используют мицеллы анионных ПАВ (АПАВ), чаще додецилсульфата натрия или додецилбензолсульфоната натрия. Специфика влияния АПАВ может быть связана со способностью отрицательно заряженных мицелл концентрировать катионы лантанидов на их поверхности за счет электростатических взаимодействий, в то время как солиобилизация лигандов фторхинолонов в мицеллах обусловлена главным образом гидрофобным взаимодействием углеводородного скелета их молекул с углеводородным радикалом ионов АПАВ [11, 13, 108]. Существенный рост интенсивности флуоресценции большинства фторхинолонов достигается при образовании хелатов Tb^{3+} , реже Eu^{3+} , что связано с особенностями взаимного расположения триплетного уровня фторхинолона и излучательного уровня иона лантанида [11, 13, 111].

В присутствии АПАВ, кроме увеличения сенсублизированной флуоресценции бинарных хелатов лантанидов, происходит также расширение плато их комплексообразования, что связано с изменением протолитических свойств флавоноидов [11, 15]. Рост интенсивности флуоресценции в мицеллярных средах может быть вызван несколькими причинами: солиобилизацией и частичной дегидратацией координационно-ненасыщенных комплексов в менее полярном микроокружении мицеллы, также удалением молекул воды из координационной сферы иона лантанида в результате возможного вхождения аниона ПАВ как самостоятельного лиганда в координационную сферу лантанида.

Обобщение имеющихся результатов позволяет сделать вывод о том, что дополнительный рост интенсивности сенсублизированной флуоресценции европия и тербия с фторхинолонами определяют три фактора: использование второго лиганда; использование второго лантанида, чаще Gd^{3+} ; проведение реакции в мицеллярном растворе или введение в раствор глобулярных биополимеров типа альбумина, формирующих более “жесткую” структуру флуоресцирующего центра. Совместное использование указанных факторов позволяет в итоге увеличить интенсивность сенсублизированной флуоресценции почти на два порядка и снизить предел обнаружения фторхинолонов на 2–3 порядка.

В случае высокой гидрофобности второго лиганда и всего смешанолигандного комплекса вместо мицеллярного раствора ПАВ предложено использовать микроэмульсии, обладающие большей солиобилизующей способностью и солиобилизационной емкостью [11, 13, 109]. Результатом действия второго лиганда может быть также тушение флуоресценции хелата, имеющее анали-

Таблица 2. Флуориметрическое определение фторхинолонов в присутствии мицелл поверхностно-активных веществ

Ион металла, мицеллы ПАВ	Фторхинолон	Линейный диапазон (ПрО)	Объект анализа	pH	Литература
Tb ³⁺ , Фен, ДДС	Флюо	$1 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ ($6.2 \times 10^{-9} \text{ M}$)	Мясо курицы	7.5	[12]
Eu ³⁺ , Фен, ДДБС	ЦФ, ЭФ	$4.0 \times 10^{-7} - 1.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ ($2.3 \times 10^{-7} \text{ M}$)	Фармпрепараты, плазма	9.0	[13]
Tb ³⁺ , ЛС	ЦФ, ЭФ	10–50 мкг/кг (2 мкг/л)	Мясо курицы и форели	–	[97]
ДДС-Na	МоФ	30–300 нг/мл (10 нг/мл)	Фармпрепараты	4.0	[98]
Tb ³⁺ , ДДС	ЛеФ	8–600 нг/мл	Фармпрепараты, моча, плазма	6.0	[99]
Tb ³⁺ , ДДС	ТФ	20–450 нг/мл	Плазма	6.0	[100]
ДДС	ГФ	0.020–0.450 мкг/мл	Моча, плазма	3.5	[101]
Eu ³⁺ , Gd ³⁺ , ДДБС	ОФ*	$5.0 \times 10^{-10} - 2.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ ($1.46 \times 10^{-10} \text{ M}$), Eu ³⁺	Искусственные руды	7.8	[102]
Tb ³⁺ , ДДБС	ГФ	$5.0 \times 10^{-10} - 5.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ ($6.0 \times 10^{-11} \text{ M}$)	Фармпрепараты, моча, плазма	7.0	[103]
ДДС, РОНРЕ-7.5	ОФ	0.1–150 (0.04 нг/мл)	Фармпрепараты, моча, плазма	4.0	[104]
ДДС, ВЭЖХ с флуор. детектором	ГФ	0.1–250 (0.06 нг/мл)			
Se ³⁺ , ЦТАБ	ОК**, ДФ, ЦФ, ЭФ	0.01–0.5 мг/кг	Говядина, свинина	3.0	[105]
Y ³⁺ , ДДС	ЛеФ	$< 5.0 \times 10^{-5} \text{ M}$	Вода	–	[106]
Tb ³⁺ , Фен, ДДБС	ЛеФ	$1 \times 10^{-8} - 2 \times 10^{-5} \text{ M}$	Вода	8.0	[107]
Tb ³⁺ , ДМДФФен, МЭ н-октан/вода/н-пентанол/ДДС	НФ	$1 \times 10^{-8} - 2 \times 10^{-5} \text{ M}$ ($3.1 \times 10^{-9} \text{ M}$)	Фармпрепарат	8.0	[108]
Tb ³⁺ -Фен-ДДС	Флюо	$1.0 \times 10^{-8} - 1.0 \times 10^{-3}$ ($4.2 \times 10^{-9} \text{ M}$)	Мясо курицы	7.5	[109]
Y ³⁺ , ДДС	НК**	$4.0 \times 10^{-8} - 7.9 \times 10^{-5}$ ($1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$)	–	7.5	[110]
	ЛеФ	$1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-6} \text{ M}$ ($3.0 \times 10^{-10} \text{ M}$)	Природная вода, фармпрепарат	6.0	[113]

* Приведены данные по определению европия, но эта же система использована нами для определения ОФ.

** НК и ОК не содержат в молекуле атома фтора, но относятся к той же группе антибиотиков на основе 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. *Примечание:* ГФ – гатифлоксацин; ДДБС – додецилбензолсульфонат натрия; ДДС – додецилсульфат натрия; ДМДФФен – 2,9-диметил-4,7-дифенил-1,10-фенантролин; ДФ – данофлоксацин; ЛС – лаурилсульфат натрия; МЭ – микроэмульсия; НК – налидиксовая кислота; ОК – оксолиниевая кислота; Фен – фенантролин; Флюо – флюомеквин; ГФ – тро-вафлоксацин; ЦТАБ – цетилтриметиламмония бромид.

тическое значение. Причиной является образование более прочного и менее флуоресцирующего комплекса, т.е. тушение протекает по статическому механизму.

Одновременное использование второго лиганда и солибилизации в мицеллах ПАВ дополнительно уменьшает число координированных лантанидом молекул воды, которые являются причиной безызлучательной дезактивации энергии возбужденного состояния иона металла. На указанные характеристики влияют также липофильность, основность лиганда и кислотность среды, время жизни возбужденных состояний, соотношение скоростей безызлучательных и излучательных процессов в водной и мицеллярной средах [11, 12].

Показано, что при использовании вторых лигандов, содержащих хромофорные группы, увеличение интенсивности флуоресценции связано не только с замещением остаточных молекул воды, но и дополнительным лиганд-лигандным или лиганд-металльным внутримолекулярным переносом энергии возбуждения, т.е. усилением эффекта антенны, что характерно также для хелатов лантанидов с тетрациклинами в мицеллах неионных ПАВ [13, 111]. Результатом совместного действия второго иона лантанида и второго лиганда может быть образование гидрофобных гетеронаночастиц, в которых реализуются межмолекулярный и внутримолекулярный механизмы переноса энергии возбуждения от комплексов второго лантанида к комплексу европия [112].

Выявлен дифференцирующий эффект природы организованных сред на интенсивность собственной и сенсibilизированной флуоресценции бинарных и смешанолигандных хелатов европия и тербия с различными фторхинолонами, обусловленный их солибилизацией мицеллами ПАВ. Например, мицеллы анионных ПАВ увеличивают флуоресценцию хелатов тербия с фенантролином и лигандами одного и того же класса фторхинолонов — норфлоксацином и флюмеквином, а мицеллы неионных тушат ее, в то время как катионные ПАВ действуют разнонаправленно [12, 110]. Мицеллы анионных ПАВ тушат флуоресценцию хелатов Eu^{3+} -ДЦ-Фен и Tb^{3+} -ОК-Фен, а мицеллы катионных — наоборот, увеличивают ее. Мицеллы неионных ПАВ значительно увеличивают флуоресценцию Eu^{3+} -ДЦ-Фен и не изменяют — хелата европия с ЭФ, НК и ОК [110]. Особенности солибилизации можно объяснить и влияние мицелл на хелат тербия с налидиксовой кислотой и Фен, флуоресценция которого тушится мицеллами только катионных ПАВ, в отличие от хелата другого хинолона — оксолиновой кислоты [110]. Показано, что усиление флуоресценции связано с солибилизацией хелатов в мицеллы, а тушение — с их разрушением за счет конкурентного взаимодействия ионов мицелл с ионом металла или лигандом или отсутствием солибили-

зации хелата в мицелле. Таким образом, варьируя концентрацию и природу ПАВ можно усиливать или ослаблять эффективность переноса энергии и регулировать синергетические и антагонистические эффекты в системе лантанид-фторхинолон-второй лиганд-ПАВ.

Новый подход, состоящий в одновременном применении для реализации переноса энергии серебряных наночастиц и мицелл ДДС, предложен в работе [113] для флуориметрического определения левофлоксацина и офлоксацина. В такой системе хелаты Y^{3+} -Леф-ДДС и Y^{3+} -ОФ-ДДС локализуются на наночастицах серебра, покрытых слоем анионного ПАВ, и имеют гидрофобное окружение. В перенос энергии включаются не только компоненты хелата, но и наночастицы серебра. Показано, что модификация поверхности наночастиц серебра мицеллами анионного ПАВ позволяет расширить диапазон определяемых концентраций офлоксацина и левофлоксацина до трех порядков величины и понизить предел обнаружения на два порядка. Практическое применение переноса энергии в мицеллах ПАВ для определения фторхинолонов в конкретных объектах иллюстрирует табл. 2.

Анализ публикаций позволил выявить устойчивую тенденцию к применению нанообъектов для определения фторхинолонов методом сенсibilизированной флуоресценции, основанной на переносе энергии электронного возбуждения при образовании хелатов с ионами тербия и европия. Сенсibilизированную флуоресценцию применяют также в сенсорах, ДНК-зондах, проточной цитофлуориметрии, гомогенном и гетерогенном иммунном анализе, а также при сочетании определения с предварительным хроматографическим разделением или отделением фторхинолонов. Ранее проблему повышения чувствительности определения аналитов-лигандов, в том числе фторхинолонов, решали переходом от однороднолигандных хелатов к смешанолигандным (эффект антенны), использованием биомакромолекул или варьированием реакционной среды. В 21 веке появилась новая тенденция, основанная на использовании жидких мицеллярных наносистем (организованных сред), а в последнее время и наночастиц (в основном квантовых точек) благородных металлов, полупроводников, углеродных соединений. Преимущество наночастиц и наносистем по сравнению с гомогенными средами состоит в эффектах локального сближения и концентрирования компонентов иона лантанида и лигандов. Это сокращает расстояние между донором и акцептором энергии возбуждения, повышает эффективность ее переноса и позволяет понизить пределы обнаружения фторхинолонов на 1–5 порядков.

Сравнивая два вида нанобъектов – твердые наночастицы и жидкие мицеллярные наносистемы, следует отметить, что последние более надежны на практике, поскольку ПАВ коммерчески доступны, а мицеллообразование в воде является хорошо воспроизводимым процессом. Использование мицеллярных систем должно обеспечить хорошую воспроизводимость результатов определения и пределы обнаружения на уровне 10^{-10} – 10^{-8} М, что значительно ниже ПДК фторхинолонов. Получение наночастиц в каждой отдельной лаборатории пока проводится по индивидуальной методике, зависит от природы применяемых реагентов, температуры, скорости проведения синтеза, времени роста наночастиц, используемого стабилизатора поверхности. В связи с такой многофакторностью результаты у разных исследователей могут сильно различаться. Дальнейшее развитие коммерческого синтеза наночастиц, методов их характеристики и стандартизации в будущем, возможно, позволит решить эту проблему.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 21-13-00267.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чарушин В.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. Фторхинолоны: синтез и применение. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2014. 320 с.
2. Zhang G.-F., Zhang S., Pan B., Liu X., Feng L.-S. 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 143. P. 710. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.082>
3. Yadav V., Talwar P. Repositioning of fluoroquinolones from antibiotic to anti-cancer agents: An underestimated truth // *Biomed. Pharmacotherapy.* 2019. V. 111. P. 934. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.119>
4. Pham T.D.M., Ziora Z., Blaskovich M. Quinolone antibiotics // *Med. Chem. Commun.* 2019. V. 10. P. 1719. <https://doi.org/10.1039/C9MD00120D>
5. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance // *Biochemistry.* 2014. V. 53. № 10. P. 1565. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
6. Andreu V., Blasco C., Pico Y. Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment // *Trends Anal. Chem.* 2007. V. 26. № 6. P. 534. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2007.01.010>
7. Czyski A. Analytical methods for determining third and fourth generation fluoroquinolones: A Review // *Chromatographia.* 2017. V. 80. P. 181. <https://doi.org/10.1007/s10337-016-3224-8>
8. Maciucă A.-M., Munteanu A.-C., Uivarosi V. Quinolone complexes with lanthanide ions: An insight into their analytical applications and biological activity // *Molecules.* 2020. V. 25. № 6. Article 1347. <https://doi.org/10.3390/molecules25061347>
9. Yin S.N., Yao T., Wu T.H., Zhang Y., Wang P. Novel metal nanoparticle-enhanced fluorescence for determination of trace amounts of fluoroquinolone in aqueous solutions // *Talanta.* 2017. V. 174. P. 14. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.05.053>
10. Егунова О.Р., Решетникова И.С., Казимирова К.О., Штыков С.Н. Магнитная твердофазная экстракция и флуориметрическое определение некоторых фторхинолонов // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 1. С. 31. <https://doi.org/10.1134/S1061934820010062>
11. Smirnova T.D., Shtykov S.N., Zhelobitskaya E.A. Energy transfer in liquid and solid nanoobjects: Application in luminescent analysis // *Phys. Sci. Rev.* 2019. V. 4. № 3. Article 20189981. <https://doi.org/10.1515/psr-2018-9981>
12. Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Неврюева Н.В., Жемеричкин Д.А., Парашченко И.И. Флуориметрическое определение флюомеквина с помощью сенсibilизированной флуоресценции тербия в организованных средах // *Хим.-фарм. журн.* 2010. Т. 44. № 11. С. 13. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0535-9> (Smirnova T.D., Shtykov S.N., Nevryueva N.V., Zhemerichkin D.A., Parashchenko I.I. Fluorimetric assay of fluomequin using sensitized terbium fluorescence in organized media // *Pharm. Chem. J.* 2011. V. 44. P. 635.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2010-44-11-49-52>
13. Штыков С.Н., Смирнова Т.Д., Былинкин Ю.Г., Калашникова Н.В., Жемеричкин Д.А. Определение ципрофлоксацина и энрофлоксацина методом сенсibilизированной флуоресценции европия в присутствии второго лиганда и мицелл анионных ПАВ // *Журн. аналит. химии.* 2007. Т. 62. № 2. С. 153. <https://doi.org/10.1134/S1061934807020062> (Shtykov S.N., Smirnova T.D., Bylinkin Yu.G., Kalashnikova N.V., Zhemerichkin D.A. Determination of ciprofloxacin and enrofloxacin by the sensitized fluorescence of europium in the presence of the second ligand and micelles of anionic surfactants // *J. Anal. Chem.* 2007. V. 62. P. 136.)
14. Yao T., Wang H., Si X., Yin S., Wu T., Wang P. Determination of trace fluoroquinolones in water solutions and in medicinal preparations by conventional and synchronous fluorescence spectrometry // *Open Chem.* 2018. V. 16. P. 1122. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0125>
15. Штыков С.Н. Химический анализ в нанореакторах: основные понятия и применение // *Журн. аналит. химии.* 2002. № 10. С. 1018. <https://doi.org/10.1023/A:1020410605772> (Shtykov S.N. Chemical analysis in nanoreactors: Main concepts and applications // *J. Anal. Chem.* 2002. V. 57. P. 859.)
16. Nanoanalytics: Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry / Ed. Shtykov, S. Berlin: De Gruyter. Germany, 2018. 446 p. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9783110542011/html>
17. Borse Sh., Rafique R., Murthy Z.V.P., Park T.J., Kailasa S.K. Applications of upconversion nanoparticles in analytical and biomedical sciences: A review // *Analyst.* 2022. V. 147. № 14. P. 3155. <https://doi.org/10.1039/D1AN02170B>
18. Штыков С.Н., Смирнова Т.Д., Былинкин Ю.Г. Определение аденозинтрифосфорной кислоты по тушению флуоресценции дикетонатного хелата Eu(III) в мицеллах Бридж-35 // *Журн. аналит. химии.* 2004. Т. 59. № 5. С. 495. (Shtykov S.N., Smirnova T.D., Bylinkin Yu.G. Determination of adenosine triphosphoric acid by its effect on the quench-

- ing of the fluorescence of europium(III) diketonate in micelles of Brij-35 // *J. Anal. Chem.* 2004. V. 59. № 5. 2004. P. 438.)
<https://doi.org/10.1023/B:JANC.0000026234.48343.ac>
19. *Sultangazyev A., Bukasov R.* Review: Applications of surface-enhanced fluorescence (SEF) spectroscopy in bio-detection and biosensing // *Sens. Bio-Sens. Res.* 2020. V. 30. Article 100382.
<https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2020.100382>
 20. *Lakowicz J.R., Geddes C.D., Gryczynski I., Malicka J., Gryczynski Z., Aslan K., Lukomska J., Matveeva E., Zhang J., Badugu R., Huang J.* Advances in surface-enhanced fluorescence // *J. Fluoresc.* 2004. V. 14. № 4. P. 425.
<https://doi.org/10.1023/B:JOFL.0000031824.48401.5c>
 21. *Dasary S.S.R., Rai U.S., Yu H., Anjaneyulu Y., Dubey M., Ray P.C.* Gold nanoparticle based surface enhanced fluorescence for detection of organophosphorus agents // *Chem. Phys. Lett.* 2008. V. 460. № 1. P. 187.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.05.082>
 22. *Pauling L., Peixoto F., Santos J.F.L., Andrade G.F.S.* Surface enhanced fluorescence immuno-biosensor based on gold nanorods // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2023. V. 284. № 5. Article 121753.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121753>
 23. *Lee I-Y.S., Suzuki H., Ito K., Yasuda Y.* Surface-enhanced fluorescence and reverse saturable absorption on silver nanoparticles // *J. Phys. Chem. B.* 2004. V. 108. № 50. P. 19368.
<https://doi.org/10.1021/jp0471554>
 24. *Geddes C.D., Lakowicz J.R.* Metal enhanced fluorescence // *J. Fluoresc.* 2002. V. 12. № 2. P. 121.
<https://doi.org/10.1023/A:1016875709579>
 25. *Geddes C.D., Cao H., Gryczynski I., Gryczynski Z., Fang J.Y., Lakowicz J.R.* Metal-enhanced fluorescence (MEF) due to silver colloids on a planar surface: Potential applications of indocyanine green to in vivo imaging // *J. Phys. Chem. A.* 2003. V. 107. P. 3443.
<https://doi.org/10.1021/jp022040q>
 26. *Lakowicz J.R.* Radiative decay engineering 5: Metal-enhanced fluorescence and plasmon emission // *Anal. Biochem.* 2005. V. 337. № 2. P. 171.
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2004.11.026>
 27. *Aslan K., Lakowicz J.R., Szmajcinski H., Geddes C.D.* Metal-enhanced fluorescence solution-based sensing platform // *J. Fluoresc.* 2004. V. 14. № 6. P. 677.
 28. *Geddes C.D.* Metal-enhanced fluorescence // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. V. 15. Article 19537.
<https://doi.org/10.1039/C3CP90129G>
 29. *Jeong Y., Kook Y-M., Lee K., Koh W.-G.* Metal enhanced fluorescence (MEF) for biosensors: General approaches and a review of recent developments // *Biosens. Bioelectron.* 2018. V. 111. P. 102.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.04.007>
 30. *Dragan A.I., Mali B., Geddes C.D.* Wavelength-dependent metal-enhanced fluorescence using synchronous spectral analysis // *Chem. Phys. Lett.* 2013. V. 556. P. 168.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2012.11.035>
 31. *Ranjan R., Esimbekova E.N., Kirillova M.A., Kratasyuk V.A.* Metal-enhanced luminescence: Current trend and future perspectives – A review // *Anal. Chim. Acta.* 2017. V. 971. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.03.051>
 32. *Fu Y., Zhang J., Lakowicz J.R.* Plasmon-enhanced fluorescence from single fluorophores end-linked to gold nanorods // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. P. 5540.
<https://doi.org/10.1021/ja9096237>
 33. *Zhu Z., Yuan P., Li S., Garai M., Hong M., Xu Q.-H.* Plasmon-enhanced fluorescence in coupled nanostructures and applications in DNA detection // *ACS Appl. Bio Mater.* 2018. V. 1. P. 118.
<https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00032>
 34. *Emerson N.T., Yang H.* Reproducibly measuring plasmon-enhanced fluorescence in bulk solution across a 20-fold range of optical densities // *Anal. Chem.* 2021. V. 93. № 22. P. 8045.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01210>
 35. *Ding W., Hsu L.-Y., Schatz G.C.* Plasmon-coupled resonance energy transfer: A real-time electrostatic approach // *J. Chem. Phys.* 2017. V. 146. № 6. Article 064109.
<https://doi.org/10.1063/1.4975815>
 36. *Hsu L.-Y., Wendu D.W., George C., Schatz G.C.* Plasmon-coupled resonance energy transfer // *J. Phys. Chem. Lett.* 2017. V. 8. № 10. P. 2357.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.7b00526>
 37. *Zhao L., Ming T., Shao L., Chen H., Wang J.* Plasmon-controlled Förster resonance energy transfer // *J. Phys. Chem. C* 2012. V. 116. P. 8287.
<https://doi.org/10.1021/jp300916a>
 38. *Kim K.-S., Yoo S.I., Sohn B.-H.* Metal-coupled fluorescence resonance energy transfer in layer-by-layer assemblies for dual modality fluorescence enhancement // *Macromol. Chem. Phys.* 2018. V. 219. № 13. Article 1800115.
<https://doi.org/10.1002/macp.201800115>
 39. *Li J., Cushing S.K., Meng F., Senty T.R., Bristow A.D., Wu N.* Plasmon-induced resonance energy transfer for solar energy conversion // *Nature Photonics.* 2015. V. 9. P. 601.
<https://doi.org/10.1038/nphoton.2015.142>
 40. *Teunissen A.J.P., Perrez-Medina C., Meijerink A., Mulder W.J.M.* Investigating supramolecular systems using Förster resonance energy transfer // *Chem. Soc. Rev.* 2018. V. 47. P. 7027.
<https://doi.org/10.1039/c8cs00278a>
 41. *He Z., Li F., Zuo P., Tian H.* Principles and applications of resonance energy transfer involving noble metallic nanoparticles // *Materials.* 2023. V. 16. № 8. Article 3083.
<https://doi.org/10.3390/ma16083083>
 42. *Metal-enhanced fluorescence* / Ed. Geddes C.D. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010. 625 p.
 43. *Kelly K.L., Coronado E., Zhao L., Schatz G.C.* The optical properties of metal nanoparticles: The influence of size, shape, and dielectric environment // *J. Phys. Chem. B.* 2003. V. 107. P. 668.
<https://doi.org/10.1021/jp026731y>
 44. *Park J.-E., Kim J., Nam J.-M.* Emerging plasmonic nanostructures for controlling and enhancing photoluminescence // *Chem. Sci.* 2017. V. 8. P. 4696.
<https://doi.org/10.1039/C7SC01441D>
 45. *Willets K.A., Van Duyne R.P.* Localized surface plasmon resonance spectroscopy and sensing // *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2007. V. 58. P. 267.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.58.032806.104607>
 46. *Govorov A., Martínez P.-L.H., Demir H.V.* Understanding and modeling Förster-type resonance energy transfer (FRET) // *Nanosci. Nanotechnol.* 2016. P. 53.
<https://doi.org/10.1007/978-981-287-378-1>

47. *Stranik O., Nooney R., McDonagh C., MacCraith B.D.* Optimization of nanoparticle size for plasmonic enhancement of fluorescence // *Plasmonics*. 2007. V. 2. № 1. P. 15.
<https://doi.org/10.1007/s11468-006-9020-9>
48. *Tam F., Goodrich G.P., Johnson B.R., Halas N.J.* Plasmonic enhancement of molecular fluorescence // *Nano Lett.* 2007. V. 7. № 2. P. 496.
<https://doi.org/10.1021/nl062901x>
49. *Zhang Y., Aslan K., Prevlite M., Geddes C.D.* Metal-enhanced fluorescence: Surface plasmons can radiate a fluorophore's structured emission // *Appl. Phys. Lett.* 2007. V. 90. № 5. Article 053107.
<https://doi.org/10.1063/1.2435661>
50. *Selivanova N., Galyametdinov Y.* Terbium(III) as a fluorescent probe for molecular detection of ascorbic acid // *Chemosensors*. 2021. V. 9. № 6. Article 134.
<https://doi.org/10.3390/chemosensors9060134>
51. *Dong H., Sun L.-D., Yan C.-H.* Energy transfer in lanthanide upconversion studies for extended optical applications // *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. P. 1608.
<https://doi.org/10.1039/C4CS00188E>
52. *Zhang H., Chen Z.-H., Liu X., Zhang F.* A mini-review on recent progress of new sensitizers for luminescence of lanthanide doped nanomaterials // *Nano Res.* 2020. V. 13. № 7. P. 1795.
<https://doi.org/10.1007/s12274-020-2661-8>
53. *Jouybana A., Rahimpoura E.* Optical sensors based on silver nanoparticles for determination of pharmaceuticals: An overview of advances in the last decade // *Talanta*. 2020. V. 217. Article 121071.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121071>
54. *Zhang Y., Duan B., Bao Q., Yang T., Wei T. Wang J., Mao Ch., Zhang C., Yang M.* Aptamer-modified sensitive nanobiosensors for the specific detection of antibiotics // *J. Mater. Chem. B*. 2020. V. 80. P. 8607.
<https://doi.org/10.1039/D0TB01441A>
55. *Camarca A., Varriale A., Capo A., Pennacchio A., Calabrese A., Giannattasio C., Almuzara C.M., D'Auria S., Staiano M.* Emergent biosensing technologies based on fluorescence spectroscopy and surface plasmon resonance // *Sensors*. 2021. V. 21. № 3. Article 906.
<https://doi.org/10.3390/s21030906>
56. *Kaczmarek M.* Lanthanide-sensitized luminescence and chemiluminescence in the systems containing most often used medicines; a review // *J. Lumin.* 2020. V. 222. Article 117174.
<https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2020.117174>
57. *Gaviria-Arroyave M.I., Cano J.B., Peñuela, Gustavo A.* Nanomaterial-based fluorescent biosensors for monitoring environmental pollutants: A critical review // *Talanta Open*. 2020. V. 2. Article 100006.
<https://doi.org/10.1016/j.talo.2020.100006>
58. *Li H., Wu X.* Silver nanoparticles-enhanced rare earth co-luminescence effect of Tb(III)–Y(III)–dopamine system // *Talanta*. 2015. V. 138. P. 203.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.02.023>
59. *Lakowicz J.R., Ray K., Chowdhury M., Szmacinski H., Fu Y. Zhang J., Nowaczyk K.* Plasmon-controlled fluorescence: a new paradigm in fluorescence spectroscopy // *Analyst*. 2008. V. 133. P. 1308.
<https://doi.org/10.1039/B802918K>
60. *Zenin V.A., Andryieuski A., Malureanu R., Radko I.P., Volkov V.S., Gramotnev D.K., Lavrinenko A.V., Bozhevolnyi S.I.* Boosting local field enhancement by on-chip nanofocusing and impedance-matched plasmonic antennas // *Nano Lett.* 2015. V. 15. № 12. P. 8148.
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b03593>
61. *Aslan K., Gryczynski I., Malicka J., Matveeva E., Lakowicz J.R., Geddes C.D.* Metal-enhanced fluorescence: An emerging tool in biotechnology // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2005. V. 16. P. 55.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.01.001>
62. *Wu M., Lakowicz J.R., Geddes C.D.* Enhanced lanthanide luminescence using silver nanostructures: Opportunities for a new class of probes with exceptional spectral characteristics // *J. Fluoresc.* 2005. V. 15. P. 53.
<https://doi.org/10.1007/s10895-005-0213-y>
63. *Торопов Н.А., Камалиева А.Н., Набуллини Р.Д.* Резонансное и нерезонансное взаимодействие полупроводниковых нанокристаллов с локализованными плазмонами // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2019. Т. 19. № 2. С. 189.
<https://doi.org/10.17586/2226-1494-2019-19-2-189-195>
64. *Wang H., Si X., Wu T., Wang P.* Silver nanoparticles enhanced fluorescence for sensitive determination of fluoroquinolones in water solutions // *Open Chem.* 2019. V. 17. P. 884.
<https://doi.org/10.1515/chem-2019-0094>
65. *Kamruzzaman M., Alam A.-M., Lee S.H., Suh Y.S., Kim Y.H., Kim G.M., Kim S.H.* Method for determination of fluoroquinolones based on the plasmonic interaction between their fluorescent terbium complexes and silver nanoparticles // *Microchim. Acta*. 2011. V. 174. P. 353.
<https://doi.org/10.1007/s00604-011-0633-0>
66. *Roy S.M., Roy D.R.* Levofloxacin capped Ag-nanoparticles: A new highly selective sensor for cations under joint experimental and DFT investigation // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2017. V. 179. P. 178.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.02.030>
67. *Yan Z., Yi H., Wang L., Zhou X., Yan R., Zhang D., Wang S., Su L., Zhou Sh.* Fluorescent aptasensor for ofloxacin detection based on the aggregation of gold nanoparticles and its effect on quenching the fluorescence of Rhodamine B // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019. V. 221. № 5. Article 117203.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117203>
68. *Chen S., Su X., Yuan C., Ji C.Q., Qiao Y., Li Y., He L., Zou L., Ao X., Liu A., Liu Sh., Yang Y.* A magnetic phosphorescence molecularly imprinted polymers probe based on manganese-doped ZnS quantum dots for rapid detection of trace norfloxacin residual in food // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2021. V. 253. Article 119577.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119577>
69. *Kaur B., Kumar R., Chand S., Singh K., Malik A.K.* Determination of norfloxacin in urine and pharmaceutical samples using terbium doped zinc sulphide nanomaterials-sensitized fluorescence method // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019. V. 214. P. 261.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.02.015>
70. *Liu X., Wang T., Lu Y., Wang W., Zhou Z.* Constructing carbon dots and CdTe quantum dots multi-functional composites for ultrasensitive sensing and rapid degrading ciprofloxacin // *Sens. Actuators B: Chem.* 2019. V. 289. P. 242.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.03.094>
71. *Yuphintharakun N., Nurerk P., Chullasat K., Kanatharana P., Davis F., Sooksawat D., Bunkoed O.* A nanocomposite optosensor containing carboxylic function-

- alized multiwall carbon nanotubes and quantum dots incorporated into a molecularly imprinted polymer for highly selective and sensitive detection of ciprofloxacin // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018. V. 201. P. 382.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.05.034>
72. *Sri S., Singh U., Kumar R., Lakshmi G.B.V.S., Solanki P.R.* Ignition of photoluminescent intensity of quenched MoS₂ quantum dots tetracycline mixture by levofloxacin via photoinduced electron transfer // *JCIS Open*. 2021. V. 3. Article 100021.
<https://doi.org/10.1016/j.jciso.2021.100021>
 73. *Liu X., Xu Z., Han Z., Fan L., Liu S., Yang H., Chen Z., Sun T., Ning B.* A highly sensitive and dual-readout immunoassay for norfloxacin in milk based on QDs-FM@ALP-SA and click chemistry // *Talanta*. 2021. V. 234. № 1. Article 122703.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122703>
 74. *Suanchan K., Chansud N., Sanguanprang S., Bunkoed O.* A nanocomposite optosensing probe based on hierarchical porous carbon and graphene quantum dots incorporated in selective polymer for the detection of trace ofloxacin // *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* 2021. V. 628. Article 127376.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127376>
 75. *Chansud N., Longnapa N., Bunkoed O.* A nanohybrid magnetic sensing probe for levofloxacin determination integrates porous graphene, selective polymer and graphene quantum dots // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021. V. 205. Article 114316.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114316>
 76. *Ali H.R., Hassan A.I., Hassan Y.F., El-Wakil M.M.* Mannitol capped magnetic dispersive micro-solid-phase extraction of polar drugs sparfloxacin and orbifloxacin from milk and water samples followed by selective fluorescence sensing using boron-doped carbon quantum dots // *J. Environ. Chem. Eng.* 2021. V. 9. № 2. Article 105078.
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105078>
 77. *Tang Y., Liu H., Gao J., Liu X., Gao X., Lu X., Fang G., Wang J., Li J.* Upconversion particle@Fe₃O₄@molecularly imprinted polymer with controllable shell thickness as high-performance fluorescent probe for sensing quinolones // *Talanta*. 2018. V. 181. P. 95.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.01.006>
 78. *Vakh C., Pochivalov A., Koronkiewicz S., Kalinowski S., Postnov V., Bulatov A.* A chemiluminescence method for screening of fluoroquinolones in milk samples based on a multi-pumping flow system // *Food Chem.* 2019. V. 270. № 1. P. 10.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.073>
 79. *Ding X., Ahmad W., Zareef M., Rong Y., Zhang Y., Wu J., Ouyang Q., Chen Q.* MIL-101(Cr)-induced nano-optical sensor for ultra-sensitive detection of enrofloxacin in aquatic products using a fluorescence turn-on mechanism via upconversion nanoparticles // *Sens. Actuators B: Chem.* 2022. V. 365. Article 131915.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.131915>
 80. *Yuan X., Lv W., Wang B., Yan C., Ma Q., Zheng B., Du J., Xiao D.* Silicon nanoparticles-based ratiometric fluorescence platform: Real-time visual sensing to ciprofloxacin and Cu²⁺ // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2021. V. 253. Article 119599.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119599>
 81. *Wu C., Cheng R., Wang J., Wang Y., Jing X., Chen R., Lin Sun, Yan Y.* Fluorescent molecularly imprinted nanoparticles for selective and rapid detection of ciprofloxacin in aquaculture water // *J. Sep. Sci.* 2018. V. 41. № 19. P. 3782.
<https://doi.org/10.1002/jssc.201800418>
 82. *Jiang D., Wei M., Dub X., Qin M., Shan X., Wang W., Chen Z.* Ultrasensitive near-infrared aptasensor for enrofloxacin detection based on wavelength tunable AgBr nanocrystals electrochemiluminescence emission triggered by O-terminated Ti₃C₂ MXene // *Biosens. Bioelectron.* 2022. V. 200. Article 113917.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113917>
 83. *Rizk M., Habi I.H.I., Mohamed D., Mowak S., El-Eryan Th.* Lanthanide-DNA probe for spectrofluorimetric determination of some 6-fluoroquinolones in eye-ear pharmaceutical preparations // *Microchem. J.* 2019. V. 150. Article 104138.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104138>
 84. *Li Z., Cui Z., Tang Y., Liu X., Zhang X., Liu B., Wang X., Draz M.Sh., Gao X.* Fluorometric determination of ciprofloxacin using molecularly imprinted polymer and polystyrene microparticles doped with europium(III)(DBM)₃phen // *Microchim. Acta.* 2019. V. 186. P. 334.
<https://doi.org/10.1007/s00604-019-3448-z>
 85. *Sari E., Üzek R., Duman M., Denizli A.* Detection of ciprofloxacin through surface plasmon resonance nanosensor with specific recognition sites // *J. Biomater. Sci. Polym.* 2018. V. 29. № 11. P. 1302.
<https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1457417>
 86. *Okan M., Sari E., Duman M.* Molecularly imprinted polymer based micromechanical cantilever sensor system for the selective determination of ciprofloxacin // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 88. P. 258.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.08.047>
 87. *Xu X., Feng L., Li J., Yuan P., Feng J., Wei L., Chen X.* Rapid screening detection of fluoroquinolone residues in milk based on turn-on fluorescence of terbium coordination polymer nanosheets // *Chin. Chem. Lett.* 2019. V. 30. № 3. P. 549.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2018.11.026>
 88. *Song Y., Bai J., Zhang R. He H., Li Ch., Wang J., Li Sh., Yuan Peng Y., Ning B., Wang M., Gao Zh.* Michael-addition-mediated photonic crystals allow pretreatment-free and label-free sensing of ciprofloxacin in fish farming water // *Anal. Chem.* 2017. V. 90. № 2. P. 1388.
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.analchem.7b04655>
 89. *Mohamadian E., Shayanfar A., Khoubnasabjafari M., Jouyban-Gharamaleki V., Ghaffaryar S., Jouyban A.* An overview on terbium sensitized based-optical sensors/nanosensors for determination of pharmaceuticals // *Appl. Spectrosc.* 2022. V. 57. P. 39.
<https://doi.org/10.1080/05704928.2020.1843174>
 90. *Ding R., Chen Y., Wang O., Wu Z., Zhang X., Li B., Lin L.* Recent advances in quantum dots-based biosensors for antibiotics detection // *J. Pharm. Anal.* 2022. V. 12. № 3. P. 355.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.08.002>
 91. *Liu Q., Zhang H., Jiang H., Yang P., Luo L., Niu Q., You T.* Photoactivities regulating of inorganic semiconductors and their applications in photoelectrochemical sensors for antibiotics analysis: A systematic review // *Biosens. Bioelectron.* 2022. V. 216. Article 114634.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114634>
 92. *Bunkoed O., Donkhampa P., Nurerk P.* A nanocomposite optosensor of hydroxyapatite and graphene quan-

- tum dots embedded within highly specific polymer for norfloxacin detection // *Microchem. J.* 2020. V. 158. Article 105127.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105127>
93. *Mehlhorn A., Rahimi P., Joseph Y.* Aptamer-based biosensors for antibiotic detection: A review // *Biosensors*. 2018. V. 8. № 2. Article 54.
<https://doi.org/10.3390/bios8020054>
94. *Zhou Y., Mahapatra C., Chen H., Peng X., Ramakrishna S., Nanda H.S.* Recent developments in fluorescent aptasensors for detection of antibiotics // *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 2020. V. 13. P. 16.
<https://doi.org/10.1016/j.cobme.2019.08.003>
95. *Hong J., Su M., Zhao K., Zhou Y., Wang J., Zhou S-F., Lin X.* A minireview for recent development of nanomaterial-based detection of antibiotics // *Biosensors*. 2023. V. 13. № 3. Article 327.
<https://doi.org/10.3390/bios13030327>
96. *Егорова А.В., Скрипинец Ю.В., Александрова Д.И., Антонович В.П.* Сенсibilizированная люминесценция ионов лантанидов и ее применение в биоанализе (обзор) // *Методы и объекты химического анализа*. 2010. Т. 5. № 4. С. 180.
97. *Hernandez-Arteseros J.A., Compano R., Ferrer R., Prat M.D.* Application principal component regression to luminescence data for the screening of ciprofloxacin and enrofloxacin in animal tissues // *Analyst*. 2000. V. 125. P. 1155.
<https://doi.org/10.1039/A910275M>
98. *Ocana J.A., Barragan F.J., Callejon M.* Spectrofluorimetric determination of moxifloxacin in tablets, human urine and serum // *Analyst*. 2000. V. 125. № 12. P. 2322.
<https://doi.org/10.1039/B005991I>
99. *Ocaña J.A., Callejón M., Barragán F.J.* Terbium-sensitized luminescence determination of levofloxacin in tablets and human urine and serum // *Analyst*. 2000. V. 125. № 10. P. 1851.
<https://doi.org/10.1039/b004252h>
100. *Ocaña J.A., Callejón M., Barragán F.J.* Determination of trovafloxacin in human serum by time resolved terbium-sensitized luminescence // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001. V. 13. № 3. P. 297.
[https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00116-6](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00116-6)
101. *Ocaña J.A., Barragán F.J., Callejón M.* Spectrofluorimetric and micelle-enhanced spectrofluorimetric determination of gatifloxacin in human urine and serum // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. V. 23. № 2. P. 327.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.10.027>
102. *Wang F., Huang W., Hou Y., Xu Z.* The Co-luminescence Effect of Eu—Gd—Ofloxacin—SDBS system and its analytical application // *J. Fluoresc.* 2007. V. 17. P. 105.
<https://doi.org/10.1007/s10895-006-0136-2>
103. *Guo Ch., Wang L., Hou Zh., Jiang W., Sang L.* Micelle-enhanced and terbium-sensitized spectrofluorimetric determination of gatifloxacin and its interaction mechanism // *Spectrochim. Acta A.* 2009. V. 72. № 3. P. 766.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2008.10.063>
104. *Wu H., Zhao G.-Y., Du L.-M.* Determination of ofloxacin and gatifloxacin by mixed micelle-mediated cloud point extraction-fluorimetry combined methodology // *Spectrochim. Acta A.* 2010. V. 75. P. 1624.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.02.031>
105. *Terrado-Campos D., Tayeb-Cherif K., Peris-Vicente J., Carda-Broch S., Esteve-Romero J.* Determination of oxolinic acid, danofloxacin, ciprofloxacin, and enrofloxacin in porcine and bovine meat by micellar liquid chromatography with fluorescence detection // *Food Chem.* 2017. V. 221. P. 1277.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.029>
106. *Wang L., Liu J., Wang Z., Wang Y.* Fluorescence resonance energy transfer between cerium ion(III) and levofloxacin in micellar solution and its analytical application to the determination of levofloxacin // *Spectrosc. Lett.* 2019. V. 52. № 6. P. 313.
<https://doi.org/10.1080/00387010.2019.1629961>
107. *Данилина Т.Г., Смирнова Т.Д., Брышкина А.Д., Левина Н.А., Неврюева Н.В.* Влияние мицелл поверхностно-активных веществ на флуоресцентные свойства комплекса иттрия с левофлоксацином // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019. Т. 19. № 4. С. 372.
<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-4-372-378>
108. *Штыков С.Н., Смирнова Т.Д., Калашикова Н.В., Жемеричкин Д.А.* Флуориметрический метод определения норфлоксацина, основанный на явлении переноса энергии // *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* 2006. Т. 49. № 7. С. 27.
109. *Штыков С.Н., Смирнова Т.Д., Неврюева Н.В., Богомолова И.В.* Комплексы с переносом энергии в организованных средах для определения флюмеквина в биологических объектах // *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* 2010. Т. 53. № 11. С. 24.
110. *Смирнова Т.Д., Неврюева Н.В.* Флуориметрическое определение оксолиновой и налидиксовой кислот с использованием мицеллярных растворов ПАВ // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов*. 2010. № 12. С. 17.
111. *Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Кочубей В.И., Хрячкова Е.И.* Перенос энергии возбуждения в хелате европия с доксициклином в присутствии второго лиганда в мицеллярных растворах неионогенных ПАВ // *Оптика и спектроскопия*. 2011. Т. 110. № 1. С. 65. <https://doi.org/10.1134/S0030400X1101019X> (*Smirnova T.D., Shtykov S.N., Kochubei V.I., Khryachkova E.S.* Excitation energy transfer in europium chelate with doxycycline in the presence of a second ligand in micellar solutions of nonionic surfactants // *Optics Spectrosc.* 2011. V. 110. № 1. P. 60.)
112. *Штыков С.Н., Смирнова Т.Д., Молчанова Ю.В.* Синергетические эффекты в системе европий-теноилтрифторацетон-фенантролин в мицеллах блок-сополимеров ПАВ и их аналитическое значение // *Журн. аналит. химии*. 2001. Т. 56. № 10. С. 1052. <https://doi.org/10.1023/A:1012305310980> (*Shtykov S.N., Smirnova T.D., Molchanova Yu.V.* Synergistic effects in the europium(III)-thenoyltrifluoroacetone-1,10-phenanthroline system in micelles of block copolymers of nonionic surfactants and their analytical applications // *J. Anal. Chem.* 2001. V. 56. № 10. P. 920.)
113. *Смирнова Т.Д., Данилина Т.Г., Русанова Т.Ю., Симбирева Н.А.* Влияние серебряных наночастиц на флуоресцентные свойства левофлоксацина в присутствии ионов иттрия(III) в водных и мицеллярных средах поверхностно-активных веществ // *Журн. аналит. химии*. 2021. Т. 76. № 1. С. 67. <https://doi.org/10.31657/s004445022101014x> (*Smirnova T.D., Danilina T.G., Rusanova T.Yu., Simbirereva N.A.* Effect of silver nanoparticles on the fluorescence properties of levofloxacin in the presence of yttrium(III) ions in aqueous and micellar surfactant media // *J. Anal. Chem.* 2021. V. 76. № 1. P. 89.)

УДК 543.427.42

РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

© 2023 г. А. Г. Ревенко^а *, Г. В. Пашкова^а

^аИнститут земной коры Сибирского отделения Российской академии наук
ул. Лермонтова, 128, Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: xray@crust.irk.ru

Поступила в редакцию 10.04.2023 г.

После доработки 26.04.2023 г.

Принята к публикации 27.04.2023 г.

В обзоре обсуждаются особенности и возможности применения вариантов рентгенофлуоресцентного метода анализа (РФА) при исследовании жидких и твердых образцов. Основное внимание уделено работам, опубликованным за последние 10 лет. Информацию о применении РФА из работ предыдущего периода можно найти в обзорах и монографиях. Рассмотрены результаты экспериментов по определению атомных фундаментальных параметров, таких как массовые коэффициенты поглощения, выходы флуоресценции, вероятности переходов с испусканием отдельных линий конкретных элементов, вероятности безрадиационных переходов и др., а также возможности сконструированных в последние годы новых моделей спектрометров РФА. Более детально обсуждается применение для различных объектов варианта РФА с полным внешним отражением. Представлены данные по применению РФА при исследованиях наночастиц для некоторых типичных материалов. Такие частицы обладают качественно новыми свойствами и являются предметом изучения нанотехнологии, бурно развивающейся в последние десятилетия.

Ключевые слова: рентгенофлуоресцентный анализ, фундаментальные параметры, геология, космохимия, биология, наночастицы.

DOI: 10.31857/S0044450223110130, **EDN:** MNFDQX

Цель настоящего обзора – обсудить особенности и возможности применения вариантов рентгенофлуоресцентного метода анализа (РФА) при исследовании жидких и твердых образцов. Основное внимание уделено работам, опубликованным за последние 10 лет. В рассматриваемый период вышли в свет обзоры по различным аспектам РФА [1–32]. В ряде обзоров рассмотрены различные проблемы применения варианта метода РФА с полным внешним отражением [3, 17–22, 25, 31, 32]. В монографиях и учебных пособиях [33–42] изложены физические основы и методические рекомендации по применению РФА в различных областях исследований. В рассматриваемый период ушли из жизни коллеги-классики. Их жизненный путь и вклад в развитие РФА отражен в публикациях [10, 11, 40, 43–57]. Отметим, что книга Дуймакаева и соавт. [40] открывается разделом “Биографии”, в котором представлена информация об учителях и коллегах (М.А. Блохин, Н.Ф. Лосев, А.Н. Смагунова, В.П. Афонин, Г.В. Павлинский, А.П. Никольский, Р.И. Плотников, В.И. Карманов). В биографическом справочнике [43] можно найти информацию о докторрах наук, членах Научного совета по аналитической

химии (НСАХ РАН) Р.Л. Баринском, Д.А. Гоганове, М.А. Кумахове, Т.А. Куприяновой, А.Н. Смагуновой и А.Л. Якубовиче, в книге [51] – о М.А. Кумахове и А.Л. Якубовиче. В работах [44, 45] Ильин и Смагунова делятся мыслями об истории развития рентгеноспектрального микроанализа и РФА. Калинин в статье “Памяти ученого” [48] обсудил творческий путь Р.И. Плотникова (1928–2015).

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА

Развитие теоретических основ РФА стимулируется как необходимостью преодоления возникающих проблем при решении новых аналитических задач, так и новыми возможностями метода в связи с совершенствованием используемой аппаратуры. Так, например, современные технические разработки позволяют выполнять более точные и надежные эксперименты по определению атомных фундаментальных параметров.

Исследования влияния гетерогенности при РФА ультрамелких частиц показали, что даже при “мокром” измельчении порошков с добавлением этанола в случае зерен размером <10 мкм происхо-

дит агрегирование и обволакивание более крупных зерен мелкими зернами другого химического состава, что изменяет характер зависимости интенсивности рентгеновской флуоресценции от крупности частиц, особенно если флуоресцируют крупные зерна [58]. Результаты гранулометрического и электронно-зондового рентгеноспектрального микроанализа позволили глубже понять природу выявленных эффектов. Данные гранулометрического анализа порошков, обработанных ультразвуком, подтвердили гипотезу образования агрегатов. Проблемы, возникающие при РФА гетерогенных порошковых образцов сложного фазового состава, рассмотрены также в работе [59]. В работе [60] экспериментально изучена зависимость интенсивности рентгеновской флуоресценции $FeK\alpha$ -линии от расстояния между спектрометром и анализируемым образцом для Fe-содержащих материалов. Большое число работ посвящено исследованию природы составляющих рентгеновского фона и оценке вклада в суммарный фон отдельных его составляющих [61–66]. Авторы работ [67–70] оценили вклад эффекта избирательного (дополнительного) возбуждения в интенсивность аналитических линий при рентгенофлуоресцентном анализе как насыщенных, так и ненасыщенных образцов. Теоретические и экспериментальные результаты исследования процессов рассеяния рентгеновского излучения и их вклада в интенсивность спектров рентгеновской флуоресценции приведены в публикациях [71–74]. Зависимость аналитического сигнала элементов с малым атомным номером от энергии первичных фотонов исследована в работе [75]. Борхоев в работах [76, 77] обсудил понятие предела обнаружения и его связь с пределом определения в РФА.

Представляют интерес разработанные под руководством Чезарео варианты определения толщины тонких слоев металлических предметов, представляющих историческую ценность. Ряд работ был посвящен восстановлению слоистой структуры серебра на позолоченной маске и определению однородности и толщины пластин Au, Ag и Pb–Sn. Получение информации о химическом составе и толщине различных слоев для многослойных структур стало возможным благодаря измерению отношения интенсивностей разных рентгеновских линий определенных элементов, например Au ($L\alpha/L\beta$), Ag ($K\alpha/K\beta$), Cu ($K\alpha/K\beta$), Fe ($K\alpha/K\beta$), Pb ($L\alpha/L\beta$), а также линий разных элементов, например $AuL\alpha/AgK\alpha$, $AuL\alpha/CuK\alpha$, $PbL\alpha/SnK\alpha$ и $ZnK\alpha/FeK\alpha$. Соотношение интенсивностей различных линий зависит от различия в эффектах ослабления, а также в расположении слоев. Теоретическая основа эффектов поглощения детально описана в работах Чезарео и соавт. Ссылки на эти работы можно найти в обзоре [26]. Отношения $K\alpha/K\beta$ и $L\alpha/L\beta$ могут сильно варьироваться, если рассматриваемый слой не является “бесконеч-

но тонким”, и когда он покрывается слоем материала другого элемента. Теоретические оценки и результаты экспериментальной проверки представлены авторами для позолоты, серебрения и сплавов тумбаги всех типов, которые чрезвычайно распространены в металлургии некоторых народов. Этот подход применялся также в работах Трожек и соавт. [26].

Оценка фундаментальных параметров. Для определения содержаний элементов с использованием РФА очень важно знание таких фундаментальных параметров, как массовые коэффициенты поглощения, выходы флуоресценции, вероятности переходов с испусканием отдельных линий конкретных элементов (относительные интенсивности линий), вероятности безрадиационных переходов, химические эффекты, сечения электронной ионизации и др. [34–36, 41]. Однако опубликованные данные либо имеют низкое качество, либо определены с большой неопределенностью. Это особенно характерно для элементов с очень малыми атомными номерами Z и диапазоном энергий от 0.1 до 0.3 кэВ.

Современные технические разработки позволяют выполнять более точные и надежные эксперименты по определению атомных фундаментальных параметров. Измерения с применением РФА в настоящее время широко применяются в таких разнообразных областях, как биология и медицина, нанотехнологии, производство полупроводников и солнечная энергетика, криминалистика, исследование культурных ценностей и космохимия, и число их растет. Расширение границ применения РФА (определение содержаний элементов с очень малыми атомными номерами, исследование распределения элементов в наноматериалах) требует критической оценки имеющихся данных, связанных с взаимодействием рентгеновского излучения с веществом, т.е. фундаментальных параметров. Эта проблема была отмечена на Европейской конференции по рентгеновской спектрометрии (EXRS2008), состоявшейся в июне 2008 г. в г. Цавтате (Хорватия). В рамках Европейской ассоциации рентгеновской спектрометрии (EXSA) была выдвинута совместная инициатива для преодоления различий в качестве и неполноте существующих фундаментальных параметров рентгеновского излучения, что являлось серьезным ограничением дальнейшего развития рентгеновских методов анализа. Были организованы экспертные группы по разным направлениям работ, проводились ежегодные семинары с участием 25–40 специалистов, в результате чего в 2012 г. была разработана первая “дорожная карта” по уточнению фундаментальных параметров для рентгеновского диапазона длин волн [78, Р. 22].

Перечисленные мероприятия активизировали теоретические и экспериментальные работы по

оценке и уточнению значений фундаментальных параметров. В 2017 г. эксперты выработали вторую “дорожную карту” [78, Р. 2], в которой подвели итоги проделанной работы и уточнили ориентиры на следующий период. Представленные в настоящем обзоре публикации [79–97] отражают лишь малую часть выполненных исследований. Следует отметить результаты активно работающих в этой области коллег из Федерального физико-технического института РТВ (Берлин, Германия) – Б. Бекхоффа, П. Хенике и М. Кольбе.

Аппаратура. В зависимости от режима возбуждения аналитические методы, основанные на применении рентгеновского излучения, можно разделить на три большие группы: методы электронного пучка, протонного пучка и рентгеновского (фотонного) пучка, каждый из которых обладает своим специфическим набором преимуществ и недостатков. В каждой группе методов рентгеноспектрального анализа (РСА) различают разные варианты. Например, для варианта с электронным пучком – это электронно-зондовый микроанализ и РСА с электронным возбуждением. Тематика настоящего обзора охватывает несколько вариантов третьей группы, основанных на возбуждении атомов исследуемых образцов рентгеновским излучением. Это следующие варианты спектрометров:

– Рентгеновские спектрометры с дисперсией по длинам волн (ВДРФА) [36, 37, 41];

– Портативные энергодисперсионные рентгенофлуоресцентные (ЭДРФА) спектрометры [23, 24, 98];

– РФА с полным внешним отражением (РФА ПВО) [3, 19, 21, 22, 39];

– РФА с возбуждением флуоресценции синхротронным излучением (СИРФА) [99, 100];

– Сочетание возможностей варианта капиллярной рентгеновской оптики Кумахова и ВДРФА или варианта с синхротронным излучением (СИРФА + микроРФА) [35, 99–101];

– Некоторые модели рентгеновских спектрометров предполагают выбор варианта изменения спектрального распределения первичного излучения рентгеновских трубок (применение фильтров первичного излучения, поляризаторов, вторичных излучателей и др.) [16, 102–105].

Один из вариантов РФА ПВО получил название “рентгеновская флуоресценция скользящего падения” (РФСП; grazing incidence X-ray fluorescence, GIXRF). Обзор этого варианта РФА ПВО представлен Тивари [106]. Используя комбинированные исследования рентгеновской рефлектометрии и GIXRF, можно получить точный и последовательный набор микроструктурных параметров тонкослойного образца, нанесенного на поверхность подложки. Автор описывает примеры, демонстрирующие возможности, предлагаемые комбинированным подходом к анализу. Из-

мерения GIXRF позволяют также получить характеристики абсорбированных примесей на различных поверхностях с разрешением по глубине. Изменяя скользящий угол падения рентгеновского луча, можно менять чувствительность падающего рентгеновского луча по глубине внутри материала образца до уровня нанометров. Вариант метода впервые продемонстрирован в 1983 г. Вскоре после этого он был признан мощным техническим средством для неразрушающих исследований наноструктурированных материалов с разрешением по глубине [106].

Обычно в работах не обсуждаются причины выбора конкретного варианта РФА. Можно полагать, что основные параметры при выборе рентгеновского спектрометра – это стоимость оборудования и опубликованные данные о метрологических характеристиках коммерчески доступных спектрометров. Ниже кратко рассмотрим результаты исследований российских авторов [107–110]. В работе [107] предложен вариант двухслойного композитного детектора рентгеновского излучения, состоящего из Si-детектора (слой 1) и Ge-детектора (слой 2). Применение этого типа детекторов в энергодисперсионных рентгеновских спектрометрах должно обеспечить более низкий уровень фона. Китов и др. [110] сконструировали и испытали лабораторный образец сепаратора, показавший высокую степень извлечения алмазов из смеси различных минералов.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА

Особенности и возможности применения рентгенофлуоресцентного анализа с полным внешним отражением. Методические подходы при РФА ПВО. Среди вариантов РФА, активно развивающихся в последние десятилетия, лидером по публикациям является РФА ПВО, поэтому мы решили остановиться более подробно на особенностях этого метода. Описание физических принципов РФА ПВО и основные его отличия от традиционного РФА можно найти в монографии Клокенкампера и фон Болена [39], а также в обзорах [3, 31, 111]. В настоящем обзоре основное внимание уделено развитию РФА ПВО для элементного анализа жидких и порошкообразных проб. Возможности РФА ПВО при исследовании пленок и поверхности описаны в обзоре [26].

Поскольку при РФА ПВО в образовании рентгеновской флуоресценции участвует очень малое количество вещества на подложке, особое внимание уделяется выбору способа подготовки проб. Детальный обзор, описывающий основные способы подготовки проб к РФА ПВО, опубликован Де Ла Калле и сотр. [17]. Можно выделить следующие основные варианты подготовки проб: 1) без предварительной подготовки либо с мини-

мальной подготовкой проб к анализу; 2) подготовка суспензий; 3) минерализация; 4) подготовка образца на подложке *in situ*; 5) методы разделения и концентрирования.

Основной целью пробоподготовки к РФА ПВО, как правило, является получение тонкого слоя высушенной пробы на подложке-отражателе с равномерным распределением внутреннего стандарта. Толщина “тонкого” излучающего слоя (поверхностная плотность) может быть рассчитана с учетом массовых коэффициентов ослабления аналита и внутреннего стандарта [39]. Такие расчеты для разных матриц можно найти в работах [112–115]. Для экспериментального изучения влияния химического состава и концентрации матрицы на результаты РФА ПВО используют модельные смеси и растворы [112, 116]. Гомогенность излучателя на подложке и распределение внутреннего стандарта можно проверить с использованием микроРФА [117], морфологию, размер и форму пятна на подложке контролируют с помощью различных методов микроскопии [115, 117, 118]. Методом РФА скользящих углов падения (GIXRF) изучают образование стоячих волн и изменение интенсивности сигнала при разных способах подготовки проб [115, 119].

Среди предложенных новых подходов, направленных на получение однородного сухого остатка пробы минимального размера, можно отметить лиофилизацию капли на подложке-отражателе [120], применение гидрофобного покрытия, центр которого частично растворяется ацетоном, и высушивание капли при ее вибрации [121], покрытие кварцевой подложки алмазоподобным углеродом DLC [122], нанесение слоя резиста [123].

Для уменьшения влияния матрицы и более равномерного распределения биологических жидкостей на подложке иногда достаточно простой процедуры разбавления водой либо раствором поверхностно-активного вещества [117]. На примере анализа молока показано, что разбавление пробы водой позволяет устранить эффекты поглощения излучения элементов в низкоэнергетической области спектра (P, S, Cl, K, Ca) [114, 124]. В работе [125] рекомендуется жидкости с высокой концентрацией неорганических солей разбавлять раствором Triton X-100, а жидкости с высоким содержанием органических веществ – этанолом, что повышает правильность анализа по сравнению с разбавлением образца просто водой. Для рассолов также показано, что разбавление раствором Triton X-100 позволяет избежать кристаллизации солей и достичь более равномерного распределения внутреннего стандарта [112].

В работах [115, 126, 127] изучено влияние органической матрицы сахарозы при анализе сахаросодержащих напитков. Рассмотрены наиболее распространенные способы подготовки проб:

прямой, заключающийся в анализе исходного образца, разбавление водой и кислотное разложение. Сделан вывод, что при анализе напитков с высоким содержанием сахара необходимо использовать разложение пробы для устранения матричных эффектов при РФА ПВО, разбавление водой в этом случае оказалось неэффективным способом. При анализе порошковых образцов в виде суспензий особое внимание уделяется влиянию размера частиц на результаты РФА ПВО [128]. Особенно жесткие требования к размеру частиц предъявляются при анализе геологических материалов. Если для традиционного РФА подходят порошки с размером частиц менее 75 мкм, то для РФА ПВО средний размер частиц должен быть менее 10–20 мкм [113]. Мокрое измельчение позволило получить модальное распределение частиц со средним размером менее 5 мкм и показало свою эффективность при анализе руд [129].

Для повышения стабильности суспензии используют различные агенты. Шаранов и сотр. [130] для минимизации влияния осаждения частиц предложили использовать в качестве дисперсионной среды жидкости с высокой вязкостью: глицерин и этиленгликоль.

Иногда пробы для измерений готовят непосредственно на подложке-отражателе. Можно отметить оригинальную работу Мальцева и сотр. [131], в которой для определения состава апатита микрокристалл наносили на подложку и растворяли в азотной кислоте, а в качестве внутреннего стандарта использовали фосфор, концентрацию которого рассчитывали с учетом стехиометрии.

В практику РФА ПВО продолжают внедряться способы разделения и концентрирования, например, для определения Hg [132–134], U [135–137], As [138, 139]. Малков и сотр. [140] сравнили различные способы пробоподготовки при определении Ni, Cu и Co в морской воде и показали, что эффективным является предварительное экстракционное концентрирование металлов в виде диэтилдитиокарбаматных комплексов с последующей реэкстракцией. В обзоре работ сотрудников кафедры аналитической химии химфака МГУ [141] описаны преимущества новых методических подходов к сорбционно- и экстракционно-рентгенофлуоресцентному определению ионов металлов в воде на спектрометре РФА ПВО. Концентрирование благородных металлов с использованием гетероцепных азотсодержащих сорбентов с последующим определением Os, Ir, Pt, Au из малых навесок твердых концентратов в виде суспензий описано в работе [142].

Для расчета концентраций аналитов, как правило, применяют способ внутреннего стандарта с использованием чувствительностей, определенных с помощью стандартных растворов. Для устранения вклада матричных эффектов строят эмпирические

градуировки с помощью образцов известного состава с матрицей, подобной анализируемым пробам [118, 142–147]. Добавляя внутренний стандарт в градуировочные образцы, можно рассчитать чувствительности элементов, учитывающие матрицу анализируемой пробы [116]. Для дополнительного учета наложений линий в спектре используют различные варианты многомерных градуировок [148–151]. В качестве аналитического параметра при построении градуировочных функций возможно использование отношения интенсивности аналитической линии к интенсивности рассеянного излучения [118, 142, 143]. В работе [152] отношение Compton/Rayleigh позволило разделить на группы образцы разного по составу молока. Описан [153] новый способ определения P, S, K, Ca и Fe в растительных образцах, основанный на использовании отношения интенсивности аналитической линии к интенсивности $K\alpha$ линии аргона.

Среди источников погрешностей при РФА ПВО наибольший вклад, как правило, вносит отбор представительной аликвоты, ее нанесение и высушивание. Оценивание расширенной неопределенности, включающей различные погрешности, возникающие при подготовке проб, определении и расчете концентраций, можно найти в работах [154–157].

Примеры применения РФА ПВО. Наиболее распространенными объектами анализа являются вода [19], пищевые продукты [13, 20], биологические материалы [13, 31, 158], что отражено в соответствующих обзорах. Например, применению РФА ПВО для анализа пищевых продуктов посвящен обзор Боргезе и соавт. [20], в котором выделены следующие основные объекты анализа: 1) напитки, 2) овощи, фрукты, травы и специи, 3) зерновые, 4) продукты животного происхождения, 5) пищевые добавки. Жидкие пищевые продукты и напитки (вино [159–161], виски [162], соки [160], пиво [163], молоко [114, 124], питьевую воду [164]) можно анализировать без специальной подготовки либо после простого разбавления водой. В работе [160] определяли содержания элементов в вине и соке с использованием как РФА ПВО, так и традиционного ЭДРФА. Если для проведения РФА ПВО достаточно высушить аликвоту пробы на кварцевой подложке, то для традиционного варианта РФА вино подвергают лиофильной сушке, а затем полученный порошок помещают в пластиковую кювету, дно которой покрыто майларовой пленкой. Показано, что элементы Fe, Cu, Zn, Br, Rb и Sr, определенные с помощью обоих методов РФА, можно использовать для географической идентификации вина. Для анализа жидкого молока с помощью ВДРФА требуется предварительная длительная сушка пробы, а в случае РФА ПВО можно проводить экспрессное определение P, S, Cl, K, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, Rb и Sr в

разбавленном молоке животного и растительного происхождения [114, 124].

Анализ напитков без предварительной подготовки жидких проб может сопровождаться потерей чувствительности и ограничением круга определяемых элементов, влиянием углеводородной матрицы. В некоторых работах сравниваются возможности прямого анализа и различных способов разложения пробы при анализе виски [162], пива [163], спиртовых напитков [165], сахаросодержащих напитков [115, 126, 127].

Довольно большое количество работ посвящено анализу чая [166–172]. Определяют состав как чайных листьев, так и их настоев. Экспрессная методика приготовления суспензий из чайных листьев осложняется влиянием размера частиц. Однако суспензии могут использоваться в сочетании с процедурой кислотного разложения чайных листьев для определения летучих элементов, таких как Cl и Br [168, 170].

Анализ образцов мяса [173], пшеничной муки [174], сухого молока [146], моллюсков [175] и других различных растительных продуктов [147, 176] возможен в виде суспензий. Определение элементного состава витаминно-минеральных комплексов также возможно с использованием растворения и суспендирования [177, 178]. Для водорастворимых витаминов достаточно растворить таблетку в воде. Малорастворимые образцы измельчают и готовят в виде суспензий в этиленгликоле, чтобы избежать процедуры вскрытия образца, упростить и ускорить анализ [178].

Среди последних работ по применению РФА ПВО в биологии и медицине можно отметить определение состава мочевых камней малого размера после микроволнового разложения [179]. Методические подходы при анализе тканей человека с различным содержанием жира (толстая кишка, сердце, печень, легкие, мышцы, кишечник, кожа, желудок, матка, мочевой пузырь и аорта) описаны в работе [180]. Показано, что для тканей с более высоким содержанием жира (например, кожи и кишечника) лучшей стратегией является кислотное разложение образца, однако для других тканей приемлемые результаты получены при суспендировании порошкообразного материала в 2 М HNO_3 .

При экологическом мониторинге с помощью РФА ПВО изучают состав почв [181], аэрозолей [182]. Содержания тяжелых металлов и различных токсичных элементов в образцах растительного происхождения (иглах сосны [181], водных растений [183], листьях деревьев [184]) также служат индикаторами загрязнения окружающей среды.

В отличие от традиционного РФА, метод РФА ПВО не является рутинным методом анализа твердотельных образцов с минеральной матрицей, но возможности метода постоянно расширяются. В Институте земной коры СО РАН ведутся

исследования по применению РФА ПВО для анализа геологических (руд, конкреций, осадков, минералов) и археологических образцов (керамики, глины), что отражено в обзоре [185]. Шаранов и Алов [186] представили обзор исследований, проводимых на кафедре аналитической химии химфака МГУ, по определению элементного состава твердотельных объектов металлургической промышленности (каменного угля, кокса, медно-цинковых руд) методом РФА ПВО. Там же метод РФА ПВО используется [187, 188] для определения состава синтезированных образцов. Исследования, выполняемые в Индии Мисра и Дхара [25], направлены на развитие метода РФА ПВО в области анализа радиоактивных веществ и ядерных материалов.

Среди необычных объектов анализа можно отметить шерсть домашних животных [189], косметические образцы [190], эссенциальные масла [191], автомобильные шины [192]. При судебно-медицинской экспертизе важен анализ остатков выстрелов огнестрельного оружия. В работе [193] ватной палочкой, смоченной в азотной кислоте, собирали частицы с тыльной стороны ладони, выщелачивали и определяли Pb, Ba, Cu. В работе [194] остатки выстрелов из огнестрельного оружия на хлопчатобумажной ткани разлагали в концентрированной азотной кислоте и определяли Pb, Cu, Ba, Sb, Fe, и Zn.

Метод РФА ПВО не позволяет определять форму нахождения элемента в пробе, но появляются первые работы по исследованию влияния окружения элемента в спектре образца. В работе [93] продемонстрированы значительные различия между металлическим золотом(0) и хлоридом золота(3+). Влияние химического окружения также наблюдалось для Pb, PbS и Pb(NO₃)₂ [93]. Разработан прямой метод оценки степеней окисления урана по соотношению интенсивностей *M*- и *L*-линий рентгеновского излучения [195].

Перечисленные примеры применения РФА ПВО не охватывают все работы, опубликованные за последние 10 лет, но даже они ясно демонстрируют широкие возможности этого метода при анализе разнообразных объектов.

Применение рентгенофлуоресцентного анализа в геологии. Геология — это традиционная область применения РФА. Казалось бы, что все проблемы, связанные с анализом таких проб, давно уже должны быть решены. Однако совершенствуется аппаратура, повышаются требования к метрологическим характеристикам, появляются новые задачи — все это подталкивает и стимулирует специалистов, работающих в этой области на поиск новых более оптимальных решений. Можно отметить следующие тенденции:

– Широкое применение в полевых условиях небольших (массой 2–3 кг) портативных рентге-

новских спектрометров с возможностями, близкими к тем, что характерны для больших настольных приборов [16, 23];

– Разработка методик анализа малых количеств материала [196–199];

– Обычным стало определение содержаний элементов с малым атомным номером (B, C, N, O, F) [200, 201] и некоторых элементов, проблематичных для определения методом РФА в горных породах (Sc, Br, Sn, PЗЭ, Hf, Ta, W) [202–206];

– Снижение нижней границы определяемых содержаний для большинства химических элементов [203–206];

– Определение содержаний элементов с разной валентностью [93, 207–210].

В ряде публикаций представлены результаты исследований по разработке методик анализа руд, алмазов и угля [14, 206, 211–216]. Выше отмечено, что вариант РФА ПВО применяется при исследованиях разнообразных геологических материалов: природной воды [112, 138, 140, 141], горных пород, почв и отложений [131, 143–145, 155, 197], руд [113, 129, 150] и др.

В небольшой по объему монографии Бахтиярова и Савельева [37] четвертая глава посвящена РФА минерального сырья. В одном разделе этой главы рассмотрены особенности РФА горных пород и почв (отдельно микроэлементы и силикатный анализ). В другом разделе обсуждены вопросы анализа руд и продуктов их переработки. Книга адресована работникам аналитических лабораторий и может служить учебным пособием.

Хашке [35] в главе 7 “Применения” (треть объема монографии) рассмотрел в параграфе “Анализ драгоценных камней” как пример исследование образца турмалина (Мадагаскар), в параграфе “Анализ керна отложения из скважины” обсудил картирование керна с шагом 30 мкм (химический состав и толщина слоев позволяют получать информацию о климате и загрязнениях окружающей среды в прошлом) и в параграфе “Анализ геологических образцов” представил информацию о РФА урановых руд; марганцевых конкреций; ультра-легких элементов.

Наибольший интерес с точки зрения охвата разнообразных геологических объектов представляет “Руководство по рентгенофлуоресцентному анализу”, подготовленное Виллис и соавт. [36]. Авторы подробно рассмотрели ключевые этапы анализа: подготовка проб, выбор аналитических линий и условий их измерения, градуировка и рекомендуемые стандартные образцы, учет наложения линий и фона, взаимные влияния элементов. В книге представлена конкретная информация по методикам РФА угля, карбонатов (доломиты, магнезиты и известняки), сульфидных и оксидных руд (Cr-, Mn-, Cu-, Zn- и Pb-руды), железных, никелевых, алюминиевых, урановых и ториевых руд.

Применение рентгенофлуоресцентного анализа в космохимии. Космохимия – наука о химическом составе космических тел, законах распространения и распределения элементов во Вселенной, процессах сочетания и миграции атомов при образовании космического вещества. Материалы неземного происхождения изучаются с использованием одного из следующих вариантов: 1) в лабораторных условиях (образцы доставляются на Землю); 2) отбор проб непосредственно на поверхности других планет и исследование их химического состава с помощью приборов, доставленных на эти планеты; 3) определение химического состава горных пород на поверхности небесных тел на основе регистрации рентгеновской флуоресценции, возбуждаемой солнечным потоком рентгеновского излучения; 4) при падении метеоритов на поверхность Земли. Основное внимание нами уделено вариантам 2–4.

Публикации по этой тематике за последние 10 лет можно классифицировать по исследуемым объектам: метеориты [217–228], планеты и спутники планет в пределах Солнечной системы – Луна [229–238], Марс [239–249], Меркурий [250–257], Европа [258]; астероиды [259], кометы [260], космическая пыль [261].

Метеориты – малые тела Солнечной системы, попадающие на поверхность Земли из межпланетного пространства. Основным источником метеоритов считают пояс астероидов. В некоторых случаях на Землю попадают метеориты с Марса и Луны. Все эти внеземные материалы имеют большую ценность для науки, так как они обеспечивают дополнительную информацию о телах нашей Солнечной системы. Метеориты имеют размеры от нескольких мм до нескольких метров и массу от долей грамма до десятков тонн. Ежедневно на Землю из межпланетного пространства выпадает около 10 т метеоритного вещества. Метеориты диаметром около двух метров врезаются в атмосферу Земли примерно раз в месяц. Однако найти удастся обычно только единичные осколки этих образцов. Различают железные и каменные метеориты.

До второй половины 20 века химические процессы в космическом пространстве и состав космических тел исследовали в основном путем спектрального анализа вещества Солнца, звезд, отчасти внешних слоев атмосферы планет. Единственным прямым методом изучения космических тел был анализ химического и фазового состава метеоритов. Найденные на Земле фрагменты космического вещества подвергаются детальному изучению всеми доступными методами. Большой вклад в исследование метеоритов внесло применение электронно-зондового рентгеноспектрального микроанализа. Тысячи метеоритов были найдены в течение последних нескольких десятилетий в жарких пустынях мира, например в Омане, Север-

ной Африке, Саудовской Аравии и Австралии, пустыне Атакама и в США. Тем не менее эти космические породы остаются уникальными, редкими и драгоценными образцами, помогающими нам понять раннюю эволюцию Солнечной системы.

В работе Зурфлюх и соавт. [219] для исследования метеоритов использовали прибор NITON XL3t-600 (США), энерго-дисперсионный РФ-анализатор, откалиброванный для геологических образцов. Он оснащен миниатюрной рентгеновской трубкой с Au-анодом (максимум 50 кВ, 2 Вт и 40 мА) и тремя фильтрами первичного пучка для обеспечения оптимального возбуждения разных элементов. Авторы оценили два режима измерения, предлагаемых фирмой для этого прибора: “почвенный” и “горный” режимы. “Почвенный” режим использует метод отношения интенсивности элемента к интенсивности комптоновского пика (способ стандарта/фона). “Горный” режим основан на способе фундаментальных параметров (СФП). Алгоритмы на основе СФП учитывают матричные эффекты (решаются численно методом итераций). Интенсивность комптоновского рассеянного излучения используется для представления суммы всех элементов, которые не определяются непосредственно по их характеристическому излучению (такие как O, N и т.д.), но которые вносят вклад в интенсивность этого излучения. Авторы использовали исключительно “горный” режим для этого исследования, так как предварительные тесты показали, что для образцов метеоритов он более надежен и более точен по сравнению с “почвенным” режимом. Использование “горного” режима позволило подобрать градуировочную кривую. Это особенно важно, так как матрица метеоритов отличается от земных пород.

В 2007 г. в Аналитический центр ИЗК СО РАН был представлен для исследования образец размером 90 × 35 мм. Образец имел характерные признаки метеоритов, в частности, сглаженные выступы и ямки. Для этого образца выполнено определение относительных содержаний ряда элементов на рентгеновском энергодисперсионном спектрометре с поляризатором. Установлено, что основными компонентами этого образца являются Fe и Ni в соотношении ~(40–50) : 1, т.е. содержание железа составляет ~96–98% и содержание никеля 2–3%. Отмечено наличие кобальта (<0.5%). Содержание остальных элементов в диапазоне от Ti до Pb оказалось пренебрежимо малым. Таким образом, химический состав образца подобен Сихотэ-Алинскому метеориту. Для более тщательного исследования необходимо частичное разрушение образца.

Исследования Луны. В 1970 г. космическая станция “Луна-17” доставила на Луну самоходный аппарат “Луноход-1”. С помощью установленного на “Луноходе-1” рентгенорадиометрического анали-

затора “РИФМА” было выполнено 25 анализов лунного грунта. Через два года “Луна-21” позволила “прилунить” “Луноход-2” (1973). На рентгеновском флуоресцентном спектрометре “РИФМА-М” выполнены сотни определений химического состава лунного грунта. Данные о химическом составе лунного грунта, полученные с помощью рентгеновских спектрометров на “Луноходе-1” и “Луноходе-2”, позволили доказать, что Море Дождей и дно кратера Лемонье образованы типичными породами морских базальтов, в то время как для горных пород возвышенной местности вокруг кратера Лемонье характерны более высокие содержания Fe, Si, Al и K [217]. Исследования лунного грунта были продолжены в ходе выполнения экспедиций “Аполлон-15”, “Аполлон-16” и советскими космическими станциями.

В 21 веке к работам по исследованию Луны присоединились Китай, Индия и другие страны. В последние 10 лет публикации по применению РФА для решения задач лунной программы в основном посвящены оценкам рентгеновского спектрометра APXS – одного из приборов для ровера “Чандраян-2” (Индия) [229, 230, 232]. В качестве радиоизотопного источника для него выбран ^{244}Cm , излучающий альфа-частицы с энергией 5.8 МэВ и рентгеновское излучение с энергиями 14.3 и 18.4 кэВ. К сожалению, второй индийский лунный зонд “Чандраян-2” вышел на окололунную орбиту, но при спуске на лунную поверхность посадочный модуль разбился о поверхность Луны.

В работах [234, 236] представлены результаты оценки условий возбуждения характеристического рентгеновского излучения электронным пучком для дистанционного рентгеноспектрального элементного анализа поверхностных горных пород на безатмосферных небесных телах, в частности на Луне. Авторы работы [236] обсуждают вопросы, требующие решения при проектировании будущих лабораторных комплексов на Луне или Марсе, а также рекомендуют набор минимального оборудования.

Приведем здесь слова известных специалистов Марова и Хантресса [238] “Космическая гонка – феномен холодной войны, но, как и авиационная гонка в первой половине XX века, она привела к взрывному развитию научных, прикладных исследований и технологий. Состязание в исследованиях между СССР и США шло не только в области пилотируемых полетов на Луну, но одновременно также в запусках автоматических космических аппаратов к Луне и планетам Солнечной системы – Венере и Марсу.” И далее: “Советская программа создания автоматических космических аппаратов, содержащая, наряду с успехами, много драматических событий, стимулировалась стремлением к технологическим достижениям, желанием международного признания и восхищения. Она

достигла и того и другого. Советские космические роботы были первыми на Луне, первыми на Венере и первыми на Марсе.”

Исследования Марса. Работы последнего десятилетия по марсианской тематике посвящены в основном испытаниям приборов и методик РФА в рамках подготовки к будущим экспедициям.

В заключение этого раздела необходимо отметить высокий уровень работ по применению РФА для исследования химического состава материалов в космохимии. В ряде работ авторы детально оценивают влияние неопределенности калибровки и изменения в интенсивности аналитических линий, которые связаны с физическими и композиционными неоднородностями в таких материалах.

Применение рентгенофлуоресцентного анализа в биологии и медицине. По этой проблеме опубликовано большое число обзорных работ. Это – обзоры общего характера [13, 31, 147, 158], обзоры, посвященные анализу чая, кофе, молока, напитков и других пищевых продуктов [8, 20, 27, 114, 127], применению в медицине [28, 29], исследованиям растительных материалов [30]. Основные области применения РФА в биологии и медицине: определение содержаний основных и токсичных элементов в растениях, продуктах питания, образцах костей, зубов, волос, ногтей, тканей жизненно важных органов, жидкостей организма, таких как кровь, сыворотка, плазма, слюна и др. Как правило, эти исследования являются частью прикладных программ, включающих экологические исследования и контроль метаболических процессов в организме человека.

Применение рентгенофлуоресцентного анализа при исследовании наночастиц. Наночастицы являются предметом изучения для нанотехнологий, бурно развивающейся в последние десятилетия. Термин “нанотехнология” впервые был использован в 1974 г. японским ученым Танигучи при обсуждении проблем обработки хрупких материалов. РФА успешно применяется при исследованиях в материаловедении и при разработке новых лекарственных препаратов, а также методов их адресной доставки. В медицинских системах термин “нано” появился в 21 веке в связи с использованием драгоценных металлов (Ag, Au и Pt). Наночастицы (НЧ) считались фундаментальными строительными блоками нанотехнологий. Синтезированные НЧ характеризуют комплексом методов, включая УФ- и инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье, рентгеновскую дифракцию, динамическое рассеяние света, просвечивающую электронную микроскопию, ЭДРФА и РФА ПВО [13, 29, 262–264].

Разработки в области нанотехнологий находят применение практически в любой отрасли. Однако уже исследования начального периода показали, что наноматериалы могут неблагоприятно влиять

на здоровье человека [265]. В связи с расширением зон применения НЧ защита дыхательной системы человека от воздействия переносимых по воздуху наночастиц стала новой проблемой здравоохранения. В результате воздействия НЧ отмечается повышенная заболеваемость и смертность. Структуры наноматериалов с большей вероятностью могут быть токсичными, однако очень мало известно об их взаимодействии с биологическими системами. В обзоре [265] исследуются возможные основные механизмы токсичности наночастиц после ингаляционного воздействия. Очень важно распознать потенциальный риск воздействия НЧ, используя соответствующие методы испытаний на токсичность. Авторы обсуждают текущие достижения и ограничения методов оценки токсичности НЧ.

Рентгеновские методы визуализации НЧ, такие как РФА и просвечивающая рентгеновская микроскопия, используют реже, чем, например, варианты метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП). Однако МС-ИСП может создавать только двумерные изображения для элементного распределения, а метод микроРФА позволяет генерировать трехмерные изображения. Рентгеновский пучок, используемый для СИРФА, может обеспечить пространственное разрешение от 1 до 10 мкм, а в некоторых случаях можно получить пространственное разрешение < 100 нм (использование зонных пластинок Френеля) [266, 267]. Любек и соавт. (2013) на синхротроне Bessy использовали размер пучка 40 мкм (в вертикальной плоскости) × 140 мкм (в горизонтальной) [268].

Несмотря на отсутствие необходимого пространственного разрешения, РФА с использованием стандартных рентгеновских спектрометров с дисперсией по длине волны предоставляет важную информацию при исследованиях нанопорошков. Так, применение РФА позволило впервые оценить антибактериальную активность смесей биоактивного стекла и двухфазного фосфата кальция [269]. Нанопорошки готовили золь-гель методом. Для решения указанной задачи кроме РФА использовали рентгеновскую дифракцию и два варианта электронной микроскопии. Авторы пришли к выводу, что при определенной пропорции нанопорошков их смесь может найти применение в стоматологии и ортопедии.

Рентгеновская флуоресцентная компьютерная томография (РФКТ) — это метод, который позволяет идентифицировать, определять содержание и местонахождение элементов внутри объектов путем регистрации рентгеновской флуоресценции, возбуждаемой источником возбуждения, например синхротроном. Однако вариант с синхротроном ограничивает доступность РФКТ для рутинных приложений биомедицинского картирования. Авторы работы [270] разработали вариант выполне-

ния РФКТ на настольном приборе с обычными полихроматическими источниками рентгеновского излучения и использовали его для точного отображения распределения наночастиц золота, введенных мышью с опухолью. Распределение этих НЧ, определенное с помощью настольной РФКТ, подтверждено с помощью МС-ИСП. Это исследование продемонстрировало значительное (до двух порядков величины) повышение чувствительности и специфичности обнаружения и определения Au НЧ с помощью настольной РФКТ по сравнению с обычной рентгеновской КТ. Результаты также подтвердили уникальные возможности настольной РФКТ для одновременного определения пространственного распределения и концентрации нерадиоактивных металлических зондов, таких как Au НЧ, в контексте картирования мелких животных.

Группа специалистов из лаборатории Атомного института (Вена, Австрия) использовала микро- и нанорентгеновскую флуоресцентную спектрометрию для исследования костной ткани. В работе [271] представлены результаты изучения пространственного распределения микроэлементов в образцах костей. Работы велись по трем направлениям. В первом изучали распределение элементарных компонентов имплантатов на основе магния на различных стадиях процесса деградации в окружающей костной ткани с упором на Mg и Y. Анализ выполняли с использованием специального микроРФ-спектрометра для обнаружения элементов с малым Z. Второе направление посвящено пространственному распределению цинка в склерозирующей остеосаркоме высокой степени, картированной с помощью конфокального микроРФА, с использованием синхротронного излучения для возбуждения рентгеновской флуоресценции. Уровни цинка в опухоли сравнивали с соседними нормальными тканями. Для различения здоровой и больной кости использовали визуализацию в обратно рассеянных электронах. Третий эксперимент продемонстрировал эффективность индуцированного синхротронным излучением микроРФА с размером луча около 500 нм для исследования костной ткани. Особое внимание уделяли преимуществам микро- и микроРФА в анализе костей. Авторы отмечают, что применение нанорентгеновского картирования перспективно в анализе костей, но в настоящее время возможно только для тонких образцов. Для таких измерений настоятельно рекомендуется последовательное сканирование с уменьшающейся шириной шага (использовалось в работе [271] — от грубого сканирования к точному) или, в качестве альтернативы, система масок или маркеров для определения точного положения измерения.

В работе [272] впервые успешно получено динамическое биораспределение *in vivo* наночастиц золота для живых мышей. Разработанная система рентгеновского картирования с использованием

точечных отверстий с возбуждением полихроматическим рентгеновским излучением может быть потенциальным методом молекулярной визуализации для металлических наночастиц, которые могут выступать в качестве радиосенсибилизатора и агента доставки лекарств. Измеренное биораспределение Au НЧ у мышей было сопоставлено и подтверждено методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой.

С развитием новых аналитических методов и приложений при постоянно усложняющихся требованиях к аккредитации лабораторий растет спрос и повышаются требования к стандартным материалам. В статье [273] сделан обзор общих тенденций в области создания таких материалов, а также разработок в отдельных областях применения, в которых активно работает Федеральный институт исследования и испытаний материалов (БАМ), Германия. Помимо рассмотрения традиционных областей применения, обсуждаются разработки в области оптической спектроскопии и наноматериалов. На фоне быстрого развития нанотехнологий лишь небольшое число наноCRM доступны в настоящее время. Обычно это слоистые структуры и идеальные, т.е. сферические частицы разного размера, чаще всего изготавливаемые из золота или полистирола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Игнатова Ю.А., Еритенко А.Н., Ревенко А.Г., Цветянский А.Л.* Рентгенофлуоресцентный анализ твердотельных пленок и покрытий // Аналитика и контроль. 2011. Т. 15. № 2. С. 126.
2. *Ревенко А.Г.* К 40-летию журнала "X-Ray Spectrometry" // Аналитика и контроль. 2011. Т. 15. № 4. С. 370.
3. *Alov N.V.* Total reflection X-ray fluorescence analysis: Physical foundations and analytical application (A review) // Inorg. Mater. 2011. V. 47. № 14. P. 1487. <https://doi.org/10.1134/S0020168511140020>
4. *Лаврентьев Ю.Г.* Научные совещания по рентгеновской спектроскопии и рентгеноспектральному анализу как отражение процесса становления и развития отечественного рентгеноспектрального микроанализа // Аналитика и контроль. 2013. № 3. С. 252. <https://doi.org/10.15826/analitika.2013.17.3.001>
5. *Ревенко А.Г.* Применение стандартных образцов сравнения при РФА геологических проб // Стандартные образцы. 2013. № 4. С. 3.
6. *Ревенко А.Г.* Физические и химические методы исследования горных пород и минералов в Аналитическом центре ИЗК СО РАН // Геодинамика и тектонофизика. 2014. Т. 5. № 1. С. 101. <https://doi.org/10.5800/GT-2014-5-1-0119>
7. *Смагунова А.Н., Ревенко А.Г.* Развитие отечественного рентгенофлуоресцентного анализа (по материалам совещаний) // Журн. аналит. химии. 2014. Т. 69. № 3. С. 316. <https://doi.org/10.7868/S0044450214010149>
8. *Ревенко А.Г., Шарыкина Д.С.* Применение РФА для исследования химического состава чая и кофе // Аналитика и контроль. 2019. Т. 23. № 1. С. 6. <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.1.015>
9. *Шербаков Р.Н. В. К.* Рентген – гений простоты и точности эксперимента // Природа. 2020. № 2. С. 54. <https://doi.org/10.7868/S0032874X20020064>
10. *Ревенко А.Г.* 125 лет со дня открытия рентгеновских лучей // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 1. С. 66. <https://doi.org/10.15826/analitika.2020.24.1.008>
11. *Калинин Б.Д.* Исследование рентгеновского излучения и развитие рентгеновского приборостроения в Санкт-Петербурге // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 3. С. 201. <https://doi.org/10.15826/analitika.2020.24.3.005>
12. *Ревенко А.Г.* Развитие рентгеноспектрального анализа в г. Новосибирске (электронно-зондовый микроанализ и рентгенофлуоресцентный анализ с использованием синхротронного излучения) // Аналитика и контроль. 2021. Т. 25. № 2. С. 155. <https://doi.org/10.15826/analitika.2021.25.2.006>
13. *Ревенко А.Г.* Применение рентгенофлуоресцентного анализа в биологии и медицине // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 4. С. 1. <https://doi.org/10.15826/analitika.2020.24.4.005>
14. *Ревенко А.Г., Пашкова Г.В.* Применение рентгенофлуоресцентного метода анализа для исследования состава угля и золы // Аналитика. 2022. № 6. С. 410.
15. *Revenko A.G.* On the 40th anniversary of the journal X-Ray Spectrometry // X-Ray Spectrom. 2012. V. 41. № 3. P. 117. <https://doi.org/10.1002/xrs.2383>
16. *Bosco G.L. James L.* Waters symposium 2012. Report development and application of portable, hand-held X-ray fluorescence spectrometers // Trends Anal. Chem. 2013. V. 45. P. 121. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.01.006>
17. *De La Calle I., Cabaleiro N., Romero V., Lavilla I., Bendicho C.* Sample pretreatment strategies for total reflection X-ray fluorescence analysis: A tutorial review // Spectrochim. Acta B. 2013. V. 90. P. 23. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2013.10.001>
18. *Marguí E., Zawisza B., Sitko R.* Trace and ultratrace analysis of liquid samples by X-ray fluorescence spectrometry // Trends Anal. Chem. 2014. V. 53. P. 73. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.09.009>
19. *Pashkova G.V., Revenko A.G.* A review of application of total reflection X-Ray fluorescence spectrometry to water analysis // Appl. Spectrosc. Rev. 2015. V. 50. № 6. P. 443. <https://doi.org/10.1080/05704928.2015.1010205>
20. *Borgese L., Bilo F., Dalipi R., Bontempi E., Depero L.E.* Total reflection X-ray fluorescence as a tool for food screening // Spectrochim. Acta B. 2015. V. 113. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2015.08.001>
21. *Kawai J.* Total reflection X-ray fluorescence / Compendium of Surface and Interface Analysis / Eds. The Surface Science Society of Japan. Springer, 2018. P. 763. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6156-1_122

22. *Schmeling M.* Total reflection X-ray fluorescence // *Phys. Sci. Rev.* 2019. V. 4. № 7. Article 20170161. <https://doi.org/10.1515/psr-2017-0161>
23. *Ridolfi S.* Portable systems for energy-dispersive X-ray fluorescence analysis / *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, 2017. P. 1. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a6803.pub3>
24. *De Almeida E., Duran N.M., Gomes M.H.F., Savassa S.M., da Cruz T.N.M., Migliavacca R.A., de Carvalho H.W.P.* EDXRF for elemental determination of nanoparticle related agricultural samples // *X-Ray Spectrom.* 2019. V. 48. № 2. P. 151. <https://doi.org/10.1002/xrs.3001>
25. *Dhara S., Misra N.L.* Elemental characterization of nuclear materials using total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 116. P. 31. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.017>
26. *Revenko A.G., Tsvetyansky A.L., Eritenko A.N.* X-ray fluorescence analysis of solid-state films, layers, and coatings // *Rad. Phys. Chem.* 2022. V. 197. Article 10157. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110157>
27. *Revenko A.G., Sharykina D.S.* X-ray fluorescence studies of tea and coffee / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences: Principles, Instrumentation, and Applications* / Eds. Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K. Wiley, 2022. Ch. 3. P. 37.
28. *Chuparina E.V., Revenko A.G.* X-ray fluorescence analysis of medicinal plants / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences: Principles, Instrumentation, and Applications* / Eds. Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K. Wiley, 2022. Ch. 23. P. 341.
29. *Revenko A.G.* X-ray fluorescence analysis in Pharmacology / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences: Principles, Instrumentation, and Applications* / Eds. Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K. Wiley, 2022. Ch. 31. P. 475.
30. *Singh V.K., Sharma N., Singh V.K.* Application of X-ray fluorescence spectrometry in plant science: Solutions, threats, and opportunities // *X-Ray Spectrom.* 2022. V. 51. № 3. P. 304. <https://doi.org/10.1002/xrs.3260>
31. *Fernández-Ruiz R.* TXRF spectrometry in the bioanalytical sciences: A brief review // *X-Ray Spectrom.* 2022. V. 51 № 3. P. 279. <https://doi.org/10.1002/xrs.3243>
32. *Zhang Y., He Y., Zhou W., Mo G., Chen H., Xu T.* Review on the elemental analysis of polymetallic deposits by total-reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Appl. Spectrosc. Rev.* 2022. <https://doi.org/10.1080/05704928.2022.2130350>
33. *Schramm R.* X-ray Fluorescence Analysis: Practical and Easy. Bedburg-Nau: Fluxana, 2012. P. 97.
34. *Павлинский Г.В.* Рентгеновская флуоресценция. Иркутск: Изд-во ИГУ, 2013. С. 85.
35. *Haschke M.* Laboratory Micro-X-ray Fluorescence Spectroscopy: Instrumentation and Applications. Cham-Heidelberg-N.Y.; Dordrecht-London: Springer, 2013. P. 356.
36. *Willis J., Feather C., Turner K.* Guidelines for XRF Analysis. Setting up Programmes for WDXRF and EDXRF. Cape Town: James Willis Consultants cc., 2014. P. 519.
37. *Бахтияров А.В., Савельев С.К.* Рентгенофлуоресцентный анализ минерального сырья. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2014. С. 132.
38. *Осколок К.В.* Основы аналитической химии. Практическое руководство по рентгенофлуоресцентному методу анализа: Уч. пособие. М.: Макс Пресс, 2015. С. 88.
39. *Klockenkämper R., von Bohlen A.* Total-Reflection X-ray Fluorescence Analysis and Related Methods. 2nd Ed. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons, Inc., 2015. P. 519.
40. *Дуймакаев Ш., Дуймакаева Т., Потыкало М.* Теория и способы рентгеноспектрального флуоресцентного анализа. Гомогенные и гетерогенные среды. LAP LAMBERT Academic Publishing RU, 2019. С. 387.
41. *Haschke M., Flock J., Haller M.* Laboratory Applications of X-ray Fluorescence. Wiley, 2021. P. 464.
42. *Kawai J.* X-ray Spectroscopy for Chemical State Analysis. Singapore: Springer, 2023. P. 238.
43. Кто есть кто в российской аналитической химии. Доктора наук. Изд. 2-е / Ред.-сост. Золотов Ю.А., Широкова В.И. М.: Изд-во ЛКИ, 2011. С. 208.
44. *Ильин Н.П.* Рентгеноспектральные методы микроанализа / *Химики-аналитики о себе и своей науке* / Под ред. Золотова Ю.А., Шапошник В.А. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2011. С. 320
45. *Смагунова А.Н.* Развитие рентгенофлуоресцентного анализа / *Химики-аналитики о себе и своей науке* / Под ред. Золотова Ю.А., Шапошник В.А. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2011. С. 238.
46. К 90-летию Романа Львовича Баринского // *Разведка и охрана недр.* 2014. № 4. С. 61.
47. *Ревенко А.Г.* Павлинский Гелий Вениаминович (80 лет со дня рождения) // *Аналитика и контроль.* 2015. Т. 19. № 1. С. 94. <https://doi.org/10.15826/analitika.2015.19.1.013>
48. *Калинин Б.Д.* Памяти ученого (Р.И. Плотников, 1928–2015) // *Аналитика и контроль.* 2016. Т. 20. № 2. С. 175. <https://doi.org/10.15826/analitika.2016.20.2.006>
49. *Ревенко А.Г.* Карманов Валерий Иванович (5.07.1941–19.08.2010 гг.). К 75-летию со дня рождения // *Аналитика и контроль.* 2016. Т. 20. № 3. С. 242. <https://doi.org/10.15826/analitika.2016.20.3.005>
50. *Ревенко А.Г.* Метеор на небосклоне / *Мурадин Кумахов: Опередивший время. Жизнь и творчество* / Под ред. Кумахова М.Г., Кумахова А.М. Нальчик: Эльбрус, 2016. С. 216.
51. *Золотов Ю.А.* Российский вклад в аналитическую химию. М.: ИП Лысенко А.Д. PRESS-BOOK.RU, 2017. С. 190.
52. *Брытов И.А.* Николай Иванович Комяк, организатор отечественного рентгеновского приборостроения, ученый и человек (к 90-летию юбилею) // *Научное приборостроение.* 2018. Т. 28. № 4. С. 5. <https://doi.org/10.18358/np-28-4-i57>

53. *Ревенко А.Г., Дуймакаев Ш.И.* Смагунова Антонина Никоновна — к 85-летию со дня рождения // Аналитика и контроль. 2019. Т. 23. № 2. С. 274.
54. *Брытов И.* Рулевой “Буревестника” // Экономические стратегии. 2019. № 2. С. 94.
55. *Ревенко А.Г.* 80-летие со дня рождения профессора Мурадина Абубекировича Кумахова (1941–2014 гг.) // Аналитика и контроль. 2021. Т. 25. № 3. С. 241.
56. *Калинин Б.Д.* Памяти Дмитрия Алексеевича Гоганова (07.05.1936–15.02.2020) // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 2. С. 152.
57. *Revenko A.G., Finkelstein A.L., Duymakaev Sh.I.* Pavlinsky Geliy Veniaminovich (1935–2023) // X-Ray Spectrom. 2023. V. 52. P. 1. <https://doi.org/10.1002/xrs.3342>
58. *Коржова Е.Н., Ставицкая М.В., Белозерова О.Ю., Хаптагаева Е.А., Смагунова А.Н.* Изучение эффекта микроабсорбционной неоднородности при рентгенофлуоресцентном анализе ультрамельких частиц // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66. № 2. С. 175. (*Korzova E.N., Staviitskaya M.V., Khabtagaeva E.A., Smagunova A.N., Belozerova O.Yu.* Effect of microabsorption heterogeneity in the X-Ray fluorescence analysis of ultrafine particles // J. Anal. Chem. 2011. V. 66. № 2. P. 171.) <https://doi.org/10.1134/S1061934811020092>
59. *Дуймакаев Ш.И., Потькало М.В., Шполянский А.Я.* К элементному РФА гетерогенных порошковых образцов сложного фазового состава // Евразийский Союз Ученых. Физ.-мат. науки. 2015. Т. 4. № 13. С. 73.
60. *Волков А.И., Алов Н.В.* О влиянии расстояния между спектрометром и образцом на интенсивность рентгеновской флуоресценции // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2011. Т. 52. № 1. С. 53. (*Volkov A. I., N. V. Alov.* Influence of the distance between a spectrometer and sample on the intensity of X-ray fluorescence // Moscow Univ. Chem. Bull. 2011. V. 66. № 1. P. 47.) <https://doi.org/10.3103/S0027131411010123>
61. *Портной А.Ю., Павлинский Г.В., Горбунов М.С., Сидорова Ю.И.* Об особенностях фона, обусловленных переносом и сбором электронов в Si-детекторе // Научное приборостроение. 2011. Т. 21. № 4. С. 145.
62. *Pavlinisky G.V., Gorbunov M.S., Vladimirova L.I.* Contribution of bremsstrahlung of free electrons to formation of the background component for NaK X-ray fluorescence // X-Ray Spectrom. 2012. V. 41. № 4. P. 247. <https://doi.org/10.1002/xrs.2388>
63. *Павлинский Г.В., Горбунов М.С., Владимиров Л.И.* О формировании фоновой составляющей аналитического сигнала в длинноволновой области рентгеновского спектра флуоресценции // Журн. аналит. химии. 2012. Т. 67. № 3. С. 265. (*Pavlinskii G.V., Gorbunov M.S., Vladimirova L.I.* Formation of the background component of the analytical signal in the long-wavelength region of X-Ray fluorescence spectrum // J. Anal. Chem. 2012. V. 67. № 3. P. 226.) <https://doi.org/10.1134/S1061934812030094>
64. *Чупарина Е.В., Смагунова А.Н., Елисеева Л.А.* Исследование процессов образования фона в длинноволновой области рентгеновского спектра // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 8. С. 828. (*Chuparina E.V., Smagunova A.N., Eliseeva L.A.* Study of the processes of background formation in the long-wavelength region of x-ray spectrum // J. Anal. Chem. 2015. V. 70. № 8. P. 949.) <https://doi.org/10.7868/S0044450215080058>
65. *Zhang Q., Ge L., Gu Y., Ya. Lin, Zeng G., Yang J.* Background estimation based on Fourier Transform in the energy-dispersive X-ray fluorescence analysis // X-Ray Spectrom. 2012. V. 41. № 2. P. 75. <https://doi.org/10.1002/xrs.2360>
66. *Zhao F., Wang A.* A background subtraction approach based on complex wavelet transforms in EDXRF // X-Ray Spectrom. 2015. V. 44. № 2. P. 41. <https://doi.org/10.1002/xrs.2576>
67. *Кузьмина Т.Г., Рощина И.А., Хохлова И.В.* Эффект дополнительного возбуждения при рентгенофлуоресцентном определении благородных металлов в ненасыщенных слоях // Журн. аналит. химии. 2012. Т. 67. № 5. С. 511. (*Kuz'mina T.G., Roshchina I.A., Khokhlova I.V.* Effect of additional excitation in the X-ray fluorescence determination of noble metals in unsaturated beds // J. Anal. Chem. 2012. V. 67. № 5. P. 455.) <https://doi.org/10.1134/S1061934812050097>
68. *Дуймакаев Ш.И., Сорочинская М.А.* К вопросу оценки вклада избирательного возбуждения при рентгеноспектральном флуоресцентном анализе // Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Естеств. науки. 2014. № 1. С. 53.
69. *Борходоев В.Я.* Дополнительное возбуждение рентгеновской флуоресценции аналита в ненасыщенном слое с помощью подложки // Аналитика и контроль. 2015. Т. 19. № 1. С. 40. <https://doi.org/10.15826/analitika.2015.19.1.009>
70. *Дуймакаев Ш.И., Потькало М.В.* К оценке избирательного возбуждения при рентгенофлуоресцентном анализе // Аналитика и контроль. 2016. Т. 20. № 1. С. 23. <https://doi.org/10.15826/analitika.2015.20.1.002>
71. *Guerra M., Manso M., Pessanha S., Longelin S., Carvalho M.L.* Theoretical and experimental study on the angular dependence of scattering processes in X-ray fluorescence systems // X-Ray Spectrom. 2013. V. 42. № 5. P. 402. <https://doi.org/10.1002/xrs.2491>
72. *Pavlinisky G.V., Portnoy A.Yu.* The role of Compton scattering in the low-Z elements X-ray fluorescence formation // X-Ray Spectrom. 2014. V. 43. № 2. P. 118. <https://doi.org/10.1002/xrs.2525>
73. *Цветянский А.Л., Еристенко А.Н., Полев А.А.* Сопоставление способов расчета сечений рассеяния в рентгеновской области спектра // Аналитика и контроль. 2015. Т. 19. № 2. С. 115. <https://doi.org/10.15826/analitika.2015.19.2.003>
74. *Pavlinisky G.V.* Ratio of incoherent and coherent scattering intensities of X-ray and γ -radiation // X-Ray Spectrom. 2021. V. 50. № 2. P. 454. <https://doi.org/10.1002/xrs.3233>
75. *Павлинский Г.В.* Рентгенофлуоресцентный аналитический сигнал элементов с малым атомным номером как функция энергии первичных фотонов // Журн. аналит. химии. 2016. Т. 71. № 1. С. 23. (*Pav-*

- linskii G.V.* X-Ray fluorescence analytical signal of elements with small atomic numbers as a function of the energy of primary photons // *J. Anal. Chem.* 2016. V. 71. № 1. P. 22.)
<https://doi.org/10.7868/S0044450215120142>
76. *Борходоев В.Я.* О пределе обнаружения в рентгенофлуоресцентном анализе // *Журн. аналит. химии.* 2014. Т. 69. № 11. С. 1141. (*Borkhodoev V.Ya.* About the limit of detection in X-ray fluorescence analysis // *J. Anal. Chem.* 2014. V. 69. № 11. P. 1041.)
<https://doi.org/10.1134/S1061934814110021>
 77. *Борходоев В.Я.* О связи пределов обнаружения и определения в рентгенофлуоресцентном анализе // *Журн. аналит. химии.* 2015. Т. 70. № 11. С. 1143. (*Borkhodoev V.Ya.* About a correlation between the limits of detection and determination in X-Ray fluorescence analysis // *J. Anal. Chem.* 2015. V. 70. № 11. P. 1307.)
<https://doi.org/10.7868/S0044450215090042>
 78. *Beckhoff B., Jach T., Jeynes C., Lépy M.-C., Sakurai K., Santos J.P.* International initiative on X-ray fundamental parameters. Roadmap document on atomic Fundamental Parameters for X-ray methodologies. Version 2.0. 2017. 71 p. Available online: https://www.exsa.hu/news/wp-content/uploads/IIFP_Roadmap_V2.pdf (accessed on 5 May 2022).
 79. *Kolbe M., Hönicke P., Müller M., Beckhoff B.* L-subshell fluorescence yields and Coster-Kronig transition probabilities with a reliable uncertainty budget for selected high- and medium-Z elements // *Phys. Rev.* 2012. V. 86 A. № 4. P. 042512.
 80. *Hönicke P., Kolbe M., Müller M., Mantler M., Krämer M., Beckhoff B.* Experimental verification of the individual energy dependencies of the partial L-shell photoionization cross sections of Pd and Mo // *Phys. Rev. Letters.* 2014. V. 113. № 16. P. 163001.
 81. *Hönicke P., Kolbe M., Krumrey M., Unterumsberger R., Beckhoff B.* Experimental determination of the oxygen K-shell fluorescence yield using thin SiO₂ and Al₂O₃ foils // *Spectrochim. Acta B.* 2016. V. 124. P. 94.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2016.08.024>
 82. *Ménesguen Y., Lépy M.C., Hönicke P., Müller M., Unterumsberger R., Beckhoff B., Hoszowska J., Dousse J.-Cl., Błachucki W., Ito Y.* Experimental determination of the X-ray atomic fundamental parameters of nickel // *Metrologia.* 2017. V. 55. № 1. P. 56.
<https://doi.org/10.1088/1681-7575/aa9b12>
 83. *Kolbe M., Hönicke P.* Fundamental parameters of Zr and Ti for a reliable quantitative X-ray fluorescence analysis // *X-Ray Spectrom.* 2015. V. 44. № 4. P. 217.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2603>
 84. *Krishnananda S., Mirji M., Hosamani N.M., Badiger M.K., Tiwari G.S.* Measurement of L subshell fluorescence yields of some rare earth elements using synchrotron radiation // *X-Ray Spectrom.* 2016. V. 45. № 2. P. 72.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2655>
 85. *Hönicke P., Kolbe M., Beckhoff B.* What are the correct L-subshell photoionization cross sections for quantitative X-ray spectroscopy? // *X-Ray Spectrom.* 2016. V. 45. № 4. P. 207.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2691>
 86. *Ganly B., Van Haarlem Y., Tickner J.* Measurement of relative line intensities for L-shell X-rays from selected elements between Z=68 (Er) and Z=79 (Au) // *X-Ray Spectrom.* 2016. V. 45. № 4. P. 233.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2695>
 87. *Mukoyama T.* M-X-ray satellite lines of heavy elements due to multiple ionization // *X-Ray Spectrom.* 2016. V. 45. № 5. P. 263.
 88. *Ménesguen Y., Gerlach M., Pollakowski B., Unterumsberger R., Haschke M., Beckhoff B., Lépy M.-C.* High accuracy experimental determination of copper and zinc mass attenuation coefficients in the 100 eV to 30 keV photon energy range // *Metrologia.* 2016. V. 53. P. 7.
<https://doi.org/10.1088/0026-1394/53/1/7>
 89. *Duggal H., Sharma V., Kainth H.S., Kumar S., Shahi J.S., Mehta D.* Measurement of L XRF cross sections for elements with $33 \leq Z \leq 51$ and their interpretation in terms of L_i (i = 1–3) subshell vacancy decay parameters // *Nucl. Instrum. Methods. B.* 2018. V. 429. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2018.05.013>
 90. *Unterumsberger R., Hönicke P., Colaun J.L., Jeynes C., Wansleben M., Müller M., Beckhoff B.* Accurate experimental determination of Gallium K- and L₃-shell XRF fundamental parameters // *J. Anal. At. Spectrom.* 2018. V. 33. № 6. P. 1003.
<https://doi.org/10.1039/C8JA00046H>
 91. *Kaur R., Kumar A., Czyzycki M., Migliori A., Karydas A.G., Puri S.* Synchrotron radiation induced X-ray production cross sections of ⁶⁶Dy at energies across its L_i (i = 1–3) subshell absorption edges // *X-Ray Spectrom.* 2018. V. 47. № 1. P. 11.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2800>
 92. *Ménesguen Y., Lépy M.-C.* Experimental determination of L fluorescence yields of gadolinium // *X-Ray Spectrom.* 2020. V. 49. № 5. P. 596.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3157>
 93. *Fernandez-Ruiz R.* Quantitation of the production cross-section and transition probabilities of the L and M X-ray series in the Au(0) and Au(3+) atomic environments using Total-reflection X-ray fluorescence // *Spectrochim. Acta B.* 2021. V. 180. Article 106207.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2021.106207>
 94. *Hiremath G.B., Bennal A.S., Hosamani M.M., Badiger N.M., Trivedi A., Tiwari M.K.* Measurement of L subshell fluorescence yield ratios of some high Z elements by selective excitation method // *X-Ray Spectrom.* 2021. V. 50. № 1. P. 37.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3191>
 95. *Unterumsberger R., Hönicke P., Wauschkuhn N., Beckhoff B., Krämer M., Sampaio J., Parente F., Indelicato P., Marques J.P., Santos J.P.* Experimental and theoretical approaches for determining the K-shell fluorescence yield of carbon // *Radiat. Phys. Chem.* 2022. V. 202. Article 110501.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110501>
 96. *Kaur S., Ayri V., Kumar A., Czyzycki M., Karydas A.G., Puri S.* Experimental production cross sections for synchrotron radiation induced L-series X-rays of Sn and Sb at energies across their L_i (i = 1–3) absorption edges // *X-Ray Spectrom.* 2022. V. 51. № 1. P. 15.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3247>
 97. *Kayser Y., Hönicke P., Wansleben M., Wählich A., Beckhoff B.* Experimental determination of the gadolinium L subshells fluorescence yields and Coster-Kronig transition probabilities // *X-Ray Spectrom.*

2022. V. 51. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3313>
98. *Cornaby S., Zozaczek K.* X-ray Sources for Handheld X-ray Fluorescence Instruments. Encyclopedia of Analytical Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd., 2016.
<https://doi.org/10.1002/9780470027318.a9460>
99. *Revenko A.G.* Specific features of X-ray fluorescence analysis techniques using capillary lenses and synchrotron radiation // *Spectrochim. Acta B.* 2007. V. 62. № 6–7. P. 567.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2007.04.019>
100. *Болотоков А., Зайцев Д., Шербаков А., Лютцау А.* Поликапиллярная оптика Кумахова и аналитические приборы на ее основе // *Аналитика.* 2012. Т. 4. № 5. С. 14.
101. *Дарьин Ф.А.* Развитие метода конфокальной рентгеновской микроскопии исследования микровключений в различные геологические матрицы. Дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск: Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, 2022. 141 с.
102. *Ревенко А.Г., Суворова Д.С., Худоногова Е.В.* Исследование возможности применения фильтров при рентгенофлуоресцентном анализе в длинноволновой области // *Аналитика и контроль.* 2018. Т. 22. № 2. С. 117.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2018.22.2.009>
103. *Zhalsaraev B.Z.* The scattering suppression of X-rays with energy of 20–200 keV in spectrometers with Barkla polarizers // *X-ray Spectrom.* 2019. V. 48. № 6. P. 628.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3046>
104. *Zhalsaraev B.Z.* X-ray scattering and polarization in wavelength-dispersive spectrometers // *X-ray Spectrom.* 2020. V. 49. № 4. P. 480.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3142>
105. *Zhalsaraev B.Zh.* The influence of polarization and filtration of beams on the ED spectrometers sensitivity // *X-Ray Spectrom.* 2021. V. 50. № 1. P. 28.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3187>
106. *Tiwari M.K.* Ch. 14. Recent Developments in X-Ray fluorescence for characterization of nano-structured materials / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences: Principles, Instrumentation, and Applications* / Eds. Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K. Wiley, 2022. P. 219.
107. *Portnoy A. Yu., Pavlinsky G.V., Gorbunov M.S., Sidorova Yu.I.* An estimation of EDXRF spectrometer properties, based on a two-layer composite Si-Ge detector // *X-Ray Spectrom.* 2012. V. 41. № 5. P. 298.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2396>
108. *Samedov V.V.* Fluctuations in the processes of charge induction in ionization-type detectors // *X-Ray Spectrom.* 2015. V. 44. № 3. P. 183.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2598>
109. *Hampai D., Liedl A., Polese C., Cappuccio G., Dabagov S.B.* RXR: A new X-ray facility at XLab Frascati // *X-Ray Spectrom.* 2015. V. 44. № 4. P. 243.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2614>
110. *Kitov B.I., Mukhachyov Y.S., Ryabov Y.V.* Time lag as a characteristic feature in the identification of a moving object by a two-detector X-ray sensor // *X-Ray Spectrom.* 2016. V. 45. № 1. P. 48.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2654>
111. *Ревенко А.Г.* Особенности методик анализа геологических образцов с использованием рентгенофлуоресцентных спектрометров с полным внешним отражением (TXRF) // *Аналитика и контроль.* 2010. Т. 14. № 2. С. 42.
112. *Pashkova G.V., Revenko A.G., Finkelshtein A.L.* Study of factors affecting the results of natural water analyses by total reflection X-ray fluorescence // *X-Ray Spectrom.* 2013. V. 42. № 6. P. 524.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2513>
113. *Pashkova G.V., Chubarov V.M., Akhmetzhanov T.F., Zhilicheva A.N., Mukhamedova M.M., Finkelshtein A.L., Belozeroва O.Y.* Total-reflection X-ray fluorescence spectrometry as a tool for the direct elemental analysis of ores: Application to iron, manganese, ferromanganese, nickel-copper sulfide ores and ferromanganese nodules // *Spectrochim. Acta B.* 2020. V. 168. Article 105856.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2020.105856>
114. *Pashkova G.V., Maltsev A.S.* X-Ray fluorescence analysis of milk and dairy products / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences: Principles, Instrumentation, and Applications* / Eds: Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K. Wiley, 2022. Ch. 22. P. 327.
115. *Мальцев А.С., фон Болен А., Юсупов Р.А., Бахтеев С.А.* Оценка аналитических возможностей рентгенофлуоресцентной спектрометрии с полным внешним отражением при анализе напитков с матрицей сахарозы // *Аналитика и контроль.* 2019. Т. 23. № 4. С. 483.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.009>
116. *Maltsev A.S., Yusupov R.A., Bakhteev S.A.* Overcoming absorption effects in the determination of light elements in beverages by total-reflection X-ray spectrometry // *X-Ray Spectrom.* 2022. Special Issue Article. P. 1.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3283>
117. *Marguí E., Jablan J., Queralt I., Bilo F., Borgese L.* Potential of total-reflection X-ray spectrometry for multielement analysis of biological samples using dilution or suspension sample preparation techniques // *X-Ray Spectrom.* 2022. V. 51. № 3. P. 230.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3230>
118. *Takahara H., Ohbuchi A., Murai K.* Method development for the analysis of poorly soluble solids by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Spectrochim. Acta B.* 2018. V. 149. P. 276.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2018.07.008>
119. *Haberl J., Fromm S., Schuster M.* Digestions vs. suspensions: The influence of sample preparation on precision and accuracy in total-reflection X-ray fluorescence analysis by the example of waste incineration fly ash // *Spectrochim. Acta B.* 2019. V. 154. P. 82.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2019.02.004>
120. *Matsuyama T., Tanaka Y., Nakae M., Furusato T., Tsuji K.* High-accuracy determination of trace elements by total reflection X-ray fluorescence spectrometry using freeze-dried specimens // *Analyst.* 2022. V. 147. № 22. P. 5130.
<https://doi.org/10.1039/D2AN01290A>

121. *Sugioka T., Umeda H., Kunimura S.* Effects of mechanical vibration during drying of solution sample in enhancing the sensitivity of total reflection X-ray fluorescence analysis // *Anal. Sci.* 2020. V. 36. № 4. P. 465. <https://doi.org/10.2116/analsci.19P372>
122. *Kunimura S., Shinkai T.* Trace elemental determination using a portable total reflection X-ray fluorescence spectrometer with a collodion film sample holder // *Anal. Sci.* 2017. V. 33. № 5. P. 635. <https://doi.org/10.2116/analsci.33.635>
123. *Tsuji K., Yomogita N., Konyuba Y.* Sample preparation for total reflection X-ray fluorescence analysis using resist pattern technique // *Spectrochim. Acta B.* 2018. V. 144. P. 68. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2018.03.005>
124. *Smagunova A.N., Pashkova G.V.* Choice of optimal conditions for X-ray fluorescence analysis of milk products with varying fat content // *X-Ray Spectrom.* 2013. V. 42. № 6. P. 546. <https://doi.org/10.1002/xrs.2519>
125. *Regadio M., Riaño S., Binnemans K., Vander Hoogerstraete T.* Direct analysis of metal ions in solutions with high salt concentrations by total reflection X-ray fluorescence // *Anal. Chem.* 2017. V. 89. № 8. P. 4595. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b00097>
126. *Von Bohlen A., Fernández-Ruiz R.* Experimental evidence of matrix effects in total-reflection X-ray fluorescence analysis: Coke case // *Talanta.* 2020. V. 209. Article 120562. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120562>
127. *Maltsev A.S., Yusupov R.A., Bakhteev S.A.* Ch. 15. Total-reflection x-ray fluorescence analysis of alcoholic and non-alcoholic beverages / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences: Principles, Instrumentation, and Applications* / Eds: *Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K.* Wiley, 2022. P. 249.
128. *Fernández-Ruiz R., Friedrich K.E.J., Redrejo M.J.* Effect of modulation of the particle size distributions in the direct solid analysis by total-reflection X-ray fluorescence // *Spectrochim. Acta B.* 2018. V. 140. P. 76. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2017.12.007>
129. *Pashkova G.V., Zhilicheva A.N., Chubarov V.M., Artem S. Maltsev A.S., Ukhova N.N., Pellinen V.A., Sokolnikova J.V., Kirsanov D.O., Panchuk V.V., Marfin A.E.* Improvement of suspension-assisted total reflection X-ray fluorescence analysis of ores using wet grinding and empirical calibrations // *Spectrochim. Acta B.* 2022. V. 198. Article 106549. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2022.106549>
130. *Шаранов П.Ю., Алов Н.В., Золотов Ю.А.* Неводные суспензии в твердотельном рентгенофлуоресцентном анализе с полным внешним отражением // *Докл. АН. Химия.* 2016. Т. 467. № 3. С. 308. (*Sharanov P.Y., Alov N.V., Zolotov Y.A.* Nonaqueous suspensions in total reflection X-ray fluorescence analysis of solids // *Doklady Chemistry.* 2016. Т. 467. № 1. P. 91.) <https://doi.org/10.7868/S0869565216090140>
131. *Maltsev A.S., Ivanov A.V., Pashkova G.V., Marfin A.E., Bishaev Y.A.* New prospects to the multi-elemental analysis of single microcrystal of apatite by total-reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Spectrochim. Acta B.* 2021. V. 184. Article 106281. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2021.106281>
132. *Осколок К.В., Моногарова О.В., Алов Н.В.* Определение ртути(II) в воде методом рентгенофлуоресцентного анализа с полным внешним отражением в сочетании с жидкостно-жидкостной микроэкстракцией // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2017. Т. 58. № 4. С. 178. (*Oskolok K.V., Monogarova O.V., Alov N.V.* TXRF determination of mercury(II) in water in combination with liquid-liquid microextraction // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2017. V. 72. № 4. P. 174.) <https://doi.org/10.3103/S002713141704006X>
133. *Musielak M., Serda M., Sitko R.* Ultrasensitive and selective determination of mercury in water, beverages and food samples by EDXRF and TXRF using graphene oxide modified with thiosemicarbazide // *Food Chem.* 2022. V. 390. Article 133136. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133136>
134. *Marguí E., Queralt I., Guerra M., Kallithrakas-Kontos N.* Mercury determination at trace levels using membrane preconcentration and benchtop total reflection X-ray fluorescence analysis // *Spectrochim. Acta, Part B.* 2018. V. 149. P. 84. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2018.07.020>
135. *Sanyal K., Dhara S., Gumber N., Pai R.V.* A highly sensitive method for uranium quantification in water samples at ultra-trace level by total reflection X-ray fluorescence, after its direct pre-concentration on the surface of amidoxime functionalized quartz sample supports // *Talanta.* 2023. V. 254. Article 124129. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.124129>
136. *Kocot K., Pytlakowska K., Talik E., Krafft C., Sitko R.* Sensitive determination of uranium using β -cyclodextrin modified graphene oxide and X-ray fluorescence techniques: EDXRF and TXRF // *Talanta.* 2022. V. 246. Article 123501. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123501>
137. *Takahashi H., Izumoto Y., Matsuyama T., Yoshii H.* Trace determination of uranium preconcentrated using graphene oxide by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *X-Ray Spectrom.* 2019. V. 48. № 5. P. 366. <https://doi.org/10.1002/xrs.3032>
138. *Sanyal K., Chappa S., Bahadur J., Pandey A.K., Mishra N.L.* Arsenic quantification and speciation at trace levels in natural water samples by total reflection X-ray fluorescence after pre-concentration with: N-methyl-D-glucamine functionalized quartz supports // *J. Anal. At. Spectrom.* 2020. V. 35. № 11. P. 2770. <https://doi.org/10.1039/D0JA00385A>
139. *Majumder S., Marguí E., Roman-Ross G., Chatterjee D., Hidalgo M.* Hollow fiber liquid phase microextraction combined with total reflection X-ray fluorescence spectrometry for the determination of trace level inorganic arsenic species in waters // *Talanta.* 2020. V. 217. Article 121005. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121005>
140. *Малков А.В., Кожевников А.Ю., Косяков Д.С., Кошелева А.Е.* Определение Ni, Co и Cu в морской воде методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии полного внешнего отражения // *Журн. аналит. химии.* 2017. Т. 72. № 6. С. 521. (*Malkov A.V., Kozhevnikov A.Y., Kosyakov D.S., Kosheleva A.E.* De-

- termination of Ni, Co, and Cu in seawater by total external reflection X-ray fluorescence spectrometry // *J. Anal. Chem.* 2017. V. 72. № 6. P. 608.)
<https://doi.org/10.7868/S004445021706010X>
141. *Осколок К.В., Моногарова О.В., Алов Н.В.* Рентгенофлуоресцентный анализ с полным внешним отражением природных и питьевых вод // *Журн. аналит. химии.* 2018. Т. 73. № 11. С. 877.
<https://doi.org/10.1134/S0044450218110087>
142. *Maksimova Y.A., Dubenskiy A.S., Garmash A.V., Pashkova G.V., Shigapov I.V., Seregina I.F., Pavlova L.A., Sharanov P.Y., Bolshov M.A.* Simultaneous determination of Os, Ir, Pt and Au in sorbent phases by total reflection X-ray fluorescence // *Spectrochim. Acta B.* 2022. V. 196. Article 106521.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2022.106521>
143. *Pashkova G.V., Aisueva T.S., Finkelstein A.L., Cherkashina T.Y., Shchetnikov A.A.* Quantitative approaches to the determination of elements in lake sediments by total reflection X-ray fluorescence // *Microchem. J.* 2018. V. 143. P. 264.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.08.020>
144. *Towett E.K., Shepherd K.D., Cadisch G.* Quantification of total element concentrations in soils using total X-ray fluorescence spectroscopy (TXRF) // *Sci. Total Environ.* 2013. V. 463-464. P. 374.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.068>
145. *Bilo F., Borgese L., Pardini G., Margui E., Zacco A., Dalipi R., Federici S., Bettinelli M., Volante M., Bontempi E., Depero L.E.* Evaluation of different quantification modes for a simple and reliable determination of Pb, Zn and Cd in soil suspensions by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2019. V. 34. № 5. P. 930.
<https://doi.org/10.1039/C9JA00040B>
146. *Marguí E., Queralt I., Andrey D., Perring L.* Analytical potential of total reflection X-ray fluorescence (TXRF) instrumentation for simple determination of major and trace elements in milk powder samples // *Food Chem.* 2022. V. 383. Article 132590.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132590>
147. *Dalipi R., Marguí E., Borgese L., Depero L.E.* Multi-element analysis of vegetal foodstuff by means of low power total reflection X-ray fluorescence (TXRF) spectrometry // *Food Chem.* 2017. V. 218. P. 348.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.022>
148. *Kirsanov D., Panchuk V., Goydenko A., Khaydukova M., Semenov V., Legin A.* Improving precision of X-ray fluorescence analysis of lanthanide mixtures using partial least squares regression // *Spectrochim. Acta B.* 2015. V. 113. Article 4973. P. 126.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2015.09.013>
149. *Shulyumova A., Maltsev A., Umarova N.* Multivariate calibration in TXRF analysis of water // *X-Ray Spectrom.* 2018. V. 47. № 5. P. 396.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2958>
150. *Akhmetzhanov T.F., Pashkova G.V., Chubarov V.M., Labutin T.A., Popov A.M.* Three calibration techniques combined with sample-effective design of experiment based on Latin hypercube sampling for direct detection of lanthanides in REE-rich ores using TXRF and WDXRF // *J. Anal. At. Spectrom.* 2021. V. 36. № 1. P. 224.
<https://doi.org/10.1039/D0JA00264J>
151. *González G.M., Castillo R.P., Neira J.Y.* Multivariate calibration for the improvement of the quantification of cadmium in the presence of potassium as interferent by total reflection X-ray fluorescence // *X-Ray Spectrom.* 2019. V. 48. № 6. P. 700.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3113>
152. *Mennickent D., Castillo R.D.P., Araya J., Neira J.Y.* Analytical performance of Compton/Rayleigh signal ratio by total reflection X-ray fluorescence (TXRF): A potential methodological tool for sample differentiation // *X-Ray Spectrom.* 2022. V. 51. № 2. P. 142.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3273>
153. *Shao J., Jia W., Zhang X., Liu Y., Tang X., Xiong G., Shan Q.* Analysis of plant samples by low-power total reflection X-ray fluorescence spectrometry applying argon-peak normalization // *J. Anal. At. Spectrom.* 2020. V. 35. № 4. P. 746.
<https://doi.org/10.1039/C9JA00419J>
154. *Floor G.H., Queralt I., Hidalgo M., Marguí E.* Measurement uncertainty in total reflection X-ray fluorescence // *Spectrochim. Acta B.* 2015. V. 111. P. 30.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2015.06.015>
155. *Maltsev A.S., Ivanov A.V., Chubarov V.M., Pashkova G.V., Panteeva S.V., Reznitskii L.Z.* Development and validation of a method for multielement analysis of apatite by total-reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Talanta.* 2020. V. 214. Article 120870.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120870>
156. *Devi P.S.R., Chavan T.A., Ghosh M., Swain K.K.* Total reflection X-ray fluorescence analysis of high purity quartz: A bottom-up approach of uncertainty evaluation // *Spectrochim. Acta B.* 2021. V. 178. Article 106127.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2021.106127>
157. *Kowalkiewicz Z., Urbaniak W.* Determination of fluorine by total reflection X-ray fluorescence in fluoride fluxes // *Spectrochim. Acta B.* 2020. V. 164. Article 105736.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2019.105736>
158. *Mishra N.L., Dhara S.* Total reflection X-Ray fluorescence analysis of some biological samples / *X-Ray Fluorescence in Biological Sciences* / Eds. Singh V.K., Kawai J., Tripathi D.K. 2022. P. 203.
<https://doi.org/10.1002/9781119645719.ch13>
159. *Dalipi R., Borgese L., Zacco A., Tsuji K., Sangiorgi E., Piro R., Bontemp E., Depero L.E.* Determination of trace elements in Italian wines by means of total reflection X-ray fluorescence spectroscopy // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2015. V. 95. № 13. P. 1208.
<https://doi.org/10.1080/03067319.2015.1036861>
160. *Obhodas J., Valković V., Vinković A., Sudac D., Čanadžija I., Pensa T., Fiket Z., Turjanskaya A., Bretschneider T., Wilhelm C., Gunchin G., Kregsamer P., Wobrauschek P., Strelci C.* X-ray fluorescence techniques for element abundance analysis in wine // *ACS Omega.* 2021. V. 6. № 35. P. 22643.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02731>
161. *Čepo D.V., Karoglan M., Borgese L., Depero L.E., Marguí E., Jablan J.* Application of benchtop total-reflection X-ray fluorescence spectrometry and chemometrics in classification of origin and type of Croatian wines // *Food Chem.: X.* 2022. V. 13. Article 100209.
<https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100209>

162. *Shand C.A., Wendler R.R., Dawson L., Yates K., Stephenson H.* Multivariate analysis of Scotch whisky by total reflection X-ray fluorescence and chemometric methods: A potential tool in the identification of counterfeits // *Anal. Chim. Acta.* 2017. V. 976. P. 14. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.04.041>
163. *Gama E.M., Nascentes C.C., Matos R.P., Rodrigues G.D.C., Rodrigues G.D.* A simple method for the multi-elemental analysis of beer using total reflection X-ray fluorescence // *Talanta.* 2017. V. 174. P. 274. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.05.059>
164. *Georgieva R.H., Datcheva A.K., Karadjov M.G., Mitsiev S.E., Jordanov J.H., Ivanova E.H.* Determination of the trace element content in Bulgarian bottled potable waters by total reflection X-ray fluorescence analysis // *Bulg. Chem. Commun.* 2014. V. 46. № 4. P. 840.
165. *Siviero G., Cinosi A., Monticelli D., Seralessandri L.* Determination of trace metals in spirits by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Spectrochim. Acta B.* 2018. V. 144. P. 15. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2018.03.006>
166. *Dalipi R., Borgese L., Tsuji K., Bontempi E., Depero L.E.* Elemental analysis of teas, herbs and their infusions by means of total reflection X-ray fluorescence // *J. Food Compos. Anal.* 2018. V. 67. P. 128. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.01.010>
167. *Marguí E., Voutchkov M.* Multielement Analysis of tea and mint infusions by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Food Anal. Methods.* 2018. V. 11. № 1. P. 282. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-0998-8>
168. *Мальцев А.С., Шарыкина Д.С., Чупарина Е.В., Пашкова Г.В., Ревенко А.Г.* Многоэлементный анализ чая методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии с полным внешним отражением // *Аналитика и контроль.* 2019. Т. 23. № 2. С. 247. <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.2.009>
169. *Winkler A., Rauwolf M., Sterba J. H., Wobrauschek P., Strelci C., Turyanskaya A.* Total reflection X-ray fluorescence analysis of elemental composition of herbal infusions and teas // *J. Sci. Food Agric.* 2020. V. 100. № 11. P. 4226. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10463>
170. *Maltsev A.S., Chuparina E.V., Pashkova G.V., Sokol'nikova J.V., Zarubina O.V., Shuliumova A.N.* Features of sample preparation techniques in the total-reflection X-ray fluorescence analysis of tea leaves // *Food Chem.* 2021. V. 343. Article 128502. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128502>
171. *Zhang X., Jia W., Tang X., Shan Q., Chen Q., Cheng C., Shao J., Ling Y., Hei D.* Geographical discrimination of puerh tea by the determination of elements by low-power total reflection X-ray fluorescence (TXRF) and caffeine and polyphenols by spectrophotometry // *Anal. Lett.* 2023. V. 56. № 4. P. 556. <https://doi.org/10.1080/00032719.2022.2093891>
172. *Marguí E., Dalipi R., Sangiorgi E., Bival Štefan M., Sladonja K., Rogga V., Jablan J.* Determination of essential elements (Mn, Fe, Cu and Zn) in herbal teas by TXRF, FAAS and ICP-OES // *X-Ray Spectrom.* 2022. V. 51. № 3. P. 204. <https://doi.org/10.1002/xrs.3241>
173. *Dalipi R., Berneri R., Curatolo M., Borgese L., Depero L.E., Sangiorgi E.* Total reflection X-ray fluorescence used to distinguish mechanically separated from non-mechanically separated meat // *Spectrochim. Acta B.* 2018. V. 148. P. 16. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2018.06.002>
174. *Machado I., Mondutey S., Pastorino N., Arce V., Pistón M.* A green analytical method for the determination of Cu, Fe, Mn, and Zn in wheat flour using total reflection X-ray fluorescence // *J. Anal. At. Spectrom.* 2018. V. 33. № 7. P. 1264. <https://doi.org/10.1039/C8JA00144H>
175. *Marguí E., De Fátima Marques A., De Lurdes Prisal M., Hidalgo M., Queralt I., Carvalho M.L.* Total reflection X-ray spectrometry (TXRF) for trace elements assessment in edible clams // *Appl. Spectrosc.* 2014. V. 68. № 11. P. 1241. <https://doi.org/10.1366/13-073>
176. *Allegretta I., Squeo G., Gattullo C.E., Porfido C., Cicchetti A., Caponio F., Cesco S., Nicoletto C., Terzano R.* TXRF spectral information enhanced by multivariate analysis: A new strategy for food fingerprint // *Food Chem.* 2023. V. 401. Article 134124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134124>
177. *Данилов Д.В., Шаранов П.Ю., Алов Н.В.* Определение элементного состава витаминно-минеральных комплексов методом рентгенофлуоресцентного анализа с полным внешним отражением // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 6. С. 521. (*Danilov D.V., Sharanov P.Yu., Alov N.V.* Determination of the elemental composition of dietary supplements by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 6. P. 764.) <https://doi.org/10.1134/S1061934820060040>
178. *Данилов Д.В., Шаранов П.Ю., Алов Н.В.* Разработка способов пробоподготовки витаминно-минеральных комплексов и определение их элементного состава методом рентгенофлуоресцентного анализа с полным внешним отражением // *Хим.-фарм. журн.* 2023. Т. 57. № 2. С. 52.
179. *Shaltout A.A., Abd-Elkader O.H., Lassen P., Fittschen U.A.E.* Elemental and statistical analysis of small individual urinary stones using TXRF spectrometry // *X-Ray Spectrom.* 2023. <https://doi.org/10.1002/xrs.3331>
180. *Carvalho P.M., Marguí E., Kubala-Kukuś A., Banaś D., Machado J., Casal D., Pais D., Santos J.P., Pessanha S.* Evaluation of different analytical approaches using total reflection X-ray fluorescence systems for multielemental analysis of human tissues with different adipose content // *Spectrochim. Acta B.* 2022. V. 198. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2022.106548>
181. *Chubarov V., Cherkashina T., Maltsev A., Chuparina E., Amosova A., Prosekin S.* Investigation of soils and pine needles using WDXRF and TXRF techniques for assessment of the environmental pollution of Shelekhov district, Eastern Siberia, by the aluminum industry and heat power engineering // *Agron.* 2022. V. 12. № 2. Article 454. <https://doi.org/10.3390/agronomy12020454>
182. *Kayser Y., Osán J., Hönicke P., Beckhoff B.* Reliable compositional analysis of airborne particulate matter beyond the quantification limits of total reflection X-ray

- fluorescence // *Anal. Chim. Acta*. 2022. V. 1192. Article 339367.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.339367>
183. *Lara-Almazán N., Zarazúa-Ortega G., Ávila-Pérez P., Carreño-De León C., Barrera-Díaz C.E.* Multielemental analysis by total reflection X-ray fluorescence spectrometry and phytochelatin determination in aquatic plants // *X-Ray Spectrom.* 2021. V. 50. № 5. P. 414.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3220>
184. *Bilo F., Borgese L., Dalipi R., Zacco A., Federici S., Masperi M., Leonasio P., Bontempi E., Depero L.* Elemental analysis of tree leaves by total reflection X-ray fluorescence: New approaches for air quality monitoring // *Chemosphere*. 2017. V. 178. P. 504.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.03.090>
185. *Мальцев А.С., Пашкова Г.В.* Применение метода рентгенофлуоресцентной спектрометрии с полным внешним отражением (TXRF) к геологическим объектам: опыт лаборатории TXRF (ЦКП “Геодинамика и геохронология”) // *Геодинамика и тектонофизика*. 2022. Т. 13. № 2. Статья 0601.
<https://doi.org/10.5800/GT-2022-13-2s-0601>
186. *Шаранов П.Ю., Алов Н.В.* Рентгенофлуоресцентный анализ с полным внешним отражением твердотельных объектов металлургической промышленности // *Журн. аналит. химии*. 2018. Т. 73. № 11. С. 868. (*Sharanov P.Y., Alov N.V.* Total reflection X-ray fluorescence analysis of solid metallurgical samples // *J. Anal. Chem.* 2018. V. 73. № 11. P. 1085.)
<https://doi.org/10.1134/S0044450218110129>
187. *Filatova D.G., Alov N.V., Vorobyeva N.A., Rumyantseva M.N., Sharanov P.Y., Seregina I.F., Gaskov A.M.* Quantification of modifiers in advanced materials based on zinc oxide by total reflection X-ray fluorescence and inductively coupled plasma mass spectrometry // *Spectrochim. Acta B*. 2016. V. 118. P. 62.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2016.02.008>
188. *Филатова Д.Г., Чижов А.С., Румянцева М.Н.* Определение состава нанокompозитов CsPbBr₂X (X = Cl, I) методом рентгенофлуоресцентного анализа с полным внешним отражением // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов*. 2022. Т. 88. № 4. С. 5.
<https://doi.org/10.26896/1028-6861-2022-88-4-5-9>
189. *Rodriguez C.M.C., Andreano V., Custo G., Vázquez C.* Potentialities of total reflection X-ray fluorescence spectrometry in environmental contamination: Hair of owned dogs as sentinel of arsenic exposure // *Microchem. J.* 2013. V. 110. P. 402.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2013.05.009>
190. *Marguí E., Dalipi R., Borgese L., Depero L.E., Queralt I.* Possibilities and drawbacks of total reflection X-ray fluorescence spectrometry as a fast, simple and cost-effective technique for multielement analyses of cosmetics // *Anal. Chim. Acta*. 2019. V. 1075. P. 27.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.005>
191. *Shaltout A.A., Abdel-Hameed E.-S.S., Bilo F., Borgese L., Depero L.E.* Direct analysis of essential oils by means of TXRF spectrometry // *X-Ray Spectrom.* 2020. V. 49. № 2. P. 322.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3131>
192. *Fernández-Ruiz R., Redrejo M.J., Pérez-Aparicio R., Saiz-Rodríguez L.* Quantification of recycled rubber content of end-of-life tyres in asphalt bitumen by total-reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Spectrochim. Acta B*. 2020. V. 166. Article 105803.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2020.105803>
193. *Sarapura P., Gonzalez M.F., Gonzalez F., Morzan E., Cerchietti L., Custo G.* Application of total X-Ray fluorescence to gunshot residue determination // *Appl. Radiat.* 2019. V. 153. Article 108841.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.108841>
194. *Gong S.A., Homburger N., Huang, L.* Elemental profiling of total gunshot residue using total reflection X-ray fluorescence spectrometry. // *J. Forensic Sci.* 2022. V. 67. № 3. P. 1198.
<https://doi.org/10.1111/1556-4029.14988>
195. *Dhara S.* Direct assessment of the variations in the intensity ratios of M and L X-ray lines of U in various compounds by total reflection X-ray fluorescence spectrometry // *Spectrochim. Acta B*. 2023. V. 201. Article 106625.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2023.106625>
196. *Gazulla M.F., Vicente S., Orduna M., Ventura M.J.* Chemical analysis of very small-sized samples by wavelength-dispersive X-ray fluorescence // *X-Ray Spectrom.* 2012. V. 41. № 3. P. 176–185.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2381>
197. *Пантеева С.В., Черкашина Т.Ю., Ревенко А.Г., Финкельштейн А.Л.* Оценка возможности применения рентгеновского спектрометра с полным внешним отражением S2 PICOFOX для анализа горных пород // *Аналитика и контроль*. 2011. Т. 15. № 3. С. 344.
198. *Амосова А.А., Пантеева С.В., Татаринов В.В., Чубаров В.М., Финкельштейн А.Л.* Рентгенофлуоресцентное определение основных породообразующих элементов из образцов массой 50 и 110 мг // *Аналитика и контроль*. 2015. Т. 19. № 2. С. 130.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2015.19.2.009>
199. *Ichikawa S., Onuma H., Nakamura T.* Development of undersized (12.5 mm diameter) low-dilution glass beads for X-ray fluorescence determination of 34 components in 200 mg of igneous rock for applications with geochemical and archeological silicic samples // *X-Ray Spectrom.* 2016. V. 45. № 1. P. 34.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2652>
200. *Кузьмина Т.Г., Тронева М.А., Ромашова Т.В.* Роль петрогенных элементов в возбуждении рентгеновской флуоресценции фтора // *Журн. аналит. химии*. 2020. Т. 75. № 7. С. 636. (*Kuz'mina T.G., Troneva M.A., Romashova T.V.* Role of petrogenic elements in the excitation of X-ray fluorescence of fluorine // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 7. P. 896.)
<https://doi.org/10.31857/S0044450220070130>
201. *Li X., Yu Z., Xu J., Pan Y., Bo W., Liu B., Zhang P., Bai J., Zhang Q.* The technique of high-pressure powder pressing with polyester film covering for XRF of geochemical samples // *X-Ray Spectrom.* 2023. V. 52. № 1. P. 2.
<https://doi.org/10.1002/xrs.3147>
202. *Суворова Д.С., Худоногова Е.В., Ревенко А.Г.* Разработка методики рентгенофлуоресцентного определения содержания Та в горных породах различного состава // *Аналитика и контроль*. 2014.

- Т. 18. № 1. С. 23.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2014.181.002>
203. *Shtel'makh S.I., Khudonogova E.V., Revenko A.G.* X-ray fluorescence determination of As and Br concentrations in rocks and soils / Proc. IV Conf. on X-Ray Analysis. Ulaanbaatar, 2015. P. 54.
204. *Худоногова Е.В., Суворова Д.С., Ревенко А.Г.* Рентгенофлуоресцентное определение содержаний Cs, Ba, La, Ce и Nd в горных породах разнообразного состава // Аналитика и контроль. 2015. Т. 19. № 4. С. 347.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2015.19.4.00>
205. *Суворова Д.С., Худоногова Е.В., Ревенко А.Г.* Разработка методики рентгенофлуоресцентного определения содержания Ga, Hf и Ta в редкоземельных рудах // Аналитика и контроль. 2016. Т. 20. № 4. С. 344.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2016.20.4.009>
206. *Suvorova D., Khudonogova E., Revenko A.* X-ray fluorescence determination of Cs, Ba, La, Ce, Nd, and Ta concentrations in rocks of various composition // X-Ray Spectrom. 2017. V. 46. № 3. P. 200.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2747>
207. *Finkelshtein A.L., Chubarov V.M.* X-ray fluorescence determination of the $\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3^{\text{tot}}$ ratio in igneous rocks // X-ray Spectrom. 2010. V. 39. P. 17.
<https://doi.org/10.1002/xrs.1224>
208. *Чубаров В.М., Финкельштейн А.Л.* Рентгенофлуоресцентное определение отношения $\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3^{\text{tot}}$ в горных породах // Журн. аналит. химии. 2010. V. 65. № 6. С. 634 (*Chubarov V.M., Finkelshtein A.L.* X-ray fluorescence determination of the $\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3^{\text{tot}}$ ratio in rocks // J. Anal. Chem. 2010. V. 65. № 6. P. 620.)
<https://doi.org/10.1134/S1061934810060122>
209. *Чубаров В.М., Финкельштейн А.Л., Мухетдинова А.В.* Определение соотношения двух- и трехвалентного железа в карбонатных горных породах по эмиссионным линиям К-серии рентгеновского флуоресцентного спектра // Аналитика и контроль. 2011. Т. 15. № 3. С. 339.
210. *Chubarov V., Suvorova D., Mukhetdinova A., Finkelshtein A.* X-ray fluorescence determination of the manganese valence state and speciation in manganese ores // X-Ray Spectrom. 2015. V. 44. № 6. P. 436.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2619>
211. *Симаков В.А., Кордюков С.В., Мошкова М.В.* Обеспечение достоверности и сопоставимости результатов анализа железомарганцевых конкреций и кобальтоносных марганцевых корок // Разведка и охрана недр. 2013. № 6. С. 54.
212. *Cherkashina T.Yu., Bolortuya D., Revenko A.G., Zuzaan P.* Development of X-ray fluorescence technique for the uranium determination in Mongolian coal, coal ash, and phosphate ore // Аналитика и контроль. 2014. Т. 18. № 4. С. 404.
213. *Uhlig S., Möckel R., Pleßow A.* Quantitative analysis of sulphides and sulphates by WD-XRF: Capability and constraints // X-Ray Spectrom. 2016. V. 45. № 3. P. 133.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2679>
214. *Чубаров В.М., Амосова А.А., Финкельштейн А.Л.* Рентгенофлуоресцентное определение рудных элементов железомарганцевых образований // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2019. Т. 85. № 12. С. 5.
<https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-12-5-13>
215. *Китов Б.И.* Способ контроля содержания алмазов в пробе // Аналитика и контроль. 2019. Т. 23. № 1. С. 78.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.1.013>
216. *Чубаров В.М., Борхонова Е.И., Амосова А.А.* Сопоставление способов подготовки проб и коррекции матричных эффектов для рентгенофлуоресцентного определения общего железа и породообразующих элементов в железных рудах // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 2. С. 107.
<https://doi.org/10.15826/analitika.2020.24.2.005>
217. *Прилуцкий О.Ф., Герасимов М.В., Евланов Е.Н.* Анализ космических объектов. Исследование Солнечной системы методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии / Проблемы аналитической химии. Т. 13. Внелабораторный химический анализ / Под ред. Золотова Ю.А. М.: Наука, 2010. С. 422.
218. *Smit Z., Ježersek D., Pelicon P., Vavpetic P., Jersek M., Mirtic B.* Analysis of a chondrite meteorite from Slovenia // X-Ray Spectrom. 2011. V. 40. № 3. P. 205.
<https://doi.org/10.1002/xrs.1307>
219. *Zurfluh F.J., Hofmann B.A., Gnos E., Eggenberger U.* Evaluation of the utility of handheld XRF in meteoritics // X-Ray Spectrom. 2011. V. 40. № 6. P. 449.
<https://doi.org/10.1002/xrs.1369>
220. *Stracke A., Palme H., Gellissen M., Münker C., Kleine T., Birbaum K., Günther D., Bourdon B., Zipfel J.* Refractory element fractionation in the Allende meteorite: Implications for solar nebula condensation and the chondritic composition of planetary bodies // Geochim. Cosmochim. Acta. 2012. V. 85. P. 114.
<https://doi.org/10.1016/j.gca.2012.02.006>
221. *Buchner E., Schmieder M., Kurat G., Brandstätter F., Krautmar U., Ntaflou T., Krochert J.* Buddha from space – An ancient object of art made of a Chinga iron meteorite fragment // Meteorit. Planet. Sci. 2012. V. 47. № 9. P. 1491.
<https://doi.org/10.1111/j.1945-5100.2012.01409.x>
222. *Антипин В.С., Кузьмин М.И., Печерский Д.М., Цельмович В.А., Язев С.А.* Вещество метеорита “Челябинск”: результаты геохимических и термомангнитных исследований // Докл. АН. 2014. Т. 458. № 1. С. 57. (*Antipin V.S., Kuz'min M.I., Pecherskii D.M., Tsel'movich V.A., Yazev S.A.* The substance of the Chelyabinsk meteorite: Results of geochemical and thermomagnetic studies // Dokl. Earth Sci. 2014. V. 458. № 1. P. 1082.)
<https://doi.org/10.7868/S0869565214250136>
223. *Gemelli M., D'Orazio M., Folco L.* Chemical analysis of iron meteorites using a hand-held X-ray fluorescence spectrometer // Geostand. Geoanal. Res. 2014. V. 39. № 1. P. 55.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-908X.2014.00291.x>
224. *Neuland M.B., Meyer S., Mezger K., Riedo A., Tulej M., Würz P.* Probing the Allende meteorite with a miniature laser-ablation mass analyser for space application // Planet. Space Sci. 2014. V. 101. P. 196.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2014.03.009>

225. *Cesnek M., Štefánek M., Kmječ T., Miglierini M.* Iron meteorite fragment studied by atomic and nuclear analytical methods // AIP Conf. Proc. 2016. V. 1781. Article 020015. <https://doi.org/10.1063/1.4966011>
226. *Антипин В.С., Кузьмин М.И., Мехоношин А.С., Язев С.А.* Вариации химического состава и особенности распределения редких элементов в хондритах фрагментов метеорита Челябинск // Литосфера. 2019. Т. 19. № 2. С. 293. <https://doi.org/10.24930/1681-9004-2019-19-2-293-303>
227. *Дарьин Ф.А., Ракишун Я.В., Сороколетов Д.С., Дарьин А.В., Ращенко С.В., Шарыгин В.В., Сенин Р.А., Гогин А.А.* Распределение германия и других элементов в образцах метеорита Челябинск по данным сканирующего рентгенофлуоресцентного микроанализа на источнике синхротронного излучения // Известия РАН. Сер. Физ. 2019. Т. 83. № 11. С. 1568. <https://doi.org/10.1134/S0367676519110073>
228. *Fendrich K.V., Ebel D.S.* Comparison of the Murchison CM2 and Allende CV3 chondrites // Meteorit. Planet. Sci. 2021. V. 56. № 1. P. 77. <https://doi.org/10.1111/maps.13623>
229. *Goyal S.K., Shanmugam M., Vadawale S., Banerjee D., Acharya Y.B., Murty S.V.S.* Laboratory XRF measurements using alpha particle X-ray spectrometer of Chandrayaan-2 rover: comparison with geant4 simulation results / Proc. 2013 IEEE Nucl. Sci. Symp. and Med. Imaging Conf. (2013 NSS/MIC). Seoul, 2013. P. 1. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2013.6829708>
230. *Narendranath S., Athiray P.S., Sreekumar P., Radhakrishna V., Tyagi A., Kellett B.J.* Mapping lunar surface chemistry: New prospects with the Chandrayaan-2 large area soft X-ray spectrometer (CLASS) // Adv. Space Res. 2014. V. 54. № 10. P. 1993. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2013.04.008>
231. *Shanmugam M., Murty S.V.S., Acharya Y.B., Goyal S.K., Patel A.R., Shah B., Hait A.K., Patinge A., Subrahmanyam D.* Alpha particle X-ray spectrometer (APXS) on-board Chandrayaan-2 rover // Adv. Space Res. 2014. V. 54. № 10. P. 1974. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2013.03.011>
232. *Athiray P.S., Narendranath S., Sreekumar P., Grande M.* C1XS results – First measurement of enhanced sodium on the lunar surface // Planet. Space Sci. 2014. V. 104. P. 279. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2014.10.010>
233. *Vadawale S.V., Shanmugam M., Acharya Y.B., Patel A.R., Goyal S.K., Shah B., Hait A.K., Patinge A., Subrahmanyam D.* Solar X-ray Monitor (XSM) on-board Chandrayaan-2 orbiter // Adv. Space Res. 2014. V. 54. № 10. P. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2013.06.002>
234. *Колесников Е.К.* Метод дистанционного рентгено-спектрального анализа поверхностных пород безатмосферных небесных тел, основанный на искусственном возбуждении характеристического излучения электронным пучком // Космические исследования. 2016. Т. 54. № 6. С. 524. <https://doi.org/10.1134/S0010952516060058>
235. *Reiss P., Kerscher F., Grill L.* Thermogravimetric analysis of chemical reduction processes to produce oxygen from lunar regolith // Planet. Space Sci. 2020. V. 181. Article 104795. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2019.104795>
236. *Kolesnikov E.K., Zelensky A.G.* Remote X-ray spectral elemental analysis of lunar surface rocks using artificial electron-beam excited characteristic X-ray emission // Planet. Space Sci. 2020. V. 193. Article 105065. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2020.105065>
237. *Heinicke C., Adeli S., Baque M., Correale G., Fateri M., Jaret S., Kopacz N., Ormoh J., Poulet L., Verseux C.* Equipping an extraterrestrial laboratory: Overview of open research questions and recommended instrumentation for the Moon // Adv. Space Res. 2021. V. 68. № 6. P. 2565. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2021.04.047>
238. *Маров М.Я., Хантпресс У.Т.* Советские роботы в Солнечной системе. Технологии и открытия. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2013. 612 с.
239. *Campbell J.L., Perrett G.M., Maxwell J.A., Nield E., Gellert R., King P.L., Lee M., O'Meara J.M., Pradler I.* Refinement of the Compton-Rayleigh scatter ratio method for use on the Mars science laboratory alpha particle X-ray spectrometer // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B. 2013. V. 302. P. 24. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2013.03.006>
240. *Berger J.A., King P.L., Gellert R., Campbell J.L., Boyd N.I., Pradler I., Perrett G.M., Edgett K.S., Van Bommel S.J.V., Schmid M.E., Lee R.E.H.* MSL-APXS titanium observation tray measurements: Laboratory experiments and results for the Rocknest fines at the Curiosity field site in Gale Crater, Mars // J. Geophys. Res.: Planets. 2014. V. 119. № 5. P. 1046. <https://doi.org/10.1002/2013je004519>
241. *Campbell J.L., Perrett G.M., Gellert R., Andrushenko S.M., Boyd N.I., Maxwell J.A., King P.L., Schofield C.D.M.* Calibration of the Mars science laboratory alpha particle X-Ray spectrometer // Space Sci. Rev. 2012. V. 170. P. 319. <https://doi.org/10.1007/s11214-012-9873-5>
242. *Campbell J.L., King P.L., Burkemper L., Berger J.A., Gellert R., Boyd N.I., Perrett G.M., Pradler I., Thompson L., Edgett K.S., Yingst R.A.* The Mars science laboratory APXS calibration target: Comparison of Martian measurements with the terrestrial calibration // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B. 2014. V. 323. P. 49. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2014.01.011>
243. *Perrett G.M., Campbell J.L., Glasauer S., Pardo R.* Quantitative determination of mineral phase effects observed in APXS analyses of geochemical reference materials // X-Ray Spectrom. 2014. V. 43. № 6. P. 359. <https://doi.org/10.1002/xrs.2563>
244. *De Angelis S., De Sanctis M.C., Ammannito E., Carli C., Di Iorio T., Altieri F.* The Ma_Miss instrument performance, I: Analysis of rocks powders by Martian VNIR spectrometer // Planet. Space Sci. 2014. V. 101. P. 89. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2014.06.010>
245. *Van Bommel S.J., Gellert R., Berger J.A., Campbell J.L., Thompson L.M., Edgett K.S., McBride M.J., Minitti M.E., Pradler I., Boyd N.I.* Deconvolution of distinct lithology chemistry through oversampling with the Mars science laboratory alpha particle X-ray spectrometer // X-Ray

- Spectrom. 2016. V. 45. №. 3. P. 155.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2681>
246. *Perrett G.M., Campbell J.L., Gellert R., King P.L., Nield E., O'Meara J.M., Pradler I.* Refinement of the Compton-Rayleigh scatter ratio method for use on the Mars science laboratory alpha particle X-ray spectrometer: II – extraction of invisible element content // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B. 2016. V. 368. P. 129.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2015.10.076>
247. *Perrett G.M., Maxwell J.A., Campbell J.L.* Combined X-ray diffraction and alpha particle X-ray spectrometer analysis of geologic materials // X-ray Spectrom. 2017. V. 46. P. 171.
<https://doi.org/10.1002/xrs.2743>
248. *Flannigan E.L., Campbell J.L.* Emulation of the Curiosity rover alpha particle X-ray spectrometer with accelerator-based PIXE: Implications for calibration // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B. 2017. V. 413. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2017.10.002>
249. *Cloutis Ed, Stromberg J., Applin D., Connell S., Kubanek K., Kuik J., Lechowicz A., Parkinson A., Ramirez M., Turenne N., Cieszecki J., Germinario M., Kum R., Parson R., Walker R., Wiens E., Wiens J., Mertzman S.* The Lake St. Martin impact structure (Manitoba, Canada): A simulated rover exploration of a sulfate-bearing impact crater // Planet. Space Sci. 2021. V. 208. Article 105336.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2021.105336>
250. *Kerber L., Head J.W., Blewett D.T., Solomon S.C., Wilson L., Murchie S.L., Robinson M.S., Denevi B.W., Domingue D.L.* The global distribution of pyroclastic deposits on Mercury: The view from MESSENGER flybys 1–3 // Planet. Space Sci. 2011. V. 59. P. 1895.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2011.03.020>
251. *Solomon S.C., McNutt Jr. R.L., Prockter L.M.* Mercury after the MESSENGER flybys: An introduction to the special issue of Planetary and Space Science // Planet. Space Sci. 2011. V. 59. P. 1827.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2011.08.004>
252. *Nittler L.R., Starr R.D., Weider S.Z., McCoy T.J., Boynton W.V., Ebel D.S., Ernst C.M., Evans L.G., Goldsten J.O., Hamara D.K., Lawrence D.J., McNutt Jr. R.L., Schlemm II C.E., Solomon S.C., Sprague A.L.* The major-element composition of Mercury's surface from MESSENGER X-ray spectrometry // Science. 2011. V. 333. P. 1847.
<https://doi.org/10.1126/science.1211567>
253. *Starr R.D., Schriver D., Nittler L.R., Weider S.Z., Byrne P.K., Ho G.C., Rhodes E.A., Schlemm II C.E., Solomon S.C., Trávníček P.M.* MESSENGER detection of electron-induced X-ray fluorescence from Mercury's surface // J. Geophys. Res.: Planets. 2012. V. 117. № E12.
<https://doi.org/10.1029/2012JE004118>
254. *Bannister N.P., Fraser G.W., Lindsay S.T., Martindale A., Talboys D.L.* Astrophysical objects observed by the MESSENGER X-ray spectrometer during Mercury flybys // Planet. Space Sci. 2012. V. 69. P. 28.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2012.05.006>
255. *Weider S.Z., Nittler L.R., Starr R.D., McCoy T.J., Solomon S.C.* Variations in the abundance of iron on Mercury's surface from MESSENGER X-ray Spectrometry observations // Icarus. 2014. V. 235. P. 170.
<https://doi.org/10.1016/j.icarus.2014.03.002>
256. *Starr R.D., Schlemm II C.E., Ho G.C., Nittler L.R., Gold R.E., Solomon S.C.* Calibration of the MESSENGER X-ray spectrometer // Planet. Space Sci. 2016. V. 122. P. 13.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2016.01.003>
257. *Nittler L.R., Frank E.A., Weider Sh.Z., Crapster-Prengont E., Vorburger A., Starr R.D., Solomon S.C.* Global major-element maps of Mercury from four years of MESSENGER X-Ray Spectrometer observations // Icarus. 2020. V. 345. Article 113716.
<https://doi.org/10.1016/j.icarus.2020.113716>
258. *Korablev O., Gerasimov M., Brad Dalton J., Hand K., Lebreton J.-P., Webster C.* Methods and measurements to assess physical and geochemical conditions at the surface of Europa // Adv. Space Res. 2011. V. 48. P. 702.
<https://doi.org/10.1016/j.asr.2010.12.010>
259. *Duffard R., Kumar K., Pirrotta S., Salatti M., Kubinyi M., Derz U., Armitage R.M.G., Arloth S., Donati L., Duricic A., Flahaut J., Hempel S., Pollinger A., Poulsen S.* A multiple-rendezvous, sample-return mission to two near-Earth asteroids // Adv. Space Res. 2011. V. 48. P. 120.
<https://doi.org/10.1016/j.asr.2011.02.013>
260. *Bridges J.C., Burchell M.J., Changela H.C., Foster N.J., Creighton J.A., Carpenter J.D., Gurman S.J., Franchi I.A., Busemann H.* Iron oxides in comet 81P/Wild 2 // Meteorit. Planet. Sci. 2010. V. 45. № 1. P. 55.
<https://doi.org/10.1111/j.1945-5100.2009.01005.x>
261. *Grun E., Sternovsky Z., Horanyi M., Hoxie V., Robertson S., Xi J., Auer S., Landgraf M., Postberg F., Price M.C., Srama R., Starkey N.A., Hillier J.K., Franchi I.A., Tsou P., Westphal A., Gainsforth Z.* Active cosmic dust collector // Planet. Space Sci. 2012. V. 60. P. 261.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2011.09.006>
262. *Meyer A., Grotfeld S., Gross A., Wätzig H., Ott I.* TXRF as a tool for the quantification of Au and Pt metallodrugs: Determination of recovery rates and precision in the ppb concentration range // J. Pharm. Biomed. Anal. 2012. V. 70. P. 713.
263. *Marguí E., Queralt I., Hidalgo M.* Determination of platinum group metal catalyst residues in active pharmaceutical ingredients by means of TXRF // Spectrochim. Acta B. 2013. V. 86. P. 50.
264. *Nevolova S., Skladal P.* Nanomaterials for biomedical imaging and targeting // Microchim. Acta. 2022. V. 189. P. 163.
<https://doi.org/10.1007/s00604-022-05215-7>
265. *Bakand S., Hayes A., Dechsakulthorn F.* Nanoparticles: A review of particle toxicology following inhalation exposure // Inhal. Toxicol. 2012. V. 24. № 2. P. 125.
<https://doi.org/10.3109/08958378.2010.642021>
266. *Lombi E., Scheckel K.G., Kempson I.M.* In situ analysis of metal(loid)s in plants: State of the art and artefacts // Environ. Exp. Bot. 2011. V. 72. P. 3. doi: . 2010.04.005
<https://doi.org/10.1016/j.envexpbot>
267. *Bertoni M.I., Sarau G., Fenning D.P., Rinio M., Rose V., Maser J., Buonassisi T.* Nano-XRF and micro-Raman studies of metal impurity decoration around dislocations in multicrystalline silicon / 38th IEEE Photovoltaic Specialists Conf. Austin, TX, USA, 2012. P. 001613.
<https://doi.org/10.1109/PVSC.2012.6317904>

268. *Lubeck J., Beckhoff B., Fliegauf R., Holfelder I., Hönicke P., Müller M., Pollakowski B., Reinhardt F., Weser J.* A novel instrument for quantitative nanoanalytics involving complementary X-ray methodologies // *Rev. Sci. Instrum.* 2013. V. 84. Article 045106. <https://doi.org/10.1063/1.4798299>
269. *Nazemi Z., Mehdikhani-Nahrkhalaji M., Haghbin-Nazarpak M., Staji M., Kalani M.M.* Antibacterial activity evaluation of bioactive glass and biphasic calcium phosphate nanopowders mixtures // *Appl. Phys. A.* 2016. V. 122. P. 1063. <https://doi.org/10.1007/s00339-016-0587-5>
270. *Manohar N., Reynoso F.J., Diagaradjane, Krishnan S., Cho S.H.* Quantitative imaging of gold nanoparticle distribution in a tumorbearing mouse using benchtop X-ray fluorescence computed tomography // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Article 22079. <https://doi.org/10.1038/srep22079>
271. *Streli C., Rauwolf M., Turyanskaya A., Ingerle D., Wobrauschek P.* Elemental imaging of trace elements in bone samples using micro and nanoX-ray fluorescence spectrometry // *Appl. Radiat. Isot.* 2019. V. 149. P. 200. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.033>
272. *Jung S.* Monte Carlo modeling of gold nanoparticles detection limits of benchtop three-dimensional L- and K-shell X-ray fluorescence mapping systems // *X-Ray Spectrom.* 2023. V. 52. № 1. P. 28. <https://doi.org/10.1002/xrs.3302>
273. *Recknagel S., Bresch H., Kipphardt H., Koch M., Rosner M., Resch-Genger U.* Trends in selected fields of reference material production // *Anal. Bioanal. Chem.* 2022. V. 414. P. 4281. <https://doi.org/10.1007/s00216-022-03996-7>

УДК 543.545

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ КАРБОНОВЫХ И АМИНОКИСЛОТ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ЭНДОМЕТРИОЗ МЕТОДАМИ ЖИДКОСТНОЙ (ВЭЖХ-УФ) И ГАЗОВОЙ (ГХ-МС) ХРОМАТОГРАФИИ

© 2023 г. Е. А. Бессонова^{а, *}, А. Т. Арасланова^а, А. И. Лазаретова^а,
И. Е. Говоров^б, С. И. Ситкин^б, Л. А. Карцова^а

^аСанкт-Петербургский государственный университет, Институт химии
Университетский просп., 26, Петродворец, Санкт-Петербург, 198504 Россия

^бНациональный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341 Россия

*e-mail: Lena_pol@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.04.2023 г.

После доработки 28.05.2023 г.

Принята к публикации 28.05.2023 г.

Предложены подходы к высокочувствительному определению низкомолекулярных жирных кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) и аминокислот методом ВЭЖХ с применением диодно-матричного детектора в образцах сыворотки крови больных с диагнозом эндометриоз. Найдены условия селективного определения 23 аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в виде производных с дансилхлоридом и выявлены основные факторы, влияющие на параметры их разделения (рН подвижной фазы, природа растворителя и буферного раствора, профиль градиентного режима). Показано, что традиционное ГХ-определение метаболитов в форме силильных производных не обеспечивает требуемой чувствительности: высокая летучесть производных уже на стадии пробоподготовки приводит к значительным потерям и, как следствие, к невозпроизводимым результатам. Оптимизированы условия определения органических кислот без дериватизации методом ГХ-МС на полярной неподвижной фазе. Предложена схема подготовки сыворотки крови к анализу (осаждение белков и очистка от липидов) и условия селективного разделения аналитов (температурный градиент 70–230°C). Разработанные подходы обеспечили получение характеристических профилей органических кислот в образцах сыворотки крови больных с эндометриозом и миомой матки (в качестве группы сравнения).

Ключевые слова: метаболомика, аминокислоты, высоко- и низкомолекулярные жирные кислоты, ОФ ВЭЖХ, ГХ-МС, эндометриоз.

DOI: 10.31857/S0044450223100043, EDN: UZWRGF

Использование омик-технологий открывает перспективы для изучения метаболических процессов, происходящих при эндометриозе, — одном из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы, точная этиология которого до сих пор неизвестна. Это обусловлено, в первую очередь, сложностью клинической картины и схожими симптомами с другими гинекологическими заболеваниями. По оценкам врачей, эндометриоз поражает 5–10% женщин репродуктивного возраста [1], при этом у некоторых женщин он может протекать бессимптомно и приводить к бесплодию. Несмотря на предпринятые попытки по разработке диагностических тестов на эндометриоз на основе метаболитов, содержащихся в биологических жидкостях, лишь

несколько зарегистрированных маркеров прошли независимую проверку [2, 3], и ни один из них пока не используется в клинической практике. В настоящее время диагностика эндометриоза проводится хирургическим методом — лапароскопией с последующей биопсией. Наиболее популярным биомаркером для неинвазивной диагностики эндометриоза является белок СА-125, однако отмечено, что он надежен лишь при диагностике на поздних стадиях заболевания. В связи с этим поиск потенциальных биомаркеров для ранней неинвазивной диагностики эндометриоза остается крайне актуальной задачей.

Метаболомику в настоящее время все чаще признают мощным инструментом для установления патогенеза и идентификации диагностиче-

ских биомаркеров, выявления низкомолекулярных метаболитов в различных биологических объектах. Для получения и исследования метаболомного профиля применяют такие высокочувствительные и информативные методы, как жидкостная и газовая хромато-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС и ГХ-МС). Несмотря на интенсивность исследований метаболомного состава биологических объектов при эндометриозе, имеющаяся в литературе [2, 3] информация относительно биомаркеров эндометриоза, среди которых наиболее часто упоминаются карбоновые кислоты, аминокислоты, нуклеотиды и др., весьма противоречива и требует дальнейшего изучения.

Так, в результате метаболомного профилирования сыворотки крови и ткани эндометрия женщин с эндометриозом на ранних стадиях по сравнению со здоровыми женщинами методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) обнаружено изменение уровней концентраций пяти аминокислот (аланин, лизин, фенилаланин, лейцин и пролин) [4]. Исследование показало определенную корреляцию их содержаний в тканях и в сыворотках крови. Это подтверждает предположение о том, что катаболическое состояние, вызванное повреждениями при эндометриозе, приводит к повышенному распаду эндогенного белка и высвобождению свободных аминокислот в кровотоки. Кроме того, выявлено, что именно группа таких маркеров имеет более надежный диагностический потенциал по сравнению с отдельными маркерами. Авторами отмечена высокая чувствительность и специфичность (100 и 83% соответственно) диагностики II стадии эндометриоза с использованием данных аминокислот. В более ранних исследованиях [5, 6] эти же авторы обнаружили повышение уровня аланина, лейцина, валина, треонина, лизина, а также понижение — изолейцина и аргинина у пациентов с эндометриозом в образцах сыворотки крови по сравнению с контрольной группой. Значительный вклад в различие между аминокислотными профилями вносит лизин, что связывают с повышенной катаболической активностью организма при окислительном стрессе: быстрое расходование глюкозы и ускорение метаболизма глюкогенных аминокислот. Методом ЯМР в работах [7, 8] при метаболомном профилировании мочи и сыворотки крови больных с эндометриозом на разных стадиях выявлено повышение уровня валина и соотношения лизин/аргинин в сыворотке крови, а также увеличение содержания валина и понижение лизина в моче по сравнению с контролем. Полученные методами обращенно-фазовой (ОФ) ВЭЖХ и жидкостной гидрофильной хроматографии метаболомные профили сывороток крови больных с минимальной или средней стадией эндометриоза выявили значительное повышение концентраций L-аргинина, L-тирозина, лейцина,

лизина и аспарагина [9]. Все это указывает на информативность данных о содержании конкретных аминокислот при эндометриозе, поэтому дальнейшие исследования в этом направлении весьма актуальны.

Другой важный аспект проблем клинической диагностики — появившаяся в последние годы информация о возможности использования качественного и количественного состава низко- и высокомолекулярных органических кислот в биологических жидкостях человека в качестве диагностического критерия при различных патологиях. Особое внимание привлекают метаболиты бактериального происхождения — низкомолекулярные жирные кислоты (НМЖК), продуцируемые кишечной микробиотой. Это — класс карбоновых кислот с короткими алкильными группами: от двух до шести атомов углерода [10]. Наличие и соотношение концентраций этих аналитов в организме тесно связаны с такими заболеваниями, как сердечно-сосудистые, ожирение и метаболомный синдром. В специальных экспериментах на мышцах обнаружено, что *n*-бутират снижает рост эндометриоидных поражений [11]. В связи с этим представляет интерес проведение целевого метаболомного исследования состава низко- и высокомолекулярных органических кислот в сыворотке крови при эндометриозе.

Газовую хроматографию в сочетании с полимеразной цепной реакцией [10], жидкостную хроматографию в сочетании тандемной масс-спектрометрией [12], ГХ-МС [13, 14], ГХ с пламенно-ионизационным детектированием [15] и методы твердофазной микроэкстракции с последующим ГХ-МС-анализом [16] применяли либо для прямого определения НМЖК в сыворотке крови, либо после дериватизации. Процедуры подготовки пробы перед ГХ-МС-анализом обычно включают экстракцию растворителем, разделение фаз, выпаривание, получение сложных эфиров при нагревании и добавление внутренних стандартов [17, 18]. Однако некоторые из этих этапов пробоподготовки могут влиять на результаты определения НМЖК. Данные аналиты представляют собой достаточно летучие вещества [19], поэтому пробоподготовка следует проводить быстро; кроме того, возможны потери НМЖК на некоторых стадиях (например, при выпаривании растворителя или в реакциях, которые идут с нагреванием). Таким образом, поиск грамотной стратегии пробоподготовки и последующего определения НМЖК методом ГХ-МС является важной задачей для метаболомики.

Цель данного исследования — получение и изучение характеристических профилей аминокислот и короткоцепочечных алифатических кислот в сыворотке крови больных эндометриозом и миомой матки с применением хромато-масс-спек-

трометрии для оценки их диагностической значимости для данного заболевания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и реактивы. Использовали деионизованную воду (получали на деионизаторе “АКВИЛОН Д 301”, Россия), ацетонитрил для ВЭЖХ (Acros Organics, Бельгия), метанол для ВЭЖХ (Acros Organics, Бельгия), этанол ос. ч. (Реахим, Россия), муравьиную кислоту х. ч. (Неохим, Россия), борную кислоту (Sigma-Aldrich, Германия), гидроксид натрия ч. д. а., дансилхлорид (Sigma-Aldrich, США), хлорную кислоту 70%-ую, х. ч. (Неохим, Россия), пиридин х. ч. (Реахим, Россия), N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамид (Sigma-Aldrich, Германия), O-метоксиамин х. ч. (Реахим, Россия), диэтиловый эфир, этилацетат, метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), хлороформ х. ч. (Реахим, Россия). Аминокислоты: L-гистидин (His), L-аргинин (Arg), L-аспарагиновая кислота (Asp), L-глутамин (Gln), L-серин (Ser), L-глутаминовая кислота (Glu), L-глицин (Gly), L-аланин (Ala), L-пролин (Pro), L-изолейцин (Ile), DL-лейцин (Leu), L-норлейцин (NLeu), L-аланин (Ala), L-валин (Val), L-метионин (Met), L-триптофан (Trp), L-аспарагин (Asn), L-тирозин (Tyr), DL-лизин гидрохлорид (Lys), L-фенилаланин (Phe), L-цистеин (Cys), L-гомоцистеин, L-сарказин (Sarc) (>98%, Sigma-Aldrich, Германия). Органические кислоты: уксусная, пропионовая, масляная, изомаляновая, валериановая, изовалериановая, гексановая, гептановая, октановая, пивалевая х. ч. (Реахим, Россия).

Оборудование. Хроматографическое определение аминокислот выполняли на жидкостном хроматографе LC-40 Nexera (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором, колонка Luna C18(2), 5 мкм, 100 Å, 150 × 2.1 мм (Phenomenex, США). Органические кислоты определяли на газовом хроматографе с квадрупольным масс-детектором с электронной ионизацией пробы GCMS-QP2010 SE (Shimadzu, Япония). Капиллярные колонки для ГХ-МС: WAXplus 30 м, 0.25 мм, 0.25 мкм (ОРТИМА), HP-5 (с неподвижной фазой 5% фенил 95% диметилполисилоксан) 30 м × 0.320 мм × 0.25 мкм (Agilent Technologies, США) и Zebron ZB FFAP (неподвижная фаза полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталатом) 50 м × 0.32 мм × 0.50 мкм (Phenomenex, США). Для обработки результатов анализа использовали программное обеспечение “LCsolution”. Вспомогательное оборудование: вортекс Multi-Vortex V-32, лабораторный pH-метр HI 2210–2216 pH 211 (Hanna, Германия), аналитические весы AUX 220 (Shimadzu, Япония), дозаторы 2–20, 20–200, 100–1000 мкл (Sartorius, Финляндия), шкаф сушильный LF 25/350-VS2 (LOIP, Россия), центри-

фуга Centrifuge 5430 (Eppendorf, Германия), ультразвуковая ванна (Elmasonic, Германия).

Приготовление рабочих растворов аминокислот и низкомолекулярных органических кислот. Концентрированные растворы стандартов аминокислот готовили растворением навесок каждой аминокислоты (10 ± 0.1 мг) в 1 мл 0.1 М соляной кислоты. Полученные растворы хранили при +4°C в течение месяца. Растворы стандартов органических кислот готовили растворением навесок каждой кислоты (10 ± 0.1 мг) в 1 мл метанола. Полученные растворы хранили при +4°C в течение месяца. Растворы модельных смесей различных концентраций для построения градуировочных зависимостей готовили путем разбавления исходных растворов стандартов непосредственно перед проведением дериватизации и последующим анализом методом ВЭЖХ-УФ или ГХ-МС.

Градуировочные растворы готовили для двух уровней концентраций, исходя из содержания аналитов в сыворотке: высокий уровень для аргинина, аспарагина, глутамина, серина, глутаминовой кислоты, аланина, глицина, пролина, валина и лизина – диапазон концентраций 10–100 мкг/мл; низкий уровень для гистидина, аспарагиновой кислоты, изолейцина, лейцина, метионина, триптофана, тирозина, фенилаланина, цистеина, гомоцистеина, сарказина – 0.5–50 мкг/мл. Градуировку проводили по семи точкам. На высоком уровне растворы с концентрациями 10, 20, 35, 50, 65, 80 и 100 мкг/мл готовили добавлением к 90 мкл сыворотки 10 мкл водного раствора смеси стандартов с концентрациями 100, 200, 350, 500, 650, 800 и 1000 мкг/мл соответственно. На низком уровне растворы с концентрациями 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25 и 50 мкг/мл готовили аналогично из растворов с концентрациями 5, 10, 25, 50, 100, 250 и 500 мкг/мл соответственно. Холостой раствор готовили путем прибавления к 90 мкл сыворотки 10 мкл деионизованной воды.

Объекты исследования. Образцы сывороток крови больных с диагнозом эндометриоз ($n = 30$) и миома матки ($n = 30$), предоставленные НМИЦ им. В.А. Алмазова, хранили в морозильной камере при –20°C. Перед анализом образцы размораживали при комнатной температуре, перемешивали на вортексе в течение 1 мин.

Пробоподготовка сыворотки крови к ВЭЖХ и ГХ-МС-анализу. Аминокислоты. Подготовка проб сыворотки крови к анализу и дериватизация аминокислот включала следующие этапы: к 100 мкл пробы добавляли 100 мкл 5%-ного раствора (800 мМ) хлорной кислоты, перемешивали на вортексе (3 мин), центрифугировали (13 тыс. об./мин, 10 мин) и отбирали 150 мкл супернатанта. Для нейтрализации хлорной кислоты добавляли 6 мкл 10 М раствора NaOH. Далее к полученному раствору добавляли 20 мкл раствора норлейцина с

концентрацией 5 мкг/мл (внутренний стандарт) и 280 мкл 0.2 М боратного буферного раствора с рН 9.5, и затем – 100 мкл раствора дансилхлорида (7 мг/мл в ацетонитриле). Реакционную смесь перемешивали и помещали в термостат на 15 мин при 75°C, после чего добавляли 20 мкл ледяной уксусной кислоты. Пробы центрифугировали (13 тыс. об./мин, 10 мин) и отбирали 450 мкл супернатанта. Полученные пробы переносили в вials для последующего анализа методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектором, для хромато-масс-спектрометрического анализа пробу дополнительно разбавляли в 20 раз.

Органические кислоты. Карбоновые кислоты определяли в образцах сыворотки крови методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГЖХ-МС) на полярной капиллярной колонке Zebtron ZB FFAP без предварительной дериватизации. Пробу готовили к анализу следующим образом: к 100 мкл сыворотки крови добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта – пивалево́й кислоты (данная кислота отсутствует в сыворотке крови человека), затем добавляли 300 мкл метанола (охл.) и помещали пробу в морозильную камеру на 1 ч. Затем добавляли 800 мкл гексана для очистки от липидов и перемешивали смесь на вортексе в течение 3 мин. Полученную смесь центрифугировали (5 мин, 13 тыс. об./мин) и отбирали 200 мкл водно-метанольного слоя в вial для последующего ГХ-МС-анализа.

Дериватизация органических кислот. Для разделения карбоновых кислот в образцах сыворотки крови методом ГЖХ-МС на неполярной капиллярной колонке HP-5 требовалось проведение дериватизации – получение силильных эфиров карбоновых кислот. Пробоподготовку проводили следующим образом: к 100 мкл сыворотки добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта (пивалево́й кислоты). Далее к образцу добавляли 300 мкл метанола (охл.) для осаждения белков или 100 мкл органического растворителя (диэтиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, хлороформ). Пробу перемешивали на вортексе в течение 2 мин и центрифугировали (10 мин, 12 тыс. об./мин). Затем отделяли супернатант или верхний слой органического растворителя и переносили в другую вial. Пробу выпаривали в термостате досуха при 35–80°C. К сухому остатку добавляли 50 мкл О-метоксиами́на гидрохлорида (раствор с концентрацией 20 мг/мл в пиридине) и нагревали в течение 15 мин при 80°C, после чего к раствору пробы добавляли 50 мкл раствора N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетами́да (МСТФА) и нагревали в течение 15 мин при 80°C. После этого раствор центрифугировали и переносили в вial для последующего ГХ-МС-анализа.

Условия хроматографического определения дансильных производных аминокислот. Хроматогра-

фическое разделение производных аминокислот проводили методом ОФ ВЭЖХ в следующих условиях: подвижная фаза А – 0.1%-ный водный раствор муравьиной кислоты, подвижная фаза В – ацетонитрил, содержащий 0.1% (по объему) муравьиной кислоты. Скорость потока подвижной фазы 0.3 мл/мин; температура термостата колонки 30°C; объем пробы 10 мкл. Программа градиентного режима элюирования представлена ниже. Дансильные производные определяли при длине волны 280 нм.

Время, мин	0	1	12	13	36	36.5	39
Фаза Б, %	7	7	21	21	54	70	70

Условия хромато-масс-спектрометрического определения органических кислот. Силильные производные органических кислот разделяли методом ГЖХ-МС на капиллярной колонке HP-5 30 м × 0.320 мм × 0.25 мкм (Agilent Technologies, США). Масс-спектрометрическое детектирование осуществляли в режиме сканирования масс в диапазоне m/z 50–450 Да; энергия ионизирующих электронов 70 эВ; режим программирования температуры: 40°C 4 мин; затем увеличение до 300°C со скоростью 10°C/мин; 300°C 5 мин. Общее время анализа – 35 мин. Температура испарителя – 250°C, температура ионного источника – 250°C. Газ-носитель – гелий, скорость потока 1.2 мл/мин. Объем вводимой пробы – 1.0 мкл, деление потока 1 : 10.

Недериватизированные органические кислоты разделяли методом ГЖХ-МС на капиллярной колонке Zebtron ZB FFAP 50 м × 0.32 мм × 0.5 мкм (Phenomenex). Масс-спектрометрическое детектирование осуществляли в режиме сканирования масс в диапазоне m/z 50–300 Да; энергия ионизирующих электронов 70 эВ; режим программирования температуры: 70°C 0 мин; затем увеличение до 200°C со скоростью 10°C/мин; до 230°C со скоростью 20°C/мин; 230°C 20 мин. Общее время анализа – 35 мин. Температура испарителя – 250°C, температура ионного источника – 250°C. Газ-носитель – гелий, скорость потока 1.2 мл/мин. Объем вводимой пробы – 1.0 мкл, деление потока 1 : 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как отмечено выше, актуальной задачей клинической медицины является разработка неинвазивных методов ранней диагностики эндометриоза. Для поиска потенциальных биомаркеров активно применяется метод метаболического профилирования в биологических жидкостях. Характерные для эндометриоза метаболиты относятся в основном к классам аминокислот и низко- и высокомолекулярных карбоновых кислот. В данной работе в качестве анализируемых объектов использовали образцы сыворотки крови больных с диагнозом

эндометриоз ($n = 30$) и миома матки ($n = 30$), предоставленные НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Получение характеристических профилей аминокислот в сыворотке крови больных с эндометриозом. Для определения содержания аминокислот в образцах сыворотки крови требуется проведение

дополнительной стадии получения производных. В данной работе получали N-дансилпроизводные аминокислот (схема 1) по отработанной нами ранее схеме, конверсия близка к количественной. Условия дериватизации оптимизировали методом дизайна эксперимента.

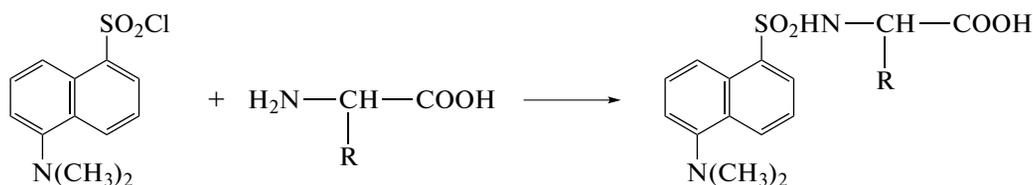


Схема 1. Схема дериватизации аминокислот N-дансилхлоридом.

Перед дериватизацией аминокислот осаждали белки хлорной кислотой, далее в супернатант вводили норлейцин в качестве внутреннего стандарта и проводили дериватизацию раствором дансилхлорида. Получающиеся производные стабильны и их можно детектировать с высокой чувствительностью спектрофотометрическим, флуориметрическим и масс-спектрометрическим методами. В данном исследовании дансильные производные аминокислот определяли спектрофотометрически, что определялось доступностью и стоимостью соответствующего оборудования для большинства лабораторий по сравнению с масс-спектрометрическим детектированием.

Условия селективного разделения дансильных производных аминокислот методом ОФ ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием выбирали, варьируя рН подвижной фазы (1.3, 2.7, 4.0, 7.5), природу органического растворителя (ацетонитрил и метанол) и условия градиентного режима элюирования. Отмечено, что с увеличением рН подвижной фазы (в ацетатном и фосфатном буферных растворах) параметры удерживания дансилсульфоновой кислоты заметно возрастают, в конечном итоге широкий пик от избытка реагента мешает определению некоторых производных аминокислот (рис. 1). Выбрали следующие условия хроматографического определения аминокислот: подвижная фаза ацетонитрил–вода с рН 2.7, содержащая 0.1% муравьиной кислоты, для которой оптимизирован режим градиентного элюирования (см. выше). Хроматограмма смеси стандартов 21 аминокислоты в форме дансильных производных в выбранных условиях представлены на рис. 2.

Оценили основные параметры биоаналитической методики, подтверждающие эффективность и надежность результатов (табл. 1). Для учета влияния матрицы пробы для растворов стандартов построили градуировочные зависимости путем разведения испытуемого образца смеси стандартов с высокой концентрацией в холостой матрице

пробы (усредненная сыворотка крови). Линейность для всех аминокислот соблюдалась во всем диапазоне исследуемых концентраций (0.5–100 мкг/мл, R^2 в диапазоне 0.9979–0.9988). Относительная погрешность определения для большинства аминокислот не превышала 5%. Пределы определения составили 0.5–10 мкг/мл.

В выбранных условиях провели *целевое* метаболическое профилирование: получили хроматографические профили аминокислот в образцах сыворотки крови пациенток с миомой матки ($n = 30$) и эндометриозом ($n = 30$). Примеры хроматограмм для обоих гинекологических заболеваний приведены на рис. 3.

Для выявления потенциальных маркеров эндометриоза провели хемометрическую обработку полученных данных. Для построения модели использовали площади пиков аминокислот, нормированные на площадь норлейцина. Для увеличения точности классификации применили нелинейный метод – *дерево решений*. Точность классификации составила 85%, что является приемлемым. Применение U-критерия Манна–Уитни позволило выявить значимые различия в уровнях содержания аргинина и соотношении аспарагин–глутамин.

Получение характеристических профилей карбоновых кислот в сыворотке крови больных с диагнозом эндометриоз. Прямой анализ смесей карбоновых кислот методом ГХ-МС затруднен. Для их определения в образцах сыворотки крови методом ГХ-МС требуется получение производных – метиловых эфиров карбоновых кислот при определении высокомолекулярных жирных кислот (ВМЖК) и силильных эфиров карбоновых кислот в случае НМЖК. В качестве внутреннего стандарта при определении ВМЖК выбрали трикозановую кислоту, для НМЖК – пивалевую кислоту. Пример характеристического профиля жирных кислот образца сыворотки крови больной с миомой матки приведен на рис. 4. Благодаря наличию в масс-спектрах всех производных ВМЖК характеристического интенсивного осколочного иона с $m/z =$

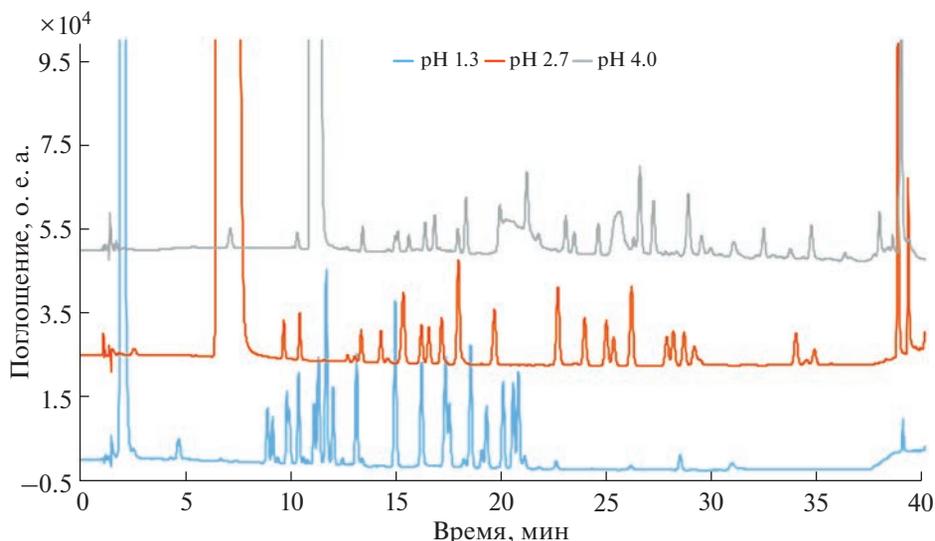


Рис. 1. Хроматограммы смесей стандартов аминокислот в виде производных с дансилхлоридом, полученные методом ОФ ВЭЖХ при различных значениях pH подвижной фазы. Условия ОФ ВЭЖХ-анализа: колонка Luna C18(2) 150 мм × 2.1 мм × 5 мкм; температура колонки +30°C, скорость потока подвижной фазы 0.3 мл/мин; 280 нм. Градиентный режим элюирования (см. табл. 1); подвижная фаза: *хроматограмма серого цвета*: фаза А – 50 мМ ацетатный буферный раствор с pH 4.0, фаза Б – ацетонитрил; *хроматограмма оранжевого цвета*: фаза А – 0.1%-ный водный раствор HCOOH (pH 2.7), фаза Б – 0.1%-ный раствор HCOOH в ацетонитриле; *хроматограмма синего цвета*: фаза А – 0.05%-ный водный раствор трифторуксусной кислоты (pH 1.3), фаза Б – ацетонитрил.

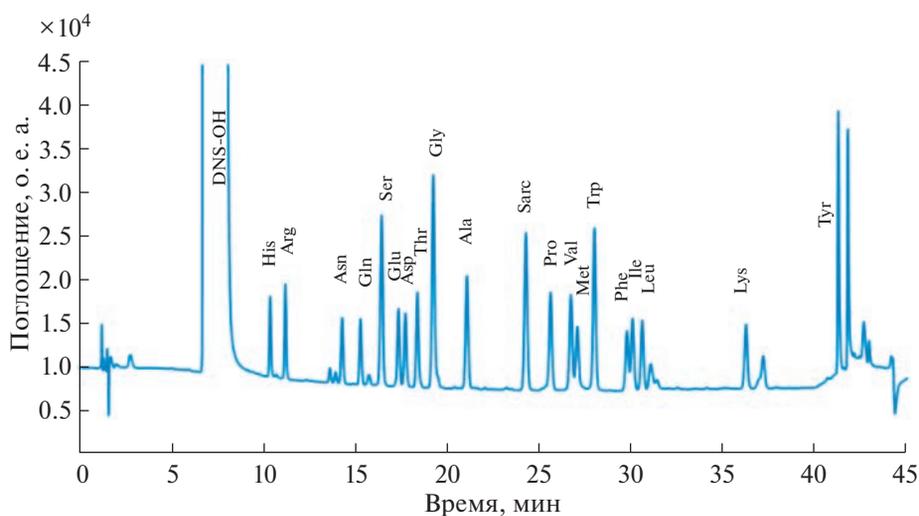


Рис. 2. Хроматограмма смеси стандартов аминокислот в форме дансильных производных. Условия: колонка Luna C18(2) 150 мм × 2.1 мм × 5 мкм; температура колонки: +30°C; 280 нм; скорость потока подвижной фазы 0.3 мл/мин; градиентный режим: фаза А – H₂O, 0.1% HCOOH (pH 2.7), фаза Б – ацетонитрил, 0.1% HCOOH.

= 55, определение аналитов проводили в режиме SIM по данному иону.

В выбранных условиях проанализировали 14 образцов сыворотки крови (7 – эндометриоз, 7 – миома матки). Для выявления потенциальных биомаркеров эндометриоза выполнили хемометрическую обработку полученных данных. Использование методов главных компонент, к бли-

жайших соседей, проекции на латентные структуры обеспечило разделение анализируемых образцов на два кластера согласно их принадлежности. Многократное разбиение массива данных на градуировочный и тестовый наборы позволило определить прогностические способности модели. Значения точности определения образцов составили 80%. Установлено, что содержание пальмитино-

Таблица 1. Аналитические характеристики определения аминокислот методом ОФ ВЭЖХ с УФ-детектированием

Характеристика	Arg	Asn	Gln	Ser	Glu	Gly	Ala	Pro	Val	Lys	Asp	Sarc	Met	Phe	Ile	Leu	GABA	Thr	Trp
ОСКО в условиях повторяемости, %	8.3	8.3	13.9	8.8	10.7	8.2	11.1	8.3	8.3	8.9	6.1	4.8	5.9	7.0	5.7	6.2	4.0	6.1	6.6
Мера правильности, %	5.5	0.36	5.3	4.3	3.2	0.8	1.7	1.6	5.9	3.1	0.8	5.3	4.5	3.4	2.8	5.2	3.9	5.0	2.4
ПО, мкг/мл	0.013	0.03	0.03	0.0023	0.013	0.0024	0.03	0.03	0.03	0.012	0.007	0.003	0.012	0.021	0.011	0.012	0.14	0.006	0.013
Линейный диапазон	10–100 мкг/мл										0.5–50 мкг/мл								

вой и линолевой кислот статистически значимо отличается при эндометриозе.

Таким образом, ВМЖК могут выступить в качестве потенциальных маркеров отличия миомы матки и эндометриоза, что может быть весьма полезно в клинической практике. Этот вывод требует подтверждения, необходимы дополнительные исследования на больших выборках для определения степени близости профиля жирных кислот при данных патологиях.

Методом ГХ–МС выявили аналитические возможности одновременного определения НМЖК и среднемолекулярных жирных кислот (СМЖК)

(С2–С8). Основные трудности их определения связаны с высокой летучестью и гидрофильностью НМЖК. На первом этапе изучали возможности традиционного подхода в метаболомных исследованиях методом ГХ – определения метаболитов в виде силильных производных. В качестве дериватирующего агента выбрали N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамид, поскольку получаемые производные термически более стабильны и при этом менее полярны по сравнению с другими производными. Перед силилированием необходимо осуществить превращение кетогрупп в метоксимные (двойная дериватизация) (схема 2).

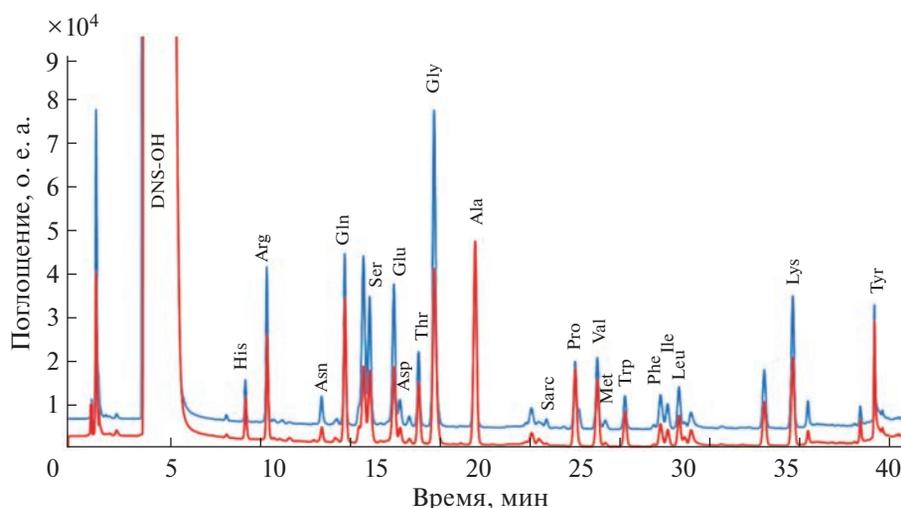


Рис. 3. Хроматограммы дансильных производных аминокислот в сыворотке крови больных с диагнозами эндометриоз (красный цвет) и миома матки (синий цвет) (ОФ ВЭЖХ). Условия: колонка Luna C18(2) 150 мм × 2.1 мм × 5 мкм; температура колонки +30°C; 280 нм; скорость потока подвижной фазы 0.3 мл/мин; градиентный режим элюирования: фаза А – 0.1%-ный водный раствор HCOOH (pH 2.7), фаза Б – 0.1%-ный раствор HCOOH в ацетонитриле.

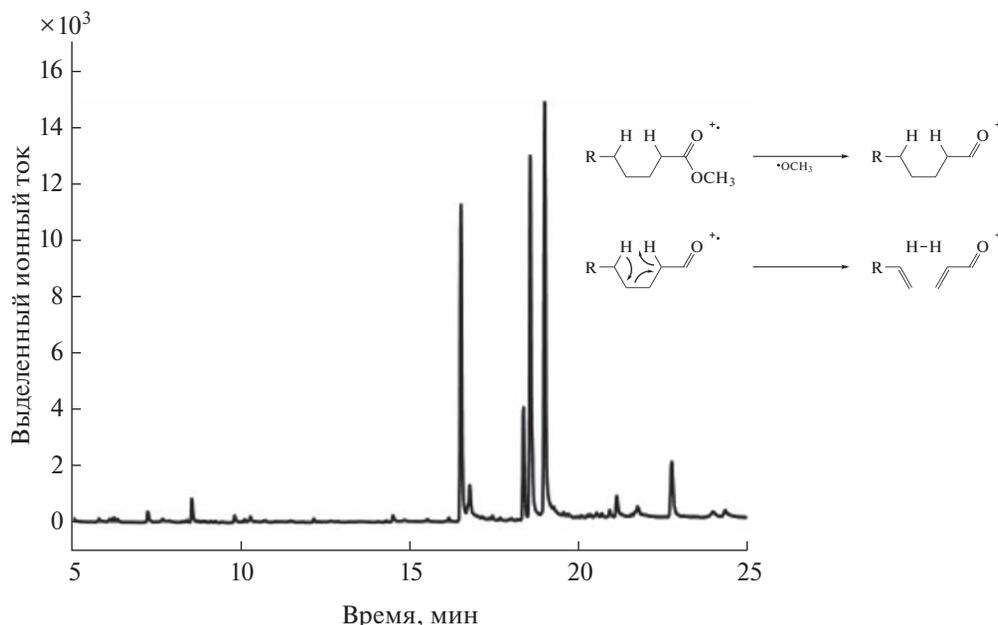
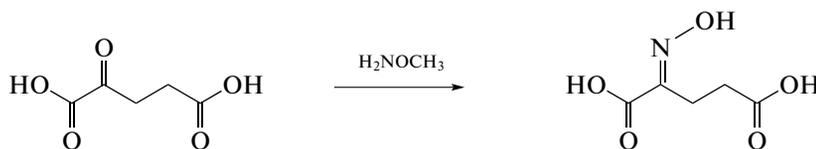


Рис. 4. Характеристический профиль жирных кислот в образце сыворотки крови с миомой матки. GCMS-QP2010 SE с квадрупольным масс-селективным детектором с электронной ионизацией пробы. Хроматографическая колонка WAXplus (OPTIMA 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм). Режим SIM: m/z 55. Режим программирования температуры.

I: Реакция с O-метоксиамином



II: Реакция с МСТФА

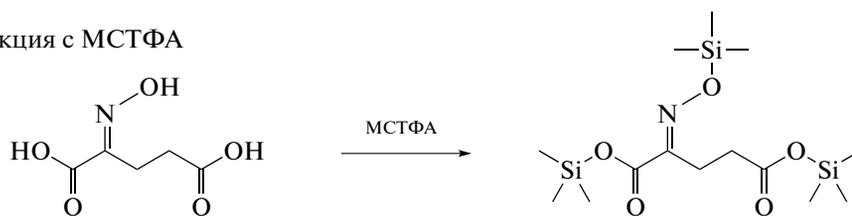


Схема 2. Схема двойной дериватизации органических кислот с O-метоксиамином и N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамидом (МСТФА).

Для определения органических кислот в водных растворах на первом этапе необходима экстракция аналитов в органический растворитель и удаление остатков воды, поскольку получаемые производные легко гидролизуются. Оценили аналитические возможности следующих экстрагентов: диэтилового эфира, этилацетата, дихлорметана, МТБЭ. При использовании дихлорметана происходит постепенное ухудшение и искажение формы хроматографических пиков органических

кислот, а также потеря чувствительности. Диэтиловый эфир из-за чрезвычайно высокой летучести создает проблемы при отборе экстракта (образование пузырей в носике дозатора) и, соответственно, приводит к низкой воспроизводимости результатов. С этилацетатом в качестве экстрагента в кислой среде (pH 2) получены высокие степени извлечения (80–95%), однако в этих условиях возможно получение завышенных результатов опре-

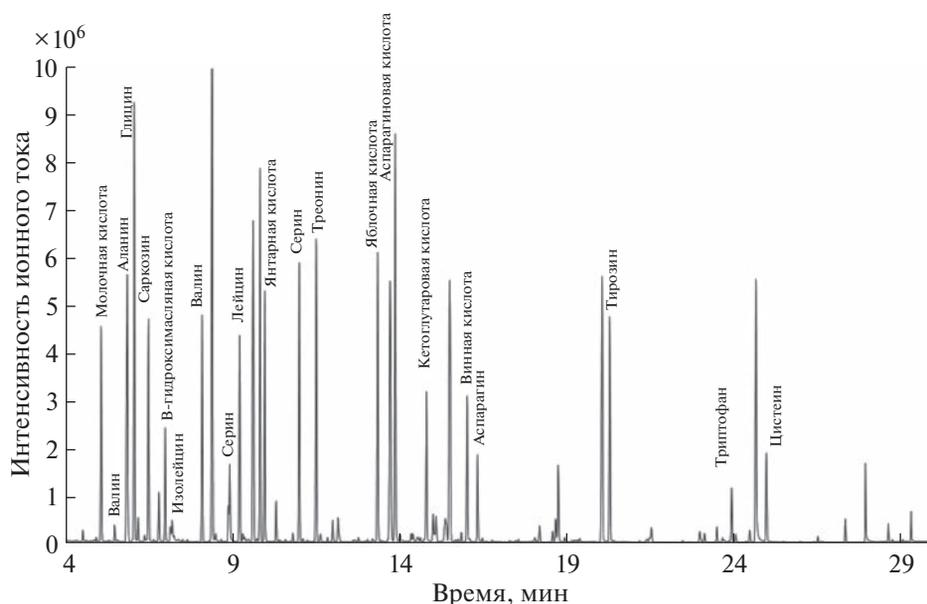


Рис. 5. Хроматограмма раствора стандартов аминокислот и низкомолекулярных органических кислот в форме силильных производных, полученная методом ГХ-МС. Условия ГХ-МС: газовый хромато-масс-спектрометр Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra, хроматографическая колонка HP-5 (30 м × 0.320 мм × 0.25 мкм, Agilent); газ-носитель — гелий, скорость потока — 1.2 мл/мин; температурный градиент: 50–300°C со скоростью 10°C/мин; температура испарителя — 250°C; объем пробы — 1 мкл; масс-спектрометр в режиме сканирования ионов (EI 70 эВ, температура ионного источника 250°C, диапазон масс m/z 50–450 Да).

деления уксусной кислоты из-за частичного гидролиза этилацетата в кислой среде.

Таким образом, выбрали следующие условия дериватизации: в качестве экстрагента органических кислот — МТБЭ, реакция с О-метоксиамином — 25 мин при 80°C; реакция с МСТФА — 35 мин при 80°C. Воспроизводимость, оцененная в трех повторях по площадям пиков, составила 3.6–8.1%. Однако данный подход позволяет с высокой селективностью и чувствительностью определять в биологических объектах жирные карбоновые кислоты с числом атомов углерода больше четырех, гидроксикарбоновые и дикарбоновые кислоты, аминокислоты, а также углеводы, но не подходит для определения НМЖК (C1–C4) (рис. 5). Высокая летучесть производных НМЖК уже на стадии пробоподготовки приводит к значительным потерям и невоспроизводимости результатов анализа. Дополнительные эксперименты по выявлению влияния более низких температур на стадии выпаривания пробы и дериватизации не привели к положительным результатам.

Проблему одновременного определения НМЖК и СМЖК решили методом ГХ-МС с полярной стационарной фазой FFAP. В этих условиях выбрали режим температурного градиента для селективного разделения НМЖК, содержащих 2–9 атомов углерода (рис. 6, табл. 2). Преимуществом данного подхода является отсутствие стадии дериватиза-

ции, возможность анализа водных и водно-органических растворов, что особенно важно при анализе биологических жидкостей. Для дальнейшего определения НМЖК в сыворотке крови требуется предварительное осаждение белков. Наиболее часто используемые растворители на этом этапе — метанол, этанол и ацетонитрил. Максимальные степени извлечения органических кислот получили для метанола (81–98%). Оценили аналитические параметры данного метода: пределы обнаружения органических кислот составили ~0.01–0.10 мкг/мл, линейность для всех НМЖК во всем диапазоне исследуемых концентраций (0.5–30 мкг/мл, R^2 в диапазоне 0.9975–0.9989), воспроизводимость 4.0–12%.

В выбранных условиях получили хроматографические профили органических кислот в образцах сывороток крови больных эндометриозом и с миомой матки (рис. 7) и показали возможность проведения метаболомных исследований НМЖК в сыворотке крови. В дальнейших исследованиях акцент будет сделан на хемометрическую обработку полученных данных для выявления потенциальных биохимических маркеров.

Таким образом, проведено целевое профилирование аминокислот в виде дансильных производных методом ОФ ВЭЖХ с диодно-матричным

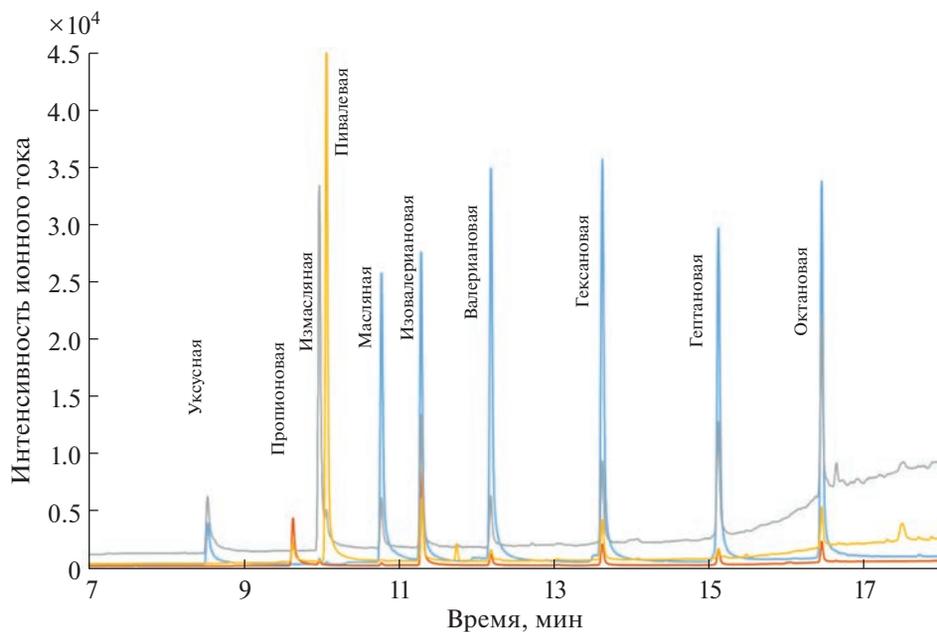


Рис. 6. Хроматограмма по ионному току выделенных масс стандартов низкомолекулярных жирных органических кислот C2–C8 (5 мк/мл), полученная методом ГХ-МС на капиллярной колонке ZB FFAP (Phenomenex). Условия: газовый хромато-масс-спектрометр Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra, хроматографическая колонка Zebtron ZB FFAP 50 м × 0.32 мм × 0.50 мкм (Phenomenex); газ-носитель – гелий, скорость потока – 1.5 мл/мин; температурный градиент: 70–200°C со скоростью 10°C/мин; температура испарителя – 200°C; объем пробы – 1 мкл; масс-спектрометр в режиме сканирования ионов (EI 70 эВ, температура ионного источника 250°C, диапазон масс m/z 50–450 Да).

детектированием в образцах сывороток крови больных с эндометриозом и с миомой матки. Выявлены ограничения классического подхода к определению органических кислот методом ГХ-МС в

виде силильных производных при определении НМЖК. Оптимизированы условия определения НМЖК в сыворотке крови методом ГХ-МС на полярной стационарной фазе без предваритель-

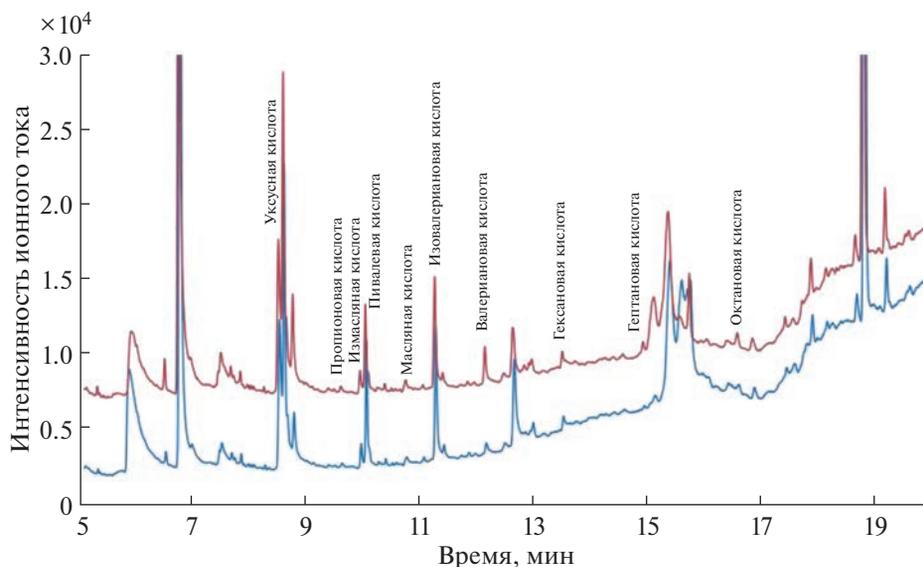


Рис. 7. Сравнение хроматографических профилей по выделенному ионному току органических кислот в сыворотке крови пациенток с диагнозом миома матки (синий цвет) и эндометриоз (красный цвет), полученных методом ГХ-МС без дериватизации.

Таблица 2. Молекулярные массы определяемых органических кислот и массы ионов их основных фрагментов

Кислота	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	Масса молекулы, m/z	Масса основного фрагмента, m/z
Уксусная	118.1	60.02	43
Пропионовая	141.2	74.04	74
Масляная	163.5	88.05	60
Изомасляная	152–155	88.05	60
Валериановая	185.4	102.06	60
Изовалериановая	176.5	102.06	60
Капроновая	202–203	116.08	60
Гептановая (энантовая) кислота	223	130.18	60
Октановая (каприловая) кислота	237	144.21	60
Пивалевая кислота (2,2-диметилпропионовая кислота)	164	102.13	57

ной дериватизации. Пределы обнаружения составили для аминокислот 0.0024–0.12 мкг/мл, для органических кислот – 0.05–0.10 мкг/мл.

Выражаем благодарность Ресурсному центру СПбГУ “Методы анализа состава вещества” за предоставленное оборудование.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (номер гранта 19-13-00370).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2010. V. 362. P. 2389. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274>
2. Govorov I., Sitkin S., Pervunina T., Moskvina A., Baranenko D., Komlichenko E. Metabolomic biomarkers in gynecology: A treasure path or a false path? // Curr. Med. Chem. 2020. V. 27. № 22. P. 3611. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190104124245>
3. Kartsova L.A., Bessonova E.A., Deev V.A., Kolobova E.A. Current role of modern chromatography with mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy in the investigation of biomarkers of endometriosis // Crit. Rev. Anal. Chem. 2023. P. 1. (Epub ahead of print). <https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2156770>
4. Dutta M., Singh B., Joshi M. Metabolomics reveals perturbations in endometrium and serum of minimal and mild endometriosis // Sci. Rep. 2018. № 8. P. 6466. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23954-7>
5. Dutta M., Josh M., Srivastava S., Lodh I., Chakravarty B., Chaudhury K. A metabolomics approach as a means for identification of potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis // Mol. Biosyst. 2012. V. 8. P. 3281. <https://doi.org/10.1039/c2mb25353d>
6. Jana S.K., Dutta M., Joshi M., Srivastava S., Chakravarty B., Chaudhury K. ^1H NMR based targeted metabolite profiling for understanding the complex relationship connecting oxidative stress with endometriosis // BioMed Res. Int. 2013. Article 329058. <https://doi.org/10.1155/2013/329058>
7. Vicente-Muñoz S., Morcillo I., Puchades-Carrasco L., Payá V., Pellicer A., Pineda-Lucena A. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of urine provides a non-invasive alternative to the identification of biomarkers associated with endometriosis // Fertil. Steril. 2015. V. 104. № 5. P. 1202. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1149>
8. Vicente-Muñoz S., Morcillo I., Puchades-Carrasco L., Payá V., Pellicer A., Pineda-Lucena A. Pathophysiological processes have an impact on the plasma metabolomic signature of endometriosis patients // Fertil. Steril. 2016. V. 106. № 5. P. 1733. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.014>
9. Li J., Guan L., Zhang H., Gao Y., Sun J., Gong X., Li D., Chen P., Liang X., Huang M. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018. V. 16. № 1. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0360-z>
10. Wang L.-L., Guo H.-H., Huang S., Feng C.-L., Han Y.-X., Jiang J.-D. Comprehensive evaluation of SCFA production in the intestinal bacteria regulated by berberine using gas-chromatography combined with polymerase chain reaction // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1057. P. 70. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.05.004>
11. Chadchan S.B., Popli P., Ambati C.R., Tycksen E., Han S.J., Bulun S.E., Putluri N., Biest S.W., Kommagani R. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis // Life Science Alliance. 2021. V. 4. № 12. Article e202101224. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101224>
12. Zeng M., Cao H. Fast quantification of short chain fatty acids and ketone bodies by liquid chromatography-tandem mass spectrometry after facile derivatization coupled with liquid-liquid extraction // J. Chromatogr. B. 2018. V. 1083. P. 137. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.02.040>
13. Mulat D.G., Feilberg A. GC/MS method for determining carbon isotope enrichment and concentration of underivatized short-chain fatty acids by direct aqueous solution injection of biogas digester samples // Talanta. 2015. V. 143. P. 56. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.04.065>

14. Amer B., Nebel C., Bertram H.C., Mortensen G., Dalsgaard T.K. Direct derivatization vs. aqueous extraction methods of fecal free fatty acids for GC–MS analysis // *Lipids*. 2015. V. 50. P. 681.
<https://doi.org/10.1007/s11745-015-4029-5>
15. Zhang H., Wang Z., Liu O. Development and validation of a GC–FID method for quantitative analysis of oleic acid and related fatty acids // *J. Pharm. Anal.* 2015. V. 5. № 4. P. 223.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.01.005>
16. Douny C., Dufourny S., Brose F., Verachtert P., Rondia P., Lebrun S., Scippo M.-L. Development of an analytical method to detect short-chain fatty acids by SPME–GC–MS in samples coming from an in vitro gastrointestinal model // *J. Chromatogr. B*. 2019. V. 1124. P. 188.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.06.01>
17. Gao H., Yu X., Sun R., Yang N., He J., Tao M., Wang G. Quantitative GC–MS assay of citric acid from humans and db/db mice blood serum to assist the diagnosis of diabetic nephropathy // *J. Chromatogr. B*. 2018. V. 1077–1078. P. 28.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.12.021>
18. Lu X., Fang M., Dai Y., Yang Y., Fan A., Xu J., Li N. Quantification of triacontanol and its PEGylated prodrug in rat plasma by GC–MS/MS: Application to a pre-clinical pharmacokinetic study // *J. Chromatogr. B*. 2018. V. 1089. P. 8.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.04.037>
19. Rios-Covian D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilan C.G., Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 185.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>

УДК 293:546.74:54.412.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОКОЛИЧЕСТВ НИКЕЛЯ(II) ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КОМПЛЕКСОВ С 1-(2-АЛЛИЛАМИНО-1-МЕТИЛЭТИЛ)ТИОКАРБАМИДОМ

© 2023 г. Т. А. Джавадзаде^а, В. И. Марданова^{а, *}, А. Р. Суджаев^б, Х. Д. Нагиев^а, Ф. М. Чырагов^а

^а Бакинский государственный университет, химический факультет,
ул. З. Халилова, 23, Баку, Аз 1148 Азербайджан

^б Институт химии присадок
просп. З. Буньятова, 2062, Баку, Аз 1029 Азербайджан

*e-mail: yusala_chem@mail.ru

Поступила в редакцию 14.09.2022 г.

После доработки 27.01.2023 г.

Принята к публикации 01.02.2023 г.

Исследована возможность экстракции комплекса никеля(II) с 1-(2-алиламино-1-метилэтил)тиокарбамидом в присутствии и в отсутствие гидрофобных аминов- дифенилгуанидина и трифенилгуанидина. Установлено, что в присутствии гидрофобных аминов образуются смешанолигандные комплексы, хорошо растворимые в бутаноле-1. Извлечение комплексов происходит в течение 60 с, разделение фаз занимает 80 с. Однократной экстракцией извлекается до 96.7 и 98.0% никеля(II) в присутствии дифенилгуанидина и трифенилгуанидина соответственно. Установлены оптимальные условия образования и экстракции комплексов никеля(II) в присутствии и в отсутствие гидрофобных аминов. Определено соотношение компонентов в составе комплексов, установлен интервал линейности градуировочного графика для определения никеля(II) (0.10–2.80 мкг/мл) и получены уравнения градуировочных графиков по методу наименьших квадратов. Изучено влияние посторонних ионов и маскирующих веществ на экстракционно-спектрофотометрическое определение никеля(II) и установлено, что за счет образования смешанолигандных комплексов значительно увеличивается избирательность реакции. Разработана методика экстракционно-спектрофотометрического определения микроколичеств никеля в водах рек Акстафа и Джозгаз Казахского района Азербайджанской Республики.

Ключевые слова: никель(II), экстракционно-спектрофотометрический метод, дифенилгуанидин, трифенилгуанидин, речные воды.

DOI: 10.31857/S004445022307006X, **EDN:** VRRVYV

Наиболее простыми и экспрессными методами определения никеля(II) в природных и промышленных объектах являются спектрофотометрический, а также экстракционно-спектрофотометрический. Никель(II) склонен к образованию окрашенных прочных комплексов с органическими реагентами, содержащими донорные атомы серы, азота и кислорода [1]. Такие реагенты, как дитизон, дитиокарбамат, бисацетилацетонэтилендиимин, 2-гидрокси-5-йодтиофен и т.д. используют в основном для экстракционного отделения никеля [2–8]. К наиболее важным фотометрическим реагентам относятся диоксими, особенно диметилглиоксим, которые долгое время использовались в качестве наиболее важных реагентов при исследовании смешанолигандных соединений никеля [9–11]. В последнее время расширяется применение азосоединений для определения никеля в сложных природных и промышленных объектах [12–14].

Цель настоящей работы – исследование экстракционное поведение комплекса 1-(2-алиламино-1-метилэтил)тиокарбамида (R) с ионами никеля(II) в присутствии и в отсутствие гидрофобных аминов – дифенилгуанидина и трифенилгуанидина, выбор условий комплексообразования и разработка методики экстракционно-спектрофотометрического определения микроколичеств никеля в речных водах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аппаратура. Спектрофотометрические измерения в УФ- и видимой областях спектра проводили на спектрофотометре Lambda-40 с компьютерным обеспечением в кюветах толщиной 1.0 см. Кислотность растворов измеряли с помощью рН-метра рН-121 со стеклянным электродом.

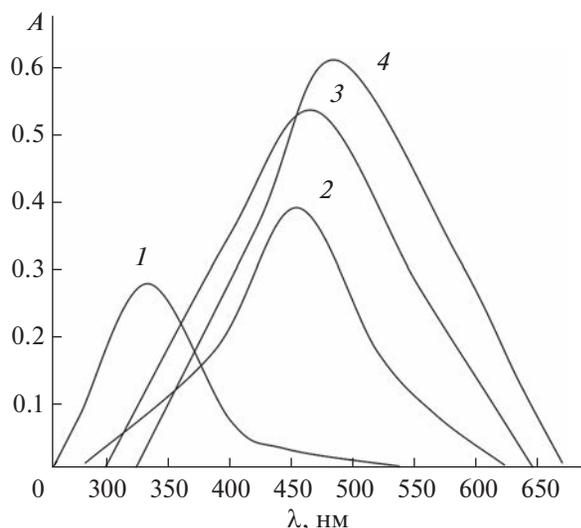


Рис. 1. Спектры светопоглощения экстрактов комплексов никеля(II) при оптимальном значении pH среды. 1 – R, 2 – Ni(II)–R, 3 – Ni(II)–R–ДФГ, 4 – Ni(II)–R–ТФГ. $c_{Ni} = 2.0 \times 10^{-5}$ М, $c_R = 2.0 \times 10^{-4}$ М, $c_{ГА} = 1.0 \times 10^{-4}$ М, $\lambda_{max} = 469$ нм, $l = 1.0$ см.

Растворы и реагенты. Реагент – 1-(2-алиламино-1-метилэтил)тиокарбамид (R) синтезировали по методике [15]. Выход реагента составил 59.0%. Для определения структуры реагента использовали ЯМР-спектроскопию. Спектр ЯМР 1H (CCl_4 mh): 9.48 с (2H, NH_2); 7.21 α (1H, NH); 3.22 м (2H, CH_2); 2.01 (1H, NH); 2.64–2.89 α (2H, CH_2); 1.50–3.03 м (1H, CH); 1.10 с (3H, CH_3); 5.15 (1H, –CH–sis); 5.17 м (1H, –C–H– транс); 5.83 м (1H, –C–H–). Спектр ЯМР ^{13}C : 18.6, 52.0, 53.7, 55.5, 116.2, 134.2, 184.7. Структурная формула реагента представлена на схеме 1.

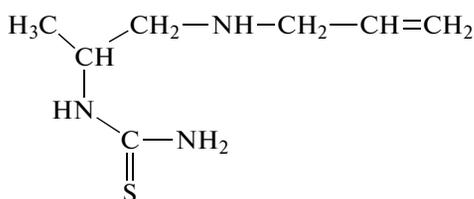


Схема 1. Структурная формула 1-(2-алиламино-1-метилэтил)тиокарбамида.

Использовали 1.0×10^{-3} М раствор реагента, который готовили растворением точной навески в этаноле. Стандартный раствор никеля(II) с концентрацией 0.1 М готовили из соли $NiSO_4 \cdot 7H_2O$ растворением навески в дистиллированной воде [16]. Рабочие 2.0×10^{-4} М растворы получали разбавлением исходного дистиллированной водой перед употреблением. В качестве гидрофобных аминов (ГА) использовали дифенилгуанидин (ДФГ) и трифенилгуанидин (ТФГ), их 1.0×10^{-3} М растворы готовили растворением соответствующих

навесок в этаноле. Для создания необходимой кислотности использовали фиксанал HCl (pH 0–2.0) и ацетатно-аммиачные буферные растворы (pH 3.0–11.0). Все использованные реагенты имели квалификацию не ниже ч. д. а. [17].

Методика. В мерную колбу емк. 25 мл помещали различные количества раствора никеля(II), 1.2 мл 1.0×10^{-3} М раствора реагента и 1.0 мл 1.0×10^{-3} М раствора гидрофобного амина, разбавляли до метки ацетатно-аммиачным буферным раствором с pH 5.0. Раствор переносили в делительную воронку, добавляли 10.0 мл бутанола-1 и встряхивали в течение 90 с. Через 80 с измеряли оптическую плотность органической фазы в кювете толщиной 1.0 см на спектрофотометре Lambda-40 при λ_{max} на фоне экстракта контрольного опыта (R + ГА), приготовленного в аналогичных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии никеля(II) с 1-(2-алиламино-1-метилэтил)тиокарбамидом в кислой среде при pH 0–7.0 образуется окрашенное комплексное соединение. Для экстракции полученного комплекса использовали различные растворители – бензол, хлороформ, четыреххлористый углерод, бутанол-1 и изобутанол. Установили, что лучшим экстрагентом является бутанол-1. Оптимальные условия экстракции следующие: время контакта фаз – 120 с, продолжительность расслаивания – 90 с. При однократной экстракции извлекается до 92% ионов никеля(II). Степень извлечения никеля(II) в виде комплекса не зависит от соотношения объемов водной и органической фаз в широком интервале от 10 : 10 до 200 : 10. Остаточные количества никеля(II) определяли с помощью спектрометра ICP-OES thermo ICAP 7400 Duo. Коэффициент распределения (D) составил 29. Экстракты окрашенного комплекса никеля(II) с 1-(2-алиламино-1-метилэтил)тиокарбамидом устойчивы в течение более 2 ч, а также при нагревании до 50°C.

Спектры светопоглощения экстрактов реагента и его комплексов с никелем(II) приведены на рис. 1. Установлено, что экстракт реагента поглощает свет в области длин волн 300–550 нм. Максимальное поглощение экстракта реагента наблюдается при 338 нм (спектр 1), а его комплекса с никелем(II) при 469 нм (спектр 2).

Степень извлечения комплекса максимальна при pH 4.7–5.8 (рис. 2, кривая 1); для полного связывания ионов никеля(II) в комплекс необходимо 2.0×10^{-4} М раствор реагента.

Влияние гидрофобных аминов. В присутствии гидрофобных аминов – дифенилгуанидина и трифенилгуанидина образуются смешанолигандные комплексы Ni(II)–R–ДФГ и Ni(II)–R–ТФГ,

которые также хорошо растворимы в бутаноле-1. Извлечение смешанолигандных комплексов происходит в течение 60 с, время расслаивания фаз – 80 с. Однократной экстракцией извлекается до 96.7 и 97.4% никеля(II) в виде смешанолигандных комплексов Ni(II)–R–ДФГ и Ni(II)–R–ТФГ соответственно. Коэффициент распределения соответственно равен 73 и 95. Экстракты обоих смешанолигандных комплексов устойчивы в течение более суток и при нагревании до 70°C.

Как видно из рис. 1, светопоглощение экстрактов смешанолигандных комплексов Ni(II)–R–ДФГ (спектр 3) и Ni(II)–R–ТФГ (спектр 4) максимально при 480 и 489 нм соответственно. Значения pH_{opt} образования обоих смешанолигандных комплексов лежат в диапазоне 4.4–5.2 (рис. 2, кривые 2 и 3). Изучение влияния концентраций реагирующих компонентов на образование смешанолигандных комплексов показало, что выход обоих комплексов максимален при концентрациях растворов реагента 1.2×10^{-4} М, гидрофобных аминов 1.0×10^{-4} М.

Состав комплексов. Соотношение компонентов в составе образующихся комплексов определяли методами изомолярных серий, относительного выхода Старика–Барбанеля и сдвига равновесия [17]. Установили, что соотношение компонентов в комплексе Ni(II)–R равно 1 : 2, а в смешанолигандных комплексах Ni(II)–R–ДФГ и Ni(II)–R–ТФГ – 1 : 2 : 2.

Молярные коэффициенты светопоглощения экстрактов Ni(II)–R, Ni(II)–R–ДФГ и Ni(II)–R–ТФГ при λ_{max} равны $(1.8 \pm 0.04) \times 10^4$ л/(мол см), $(2.5 \pm 0.03) \times 10^4$ л/(мол см) и $(2.7 \pm 0.04) \times 10^4$ л/(мол см) соответственно. Градуировочный график линейен в диапазоне концентрации никеля(II) 0.10–4.00 мкг/мл для комплекса Ni(II)–R и 0.10–2.80 мкг/мл для Ni(II)–R–ДФГ и Ni(II)–R–ТФГ (табл. 1). По методу наименьших квадратов получили уравнения градуировочных графиков [18]:

$$A = (0.22 \pm 0.01)c + (4.2 \pm 0.10) \times 10^{-2}$$

для Ni(II)–R;

$$A = (0.37 \pm 0.02)c + (7.9 \pm 0.09) \times 10^{-2}$$

для Ni(II)–R–ДФГ;

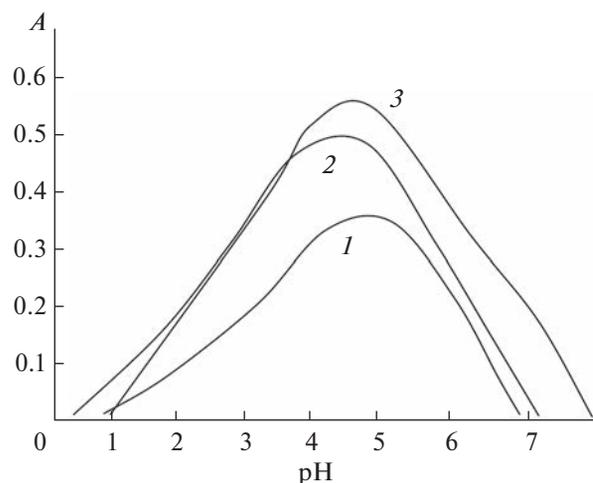


Рис. 2. Влияние pH на светопоглощение экстрактов комплексов никеля(II) при λ_{max} на фоне холодного экстракта. 1 – Ni(II)–R, 2 – Ni(II)–R–ДФГ, 3 – Ni(II)–R–ТФГ. $c_{\text{Ni}} = 2.0 \times 10^{-5}$ М, $c_{\text{R}} = 2.0 \times 10^{-4}$ М, $c_{\text{ГА}} = 1.0 \times 10^{-4}$ М, λ_{40} , $\ell = 1.0$ см.

$$A = (0.42 \pm 0.01)c + (8.2 \pm 0.08) \times 10^{-2}$$

для Ni(II)–R–ТФГ.

Пределы обнаружения никеля(II) в виде комплексов Ni(II)–R, Ni(II)–R–ДФГ и Ni(II)–R–ТФГ равны 230, 65 и 50 нг/мл соответственно [19].

Влияние посторонних ионов. Изучение влияния посторонних ионов и маскирующих веществ на экстракционно-спектрофотометрическое определение никеля(II) показало, что с образованием смешанолигандных комплексов значительно увеличивается избирательность реакции (табл. 2). Из табл. 2 видно, что предложенные методики более избирательны по сравнению с описанной в работе [20].

Определение никеля(II) речных водах. Проанализированы воды, взятые из рек Акстафа и Джогаз Казахского района Азербайджанской республики.

Для определения никеля в воде пробу отстаивали в течение суток и отфильтровывали. Фильтрат объемом 1.0 л подкисляли 10.0 мл HNO_3 (1 : 1) Аликвотную часть воды (10–30 мл) переносили в делительную воронку, приливали 1.2 мл 1.0×10^{-3} М

Таблица 1. Аналитические характеристики комплексов никеля(II)

Комплекс	pH	λ_{max} , нм	Соотношение компонентов	$\epsilon_{\text{max}} \times 10^{-4}$, л/(мол см)	Подчинение закону Бера, мкг/мл	Предел обнаружения, нг/мл
Ni(II)–R	4.7–5.8	469	1 : 2	1.8 ± 0.04	0.5–4.0	230
Ni(II)–R–ДФГ	4.4–5.2	480	1 : 2 : 2	2.5 ± 0.03	0.1–2.8	65
Ni(II)–R–ТФГ	4.4–5.2	489	1 : 2 : 2	2.7 ± 0.04	0.1–2.8	50

Таблица 2. Допустимое соотношение по массе посторонних веществ и никеля(II) при его определении в виде Ni(II)–R–ГА (погрешность 5%)

Посторонние ионы и маскирующие вещества	R	R–ДФГ	R–ТФГ	2-[(2-Меркаптофенил-имино)]фенол [20]
Na	6000	6000	6000	
K	10000	1000	1000	
Mg	170	200	200	
Ca	700	520	700	20
Ba	700	870	1100	
Zn	910	1000	1000	
Cd	120	180	193	50
Mn(II)	500	610	640	
Ni(II)	700	820	800	
Co(II)	450	520	530	
Hg(II)	69	207	346	
Al(II)	50	47	93	250
Cr(III)	1320	1220	1340	20
Fe(III)	10	193	193	20
Mo(VI)	0.8	1.0	1.2	
W(VI)	1	1.5	1.2	
Pb(IV)	150	180	185	
Ti(IV)	83	195	496	30
Bi(III)	55	295	250	235
Cu(II)	708	712	710	20
Mo(VI)	331	828	828	25
V(V)	10	14	18	12
ЭДТА	17	24	25	15
Мочевина	420	475	480	
Тиомочевина	1800	1950	1950	
Лимонная к-та	33	47	50	
Винная к-та	40	180	200	200

раствора реагента 1.0 мл 1.0×10^{-3} М раствора трифенилгуанидина, 20 мл ацетатно-аммиачного буферного раствора с pH 5.0 и добавляли 10 мл бутанола-1. Полученный раствор встряхивали в течение 90 с и через 80 с измеряли оптическую плотность, как описано выше. Правильность результатов проверяли анализом проб методом оп-

тической эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ОЭС-ИСП) на приборе ICP-OES thermo ICAP 7400 Duo. Результаты представлены в табл. 3.

Таким образом, предлагаемые методики определения никеля(II) с 1-(2-алиламино-1-метил-этил)тиокарбамидом в присутствии гидрофобных аминов дифенилгуанидина и трифенилгуанидина позволяют определять его микроколичества непосредственно в речной воде. Методики просты, экспрессны и дают надежные результаты.

Таблица 3. Результаты определения никеля(II) в речных водах ($n = 5$, $P = 0.95$)

Образец речной воды	Найдено Ni фотометрическим методом, мг/л	Найдено Ni методом ОЭС-ИСП, мг/л
Река Акстафа	0.189 ± 0.005	0.195 ± 0.004
Река Джозгаз	0.189 ± 0.004	0.193 ± 0.003

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пешкова В.М., Савостина В.М. Аналитическая химия никеля. М.: Наука, 1966. 204 с.

2. *Марченко З.* Фотометрическое определение элементов. М.: Мир, 1971. 272 с.
3. *Ravichandraiah C., Bensil D., Ramachandraiah C., Chandrasekhar K.B.* Extraction and spectrophotometric determination of nickel in oil samples // *Int. J. Bioassay* 2015. V. 4. № 11. P. 4468.
4. *Zianab Tariq, Shaimaa Adnan* Statistical evaluation of spectrophotometric determination of nickel(II) using micelle-mediated extraction // *J. Phys.: Conf. Series*. 2019. V. 1294. № 5. P. 1294.
5. *Pradnya Lokhande.* Solvent extraction and spectrophotometric determination of nickel (II) using 2-hydroxy-1-naphthaldehyde thiosemicarbazone (HNT) as an analytical reagent // *Int. J. Trend Sci. Res. Develop. (IJTSRD)*. 2019. V. 3. № 3. P. 694.
6. *Zalov A.Z., Cavazov K.B.* Extractive spectrophotometric determination of nickel with 2-hydroxy-5-iodothiophenol and biphenyldiamidine // *J. Azerbaijan Chem.* 2014. V. 104. № 5. P. 20.
7. *Шильковская Д.О., Елохов А.М.* Экстракционно-спектрофотометрическое определение никеля с 4-(2-пиридилазо)резорцином в системе неонл АФ 9-10 – вода // *Вестник Пермского университета*. 2021. Т. 11. №. 4. С. 223.
8. *Sarma L.S., Kumar J.R., Reddy K.J.* Development of highly sensitive extractive spectrophotometric determination of nickel in medicinal leaves, soil, industrial effluent and standard alloy complex using piridoxal-4-phenyl-3-fluiseimicorbazone // *J. Trace Elements Med. Biol.* 2008. V. 22. P. 285.
9. *Hashemi-Moghaddam H.* A selective flotation-spectrophotometric method for the determination of nickel using dimethylglyoxime // *J. Braz. Chem. Soc.* 2011. V. 22. № 6. P. 1056.
10. *Natesh Kumar B., Suvadhan K., Myalowenkosi I., Sabala Krishna B.* Spectrophotometric determination of nickel (II) in waters and soils: Novel chelating agents and their biological applications supported by DFT method // *Karbala Int. J. Modern Sci.* 2016. V. 2. № 4. P. 1.
11. *Синяева Н.П., Омелянич Л.А., Некрасова Л.П., Луганская О.В.* Спектрофотометрическое определение никеля, марганца, кобальта из одной навески в припое ВПР-4 // *Вестник двигателестроения*. 2017. № 2. С. 153.
12. *Марданова В.И., Тахирли Ш. А., Гаджиева С.Р., Чырагов Ф.М.* Изучение комплексообразования никеля(II) с 1,3-дифенил-2-(2-гидрокси-4-нитрофенилгидрозо)пропаноном-1,3 в присутствии третьих компонентов // *Изв. вузов. Прикл. химия и биотехнол.* 2020. Т. 10. № 2. С. 196.
13. *Марданова В.И., Тахирли Ш.А., Чырагов Ф.М.* Изучение комплексообразования никеля(II) с 1-фенил-2-(2-гидрокси-4-нитрофенилгидрозо)бутаноном-1,3 в присутствии третьих компонентов // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East Eur. Sci. J.)* 2018. Т. 37. № 10. С. 63.
14. *Mardanov V.I., Tahirli Sh.A., Babaev A.Q., Chiragov F.M.* Studying of the complex formation of nickel(II) with 1-phenyl-2-(2-hydroxynitrophenylhydroso) butanedi-one-1,3 in the presence of third components // *J. Chem. Problems*. 2019. V. 17. № 2. P. 316.
15. *Бусев А.И.* Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа. М.: МГУ, 1972. 245 с.
16. *Коростелев П.П.* Приготовление растворов для химико-аналитических работ. М.: Наука, 1964. 261 с.
17. *Булатов М.И., Калинин Н.П.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.
18. *Батунер Л.М., Позин М.Е.* Математические методы в химической технике. Л.: Хим. лит., 1963. 638 с.
19. *Дорохова Е.Н., Прохорова Г.В.* Аналитическая химия, физико-химические методы анализа. М.: Высшая школа, 1991. 250 с.
20. *Haji Shabani A.M., Dadfarnia S., Shakbaazi Z., Jafari A.A.* Extraction spectrophotometric determination of nickel at microgram level in water and waste water using 2-[(2-mercaptophenylimino)]phenol // *Chem. Soc. Ethiopia*. 2008. V. 22. № 3. P. 323.

УДК 543.544.5.068.7

ПЛАНАРНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ – МЕТОД АНАЛИТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ КОМПОЗИТНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ N-ВИНИЛАМИДОВ

© 2023 г. В. Д. Красиков^а, *, И. И. Малахова^а, Ю. Г. Сантурян^а, Е. Ф. Панарин^а

^аИнститут высокомолекулярных соединений Российской академии наук
В.О., Большой просп., 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия

*e-mail: lenchrom@hq.macro.ru

Поступила в редакцию 22.11.2022 г.

После доработки 07.04.2023 г.

Принята к публикации 07.04.2023 г.

Методом планарной хроматографии разработаны способы аналитического контроля процессов получения биомедицинских полимеров и их комплексов с биологически активными веществами, позволивших создать ряд пролонгированных противовирусных, противоопухолевых, антимикробных и антисептических препаратов.

Ключевые слова: планарная хроматография, биомедицинские полимеры, биологически активные вещества, комплексы, фармацевтические препараты.

DOI: 10.31857/S0044450223110099, **EDN:** MTOQRZ

Планарная (тонкослойная) хроматография (ТСХ) является разновидностью жидкостной хроматографии (ЖХ), поэтому основные механизмы ЖХ реализуются и в ТСХ – адсорбционный, распределительный (нормально- и обращенно-фазовый), ионообменный, ион-парный обращенно-фазовый, эксклюзионный (гель-проникающий, ГПХ), хиральный [1, 2].

На практике разделение в ЖХ веществ обычно протекает по смешанным механизмам. Например, адсорбционная хроматография сопровождается распределительной на слабоактивных сорбентах, содержащих воду; на разделение по адсорбционному механизму может оказывать влияние ГПХ-механизм; на эксклюзионную влияют адсорбционные взаимодействия. В ТСХ, в отличие от ЖХ, все процессы осложняются влиянием паровой фазы. Это может приводить к возникновению тонких взаимодействий между веществом (сорбатом), элюентом и сорбентом, что позволяет разделить близкие по структуре вещества и сложные многокомпонентные смеси, которые при реализации чистых механизмов ЖХ разделить невозможно.

Тонкослойная хроматография позволяет быстро и эффективно анализировать сложные по составу смеси веществ в процессах производства и аналитического контроля качества фармацевтических препаратов [3–5]. В конце 20 века доля фармацевтических, медицинских и аналитических исследований с использованием ТСХ составляла более

50%, однако в настоящее время она существенно снизилась [5, 6]. При этом метод ТСХ имеет ряд особенностей, которые важны для анализа лекарственных средств [7, 8]. В аппаратном отношении ТСХ гораздо проще колоночной ЖХ, поэтому этот вид анализа является самым простым в исполнении и доступным [9, 10]. В то же время, несмотря на кажущую простоту, возможен одновременный анализ более 100 образцов в варианте инструментальной высокоэффективной планарной *n*-мерной хроматографии [11, 12]; легко осуществить двумерное разделение [13, 14]; а для обнаружения отдельных пятен можно использовать специфические чувствительные цветные реакции [15, 16]. Хроматографическое разделение и детектирование в ТСХ, как правило, представляют собой процессы, разделенные во времени, что дает возможность детектировать пятна при небольшой длине волны, несмотря на то, что элюент также может сильно поглощать свет в этом диапазоне УФ-спектра [17, 18]. Пластины для ТСХ одно-разовые, следовательно, не требуют регенерации [10, 19]. Кроме того, в анализе все шире используют высокоэффективную ТСХ в сочетании с другими методами, такими как УФ- и ИК-фурье спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия и др. [20, 21].

Широкое использование ТСХ обязано появлению в семидесятых годах прошлого века убедительной теории хроматографических процессов в жидкостной хроматографии [22–24], позволившей

создать вариант современной высокоэффективной инструментальной количественной ТСХ [25].

Теория адсорбционной ТСХ [26] создана в результате синтеза трех теоретических концепций: теории Киселева [27], теории Болджер–Майклса [28] и корреляционной теории Снайдера [22, 25]. Эти исследования позволили сформулировать основные критерии проведения хроматографического эксперимента с учетом оптимизации по скорости (u), чувствительности ($\delta = c_m/q$ где q – количество вносимого вещества, c_m – средняя его концентрация по толщине слоя адсорбента) и разрешению хроматографических зон (R_s).

Так, ТСХ, являясь двумерным хроматографическим процессом [29], может быть описана дифференциальным уравнением:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_m}{\partial t} &= \left[u + (1 - R_f)\tau \frac{\partial u}{\partial t} \right] R_f \frac{\partial c_m}{\partial x} = \\ &= R_f D_{l,x} \frac{\partial^2 c_m}{\partial x^2} + R_f D_{l,y} \frac{\partial^2 c_m}{\partial y^2} + (1 - R_f) R_f u^2 \tau \frac{\partial^2 c_m}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (1)$$

где c_m – средняя концентрация аналита по толщине слоя адсорбента, $D_{l,x}$ и $D_{l,y}$ – коэффициенты диффузии в направлениях x и y , τ – время запаздывания в установлении термодинамического равновесия ($\tau = \frac{1}{\lambda'}$, где $\frac{\lambda}{\lambda'} = \frac{K_d V_s}{V_m}$, λ и λ' – кинетические коэффициенты, имеющие смысл вероятности сорбции и десорбции, K_d – термодинамический коэффициент распределения).

Для эффективного хроматографического разделения необходимо создание таких условий, при которых размывание (σ) компонентов смеси существенно слабее эффекта их разделения. В зависимости от условий хроматографирования вклад в размывание зоны различных факторов меняется. При малых размерах частиц сорбента (d_p –

диаметр частиц) главную роль играет размывание, связанное с профилем скорости (если $\Delta d_p/d_p$ велико) и молекулярной диффузией, при больших d_p – массоперенос.

Размывание при скорости анализа (u) существенно зависит от значений d_p , длины хроматографической системы (l) и давления в ней (Δp). Указанные параметры связаны между собой соотношением Дорси–Карменуа: для ТСХ $\Delta p = 0$, тогда $u = \xi \frac{d_p}{l}$, (ξ – структурно гидродинамический коэффициент). Скорость элюции (u) определяется капиллярными силами и зависит от пробега элюента R_f по хроматографической пластинке.

$$u = \frac{V_m^3}{15(1 - V_m)^2 \eta R_s} \left(\lambda \cos \theta \pm \frac{d_p \rho g R_f}{12} \right), \quad (2)$$

где V_m – объем неподвижной фазы, η – вязкость, ρ – плотность жидкости, g – ускорение силы тяжести, λ – поверхностное натяжение, θ – краевой угол смачивания (при горизонтальной ТСХ второй член равен 0, знаки $+$ и $-$ относятся к нисходящей и восходящей ТСХ). Решение уравнения (1) при начальных и граничных условиях ($c|_{t=t_0} = q\delta(x)\delta(y)$; $c|_{x,y \rightarrow \infty} \rightarrow 0$, где t – время) позволяет получить распределение вещества в хроматографическом пятне и размывание пятна в направлениях x и y :

$$c(x, y, t) = c_m \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\frac{(x - uR_f t)^2}{\sigma_x^2} + \frac{(y^2)}{\sigma_y^2} \right] \right\}, \quad (3)$$

$$\sigma_x^2 = 2R_f \left[D_{l,x}(t - t_0) + (1 - R_f)\tau \int_{t_0}^t u^2(t') dt' \right], \quad (4)$$

$$\sigma_y^2 = 2R_f D_{l,y} (t - t_0), \quad (5)$$

$$c_m = \frac{q}{4\pi \left\{ R_f D_{l,y}(t - t_0) \left[R_f D_{l,x}(t - t_0) + (1 - R_f) R_f \tau \int_{t_0}^t u^2(t') dt' \right] \right\}^{1/2}}. \quad (6)$$

Используя уравнения (3)–(6), можно найти дисперсию размывания хроматографических зон σ_x^2 , σ_y^2 и c_m для горизонтальной, восходящей и нисходящей ТСХ. Численное сравнение этих величин показывает, что они примерно равны. Поэтому, чувствительность ТСХ (δ), как следует из (6), можно существенно повысить при $R_f \rightarrow 0$.

Анализируя соотношения для дисперсий хроматографического размывания σ_x^2 , σ_y^2 , σ_{\perp}^2 (совокупность σ_x^2 и σ_{\perp}^2 определяет размывание вдоль оси x – уравнения (4), (5)), можно использовать

следующие приемы по выбору оптимальных операционных условий ТСХ: увеличение скорости (u), чувствительности (δ) анализа и разрешения (R_s) хроматографических зон осуществляется за счет уменьшения хроматографического размывания и регулирования продольной и горизонтальной диффузии (δ_y и δ_x); уменьшение неравномерности структуры адсорбционного слоя приводит к уменьшению профиля скорости ($\Delta u \rightarrow 0$) по толщине слоя и уменьшает дополнительное размывание хроматографической зоны по оси x ; повышение чувствительности детектирования хроматографи-

ческого пятна реализуется уменьшением размера стартового пятна, дисперсия которого σ^2 аддитивно складывается с дисперсией размывания при нанесении образца и его движении по пластинке.

С момента возникновения ТСХ и до настоящего времени вопросы выбора разделительных систем и взаимодействия вещества с адсорбентом и растворителем рассматривались в двух аспектах: с позиции так называемых элюотропных рядов (ϵ°) Снайдера, которые позволяют распределить растворители по величине R_f определенного вещества, и оценки вклада отдельных функциональных групп вещества в величину R_f для определения системы растворителей [30]. Основой для рассмотрения этих взаимодействий может служить объединённая теория Киселева, Снайдера и Болджера–Майклса [30–32]. Эти теории исходят из того, что в зависимости от природы взаимодействующих молекул и функциональных групп сорбента между ними действуют разные силы: неспецифические (главным образом Ван-дер-Ваальсовы, дисперсионные) и специфические (диполь-дипольные взаимодействия, водородные связи).

Элюирующая способность растворителя определяется суммой всех сил его взаимодействия с хроматографируемым веществом и характеризуется селективностью и элюирующей силой (I). Вследствие того, что эти взаимодействия могут протекать в противоположных направлениях, учет относительной полярности и элюирующей силы элюента может иметь лишь предварительный информативный характер. Тем не менее эти принципы положены в основу ряда подходов к целевому выбору растворителей и созданию подходящего сложного элюента [10, 31, 32].

Используя данные Снайдера [30, 32], наиболее общий подход к подбору элюентов в ТСХ предложил Найреди с сотр. [33] на основе модели “Призмы” [1, 33, 34] (трехмерная модель Снайдера, где элюирующая сила растворителя коррелирует с его селективностью) [35]. Согласно этому подходу, опирающемуся на приведенные выше теории, подбор растворителей проводят в два этапа. На первом этапе после тестирования растворимости и поведения исследуемой смеси в отдельных разных группах растворителей подбирают условия для получения R_f в пределах 0.2–0.8. При этом для понижения R_f мало- и среднеполярных веществ к избранному растворителю добавляют неполярный гексан, а для повышения – предпочтительно воду. На втором этапе оптимизируют селективность определенной комбинацией из выбранных растворителей. Далее к выбранному оптимальному по селективности и элюирующей силе элюенту можно добавлять небольшие количества модификатора (аммиак, уксусная кислота, вода) для поджатия “хвостов” сильно вытянутых хроматографических зон.

Для определения микропримеси с максимальной чувствительностью ($R_f \rightarrow 0$) применяют хроматографический процесс, который обеспечивает нахождение микрокомпонентов вблизи стартового пятна, в то время как макрокомпонент уходит вперед и его хроматографический “хвост” не мешает определению микрокомпонентов. Для этой цели лучше всего подходит процесс элютивно-вытеснительной хроматографии. Многокомпонентный элюент при движении по пластинке с активным сорбентом разделяется на зоны по законам фронтальной полизональной хроматографии. Для разделения веществ, сильно различающихся по адсорбционным характеристикам, используют сильные градиенты в полизональной ТСХ, а близкие по свойствам вещества разделяют в условиях вытеснительной (фронтальной) хроматографии и слабого градиента. Таким образом, варьируя состав элюента и концентрацию второго (третьего) компонента элюента (вытеснителя), получают системы, позволяющие определять микрокомпонент в зоне позади фронта вытеснителя.

Используя теоретические закономерности тонкослойной хроматографии и эмпирические приемы подбора элюентов Снайдера и Найреди, можно достаточно успешно применять ТСХ при разработке методов аналитического контроля качества сложных препаратов в фармацевтических производствах.

Общие критерии оценки лекарств, так называемый фармацевтический контроль качества подлинности (прежде всего, состав, однородность, идентичность, чистота, химическая и биологическая доступность), включают качественные и количественные оценки (терапевтическую ценность) активных ингредиентов фармацевтического продукта, наличие примесей и консервантов в продаваемых препаратах.

При выборе объектов исследования учитывали, что медицинские полимеры-носители биологически активных веществ (**БАВ**) должны обладать уникальным комплексом биологических свойств, прежде всего низкой токсичностью [36], биологической совместимостью [37] и высокой комплексообразующей активностью [38]. Они могут быть использованы в качестве носителей обширного класса веществ, в том числе таргентных препаратов для визуализации и лечения новообразований [39]. Принципиальная возможность создания препаратов пролонгированного действия основывается на модификации целевых лекарственных веществ анионного типа поликатионами [40]. В качестве поликатионов часто используют водорастворимые карбоцепные сополимеры на основе водорастворимых поли-N-виниламидов, которые с 40-х годов прошлого века нашли широкое применение в различных областях фармацевтики и медицины [41].

Определение комплексов поли-N-виниламидов и его сополимеров с БАВ с помощью традиционной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), высокоэффективной газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим и другими способами детектирования достаточно сложно и не всегда дает исчерпывающие результаты, поскольку некоторые компоненты смесей могут необратимо сорбироваться на колонках ВЭЖХ [42]. Исходя из этого неудивительно, что, несмотря на наличие мощных современных физико-химических методов анализа [43–45], метод тонкослойной хроматографии рекомендован к обязательному использованию американской и европейской фармакопеями. В этой связи использование современных методов планарной хроматографии для массового анализа полимерных БАВ представляется наиболее многообещающим.

Цель настоящей работы – оценка возможностей ТСХ для аналитического контроля ключевых стадий получения ряда противовирусных, бактериальных, антисептических, онкологических и фармацевтических препаратов, созданных на основе комплексов синтетических водорастворимых медицинских полимеров (N-виниламидов) с БАВ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы х. ч. или ос. ч. производства Sigma Aldrich (США); Merck (Германия); Вектон, Нева-Реактив и Криохром (Россия). Для приготовления водных растворов использовали дистиллированную воду. Мономеры N-винилпирролидон и N-винилформамид (Fluka, Германия) очищали вакуумной перегонкой ($T_{\text{кип}} 334 \text{ К}/339.9 \text{ Па}$, $n_D^{20} 1.4920$; $T_{\text{кип}} 342 \text{ К}/399.9 \text{ Па}$, $n_D^{20} 1.5117$ соответственно).

В качестве адсорбента в ТСХ-анализах использовали силикагель (SiO_2) – полярный гидрофильный сорбент. Известно, что в водных средах молекулы воды легко связываются с поверхностью SiO_2 с образованием многослойного гидратного слоя (“шубы”), который удаляется до нижнего адсорбционного слоя активированием – нагреванием до 120°C [46]. Так как адсорбционная активность SiO_2 (активность по Брокману) зависит от содержания в нем воды и количества свободных силанольных групп, ее меняли прогреванием пластинок при $90\text{--}100^\circ\text{C}$ с доведением активности по Брокману до II (количества адсорбционной воды не более 10%) и предельным гидроксильрованием поверхности SiO_2 . Последнее достигали обработкой кремнезема 2 М HCl для получения максимального количества силанольных групп за счет раскрытия силоксановых связей SiO_2 . И наоборот, при необходимости гидроксильные груп-

пы деактивировали добавлением незначительного количества (~2 об.%) диэтиламина.

Для ТСХ-анализа использовали аналитические или высокоэффективные пластины “Sorbfil” ПТСХ-П-А, ПТСХ-П-В-УФ $10 \times 15 \text{ см}$ (Россия) с кремнеземным сорбентом КСК с объемом и размером пор $V_{\text{п}} = 0.9\text{--}1.1 \text{ см}^3/\text{г}$, $d_{\text{п}} = 9.0\text{--}11.2 \text{ нм}$, удельной поверхностью $S_{\text{уд}} = 350\text{--}450 \text{ м}^2/\text{г}$ и размером частиц $d_p = 5\text{--}17 \text{ мкм}$ и $d_p = 8\text{--}12 \text{ мкм}$ для аналитических и высокоэффективных пластинок соответственно, с силикагелевым связующим и полимерной подложкой. Предварительно слой силикагеля на пластине очищали в ацетоне, пропуская растворитель в хроматографической камере до верхнего края пластины. После этого пластину высушивали в сушильном шкафу.

Растворы образцов наносили при помощи микрошприца на специальном термостойке при $50\text{--}70^\circ\text{C}$ (НЦ “Ленхром”, Россия). Фронт элюента пропускали на расстояние около 8 см от нижнего края пластины, далее пластину извлекали и высушивали от растворителя в сушильном шкафу при $90\text{--}100^\circ\text{C}$.

Аналит идентифицировали спектрофотометрически при помощи УФ-кабинета (НЦ “Ленхром”, Россия) при длинах волн $\lambda_l 254$ и 365 нм и колориметрически (методом проявления в парах йода в течении 1 ч). Проявленную хроматограмму извлекали из камеры, накрывали кварцевым стеклом (предотвращая обесцвечивание) и выполняли расчеты на приборе для количественной ТСХ – денситометре-флюориметре ДенСкан (НЦ “Ленхром”, Россия), используя программу DENS (Ленхром, Россия) [47].

Сополимеры-носители лекарственных веществ, полученные свободнорадикальной сополимеризацией исходных мономеров N-винилпирролидона (N-ВП) и N-винилформамида (N-ВФА) (превращение I) с последующим снятием формильной защиты (в присутствии ортофосфорной кислоты) с образованием сополимера N-винилпирролидона с N-виниламином (N-ВА) $[\text{N-ВП}]_n\text{--}[\text{N-ВА}]_m$ (превращение II), представлены на схеме 1 [48].

Содержание остаточных мономеров в процессе сополимеризации определяли методом ТСХ. Снятие формильной защиты в сополимерах $[\text{N-ВП}]_n\text{--}[\text{N-ВФА}]_m$ проводили в присутствии ортофосфорной кислоты [49]. Полноту снятия формильной защиты определяли ТСХ-методом по количеству образовавшейся в результате реакции муравьиной кислоты (схема 1, превращение II).

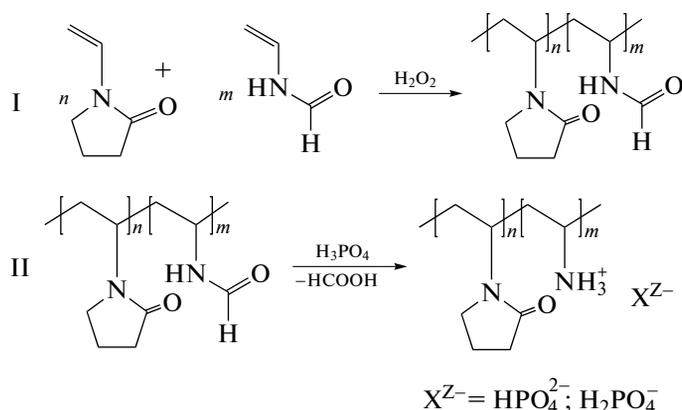


Схема 1. Синтез сополимера $[N-VP]_n-[N-BA]_m$ – радикальная сополимеризация N-ВП с N-ВФА (I); снятие формильной защиты (II).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерии оптимизации хроматографического процесса. При разработке методов разделения промежуточных продуктов и конечных лекарственных препаратов использовали следующий набор технологий ТСХ:

- элюирование проводили методом восходящей хроматографии с использованием восходящего режима ТСХ на “сухом” и “мокрым” слоях сорбента с целью изменения адсорбционной активности силикагеля за счет корреляции количества геминальных парных силанольных групп; содержание свободных силанольных гидроксильных групп увеличивали путем протонирования поверхности кремнезема вплоть до достижения их максимального количества 8–9 мкмол/м², т.е. величина силанольного числа (константа Киселева–Журавлева) $\propto_{OH} \sim 4.9$ OH-групп/нм²;

- применяли элютивный (для микрокомпонента) и фронтальной (для макрокомпонента) с многокомпонентным растворителем постоянного состава варианты хроматографии для достижения максимальной чувствительности анализа ($R_f \rightarrow 0$);

- с целью уменьшения стартового размывания пятен вещества наносили на пластинку при градуировке по чувствительности ТСХ-анализа в количестве не более 0.5, 1.0 и 1.5 мкл в точки, располагающиеся одна относительно другой на расстоянии 8 мм;

- с целью уменьшения размывания за счет краевых эффектов хроматографии и нивелирования эффекта изменения скорости элюции на начальных стадиях образцы наносили на расстоянии 1 см от краев пластинки;

- удаляли излишки растворителя путем прогрева пластинок при нанесении анализата, что позволяет уменьшить площадь пятна за счет размывания (σ_x, σ_y) наносимой пробы;

- выбирали растворители, в которых определяемые примеси в анализе хроматографически малоподвижны ($R_f \rightarrow 0$);

- стартовые точки веществ располагали на минимальном расстоянии от линии погружения пластинки в растворитель, где скорость растворителя достаточно мала и, следовательно, вклад второго члена уравнения (4) в величину размывания (σ_x^2) снижается.

Критерии выбора элюентов для ТСХ-анализа фармпрепаратов на основе водорастворимых полимеров-носителей биологически активных веществ. Подбор и оптимизацию элюентов [50–52] для исследования хроматографического поведения сополимеров проводили с учетом силы растворителей и их элюотропных рядов, которые можно классифицировать на основе возрастающей силы элюирования (ϵ°), связанной с поверхностным натяжением (γ) и вязкостью растворителей (η) [33, 53, 54]. Характеристики адсорбционной активности растворителей, использованных в работе, для силикагеля (сорбент II типа по Киселеву) [55] приведены в табл. 1.

Перечисленные в табл. 1 растворители использовали в виде бинарных или тройных смесей для создания подвижной фазы (элюента) при разделении приведенных ниже смесей фармацевтических веществ и полупродуктов их синтеза. В табл. 2 приведена сила (S_i) элюента, рассчитанная из сил индивидуальных компонентов (S_i) и объемных долей этих компонентов (ϕ_i) в смеси: $S_i = \sum S_i \phi_i$ [1].

Незначительное различие в значениях силы элюента, которые лежат в интервале 5.5 ± 0.5 , указывает на то, что в этих системах сорбент–элюент–элюат преобладают взаимодействия между определяемым веществом и определенным типом сорбента. Можно полагать, что использование других типов кремнеземов, не говоря уже о бумаге

Таблица 1. Характеристика растворителей для тонкослойной хроматографии на кремнеземных сорбентах

Подвижная фаза	Коэффициент скорости K^*	Диэлектрическая константа ϵ (20°C)	Элюирующая сила ϵ^{0**}	Индекс полярности P^{***}
Кислоты (уксусная, муравьиная кислота)		–	Очень большая	6.0
Вода	76.45	80.3	Большая	10.2
(Метанол), этанол	(53.6)	(32.6)	0.68	4.3, (5.1)
Ацетон	12.7	20.7	0.47	5.1
Этилацетат	9.2	6.0	0.38	4.4
Хлороформ	90	4.81	0.26	4.1
<i>n</i> -Бутанол	8.9	17.8	0.34	3.9
<i>n</i> -Гексан	9.2	1.9	0.01	0

* K – скорость распространения пятна растворителя на 1 мм² площади поверхности сорбента;

** ϵ^0 , P – безразмерные эмпирические параметры растворителя [35].

Таблица 2. Характеристики элюентов для тонкослойной хроматографии фармацевтических препаратов

Объект анализа	Растворитель	Сила растворителя S_i^{**}	Объемная доля компонента ϕ_i , об. %	Сила элюента S_i^{**}	
Контроль определения остаточных мономеров при сополимеризации N-ВП и N-ВФА	Хлороформ	4.1	60	4.97	
	Этилацетат	4.4	27		
	25%-ный водн. р-р NH ₃	10.2	13		
Контроль выделения муравьиной кислоты в процессе кислотного гидролиза сополимера [N-ВП] ₉ и [N-ВФА] ₁	Этанол	4.3	80	5.48	
	25%-ный водн. р-р NH ₃	10.2	4		
	Вода	10.2	16		
Контроль остаточных мономеров при получении противотуберкулезных препаратов на основе сополимера ВП-6-КАКК	Этанол	4.3	78	5.59	
	25%-ный водн. р-р NH ₃	10.2	10		
	Вода	10.2	12		
Экспресс-определение содержания лактонов D(+)-глюконовой кислоты в процессе получения противоопухолевого препарата “Поглюкар”	Этанол	4.3	80	5.48	
	25%-ный водн. р-р NH ₃	10.2	4		
	Вода	10.2	16		
	<i>n</i> -Бутанол	3.9	50		6.0
	Ледяная уксусная к-та	6.0	25		
Вода	10.2	25			
Анализ противовирусных препаратов Полирем (Ремантадин), а также Метилурацил на основе антибактериальных полимерных соединений	Этилацетат	4.4	68	6.16	
	Муравьиная к-та	9.6	16		
	Вода	10.2	16		
Анализ содержащего наносеробро полимера-антисептика Повиаргол	Ацетон	5.1	96	5.31	
	3 М HCl	10.2	4		

** S_i , S_i – безразмерные эмпирические параметры элюента [1].

или целлюлозе, приведет к значительному изменению силы элюента.

Контроль примесей мономеров, гомополимеров, катализаторов в продуктах полимеризации биомедицинских сополимеров. При использовании изложенных выше приемов проведения планарной хроматографии удалось осуществить поэтапный контроль продуктов синтеза ряда лекарственных препаратов. Характерным примером могут служить методы ТСХ-контроля процессов получения пролонгированных биомедицинских лекарственных средств на основе водорастворимых поли-N-виниламидов, важным представителем которых является поли-N-винилпирролидон и его сополимеры.

Для биомедицинских полимеров важно не только молекулярно-массовое распределение, полидисперсность, композиционная однородность, но и отсутствие примесей мономеров, катализаторов и других низкомолекулярных веществ. С целью выявления низкомолекулярных соединений и гомополимеров в продуктах сополимеризации разработан ряд планарных экспрессных методов, например контроль остаточных мономеров при получении сополимера [N-ВП]_n–[N-ВФА]_m (схема 1).

Хроматографическую ТСХ-систему – трехкомпонентный элюент (хлороформ (*S_i* = 4.1)–этилацетат (*S_i* = 4.4)–водный раствор аммиака (*S_i* = 10.2)) выбирали таким образом, чтобы подвижность сополимера [N-ВП]_n–[N-ВФА]_m в этих условиях была равна нулю (*R_f* = 0). Это позволяет вести контроль остаточных количеств мономеров N-ВП (*R_f* = 0.84) и N-ВФА (*R_f* = 0.58) в реакционной среде в зависимости от продолжительности полимеризации (рис. 1).

Количественные расчеты по хроматограммам проводили на видеоденситометре-флуориметре “ДенСкан” (НТЦ “Ленхром”, Россия). Динамика изменения концентрации мономеров в реакционной среде при мольном соотношении мономеров в сополимере 1 : 1 показана в табл. 3.

Процесс кислотного гидролиза и получения сополимера [N-ВП]_n–[N-ВА]_m (рис. 2) контролировали методом ТСХ по выделению муравьиной кислоты (схема 1, превращение II). Предложенная методика позволила контролировать хроматографическую зону муравьиной кислоты (фак-

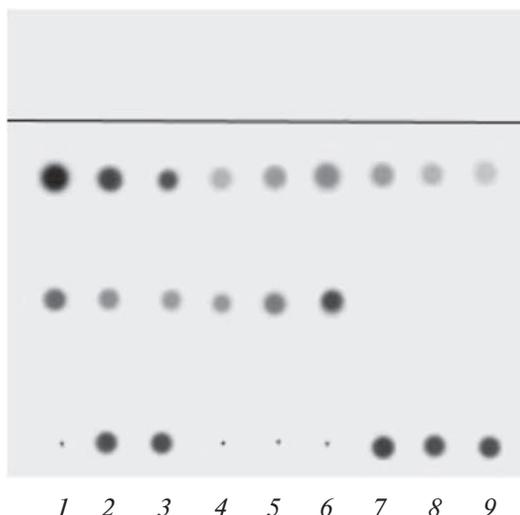


Рис. 1. ТСХ реакционной смеси при сополимеризации N-винилпирролидона и N-винилформамида (мольное соотношение мономеров 9 : 1): 1 – исходная смесь; 2 – 0.5 ч от начала процесса; 3 – 1.0 ч; 7 – 1.5 ч; 8 – 2 ч; 9 – 3 ч; 4–6 – градуировочные смеси N-винилпирролидона и N-винилформамида. Элюент: хлороформ–этилацетат–25%-ный водный раствор аммиака (9 : 4 : 2). Детектирование: пары йода.

тор удерживания *R_f* = 0.9) с учетом того, что основное количество сополимера [N-ВП]_n–[N-ВА]_m сорбируется на старте (*R_f* = 0).

Задача определения примесей катализаторов и не вступивших в реакцию мономеров возникла при получении новой генерации полимерных противотуберкулезных препаратов с использованием в качестве полимерных носителей водорастворимых карбоксилсодержащих сополимеров на основе N-виниламидов (N-ВП) с 6-кротоноил-аминокапроновой кислотой (**6-КАКК**) (схема 2).

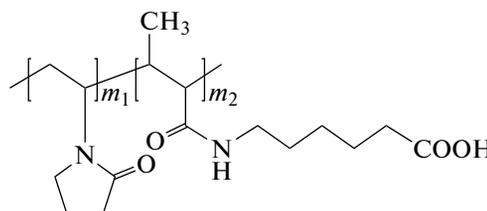


Схема 2. Структурная формула сополимера N-ВП–6-КАКК.

Таблица 3. Динамика изменения концентрации мономеров в реакционной среде (*n* = 5, *P* = 0.95)

Параметр измерения	№ опыта						ε, %	Коэффициент корреляции <i>r</i>
	1	2	3	4	5	6		
Время от начала синтеза, ч	0	0.5	1	1.5	2.0	3.0		
Содержание ВП, мас. %	18.0	12.8	7.3	3.38	0.27	0.27	3.6	0.9825
Содержание ВФА, мас. %	11.5	1.62	0.99	0.126	0.008	0.008	1.80	0.9946

Примечание: ε – относительная погрешность определения ОН в реакционной смеси.

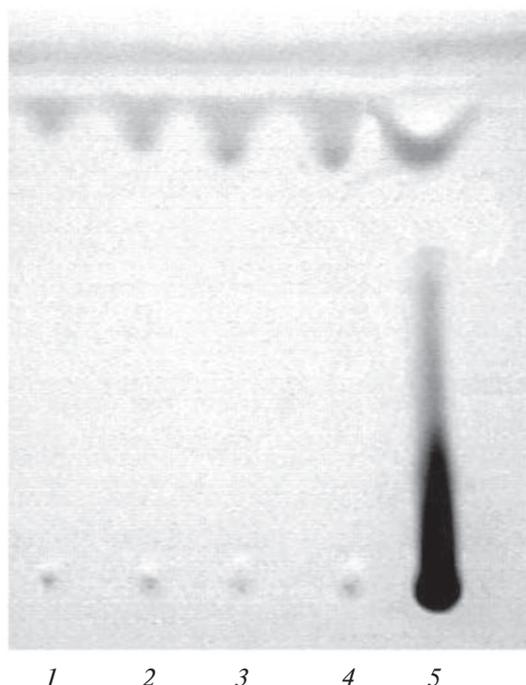


Рис. 2. Хроматограмма реакционной смеси при гидролизе сополимера [N-винилпирролидон]₉-[N-винилформамид]₁: 1, 2, 3, 4 – муравьиная к-та 0.5, 1.0, 1.5 и 2.0 мкл соответственно; 5 – реакционная смесь по окончании гидролиза. Элюент: этанол–25%-ный раствор аммиака–вода (80 : 4 : 16). Детектирование: пары йода.

В случае синтеза таких сополимеров с варьируемым гидрофильно-гидрофобным балансом возникает проблема очистки их от гидрофобного мономера (6-КАКК), который трудно удалить методами диализа или переосаждения.

Данные ТСХ показывают, что сополимер ВП–6-КАКК после очистки с помощью препаративной хроматографии на сорбенте Sephadex G20 не содержит примеси 6-КАКК (рис. 3). В этом случае в качестве элюента использовали смесь этанол–вода–25%-ный раствор аммиака (10 : 1.2 : 1.6, по объему). Детектирующим специфическим реактивом служил раствор бромкрезолового зеленого в этиловом спирте с рН 8–9 (создавали добавлением раствора NaOH). В этих условиях зона 6-КАКК движется с $R_f = 0.1–0.2$, сополимер – с $R_f = 0.7$, а ПВП с ММ = 40000 – с $R_f = 0.9$.

Тонкослойная хроматография лекарственных противоопухолевых препаратов мочевого пузыря. С помощью ТСХ удалось существенно упростить аналитический контроль при производстве ряда противоопухолевых препаратов. Известно, что одной из причин возникновения опухолей мочевого пузыря является накопление канцерогенных метаболитов в его слизистой. Канцерогенные вещества выводятся из организма с мочой в виде во-

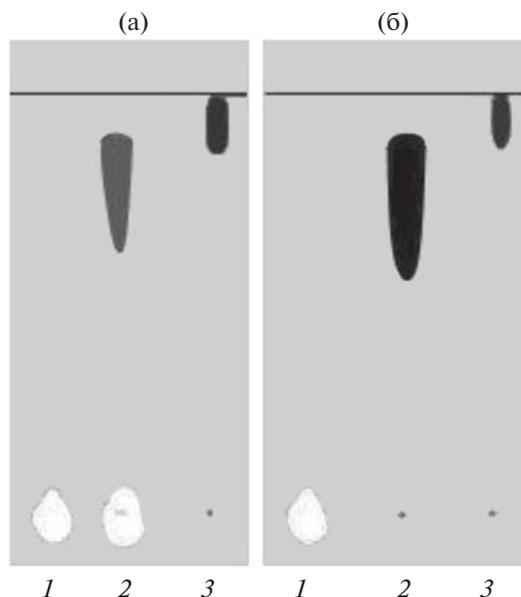


Рис. 3. Хроматограммы сополимера винилпирролидон (ВП)–6-кротоноиламинокапроновая кислота (6-КАКК) до (а) и после очистки (б). 1 – 6-КАКК, 2 – сополимер ВП–6-КАКК, 3 – поливинилпирролидон 40000 Да.

дорастворимых конъюгатов с D-глюкуроновой кислотой. Однако на путях их экскреции из мочевого пузыря присутствует фермент β-глюкуронидаза (β-ГА), который расщепляет конъюгаты, высвобождая D-глюкуроновую кислоту и свободный липидорастворимый канцерогенный метаболит, накапливающийся в слизистой оболочке, вызывая развитие злокачественных опухолей [56].

Известны селективные ингибиторы β-глюкуронидазы. В ряде работ показано, что специфическими конкурентными ингибиторами активности β-ГА являются производные D(+)-глюкоаровой (сахарной) кислоты, в частности 1,4- и 6,3-глюкарولاктоны (1,4-ГЛ и 6,3-ГЛ), однако они быстро выводятся из организма [57]. Полимерные комплексы с лекарственными препаратами в большинстве случаев позволяют снизить их токсичность и увеличить продолжительность действия. В качестве полимеров-носителей лактонов D(+)-сахарной кислоты выбраны сополимеры N-ВП с N-ВА. Разработанные хроматографические методы экспресс-определения содержания лактонов D(+)-глюкоаровой кислоты в процессе получения полимерных комплексов позволили установить, что в слабощелочном элюенте (рН 7.8–7.9) комплекс с глюкарولاктонами достаточно устойчив (рис. 4).

Показано что при длительном хранении в составе полимерного комплекса появляются два новых компонента с $R_f = 0.6$ и $R_f = 0.44$, предположительно соответствующие 1,4- и 6,3-дилактону и D-глюкоаровой кислоте. Подобранная хромато-

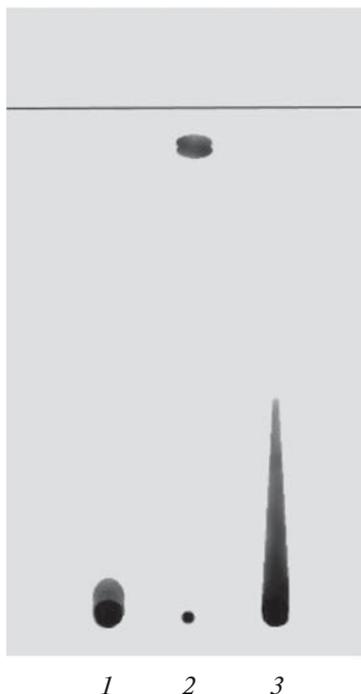


Рис. 4. Хроматограмма полимерного комплекса [N-винилпирролидон]_n-[N-виниламин]_m с 1,4- и 6,3-глюкаролактонами: 1 – сополимер [N-винилпирролидон]_n-[N-виниламин]_m; 2 – смесь 1,4- и 6,3-глюкаролактонов; 3 – полимерный комплекс [N-винилпирролидон]_n-[N-виниламин]_m с 1,4- и 6,3-глюкаролактонами. Элюент: этанол–25%-ный водный р-р аммиака–вода (8.0 : 0.4 : 1.6). Детектирование: УФ 365 нм.

графическая система *n*-бутанол–уксусная кислота–вода (2 : 1 : 1) позволяет разделить, идентифицировать и определить компонентный состав реакционной смеси, полученной в результате синтеза. Из данных ТСХ видно, что образующиеся полимерные комплексы с 1,4- и 6,3-лактонами в этих условиях разделяются на ряд компонентов. Зона с $R_f = 0.54$ относится к 6,3-лактону; зона с $R_f = 0.78$ – к 1,4-лактону, что доказывается нанесением на ТСХ-пластину индивидуальных 1,4- и 6,3-лактонов в качестве реперных образцов. Полимерный комплекс в данных хроматографических условиях выделяет свободные ГЛ, при этом сополимер-носитель сорбируется на старте с $R_f = 0$ (рис. 5). Распад комплекса при pH 5.5 с выделением свободных ГЛ крайне важен для ингибирования β-ГА *in vivo*, активность которой особенно высока в слабкокислой среде.

Планарная хроматография противовирусных и антимикробных препаратов. Другим примером применения метода ТСХ могут служить исследования новых противовирусных препаратов широкого спектра действия с сополимерным носителем, способных защищать не только от гриппа, но и от других ОРВИ, а также от микроорганизмов, вызывающих постгриппозные осложнения. Такую



Рис. 5. ТСХ-хроматограмма полимерного комплекса [N-винилпирролидон]_n-[N-виниламин]_m с 1,4- и 6,3-глюкаролактонами: 1 – 6,3-лактон; 2 – образец диализованного полимерного комплекса; 3 – образец 2 после длительного хранения при 23°C; 4 – 1,4-лактон; 5 – полимер-носитель [N-винилпирролидон]_n-[N-виниламин]_m; 6 – D-глюкозавая кислота. Элюент: *n*-бутанол–уксусная кислота–вода (2 : 1 : 1), pH 5.5. Детектирование: пары йода. Чувствительность метода – 0.25 мкг.

задачу целесообразно решать путем синтеза антибактериальных полимерных соединений с иммобилизацией (прикреплением) к их молекулам известных противогриппозных препаратов. Типичным представителем подобных препаратов является “Катапол” (синонимы: “Пиреноксин”, “Pirenoxine”) – полимерный комплекс диметилбензилалкиламмония хлорида (соль четвертичного аммониевого основания) с сополимером N-винилпирролидона с кротоновой кислотой (схема 3).

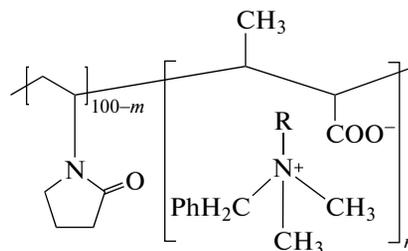


Схема 3. Структурная формула “Катапола” (сополимер N-винилпирролидона с кротоновой кислотой + диметилбензилалкиламмония хлорид).

Связывание катионных ПАВ с ионогенными сополимерами N-винилпирролидона с образованием нанодисперсных систем мицеллярного типа с размером частиц от 10–150 нм и более приводит к существенным изменениям их свойств. Так, токсичность снижается в 1.5–2 раза, а кожно-раздражающее действие – в 10 раз. Путем оптимизации химического строения полимера-носителя, его молекулярной мас-

сы, надмолекулярной структуры комплекса на основе сополимера N-винилпирролидона с кротоновой кислотой и диметилбензилалкиламмония хлоридом (катамин АВ) создан полимерный антисептик “Катапол”, разрешенный для медицинского применения (рег. № 91/146/7). Наночастицы “Катапола” активно взаимодействуют с цитоплазматической мембраной бактерий, разрушают безоболочные и оболочные вирусы: коронавирусы, ротавирусы, аденовирусы, вирус гриппа АН1N1, проявляя высокое бактерицидное и вирулицидное действие при концентрациях 0.005–0.5% [58].

На основе “Катапола” разработан новый препарат “Полирем” – полифункциональное полимерное производное “Ремантадина”, обладающий разными видами биологической активности, полученный путем присоединения к полимерной матрице (полимерная соль N-винилпирролидона и кротоновой кислоты) методом ионного связывания двух биологически активных низкомолекулярных веществ – противовирусного препарата “Ремантадина” (α -метил-1-адамантилметиламина гидрохлорида) и антисептика “Катамина АВ” (диметилбензилалкиламмония хлорида) (схема 4).

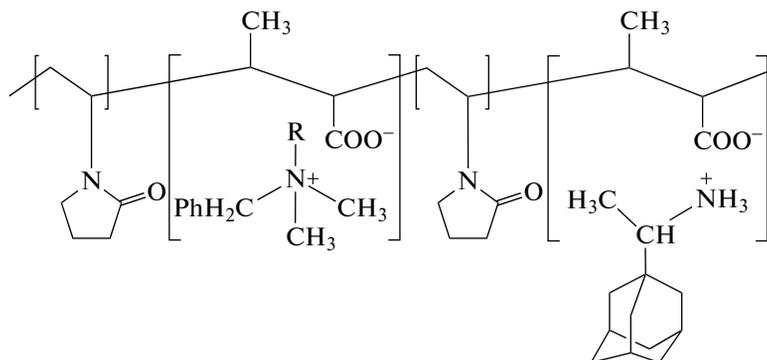


Схема 4. Структурная формула комплексного препарата “Полирем Ремантадин” (“Катапол” с “Катамином АВ”).

Исследования показали, что наличие терминальных заряженных групп в макромолекуле приводит к полной адсорбции аналита на кремнеземной ТСХ-пластине в водной среде. Увеличения хроматографической подвижности можно достичь лишь путем деактивации гидроксильных

групп силикагеля и увеличения доли гидрофобных взаимодействий элюента и аналита. Первое достигается за счет образования водородных связей при взаимодействии силанольных групп сорбата с кротоновой кислотой. Второе условие выполняется при добавлении этилацетата в состав смешанного элюента. Именно такие компоненты смешанного элюента выбирали с учетом элюотропных рядов (ϵ°) и результатов расчета силы смешанного растворителя (S_f) на основании индивидуальных компонентов (S_i), объемных долей этих растворителей, их протонодонорных и протоноакцепторных свойств согласно Шталю. Как видно из рис. 6, такой подход позволяет осуществлять разделение полимерных солей “Ремантадина” и “Катапола” с высокими разрешающей способностью и селективностью ($R_s = 1.25$, $S_f = 1.12$). Условия проведения анализа и детектирования позволяют не только разделить все компоненты синтезируемых образцов, но и определить их с достаточной степенью точности.



Рис. 6. Хроматограмма разделения полимерных солей “Ремантадина” с “Катаполом”. 1–3 – градуировочные смеси “Катапола” и “Ремантадина”; 4, 5 – образцы 37, 20 и 40 мкг соответственно; 6, 7 – образцы 38, 20 и 40 мкг соответственно. Элюент: этилацетат–муравьиная кислота–вода (6 : 1.5 : 1.5). Детектирование: пары йода (чувствительность по “Ремантадину” – 2 мкг, по “Катаполу” – 1 мкг). R_f “Ремантадина” – 0.83, R_f “Катамина” – 0.93.

“Катапол” позволил получить целую гамму препаратов с антимикробной и противовирусной активностью для ветеринарии. Например, препарат “Мекапол”, являющийся фармацевтической субстанцией с комбинированной антимикробной и репаративной активностью представляет собой конъюгат “Катапола” с “Метилурацилом” ($C_5H_6N_2O_2$) (схема 5).

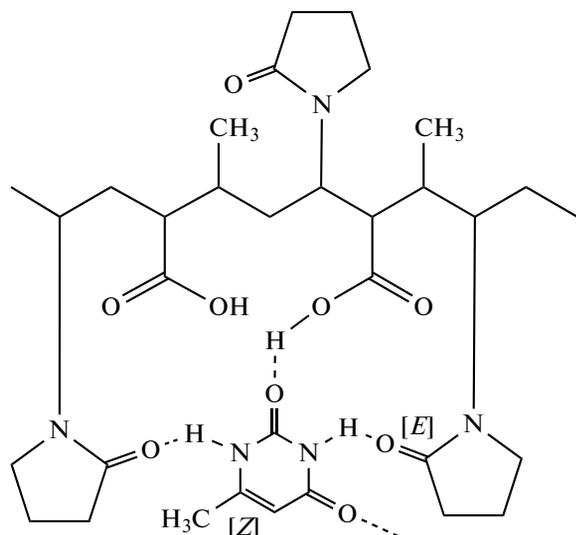


Схема 5. Структурная формула конъюгата и полимера-носителя с “Метилурацилом”.

Методом ТСХ удалось установить присутствие в препарате исходных компонентов “Катамина” (КТМ) и “Метилурацила”.

Разработаны методики ТСХ-определения в “Мекаполе” исходного “Катамина” и “Метилурацила” (МУ). Для анализа использовали описанный выше трехкомпонентный элюент этилацетат–муравьиная кислота–вода (6 : 1.5 : 1.5). В качестве проявляющего агента применяли йод или лампу с длиной волны УФ-365 нм для проявления метилурацила (рис. 7).

Количество “Катамина” и “Метилурацила” в составе “Мекапола” (МКП) определяли на денситометре по калибровкам по индивидуальным соединениям. Количество полимера-носителя “Совикана”, оставшегося на “старте”, рассчитывали по следующей формуле: $P_{СВК} = P_{МКП} - (P_{МУ} + P_{КТМ})$, где $P_{МКП}$ – количество препарата “Мекапол” в 1.0 мкл раствора, нанесенного на пластину, мкг; $P_{МУ}$ – количество “Метилурацила” в “Мекаполе”, полученное в результате денситометрии, мкг; $P_{КТМ}$ – количество “Катамина” в “Мекаполе”, полученное в результате денситометрии, мкг; $P_{СВК}$ – рассчитанное количество полимера-носителя, входящего в состав “Мекапола”, мкг. Таким образом, ТСХ позволяет контролировать состав компонентов в медицинском препарате “Мекапол”.

В случае лекарственного препарата “Повиаргол” на основе поливинилпирролидона (ПП) – антисептика широкого спектра действия на основе Ag^0 – планарная хроматография позволяет оценивать остаточное содержание наноразмерного металлического серебра (Ag), стабилизированного медицинским ПВП (ММ 12000 ± 3000 Да), – $(C_6H_9NO)_n \cdot Ag$. Прекурсором при получении “Повиаргола” является нитрат серебра, а ПВП выполняет роль полимерного стабилизатора. Вследствие резкого снижения потенциала ионизации

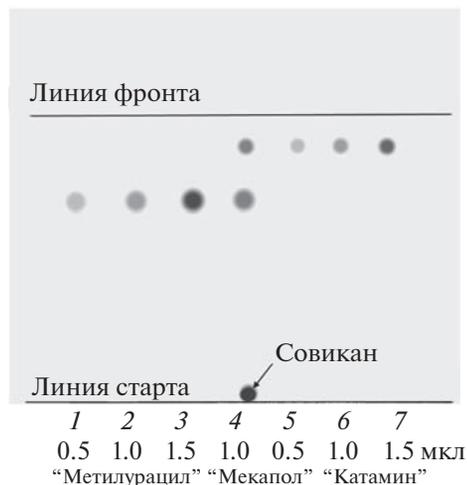


Рис. 7. Определение “Катамина”, “Метилурацила” и полимера-носителя в препарате “Мекапол”.

серебра у нанокластеров с размерами 1–2 нм (на 1.5 эВ по сравнению с массивным серебром) с развитой поверхности частиц в металлополимерном кластере легче генерируются ионы серебра, обеспечивающие антимикробный эффект, существенно превышающий обычные антимикробные свойства изделий из массивного серебра. В то же время пролонгированное действие “Повиаргола” в организме обусловлено тем, что нанокластеры серебра являются своеобразной депонированной формой ионного серебра, которое постоянно генерируется по мере его связывания с биологическими субстратами. ТСХ позволяет оценить кинетику процесса восстановления ионов серебра (рис. 8), при этом определяли остаточное содержание катиона Ag^+ в реакционной смеси. Чувствительность методики при проявлении 0.1 М водном раствором сульфида натрия составила 1–2 мкг.

Разработаны элюирующие системы, условия проведения анализа и детектирования, позволяющие не только разделить все компоненты сложных композиций на кремнеземных тонкослойных пластинах, но и выполнить их определение с достаточной степенью точности. Показано, что, несмотря на многообразие специфических и неспецифических взаимодействий, возникающих в хроматографических системах сорбент–сорбат–элюент, элюирующая сила элюента, достаточная для разделения многокомпонентных смесей на кремнеземном сорбенте, лежит в интервале $I \approx 5–6$. Приведены примеры оптимизации условий хроматографических разделений для ряда фармацевтических препаратов, полученных на основе водорастворимых полимерных N-виниламидов, таких как противоопухолевый препарат “Поглюкар” – комплекс сополимера N-винилпирролидона с

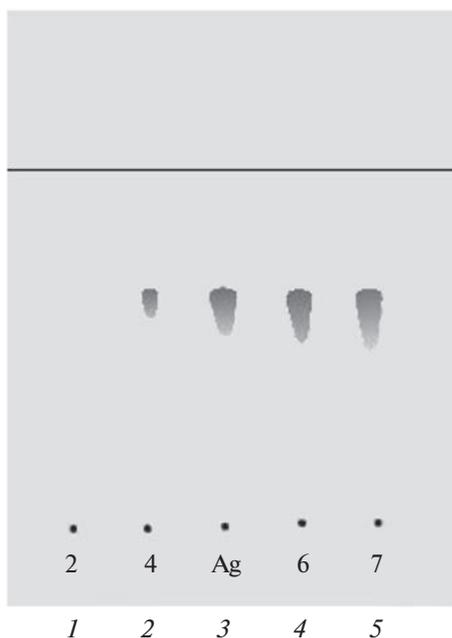


Рис. 8. Хроматограмма определения примеси ионов серебра в 10%-ном водном растворе “Повиаргола”. 1, 2, 4, 5 – 0.25, 0.5, 0.75 и 1.0 мкл р-ра “Повиаргола” соответственно; 3 – 0.6 мкг сAgNO₃. Элюент: ацетон–3 М HCl (9.3: 0.4). Детектирование: 0.1 М водный раствор Na₂S. Пластины: ПТСХ-П-А, обработанные 6 М водным раствором HCl.

N-виниламином и 1,4-/6,3-лактонами D(+)-сахарной кислоты; антимикробный и антибактериальный (противовирусный) препарат “Катапол” – сополимер N-ВП с кротоновой кислотой; “Мекапол” – компонентный препарат на основе “Катапола” с комбинированной антимикробной и репаративной активностью; “Ремантадин” – комплексный препарат на основе “Катапола” и антисептика “Катамина АБ” (диметилбензилалкиламмоний хлорид); “Повиаргол” – металлополимерная композиция антисептика на основе N-ВП и Ag⁰.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Йорк Г. Руководство по современной тонкослойной хроматографии. Пер. с англ. / Под ред. Ларионова О.Г. М., 1994. 311 с.
2. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии. В 2-х тт. Пер. с англ. М., 1988. 407 с.
3. Ravi Sankar P., Hema Sri P., Eswarudu M.M., Srinivasa Babu P., Maha Lakshmi V., Lakshmi Tirupati M. High-performance thin layer chromatography in the pharma industry // High Technol. Lett. 2021. V. 27. № 73. P. 63.
4. Sethi P.D. Sethi's HPTLC, High Performance Thin Layer Chromatography. Quantitative Analysis of Pharmaceutical Formulations. New Delhi, India: CBS Publishers & Distributors, 2013. V. 1–3.
5. Attimarad Mahesh, Mueen Ahmed K.K., Aldhubaib Bandar E., Harsha Sree. High-performance thin layer chromatography: A powerful analytical technique in phar-

- maceutical drug discovery // Pharm. Methods. 2011. V. 2. № 2. P. 71.
<https://doi.org/10.4103/2229-4708.84436>
6. Weins C., Hauck H.E. Advances and developments in thin layer chromatography // LC-GC Int. 1996. V. 9. P. 710.
7. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. В 2-х частях. М.: Мир, 1980. 607 с.
8. Wagner H., Bladt S. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1996. 384 p.
9. CAMAG. Instrumental thin-layer chromatography. Switzerland: Camag, 2019. 48 p.
https://www.camag.com/sites/default/files/Virtual%20Analytical%20Summit%202022/CAMAG_TLC%202019_web.pdf (22.11.2022).
10. Курхнер Ю. Тонкослойная хроматография. В 2-х тт. Пер. с англ. М.: Мир, 1981. 616 с.
11. Ravisankar P., Lokapavani Ch., Devadasu, Deval Rao G. HPTLC: A versatile method for rapid analysis of pharmaceutical formulations and comparison with other chromatographic techniques and its applications // Indian J. Res. Pharm. Biotechnol. 2014. V. 2. № 3. P. 1209.
12. Spangenberg B., Poole C.F., Weins Ch. Quantitative Thin-Layer Chromatography. A practical survey. Heidelberg: Springer, 2011. 388 p.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-10729-0>
13. Jupille T., Perry J. Programmed multiple development in thin-layer chromatography // Science. 1976. V. 194. № 4262. P. 288.
<https://doi.org/10.1126/science.968483>
14. Berezkin V.G., Kulakova N.Y., Khrebtova S.S. Three-dimensional thin-layer chromatography on plates with open and closed adsorption layers // J. Planar Chromatogr. Mod. TLC. 2009. V. 22. № 5. P. 313.
<https://doi.org/10.1556/JPC.22.2009.5.1>
15. Герасимов А.В., Малахова И.И., Красиков В.Д. Идентификация окрашенных веществ в тонкослойной хроматографии с применением компьютерной обработки // Журн. прикл. химии. 2000. Т. 73. № 10. С. 1640.
16. Малахова И.И., Беляев А.Н., Красиков В.Д. Тонкослойная хроматография ряда переходных металлов // Сорбционные и хроматографические процессы. 2015. Т. 15. № 6. С. 802.
17. Kalasz H., Bathori M. Pharmaceutical applications of TLC // LC GC Europe. 2001. V. 14. № 5. P. 311.
18. Ferenczi-Fodor K., Lauko A., Wiskidenszky A., Vegh Z., Jszaszky K. Chromatographic and spectroscopic investigation of irreversible adsorption in conventional TLC and HPTLC and in OPLC // J. Planar Chromatogr. 1999. V. 12. P. 30.
19. Reich E., Schibli A. Stationary phases for planar separations – Plates for modern TLC // LC GC. 2015. V. 23. P. 58.
20. Ludanyi K., Gomory A., Klebovich I., Monostory K., Vereczkey L., Ujszaszy K., Vekey K. Application of TLC-FAB mass spectrometry in metabolism research // J. Planar Chromatogr. Mod. TLC. 1997. V. 10. № 2. P. 90.
21. Brzezinka H., Dallakian P., Budzikiewicz H. Thin-layer chromatography and mass spectrometry for screening of biological samples for drugs and metabolites // J. Planar Chromatogr. 1999. V. 12. № 2. P. 96.
22. Snyder L.R. Principles of Adsorption Chromatography. N.Y.: M. Dekker, 1968. 413 p.

23. *Беленький Б.Г., Виленчик Л.З.* Хроматография полимеров. М.: Химия, 1978. 344 с.
24. *Belenky B.G., Gankina E.S., Tennikov M.B., Vilenchik L.Z.* Fundamental aspects of adsorption chromatography of polymers and their experimental verification by thin-layer chromatography // *J. Chromatogr.* 1978. № 147. P. 99.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)85121-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)85121-3)
25. *Снайдер Ллойд Р., Киркленд Джозеф Дж., Долан Джон У.* Введение в современную жидкостную хроматографию. М.: Техносфера, 2020. 960 с.
26. *Беленький В.Г., Нестеров В.В., Ганкина Э.С.* Теория тонкослойной хроматографии. II. Сравнение теории с экспериментальными результатами // *Журн. физ. химии* 1968. Т. 42. № 11. С. 2876.
27. *Киселев А.В., Яшин Я.И.* Газо-адсорбционная хроматография. М.: Наука, 1967. 256 с.
28. *Balger J.C., Michaels A.S.* Molecular structure and electrostatic interaction at polymer-solid interface / *Interface Conversion for Polymer Coatings* / Eds. Weiss P., Dale Cheever G., American Elsevier Publishing Co., 1968. P. 3.
29. *Belenky B.G., Nesterov V.V., Gankina E.S., Smirnov M.M.* A dynamic theory of thin layer chromatography // *J. Chromatogr.* 1967. V. 31. P. 360.
[https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)86084-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)86084-2)
30. *Snyder L.R.* Classification of the solvent properties // *J. Chromatogr. Sci.* 1978. V. 16. P. 223.
31. *Киселев А.В., Лыгин В.И.* Энергетические и спектральные проявления специфической молекулярной адсорбции / Основные проблемы теории физической адсорбции. М.: Наука, 1970. С. 132.
32. *Pfaab G.* The mobile phase in thin-layer chromatography / *Modern Thin-layer Chromatography* / Eds. Larionov O., Kolomiets L. Russian Academy of Science, Moscow, 1994, p. 85 (translated into Russian).
33. *Nyiredy Sz., Evdemeier C.A., Meier B.* TLC mobile phase optimization procedure using the “PRIZMA” model // *Planta Med.* 1985. P. 241.
34. *Красиков В.Д.* Современная планарная хроматография // *Журн. аналит. химии.* 2003. Т. 58. № 8. С. 792.
35. *Snyder L.R.* Classification of the solvent properties // *J. Chromatogr. Sci.* 1978. V. 16. P. 223.
36. *Prabha S., Dorothy R., Jancirani S., Rajendran S., Singh G., Senthil K.S.* Recent advances in the study of toxicity of polymer-based nanomaterials // *Nanotoxicity.* 2020. P. 143.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819943-5.00007-5>
37. *Duncan R.* Polymer conjugates as anticancer nanomedicines // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. V. 6. P. 688.
<https://doi.org/10.1038/nrc1958>
38. *Li I., Alsehli M., Scotti L., Tullius Scotti M., Tsai S.T., Yu R.S., Chen J.C.* Progress in polymeric nano-medicines for theranostic cancer treatment // *Polymers.* 2020. V. 12. № 3. P. 598.
<https://doi.org/10.3390/polym12030598>
39. *Gorshkov N.I., Murko A.Y., Zolotova Y.I., Nazarova O.V., Krasikov V.D., Panarin E.F., Shatik S.V.* Introduction of $\text{Re}(\text{CO})_3^+ / ^{99}\text{mTc}(\text{CO})_3^+$ organometallic species into vinylpyrrolidone-allyliminodiacetate copolymers // *Polymers.* 2021. Т. 13. № 11. P. 1823
<https://doi.org/10.3390/polym13111832>
40. *Panarin E.F., Solovskij M.V., Zaikina N.V., Afinogenov G.E.* Biological activity of cationic polyelectrolytes // *Macromol. Chem. Suppl.* 1985. V. 9. P. 25.
<https://doi.org/10.1002/MACP.1985.020091985104>
41. *Панарин Е.Ф., Лавров Н.Л., Соловский М.В., Шальнова Л.И.* Полимеры – носители биологически активных веществ. СПб: ЦОП “Профессия”, 2014. 304 с.
42. *Красиков В.Д.* Основы планарной хроматографии. СПб.: Химиздат, 2005. 232 с.
43. *Janvi S., Rajendra K.* A Critical review on analytical methods for recently approved FDC drugs: Pregabalin and Etoricoxib // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2020. P. 1.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1855411>
44. *Отто М.* Современные методы аналитической химии. М.: Техносфера, 2021. 656 с.
45. *Майер В.Р.* Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. М.: Техносфера, 2017. 408 с.
46. *Unger K.K.* Porous Silica, Its Properties and Use as Support in Column Liquid Chromatography (*Journal of Chromatography Library.* V. 16). Amsterdam: Elsevier: 1979. 863 p.
47. *Абишев С.К., Вайсбург А.Ф., Дежарь В.Г., Ежова И.Е., Лукина Г.П., Тарасов А.П., Тяглов Б.В., Дегтерев Е.В., Крылов В.И., Новицкий А.П., Полубенцева М.И., Малахова И.И., Красиков В.Д.* Видеоденситометр “Денсискан” для количественной тонкослойной хроматографии // *Биотехнология.* 1993. № 5. С. 44.
48. *Кириш Ю.Э., Семина Н.В., Калинин К.К., Шаталов Г.В.* Радикальная сополимеризация N-винилпирролидона и N-винилформамида // *Высокомолекулярные соединения.* Б. 1996. Т. 38. № 11. С. 1905.
49. *Gu L., Zhu S., Hrymak A.N.* Acidic and basic hydrolysis of poly(N-vinylformamide) // *J. Appl. Polym. Sci.* 2002. V. 86. P. 3412.
<https://doi.org/10.1002/app.11364>
50. *Nurok D.* Strategies for optimizing the mobile phase in planar chromatography // *Chem. Rev.* 1989. V. 89. № 2. P. 363.
<https://doi.org/10.1021/cr00092a007>
51. *Kirkland J.J., Glajch J.L.* Optimization of mobile phase for multisolvent gradient elution liquid chromatography // *J. Chromatogr.* 1983. V. 255 P. 27.
<https://doi.org/10.1016/S0021-9673%2801%2988271-6>
52. *Schoenmaker P.J.* Optimization of chromatographic selectivity – A guide to method development. Ch. 5 / *Optimization Procedures (Journal of Chromatography Library.* V. 35). Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: Elsevier, 1986. P. 170.
[https://doi.org/10.1016/S0301-4770\(08\)60419-4](https://doi.org/10.1016/S0301-4770(08)60419-4)
53. *Nyiredy Sz., Evdemeier C.A., Sticher O.* “PRIZMA” Optimierung der mobilen Phase in der preparativen CLC, GIT Supplement. 1987. № 4. P. 208
54. *Снайдер Л.Р., Киркленд Д.Д., Доланд Д.У.* Введение в современную жидкостную хроматографию. М.: Техносфера, 2020. 960 с.
55. *Лисичкин Г.В.* Модифицированные кремнеземы в сорбции, катализе и хроматографии. М.: Химия, 1985. 246 с.
56. *Vlasov N.N., Pliss G.B.* The role of beta-glucuronidase in the tumor process and cancer prevention // *Probl. Oncol.* 1990. V. 36. № 9. P. 1037.
57. *Redinbo M.R., Mani S., Williams A., Scott J., Yeh L.A., Wallace B.D., Lane K.T.* Selective beta-glucuronidase inhibitors as a treatment for side effects of camptothecin antineoplastic agents. U.S. Patent US8557808B2, 15 October 2013.
58. *Панарин Е.Ф.* Биологически активные полимерные наносистемы // *Изв. АН. Сер. хим.* 2017. № 10. С. 1812.

УДК 543.05:543.5

НАНОКОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ МНОГОСТЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК, НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА И МОЛЕКУЛЯРНО ИМПРИНТИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ “ЯДРО–ОБОЛОЧКА” В ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СЕНСОРАХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

© 2023 г. Е. В. Бизина^{а, *}, А. В. Ефросинина^а, О. В. Фарафонова^а,
Н. И. Золотарева^б, С. С. Гражулене^б, Т. Н. Ермолаева^а

^аЛипецкий государственный технический университет
ул. Московская, 30, Липецк, 398055 Россия

^бИнститут проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук
ул. Академика Осипьяна, 6, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail: katarina.bizina1821@mail.ru

Поступила в редакцию 17.03.2023 г.

После доработки 07.04.2023 г.

Принята к публикации 10.04.2023 г.

Разработан пьезоэлектрический сенсор с распознающим слоем на основе магнитных углеродных наноконструкций, включающих многостенные углеродные нанотрубки, магнитные наночастицы Fe_3O_4 и наносферы полимеров с молекулярными отпечатками эритромицина и азитромицина, полученные методом “ядро–оболочка”. В качестве ядер использовали частицы диоксида кремния, на поверхности которых путем свободнорадикальной полимеризации или золь–гель методом синтезировали молекулярно импринтированную макролидами оболочку. Частицы SiO_2 получали по методу Штобера, варьируя соотношение реагентов во время синтеза. Размер ядер и наночастиц полимеров с молекулярными отпечатками (ПМО) определяли методом атомно-силовой микроскопии, а плотность и однородность слоя на поверхности магнитных углеродных наноконструкций (МУНК) – методом пьезокварцевого микровзвешивания. Спектрофотометрическим методом установлено оптимальное соотношение реагентов (темплат : функциональный мономер : кросс-мономер) во время синтеза наноструктур “ядро–оболочка” путем свободнорадикальной полимеризации. Золь–гель методом формировали на поверхности ядра диоксида кремния тонкую оболочку SiO_2 с отпечатками антибиотика на основе кремнийорганических соединений, используемых при синтезе ядра. Формирование распознающего слоя сенсора осуществляли под действием внешнего магнитного поля. Зависимость аналитического сигнала сенсора на основе ПМО@ SiO_2 /МУНК от концентрации линейна в диапазоне 5–160 мкг/мл для азитромицина и 10–160 мкг/мл для эритромицина, а с распознающим слоем на основе SiO_2 @ SiO_2 /МУНК в интервале концентраций 20–400 мкг/мл для эритромицина.

Ключевые слова: пьезоэлектрический сенсор, молекулярно импринтированные полимеры “ядро–оболочка”, многостенные углеродные нанотрубки, магнитные наночастицы, магнитные углеродные наноматериалы, макролидные антибиотики.

DOI: 10.31857/S0044450223110038, EDN: MQSLEW

Пьезоэлектрические гравиметрические сенсоры положительно зарекомендовали себя для определения токсикантов в сложных по составу смесях с высокой чувствительностью и селективностью практически без предварительной пробоподготовки [1–4]. Наиболее часто в пьезоэлектрических сенсорах в качестве элементов распознавания применяют антитела, антигены и аптамеры, обладающие высокой специфичностью взаимодействия и позволяющие получать информацию о ходе биохимической реакции практически в режиме реального времени [5–8]. Однако их неустойчивость при хранении, воздействии органических растворителей и высоких концентраций электролитов, а

также сложность получения [9] стимулирует поиски “синтетических” антител, в качестве которых могут выступать полимеры с молекулярными отпечатками (ПМО), имеющие ряд несомненных достоинств по сравнению с природными рецепторами. Полимеры с молекулярными отпечатками могут быть получены путем сополимеризации функционального мономера и кросс-мономера в присутствии молекул-шаблонов (темплатов), в качестве которых чаще всего выступает аналит. После удаления молекулы темплата в матрице полимера формируется отпечаток, соответствующий по форме и химической функциональности определяемой молекуле, которая может быть повторно

Таблица 1. Соотношение реагентов при синтезе ядер диоксида кремния

Способ синтеза	ТЭОС, мл	АПТЕС, мл	Р-р NH ₃ , мл	Этанол, мл	Литература
1	1.5	1.5	0.2	–	[29]
2	18	–	36	182	[30]
3	5	–	9	80	[27]

Растворители: ацетонитрил, толуол (Вектон, Россия), этанол (Экос1, Россия), уксусная кислота (НеваРеактив, Россия), ацетон (98%, Qumica, Испания), соляная кислота (плотность 1.198 г/см³, НеваРеактив, Россия). Для перевода частиц в дисперсное состояние применяли Тритон X-100 (Sigma-Aldrich, США). Для синтеза наносфер SiO₂ использовали тетраэтоксисилан (ТЭОС) (Компонент-Реактив, Россия), (3-аминопропил)триэтоксисилан (АПТЕС) (Sigma-Aldrich, США), 25%-ный водный раствор NH₃ (Химреактивснаб, Россия). Гидрофобизацию полученных частиц SiO₂ осуществляли поливинилпирролидоном (Aplichem GmbH, Германия).

Для повторного встраивания в ПМО применяли растворы макролидных антибиотиков в этиловом спирте с концентрацией 40 мкг/мл. Для построения градуировочных зависимостей использовали растворы с концентрациями 0.1, 0.5, 5, 10, 20, 40, 100, 160, 200, и 400 мкг/мл, полученные разбавлением концентрированного раствора этиловым спиртом.

Поверхностную морфологию наночастиц изучали методом атомно-силовой микроскопии (сканирующий зондовый микроскоп Solver P47-PRO ЗАО “Нанотехнология-МДТ”, Россия) в полуконтактном режиме на воздухе со скоростью сканирования 1.34 Гц. Методом ИК-спектроскопии устанавливали характер функциональных групп на поверхности частиц SiO₂ (ИК-Фурье спектрометр Irtaffinity-1, Япония), а также характер связей, образующихся при синтезе ПМО путем свободно-радикальной полимеризации и золь–гель методом.

В качестве сенсоров использовали пьезоэлектрические резонаторы АТ-среза диаметром 8 мм с собственной частотой колебаний 10 МГц, с золотыми электродами, расположенными по обе стороны от кварцевой пластины (ЗАО “ЭТНА”, Россия). Аналитический сигнал регистрировали на установке CPNA-330 (“ЗАО ЭТНА”, Россия).

Соотношение темплата, функционального и сшивающего мономеров устанавливали спектрофотометрическим методом в УФ-области спектра (Флюорат-02-Панорама, Россия).

Синтез наночастиц с молекулярными отпечатками. Применяли две методики синтеза наночастиц со структурой “ядро–оболочка”: в первом случае на поверхности ядра диоксида кремния синтезировали полимерную оболочку методом СРП –

SiO₂@ПМО. Второй способ заключался в получении на поверхности ядра кремнезема оболочки золь–гель методом с применением силоксанов – SiO₂@SiO₂ (рис. 1).

Синтез ядер SiO₂ осуществляли по методу Штобера. Для работы выбрали описанные в литературе методики, отличающиеся соотношением реагентов во время синтеза (табл. 1).

Синтез полимерной оболочки методом свободно-радикальной полимеризации требует предварительной гидрофобизации ядра SiO₂. Для этого 0.3 г наночастиц SiO₂ вносили в 50 мл водного раствора поливинилпирролидона (60 мг/мл) и перемешивали магнитной мешалкой при 25°C в течение 12 ч. Полученные частицы отделяли, промывали до pH 7 и высушивали при 70°C до постоянной массы [31]. Для синтеза полимерной оболочки на поверхности гидрофобизованных ядер диоксида кремния 0.06 г макролида растворяли в 18 мл порогенного растворителя – смеси ацетонитрил–толуол (3 : 1, по объему). Далее вводили 0.1 ммоль МК, полученную смесь выдерживали 2 ч при 4°C для образования предполимеризационного комплекса темплата–мономер. Вносили 0.015 г частиц SiO₂ и 0.8 ммоль ЭГДМА, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, добавляли инициатор полимеризации азобисизобутиронитрил (0.0985 г) и полученный раствор непрерывно перемешивали при температуре 50°C. Образующиеся частицы SiO₂@ПМО высушивали до постоянной массы.

Золь–гель метод заключался в формировании поверхностных отпечатков макролида в оболочке диоксида кремния [32]. Для этого смешивали 0.6 мл ТЭОС, 9 мл этанола и 0.9 мл дистиллированной воды, вводили 0.4 мл 25%-ного раствора аммиака и перемешивали магнитной мешалкой 1 ч при 25°C. Далее добавляли 0.3 мл АПТЕС (в качестве функционального мономера), 10 мг эритромицина (темплата) и 0.5 мл ТЭОС (сшивателя), перемешивали еще 1 ч. Частицы отделяли центрифугированием и промывали этанолом для удаления молекул темплата.

При синтезе неимпринтированных полимерных частиц (SiO₂@НИП) методами СРП и ЗГМ темплата не использовали.

Синтез композитных наноматериалов и формирование рецепторного слоя. В работе использовали магнитные углеродные нанокompозиты, описанные в работе [27]. Наночастицы Fe₃O₄ иммобили-

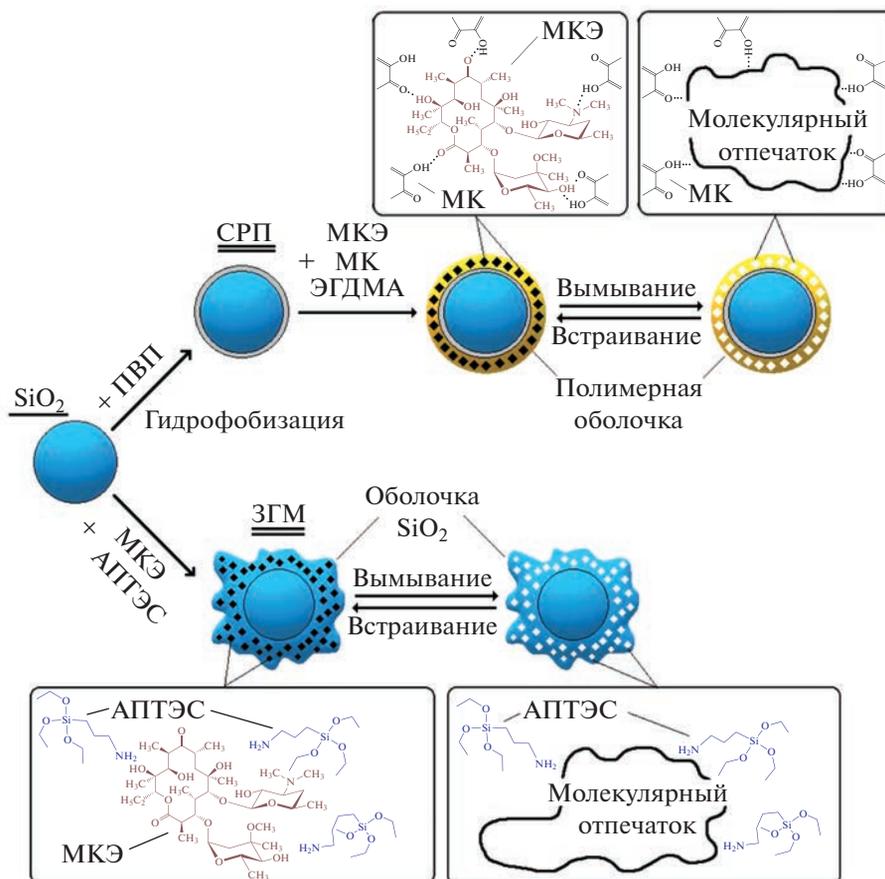


Рис. 1. Синтез наночастиц с молекулярными отпечатками макролидов на примере эритромицина с применением свободно-радикальной полимеризации и золь–гель метода.

зовали на поверхности многостенных углеродных нанотрубок, синтезированных в Институте проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Черноголовка [33]. Соотношение УНТ–МНЧ выбирали методом пьезокварцевого микровзвешивания [34] с учетом массы покрытия, так как перегрузка приводит к срыву аналитического сигнала сенсора, а уменьшение количества МНЧ в композите – к снижению прочности связывания с сенсором под действием внешнего магнитного поля. Установлено, что оптимальным является соотношение 3 : 1. Перевод в дисперсное состояние осуществляли по схеме, предложенной ранее [35]: 1 мг МУНК вносили в 1 мл 1%-ного водного раствора Тритона X-100 и подвергали ультразвуковой обработке в течение 1 ч.

Иммобилизацию распознающих элементов (ПМО@SiO₂ и SiO₂@SiO₂) на поверхности МУНК осуществляли за счет физической сорбции, для этого 1 мг активированных МУНК и 1 мг наночастиц ПМО вносили в 1 мл 1%-ного водного раствора Тритона X-100, нагревали до 90°С в течение 15 мин и обрабатывали ультразвуком 1 ч.

Рецепторный слой на основе композитных материалов (ПМО@SiO₂/МУНК и SiO₂@SiO₂/МУНК) формировали путем дозирования 2 мкл дисперсии на предварительно очищенный 1 мМ раствором соляной кислоты, ацетоном и этанолом электрод сенсора, помещенный над неодимовым магнитом в ячейке детектирования, описанной в работе [27].

Оценка качества рецепторного покрытия. Распознающий слой на основе композитов ПМО@SiO₂/МУНК или SiO₂@SiO₂/МУНК характеризовали методом пьезокварцевого микровзвешивания, аналогично описанному в работах [16, 17]. В качестве аналитического сигнала использовали изменение частоты колебаний резонатора до и после нанесения дисперсии нанокompозитов, а также до и после десорбции и сорбции молекул темплатов.

Массу распознающего покрытия $\Delta m_{\text{ПМО}}$ (мкг) рассчитывали на основании уравнения Зауэрбрея: $\Delta m_{\text{ПМО}} = (\Delta F)/(2.3 \times 10^6 F_0^2)$, где $\Delta F = F_1 - F_2$ (F_1 – частота колебаний чистого сенсора, Гц; F_2 – частота колебаний сенсора с пленкой ПМО, Гц); F_0 – собственная частота колебаний кристалла

кварца, МГц; S – площадь поверхности электрода (0.10066 см^2). Влияние неспецифической поверхностной сорбции учитывали путем измерения аналитического сигнала сенсора $\Delta F_{\text{ан}}$ (Гц) относительно НИП: $\Delta F_{\text{ан}} = \Delta F_{\text{ПМО}} - \Delta F_{\text{НИП}}$. Массу удаленных ($\Delta m_{\text{ПМО}}$) и повторно встроенных молекул темплатов ($\Delta m_{\text{ВСТ}}$) определяли по разности между массой слоя ПМО до и после удаления темплатов. Молярную концентрацию поверхностных отпечатков макролидов R (мкмоль/см^2) на поверхности электрода сенсора определяли следующим образом: $R = \Delta m_{\text{ВСТ}}/SM$, где M – молярная масса темплата.

Селективность распознающего слоя рассчитывали по коэффициентам перекрестного реагирования: $CR, \% = \Delta F_{\text{меш}}/\Delta F_{\text{аналита}}$, где $\Delta F_{\text{аналита}}$ и $\Delta F_{\text{меш}}$ – аналитические сигналы сенсора в растворах аналита и мешающего вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез частиц полимеров с молекулярными отпечатками макролидов методом “ядро–оболочка”.
Синтез ядер. Размер и морфология частиц диоксида кремния, используемых в качестве ядер, во многом определяются соотношением реагентов во время синтеза. За основу выбрали методики, обеспечивающие формирование частиц с активными функциональными группами на поверхности ядра [28–30]. Синтез ядер проводили по методу Штобера, включающему гидролиз и последующую конденсацию кремнийорганических соединений [36]. Применяемые в работе ТЭОС и АПТЕС обеспечивали формирование поверхностных активных гидроксильных и аминогрупп (табл. 1). Средние диаметры синтезированных ядер SiO_2 устанавливали методом атомно-силовой микроскопии (рис. 2).

Методом пьезокварцевого микровзвешивания установили влияние диаметра частиц SiO_2 на плотность и однородность слоя на поверхности магнитных углеродных наноконкомпозитов. Так, частицы, синтезированные способом 2 и имеющие меньший диаметр ($77 \pm 3 \text{ нм}$), располагаются на поверхности МУНК более компактно, формируя однородный слой с достаточно большой площадью поверхности. При применении частиц большего диаметра (157 ± 7 и $148 \pm 7 \text{ нм}$), полученных способами 1 и 3, на поверхности МУНК наблюдается скопление крупных морфологически неоднородных структур, стерически затрудняющих взаимодействие с поверхностным слоем.

Синтез полимерной оболочки проводили свободнорадикальной полимеризацией или золь–гель методом. В первом случае вследствие применения при получении оболочки гидрофобных функционального и кросс-мономеров проводили предварительную гидрофобизацию наносфер SiO_2

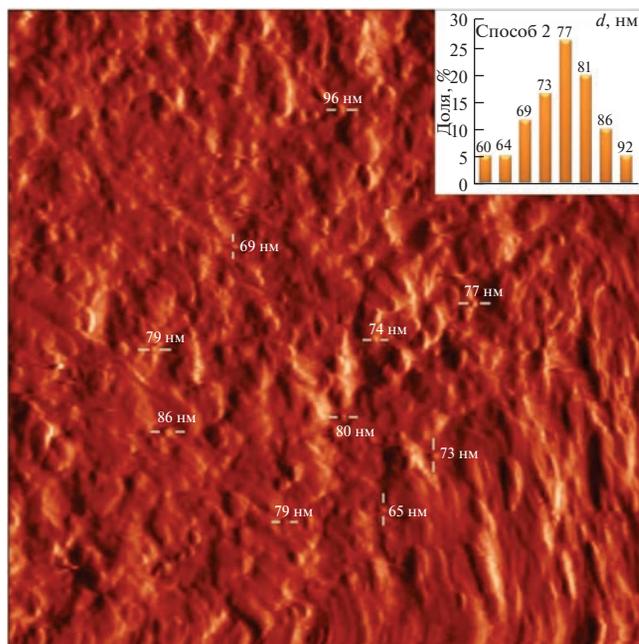


Рис. 2. АСМ-снимок частиц SiO_2 , синтезированных по способу 2, и гистограмма распределения размеров частиц.

раствором поливинилпирролидона с целью повышения связи полимерного слоя с ядром, снижения агрегации частиц и повышения их стабильности. При синтезе полимерной оболочки ЗГМ гидрофобизацию не проводили, так как этапы формирования ядра и поверхностной оболочки осуществлялись последовательно с использованием одинаковых реагентов.

При синтезе ПМО методом СРП в качестве функционального и кросс-мономеров применяли МК и ЭГДМА, положительно зарекомендовавшие себя ранее [18–20]. Важным условием успешного синтеза является выбор соотношения реагентов в полимеризационной смеси, обеспечивающих максимальное количество доступных поверхностных отпечатков. Оптимальное соотношение темплат : функциональный мономер, а также темплат : функциональный мономер : кросс-мономер определяли с учетом максимумов в спектрах поглощения в УФ-области (180–380 нм), варьируя количество реагентов в полимеризационной смеси (рис. 3).

В спектрах поглощения зарегистрировали максимальные значения оптической плотности при следующих мольных соотношениях темплат : функциональный мономер : кросс-мономер: для эритромицина 1 : 8 : 60, для азитромицина 1 : 4 : 30. Разные соотношения реагентов при синтезе ПМО отдельных макролидов связаны, вероятно, с различиями в строении их молекул. Ввиду того, что на поверхности ядра из кремнезема возможна неспецифическая сорбция темплата, а молекуляр-

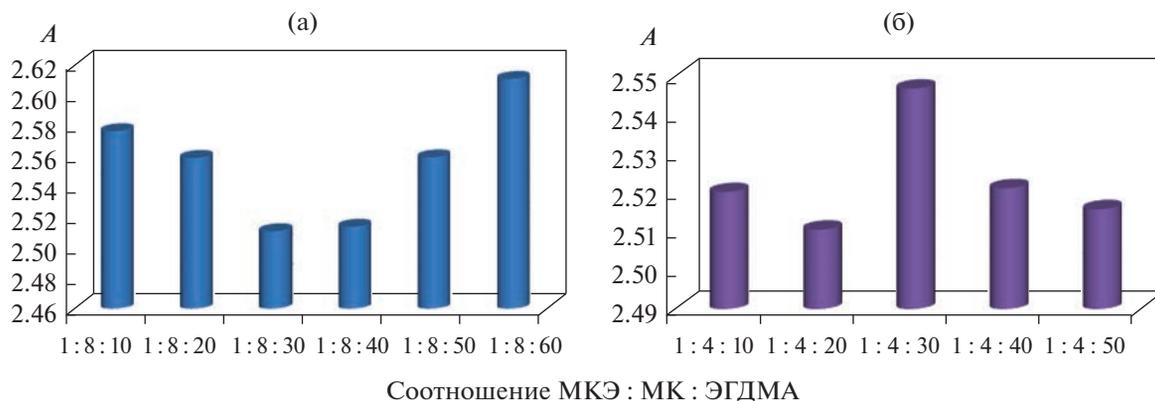


Рис. 3. Выбор соотношения реагентов при синтезе полимерной оболочки методом свободнорадикальной полимеризации для (а) эритромицина, (б) азитромицина.

ные отпечатки формируются в тонком полимерном слое, дополнительно увеличена концентрация темплата, применяемая при синтезе ПМО. Установили, что максимальный сигнал в спектрах поглощения в УФ-области наблюдается при соотношении темплат : SiO_2 , равном 4 : 1, поэтому при синтезе оболочки методом СРП применяли полимеризационную смесь состава темплат : функциональный мономер : кросс-мономер 4 : 32 : 240 (для эритромицина) и 4 : 16 : 120 (для азитромицина).

Сравнение ИК-спектров макролида и ПМО, полученных методом СРП (рис. 4а) продемонстрировало смещение пика карбонильных групп в коротковолновую область с 1747 до 1722 см^{-1} , что указывает на образование водородных связей между метакриловой кислотой (функциональным мономером) и молекулами темплата при формировании предполимеризационного комплекса. Также более высокая интенсивность пика $-\text{C}-\text{OH}$ в спектрах ПМО по сравнению с НИП говорит о присутствии карбонильной группы лактонного кольца макролидов в импринтованном полимере (988 см^{-1}). Отмечено уширение этой полосы в спектрах ПМО по сравнению со спектром антибиотика, что подтверждает участие гидроксильных групп макролида в образовании водородных связей с функциональным мономером.

Подобные изменения в ИК-спектрах наблюдали и при формировании оболочки ЗГМ (рис. 4б). На присутствие лактонного кольца макролида указывает пик 950 см^{-1} , характерный для антибиотиков данного ряда. Образование связей между темплатом и оболочкой подтверждено уширением и смещением полосы карбонильной группы с 1747 до 1706 см^{-1} по сравнению со спектром макролида. Сопоставление спектров сорбированной макролидом оболочки SiO_2 и десорбированной оболочки позволило доказать успешное удаление молекул темплата.

Характеристика аффинного пьезоэлектрического сенсора на основе композитных наноматериалов.

Для многократного использования распознающего слоя гравиметрического пьезоэлектрического сенсора на основе наночастиц ПМО важно проводить регенерацию, обеспечивающую удаление максимального количества молекул темплата из молекулярных отпечатков и устойчивую структуру полимера. В связи с тем, что макролиды в целом обладают незначительной растворимостью в воде, но легко растворимы в этаноле, ацетоне и некоторых других полярных органических растворителях, изучили возможность применения в качестве регенерирующих растворов этанола; смеси этанол–ацетонитрил (1 : 3); смеси уксусная кислота–этанол (1 : 6). Экспериментальные данные показали, что применение смесей ацетонитрил–этанол и уксусная кислота–этанол приводит к значительным разрушениям структуры полимера уже после первого цикла регенерации. Только применение этанола позволяет добиться удовлетворительных результатов десорбции и повторной сорбции молекул макролидов.

Важнейшей характеристикой является продолжительность контакта рецепторного слоя на основе частиц ПМО с регенерирующим раствором, обеспечивающим максимально полное удаление и последующее встраивание молекул антибиотиков. Методом пьезокварцевого микровзвешивания установили, что полное извлечение молекул эритромицина этанолом из полимерной матрицы $\text{SiO}_2@$ ПМО происходит в течение 4 мин, а максимальное встраивание антибиотиков в сформированные отпечатки уже через 3 мин (рис. 5), что свидетельствует о высокой доступности отпечатков в структуре ПМО для молекул темплата. Продолжительность полного извлечения темплата из структуры $\text{SiO}_2@$ ПМО составляет 10 мин, тогда как, максимальное встраивание происходит за 6 мин, что свидетельствует о меньшей доступности

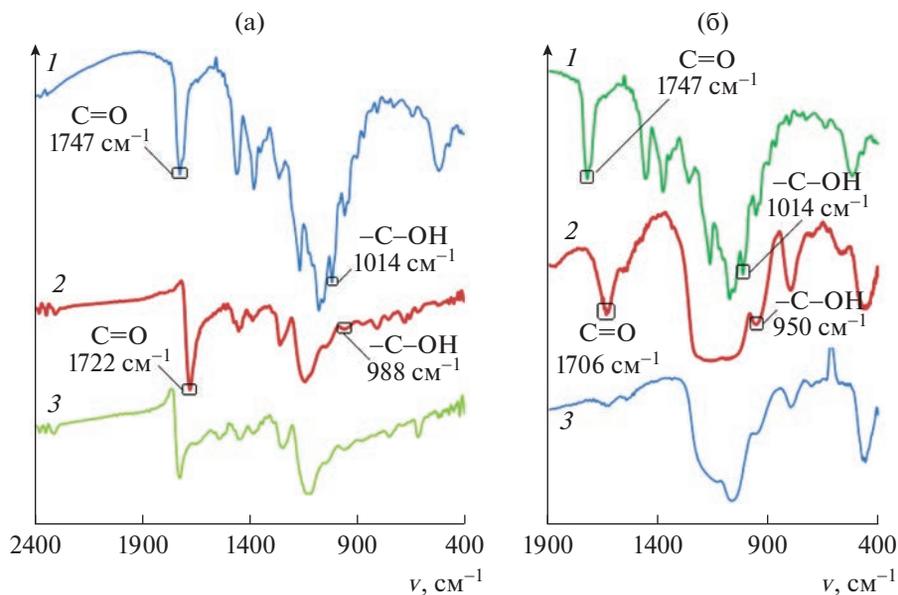


Рис. 4. ИК-спектры полимеров с молекулярными отпечатками макролидов на примере эритромицина, полученных методами свободнорадикальной полимеризации (а) и золь–гель методом (б): 1 – антибиотик, 2 – полимер с молекулярными отпечатками, 3 – неимпринтированный полимер.

отпечатков для молекул темплата в полимерной оболочке, полученной золь–гель методом.

Аналитические характеристики пьезоэлектрического сенсора на основе композитных наноматериалов представлены в табл. 2. Отмечено, что при синтезе масса антибиотиков ($m_{\text{темплата}}$, мкг), включенных в структуры $\text{SiO}_2@/\text{SiO}_2$ или $\text{SiO}_2@/\text{ПМО}$, существенно превышает аналогичную характеристику, полученную при повторном встраивании (Δm_{BC1} и Δm_{BC2}), что объясняется частичным разрушением матрицы, прилегающей к отпечатку при первичной регенерации. Однако в результате последующих процедур десорбции–сорбции антибиотиков в молекулярные отпечатки значения масс повторно встроенных молекул темплатов, а также концентрации поверхностных отпечатков (R_1 и R_2) практически совпадают, что свидетельствует о формировании на поверхности частиц постоянного количества доступных отпечатков и устойчивости разработанного сенсора.

Установили, что сигнал сенсора на основе $\text{ПМО}@/\text{SiO}_2/\text{МУНК}$ линеен в диапазоне 5–160 мкг/мл для азитромицина и 10–160 мкг/мл для эритромицина. Для сенсора на основе $\text{SiO}_2@/\text{SiO}_2/\text{МУНК}$ наблюдается увеличение верхней границы определяемых содержаний эритромицина до 400 мкг/мл, что свидетельствует о более высокой концентрации поверхностных отпечатков в оболочке, полученной золь–гель методом.

Разработанные сенсоры апробированы при определении макролидов в свинине и курином мясе (табл. 3). Установлено, что во всех пробах со-

держание антибиотиков не превышает максимально допустимого уровня препаратов (0.2 мг/мл) [37]. Значения s_r свидетельствуют о высокой воспроизводимости результатов измерений.

Селективность сенсора на основе молекулярно импринтированных частиц оценивали с помощью коэффициента кросс-реактивности CR (%) (табл. 4). Установили, что молекулярно импринтированные частицы, синтезированные методами СРП и ЗГМ, обладают высокой селективностью относительно антибиотиков других классов. Однако значения CR для других макролидов превышают 70% и более, что позволяет утверждать, что ПМО с отпе-

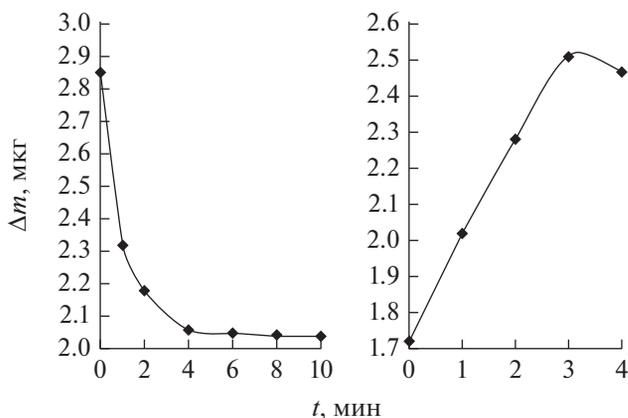


Рис. 5. Изменение массы полимерных структур на примере $\text{SiO}_2@/\text{ПМО}$ в зависимости от продолжительности десорбции (а) и сорбции (б) из раствора эритромицина с концентрацией 40 мкг/мл.

Таблица 2. Характеристики сенсоров на основе ПМО@SiO₂/МУНК и SiO₂@SiO₂/МУНК (*n* = 3, *P* = 0.95)

Параметр	Покрытие на основе ПМО@SiO ₂ /МУНК		Покрытие на основе SiO ₂ @SiO ₂ /МУНК
	азитромицин	эритромицин	
<i>m</i> _{ПМО} , МКГ	3.2 ± 0.3	3.0 ± 0.6	2.3 ± 0.7
<i>m</i> _{Темплата} , МКГ	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.3	1.3 ± 0.4
<i>R</i> , ммоль/см ²	0.021 ± 0.001	0.018 ± 0.004	0.018 ± 0.006
Δ <i>m</i> _{ВС1} , МКГ	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.2
<i>R</i> ₁ , ммоль/см ²	0.009 ± 0.003	0.011 ± 0.002	0.014 ± 0.003
Δ <i>m</i> _{ВС2} , МКГ	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.2
<i>R</i> ₂ , ммоль/см ²	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.003	0.014 ± 0.005
Уравнение градуировочной функции	Δ <i>f</i> = 0.4 <i>c</i> + 469	Δ <i>f</i> = 0.6 <i>c</i> + 385	Δ <i>f</i> = 1.9 <i>c</i> + 394
Диапазон определяемых концентраций, мкг/мл	5–160	10–160	20–400
Коэффициент корреляции	0.99	0.98	0.96
Предел обнаружения	0.5	0.5	5

чатками индивидуального макролида могут быть использованы для определения суммы антибиотиков эритромицинового ряда.

Сенсоры на основе магнитных углеродных наноконпозитов и полимеров с молекулярными отпечатками, синтезированных СРП- и ЗГМ-методами, могут быть рекомендованы для определения суммы макролидов в присутствии других антибиотиков в жидких средах.

Таблица 3. Результаты (мкг/мл) определения эритромицина в мясе методом введено–найдено при помощи сенсора с распознающим покрытием на основе ПМО@SiO₂/МУНК (*n* = 5, *P* = 0.95)

Введено	Найдено	<i>s</i> _r
Куриное мясо		
25	25 ± 1	0.02
50	51 ± 1	0.02
100	101 ± 3	0.03
Свинина		
25	32 ± 2	0.05
50	57 ± 2	0.03
100	108 ± 2	0.02

Предложена методика формирования рецепторного слоя пьезоэлектрического сенсора на основе магнитных углеродных наноконпозитов с молекулярно импринтированными полимерами “ядро–оболочка” для определения макролидных антибиотиков в жидких средах. Установлено влияние диаметра ядер SiO₂ на плотность и однородность слоя на поверхности магнитных углеродных наноконпозитов. Отмечено, что сенсор на основе ПМО, синтезированных методом свободнорадикальной полимеризации, характеризуется линейной зависимостью аналитического сигнала от концентрации аналита в диапазоне 5–160 мкг/мл для азитромицина и 10–160 мкг/мл для эритромицина. Результаты определения макролидов с помощью пьезоэлектрического сенсора с покрытием на основе ПМО@SiO₂/МУНК не уступают по чувствительности известному способу анализа методом ВЭЖХ-УФ с предварительной твердофазной экстракцией [38] (*c*_{min} = 0.45 мкг/мл) и вольтамперометрическому методу [39] (*c*_{min} = 1.4 мкг/мл). Разработанные пьезоэлектрические сенсоры позволяют определять макролиды в более широком диапазоне содержаний. При применении ПМО, полученных золь–гель методом, повышается верхняя граница определяемых содержаний до 400 мкг/мл. Сенсоры апробированы при определении макролидов в свинине и курином мясе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Липецкой области в рамках научного про-

Таблица 4. Оценка селективности определения антибиотиков эритромицинового ряда с помощью пьезоэлектрических сенсоров с распознающим слоем на основе композитных наноматериалов

Темплат	Покрытие	Аналит	CR, %
Эритромицин	ПМО@SiO ₂ /МУНК	Эритромицин	100
		Азитромицин	70
		Пенициллин G	12
		Тетрациклин	8
Азитромицин	ПМО@SiO ₂ /МУНК	Эритромицин	75
Эритромицин	SiO ₂ @SiO ₂ /МУНК	Азитромицин	100
		Эритромицин	100
		Пенициллин G	84
		Тетрациклин	19
Азитромицин	SiO ₂ @SiO ₂ /МУНК	Тетрациклин	15
		Эритромицин	88
		Азитромицин	100

екта № 20-43-480001. В ИПТМ РАН работа выполнена в рамках Госзадания 075-01304-23-00.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guliy O.I., Zaitsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Borodina I.A. Prospects of acoustic sensor systems for antibiotic detection // *Biosens. Bioelectron.* 2022. V. 12. Article 100274.
- Skládal P. Piezoelectric biosensors // *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 79. № 5. P. 127.
- Ермолаева Т.Н., Калмыкова Е.Н., Шашканова О.Ю. Пьезокварцевые биосенсоры для анализа объектов окружающей среды, пищевых продуктов и клинической диагностики // *Рос. хим. журн.* 2008. Т. 52. № 2. С. 17. (Ermolaeva T.N., Kalmykova E.N., Shashkanova O.Y. Piezoquartz biosensors for the analysis of environmental objects, foodstuff and for clinical diagnostic // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. V. 78. № 12. P. 2430.)
- Chauhan R., Singh J., Solanki P.R., Basu T., O'Kennedy R., Malhotra B.D. Electrochemical piezoelectric reusable immunosensor for aflatoxin B1 detection // *Biochem. Eng. J.* 2015. V. 103. № 15. P. 103.
- Gupta B.K., Yadav A., Koch P., Mishra P. Piezoelectric biosensors. principle, techniques, and their application in food analysis // *Biosens. Food Safety Qual.* 2022. P. 10.
- Zhang J., Zhang X., Wei X., Xue Y., Wan H., Wang P. Recent advances in acoustic wave biosensors for the detection of disease-related biomarkers: A review // *Anal. Chim. Acta.* 2021. V. 1164. Article 338321.
- Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Алсовэиди А.К.М., Караваева О.А., Ловцова Л.Г., Бородина И.А. Биосенсорные системы для определения антибиотиков // *Биофизика.* 2021. Т. 66. № 4. С. 657. (Guliy O.I., Karavaeva O.A., Lovtsova L.G., Zaitsev B.D., Borodina I.A., Alsowaidi A.K.M. Biosensor systems for antibiotic detection // *Biophysics.* 2021. V. 66. № 4. P. 555.)
- Алсовэиди А.К.М., Караваева О.А., Гулий О.И. Методы и подходы для определения антибиотиков // *Антибиотики и химиотерапия.* 2022. Т. 67. № 1–2. С. 53–61.
- Poma A., Guerreiro A., Whitcombe M.J., Piletska E.V., Turner A.P.F., Piletsky S.A. Solid-phase synthesis of molecularly imprinted polymer nanoparticles with a reusable template – “Plastic antibodies” // *Adv. Funct. Mater.* 2013. V. 23. P. 2821.
- Kupai J., Razali M., Buyuktiryaki S., Kecili R., Szekely G. Long-term stability and reusability of molecularly imprinted polymers // *Polym. Chem.* 2017. V. 8. P. 666.
- Sharma P.S., Iskierko Z., Pietrzyk-Le A., D'Souza F., Kutner W. Bioinspired intelligent molecularly imprinted polymers for chemosensing: A mini review // *Electrochem. Commun.* 2015. V. 50. P. 81.
- Refaat D., Aggour M.G., Farghali A.A., Mahajan R., Wiklander J.G., Nicholls I.A., Piletsky S.A. Strategies for molecular imprinting and the evolution of MIP nanoparticles as plastic antibodies-synthesis and applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 24. P. 6304.
- He J.X., Pan H.Y., Xu L., Tang R.Y. Application of molecularly imprinted polymers for the separation and detection of aflatoxin // *J. Chem. Res.* 2020. V. 45. № 5. P. 1.
- Ma J., Yan M., Feng G., Ying Y., Chen G., Shao Y., She Y., Wang M., Sun J., Zheng L., Wang J., El-Atyde A.M.A. An overview on molecular imprinted polymers combined with surface-enhanced Raman spectroscopy chemical sensors toward analytical applications // *Talanta.* 2021. V. 225. Article 122031.
- Thobakgale L., Ombinda-Lemboumba S., Mthunzi-Kufa P. Chemical sensor nanotechnology in pharmaceutical drug research // *Nanomaterials.* 2022. V. 12. № 15. P. 2688.
- Karaseva N., Ermolaeva T., Mizaiakoff B. Piezoelectric sensors using molecularly imprinted nanospheres for the detection of antibiotics. // *Sens. Actuators B: Chem.* 2016. V. 225. P. 199.

17. Karaseva N.A., Pluhar B., Mizaiikov B., Beliaeva E.A., Ermolaeva T.N. Synthesis and application of molecularly imprinted polymers for trypsin piezoelectric sensors. // *Sens. Actuators B: Chem.* 2019. V. 280. P. 272.
18. Ермолаева Т.Н., Фарафонова О.В., Бессонов О.И. Синтез и применение наночастиц полимеров с молекулярными отпечатками салбутамола в распознающем слое пьезоэлектрического сенсора // Сорбционные и хроматографические процессы. 2019. Т. 19. № 6. С. 682.
19. Ермолаева Т.Н., Фарафонова О.В., Чернышова В.Н., Зяблов А.Н., Тарасова Н.В. Пьезоэлектрический сенсор на основе наночастиц полимеров с молекулярными отпечатками рактопамина // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 10. С. 898. (Ermolaeva T.N., Farafonova O.V., Chernyshova V.N., Zyablov A.N., Tarasova N.V. A piezoelectric sensor based on nanoparticles of ractopamine molecularly imprinted polymers // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 10. P. 1270.)
20. Ермолаева Т.Н., Чернышова В.Н., Бессонов О.И. Микро- и наночастицы полимеров с молекулярными отпечатками – синтез, характеристика и применение в пьезоэлектрических сенсорах // Сорбционные и хроматографические процессы. 2015. Т. 15. № 3. С. 345.
21. Shi J., Zhang X., Zhang Q., Yang P. Ultrasensitive and highly selective detection of bisphenol a using core-shell magnetic molecularly imprinted quantum dots electrochemiluminescent probe // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2022. V. 108. P. 379.
22. Malik S., Khan A., Rahman G., Ali N., Khan H., Khan S., Sotomayor M.D.P.T. Core-shell magnetic molecularly imprinted polymer for selective recognition and detection of sunset yellow in aqueous environment and real samples // *Environ. Res.* 2022. V. 212. Part A. Article 113209.
23. Yun G., Koo K.M., Kim Y. Chemiresistor type formaldehyde sensor using polystyrene/polyaniline core-shell microparticles // *Polymer.* 2021. V. 215. Article 123389.
24. Ladj R., Bitar A., Eissa M.M., Fessi H., Mugnier Y., Le Dantec R., Elaissari A. Polymer encapsulation of inorganic nanoparticles for biomedical applications // *Int. J. Pharm.* 2013. V. 458. P. 230.
25. Бакеева И.В., Морозова И.В. Современные нанокompозитные материалы – органо-неорганические гибридные гели. Учебное пособие. М: Издательско-полиграфический центр (ИПЦ МИТХТ), 2006. С. 40.
26. Бизина Е.В., Фарафонова О.В., Тарасова Н.В., Ермолаева Т.Н. Синтез и применение магнитных молекулярно импринтированных тетрациклином полимерных наночастиц в пьезоэлектрическом сенсоре // Сорбционные и хроматографические процессы. 2021. Т. 21. № 2. С. 177.
27. Бизина Е.В., Фарафонова О.В., Золотарева Н.И., Гражулене С.С., Ермолаева Т.Н. Пьезоэлектрический иммуносенсор на основе магнитных углеродных нанокompозитов для определения ципрофлоксацина // *Журн. аналит. химии.* 2022. Т. 77. № 4. С. 375. (Bizina E.V., Farafonova O.V., Zolotareva N.I., Grazhulene S.S., Ermolaeva T.N. A piezoelectric immunosensor based on magnetic carbon nanocomposites for the determination of ciprofloxacin // *J. Anal. Chem.* 2022. V. 77. № 4. P. 375.)
28. Гендриксон О.Д., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. Молекулярно импринтированные полимеры и их применение в биохимическом анализе // *Успехи биологической химии.* 2006. Т. 46. С. 149.
29. Liu Y.N., Zhang Z., Zhang M. Preparation and application of solid phase extraction of di(2-ethylhexyl)phthalate surfaces imprinted polymers // *Chinese J. Appl. Chem.* 2013. V. 30. № 3. P. 316.
30. Liu S.M., Wei M.X., Fu X., Zhang X.B. Direct synthesis of monodisperse hollow molecularly imprinted polymers based on unfunctionalized SiO₂ for the recognition of bisphenol A // *Chinese J. Chem. Phys.* 2018. V. 31. № 2. P. 229.
31. Huang Y., Li F., Qiu L., Lin F., Lai Z., Wang S., Lin L., Zhu Y., Wang Y., Jiang Y., Chen X. Enchanting the stability of CH₃NH₃PbBr₃ nanoparticles using double hydrophobic shells of SiO₂ and polyvinylidene fluoride // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. V. 11 № 29. P. 1.
32. Yu D., Hu X., Wei S., Wang Q., He C., Liu S. Dummy molecularly imprinted mesoporous silica prepared by hybrid imprinting method for solid-phase extraction of bisphenol A // *J. Chromatogr. A.* 2015. V. 1396. P. 17.
33. Гражулене С.С., Золотарева Н.И., Редькин А.Н., Шилкина Н.Н., Митина А.А., Ходос И.И. Сорбционные свойства магнитного композита на основе модифицированных углеродных нанотрубок в зависимости от условий синтеза // *Журн. прикл. химии.* 2020. Т. 93. № 1. С. 66. (Grazhulene S.S., Zolotareva N.I., Red'kin A.N., Shilkina N.N., Mitina A.A., Khodos I.I. sorption properties of a magnetic composite based on modified carbon nanotubes: Influence of the synthesis conditions // *Russ. J. Appl. Chem.* 2020. V. 93. № 1. P. 57.)
34. Бизина Е.В., Ефросинина А.В., Ролдугина А.С., Фарафонова О.В., Ермолаева Т.Н. Применение магнитных углеродных нанокompозитов при формировании распознающего слоя пьезоэлектрического аффинного сенсора для определения антибиотиков // Тезисы докладов, представленных на IV Съезде аналитиков России. 26–30 сентября 2022 г. г. Москва. М.: ОНТИ ГЕОХИ РАН, 2022 г. Электронная версия: <http://www.analystscongress.ru/iv/Shared%20Documents/2022-IVСъездАР-Тезисы-v9.pdf> (20.04.2023).
35. Бизина Е.В., Фарафонова О.В., Золотарева Н.И., Гражулене С.С., Ермолаева Т.Н. Применение магнитных углеродных нанокompозитов при формировании распознающего слоя пьезоэлектрического иммуносенсора для определения пенициллина G. // *Журн. аналит. химии.* 2023. Т. 78. № 4. С. 1. (Bizina E.V., Farafonova O.V., Zolotareva N.I., Grazhulene S.S., Ermolaeva T.N. The use of magnetic carbon nanocomposites in the formation of a recognition layer of a piezoelectric immunosensor for the determination of penicillin G. // *J. Anal. Chem.* 2023. V. 78. № 4. P. 514.)

36. *Blaaderen, A., Geest J.V., Vrij A.* Monodisperse colloidal silica spheres from tetraalkoxysilanes: Particle formation and growth mechanism // *J. Colloid Interface Sci.* 1992. V. 154. № 2. P. 481.
37. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. № 28 “О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методах их определения”. <https://docs.cntd.ru/document/556522984> (20.06.2021)
38. *Song S., Wu A., Shi X., Li R., Lin Z., Zhang D.* Development and application of molecularly imprinted polymers as solid-phase sorbents for erythromycin extraction // *Anal. Bioanal. Chem.* 2008. V. 390. P. 2141.
39. *Vajdle O., Guzsányi V., Škoric D., Csanádi J., Petkovic M., Avramov-Ivic M., Kónya Z., Petrovic S., Bobrowski A.* Voltammetric behavior and determination of the macrolide antibiotics azithromycin, clarithromycin and roxithromycin at a renewable silver – Amalgam film electrode // *Electrochim. Acta.* 2017. V. 229. P. 334.

В НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ЗАСЕДАНИЕ БЮРО СОВЕТА

DOI: 10.31857/S0044450223110075, EDN: MSYGHJ

21 марта 2023 г. состоялось очередное заседание бюро совета. В повестке дня были информация о текущих делах, план мероприятий совета на 2023 г. и последующие годы, подведение итогов конкурса на соискание премий совета за 2022 г., предложения в программу очередной годичной сессии совета.

Текущие дела. Ю.А. Золотов перечислил события, связанные с деятельностью совета в 2022 г. Был организован и успешно проведен IV Съезд аналитиков России (Москва, 25–30 сентября 2022 г.). В работе съезда приняли участие более 400 человек. С 19 по 22 апреля 2022 г. в Москве в МВЦ “КрокусЭкспо” состоялась 20-я Юбилейная международная выставка лабораторного оборудования и химических реактивов “АналитикаЭкспо’2022”. В рамках деловой программы выставки членом совета Г.И. Цизиним были организованы семинары “Аналитический контроль нефти и нефтепродуктов” (ведущие – д. х. н. Т.А. Марютина и к. х. н. Е.А. Новиков) и “Современные масс-спектрометрические методы для биомедицинских исследований” (ведущий – д. ф.-м. н. В.Е. Франкевич). Вышел новый справочник “Кто есть кто в российской аналитической химии. Доктора наук” Редакторы-составители – Ю.А. Золотов и В.И. Широкова. Создана Объединенная комиссия по хроматографии Научного совета РАН по аналитической химии и Научного совета РАН по физической химии (далее Объединенная комиссия по хроматографии – ОКХ), председателем которой назначен член-корр. РАН О.А. Шпигун. Утверждены Положение о комиссии, ее состав (76 человек) и план работы. Комиссия по хроматографии НСАХ РАН ликвидирована. С информацией об ОКХ можно ознакомиться на сайте <https://chrom.phyche.ac.ru>. Сотрудники кафедры аналитической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета к. х. н. И.И. Тимофеева и к. х. н. А.Ю. Шишов получили премию Президента РФ в области науки и инноваций для молодых ученых. Премия присуждена за разработку материалов и методов для инструментального химического анализа промышленных, природных и биомедицинских объектов. От имени совета лауреатам было послано поздравление.

С проектом плана мероприятий совета на 2023 г. и последующие годы членов бюро познакомила И.Н. Киселева. На 11–14 апреля 2023 г. в Москве

была намечена выставка “AnalyticaExpo2023”, на которой с участием НСАХ организованы три семинара: “Контроль пищевых продуктов на содержание вредных веществ антропогенного происхождения” (ведущий – д. х. н. В.Г. Амелин, Владимирский государственный университет); “Хроматографический анализ фармацевтических препаратов” (ведущий – д. х. н. Г.Б. Голубицкий, ООО “Промомед”, Москва) и “Химический анализ как средство медицинской диагностики” (ведущий – д. х. н. А.А. Карякин, МГУ им. М.В. Ломоносова). Член совета д. х. н. Д.О. Кирсанов (Санкт-Петербургский государственный университет) организовал на выставке несколько интересных лекций: “Искусство в химии – химия в искусстве. Современные методы и необходимое оборудование для исследований объектов культурного наследия”, докладчик – С.В. Сирро, зав. отделом технологических исследований Государственного русского музея; “Не просто таблица – периодическая система Дмитрия Менделеева”, докладчик А.Ю. Тимошин (Институт химии СПбГУ); “Химия и космос. Спектральные измерения как основной инструмент анализа вещества во Вселенной. История, достижения, перспектива”, докладчик – к. ф.-м. н. А.В. Родин (МФТИ).

С 24 по 30 сентября 2023 г. на базе Кубанского государственного университета в Оздоровительном комплексе “Орбита” пройдет IV Всероссийская конференция по аналитической спектроскопии. Информация о конференции на сайте <http://analytconf.ru>. В рамках этой конференции 26 сентября состоится 47-я Годичная сессия совета.

От Комиссии по электрохимическим методам анализа поступило предложение о проведении в мае–июне 2024 г. в Екатеринбурге на базе химико-технологического института Уральского федерального университета им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина XI Всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа “ЭМА-2024”.

1–6 октября 2024 г. в Сочи состоится XXII Менделеевский съезд, на котором будет работать секция “Аналитическая химия”.

Уфимский университет науки и технологий предлагает в мае–июне 2026 г. в спортивном комплексе Абзаково провести Всероссийскую конференцию по хроматографии, посвященную 75-летию юбилею Уфимской хроматографической школы.

План мероприятий совета был утвержден членами бюро.

Конкурс на соискание премий совета 2022 г. Жюри совета под председательством д. ф.-м. н. М.Н. Филиппова рассмотрело поступившие в совет заявки на конкурсы в номинациях “За существенный вклад в развитие аналитической химии” и “Премии для молодых ученых РАН, других учреждений, организаций, студентов и аспирантов высших учебных заведений”. М.Н. Филиппов доложил о результатах работы жюри. Премию в первой номинации предложено присудить д. х. н., профессору, зав. кафедрой аналитической химии Института химии им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Геннадия Артуровичу Евтюгину за выдающиеся успехи в развитии электрохимических сенсорных систем и активную работу в Научном совете РАН по аналитической химии. По мнению жюри, лучшими среди конкурсантов молодежной премии оказались сотрудник кафедры аналитической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета, к. х. н. Алексей Сергеевич Почивалов с циклом работ “Микроэкстракционное выделение в фармацевтическом анализе антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств” и сотрудник кафедры аналитической химии Хими-

ческого факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, к. х. н. Алексей Алексеевич Фурлетов с циклом работ “Треугольные нанопластинки серебра как аналитический реагент в спектрофотометрии и спектроскопии диффузного отражения”. Члены бюро утвердили предложения жюри. Лауреаты премий совета были приглашены на 47-ю Годичную сессию совета для вручения премий. Подробная информация о лауреатах и их работах публикуется отдельно.

Программа 47-ой Годичной сессии совета. Предварительно руководство совета обратилось с просьбой к членам совета дать предложения по ключевой теме, которую можно было бы обсудить на сессии. Из присланных предложений членами бюро были выделены вопросы о связи аналитической науки и производственной аналитики, а также о новой программе кандидатского минимума по специальности “Аналитическая химия”. Эти пожелания будут учтены при составлении программы сессии.

По решению бюро д. х. н., профессору А.А. Пупышеву (Уральский федеральный университет им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина) была выражена благодарность за плодотворную работу в течение длительного времени на посту главного редактора журнала “Аналитика и контроль”.

И.Н. Киселева

В НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ПРЕМИИ СОВЕТА ЗА 2022 Г.

DOI: 10.31857/S0044450223110087, EDN: TVHCSY

Завершился ежегодный конкурс на соискание премии Научного совета РАН по аналитической химии в номинациях “За существенный вклад в развитие аналитической химии” и “Премии для молодых ученых РАН, других учреждений, организаций, студентов и аспирантов высших учебных заведений”. Решением бюро совета от 21 марта 2023 г. премия в первой номинации присуждена д. х. н., профессору, зав. кафедрой аналитической химии Института химии им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Геннадия Артуровичу Евтюгину. Молодежные премии присуждены сотруднику кафедры аналитической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета, к. х. н. Алексею Сергеевичу Почивалову за цикл работ “Микроэкстракционное выделение в фармацевтическом анализе антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств” и сотруднику кафедры аналитической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, к. х. н. Алексею Алексеевичу Фурлетову за цикл работ “Треугольные нанопластинки серебра как аналитический реагент в спектрофотометрии и спектроскопии диффузного отражения”.

Геннадий Артурович Евтюгин награжден за выдающиеся успехи в развитии электрохимических сенсорных систем и активную работу в Научном совете РАН по аналитической химии. Им разработаны высокочувствительные амперо-, импедансные и потенциометрические сенсоры, основанные на использовании электродов, модифицированных электрополимеризованными материалами и полиэлектролитными комплексами. Предложены и успешно реализованы оригинальные подходы к регистрации реакций молекулярного распознавания для обнаружения и оценки содержания разнообразных биологически активных соединений – витаминов, антиоксидантов, органических кислот, субстратов и ингибиторов ферментов. Результаты исследований представлены в 150 статьях в ведущих отечественных и международных журналах. Г.А. Евтюгин – член редколлегий “Журнала аналитической химии”, журнала “Bioelectrochemistry”, ответственный редактор журнала “Microchimica Acta”. Им разработаны и на протяжении ряда лет читаются оригинальные учебные курсы для студентов-химиков, написаны учебники, монографии и учебные пособия. По заказу из-

дательства Springer написана монография “Biosensors: Essentials” в серии “The Lecture Notes in Chemistry”. Исследования и публикации Г.А. Евтюгина, его интенсивные контакты со специалистами из разных организаций вносят значительный вклад в развитие отечественных разработок в области электрохимических сенсоров. Геннадий Артурович уже много лет член Научного совета РАН по аналитической химии, зам. председателя Комиссии по электрохимическим методам анализа, один из главных организаторов X Юбилейной всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа “ЭМА 2020” в Казани. Он – докладчик и лектор на многих конференциях и школах, организуемых советом.

Алексей Сергеевич Почивалов (1995 г. рождения) окончил химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, поступил в аспирантуру в Институт химии СПбГУ и в 2020 г. защитил кандидатскую диссертацию “Микроэкстракционное выделение в фармацевтическом анализе антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств”. Он продолжает исследования в этой области. Им изучены экстракционные свойства растворителей с переключаемой гидрофильностью (РПГ), разработаны экспрессные и высокочувствительные способы хроматографического определения антибиотиков фторхинолонового, сульфаниламидного и тетрациклинового рядов в биологических жидкостях, включающие их микроэкстракционное выделение на принципах образования кислотных РПГ, что нашло применение в практике персонализированной медицины. Разработаны способы микроэкстракции антибиотиков на принципах образования супрамолекулярных систем с высшими первичными аминами, что позволило расширить возможности метода для анализа твердофазных проб: предложены не имеющие аналогов способы извлечения аналитов из твердофазных проб за счет образования смешанных мицелл на основе высших карбоновых кислот и первичных аминов, а также карбоновых кислот и их солей. Предложены экстракционные системы на основе терпеноидов природного происхождения: ментола, тимола, ванилина. Для воспроизводимого отбора проб экстракта микролитрового объема использованы магнитные наночастицы на основе оксида хрома(IV), моди-

фицированные карбоновыми кислотами. Работы А.С. Почивалова были поддержаны грантами Президента РФ, правительства Санкт-Петербурга, РФФИ и РНФ. По результатам исследований А.С. Почиваловым в соавторстве опубликованы 22 научные статьи в международных журналах. Число выступлений на научных конференциях – 18. Число цитирований по данным Scopus 466, Хирш – 12.

Алексей Алексеевич Фурлетов (1995 г.р.) с отличием окончил химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, затем аспирантуру, защитив кандидатскую диссертацию “Треугольные нанопластины серебра как аналитический реагент в спектрофотометрии и спектроскопии диффузного отражения”. Работы А.А. Фурлетова посвящены изучению возможностей использования новых аналитических систем на основе треугольных нанопластинок серебра (ТНС) для определения биологически активных соединений различных классов (пероксиды, органические тиосоединения, катехоламины и их метаболиты, флавоноиды) методами спектрофотометрии, спектроскопии диффузного отражения, визуальной и цифровой колориметрии. Предложен механизм взаимодействия ТНС с аналитами, состоящий в изменении геометрических параметров и степени агрегации наночастиц под действием аналитов. Разработаны способы получения новых композитных материалов на основе ТНС путем их иммобилизации на твердых матрицах – пенополиуретане и бумаге. Композиты использованы в роли твердофазных

реагентов для определения катехоламинов и их метаболитов, нитрата серебра и флавоноидов (в случае композита на основе пенополиуретана) и определения галогенов и галогенид-ионов с помощью динамической газовой экстракции (с использованием композита на основе бумаги). Круг объектов, в которых использованы ТНС для определения биологически активных соединений, очень широк: биологические жидкости, лекарственные препараты, пищевые продукты, косметические препараты, дезинфицирующие средства. Работа проводилась при поддержке грантами РФФИ, РНФ, Президента РФ, Министерства науки и высшего образования РФ. А.А. Фурлетов удостоен премии им. академика И.П. Алимарина, стипендии МГУ им. М.В. Ломоносова, стипендии Президента РФ, премии по программе развития МГУ им. М.В. Ломоносова. Результаты исследования отражены в 21 статье, доложены на 23 всероссийских и зарубежных научных конференциях. Число цитирований статей в журналах по данным Web of Science – 173, Scopus 252, Хирш – 9. А.А. Фурлетов – руководитель 3 дипломных и 15 курсовых работ. С 2022 г. входит состав комиссии Всероссийской олимпиады школьников.

Руководство Научного совета РАН по аналитической химии и редколлегия “Журнала аналитической химии” поздравляют лауреатов конкурса НСАХ РАН за 2022 г. и желают им дальнейших творческих успехов.

И.Н. Киселева

В НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ЛЕКЦИИ НА ВЫСТАВКЕ “АНАЛИТИКАЭКСПО’2023”

DOI: 10.31857/S0044450223110063, EDN: TWWPHR

11 и 12 апреля 2023 г. в рамках выставки “АналитикаЭкспо’2023” на площадке SmartLabForum (генеральный партнер – компания A90B) при активном организаторском участии членов НСАХ РАН были проведены лекции двух тематических блоков.

11 апреля в блоке “Химия в искусстве и Искусство в химии” кандидат химических наук А.Ю. Тимошкин (Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета) в лекции “Не просто таблица – Периодическая система Дмитрия Менделеева” рассказал об истории открытия Периодического закона, о биографии Д.И. Менделеева и его пути в науке. Алексей Юрьевич остановился на предшественниках Д.И. Менделеева: закон триад Иоганна Вольфганга Деберейнера (1829 г.), “земная спираль” Александра Эмиля Де Шанкуртуа (1862 г.), закон октав Джона Александра Рейна Ньюлендса (1865 г.), таблица Лотара Мейера (1864 г.). Были названы подтверждения Периодического закона: открытие галлия (1875), открытие скандия (1879) и германия (1885). А.Ю. Тимошкин рассказал также о связи Периодического закона с фундаментальными современными квантовохимическими представлениями и о развитии идей Менделеева в работах последователей (вторичная периодичность, концепция кайносимметрии). В заключение Алексей Юрьевич продемонстрировал несколько необычных и непривычных современным химикам форм графического представления Периодической системы – некоторые примеры доступны в сети Интернет по адресу: <https://www.galchimia.com/shapes-of-the-periodic-table/>.

Вторую лекцию в том же блоке прочитал Сергей Владимирович Сирро, заведующий отделом технологических исследований Государственного Русского музея (Санкт-Петербург). Лекция “Современные методы и необходимое оборудование для исследования объектов культурного наследия” была посвящена обзору состояния технико-технологических исследований произведений искусства в России. Было рассказано об истории и специфике этой интересной и необычной области аналитических исследований, об основных задачах

и направлениях работы музейных лабораторий. Помимо датировки и подтверждения подлинности различных объектов важную часть исследований составляют работы, проводимые по запросам художников-реставраторов, например, для установления специфики использованных материалов. В работе музейных лабораторий распространение получили микроскопия в разных вариантах, цифровая съемка высокого разрешения, исследования видимой люминесценции под действием ультрафиолета, термография, 3D сканирование, ИК-фурье спектроскопия, рамановская спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия с EDS, рентгенофлуоресцентный анализ, лазерно-искровая эмиссионная спектроскопия и др. Интерес вызвали примеры использования аналитических методов, проиллюстрированные известными картинами, скульптурами и другими произведениями искусства. В завершающей части лекции Сергей Владимирович рассказал о задачах в музейном деле, которые еще ждут своего решения.

12 апреля, в День космонавтики, в тематическом блоке “Химия и космос” лекцию “Спектральные измерения как основной инструмент анализа вещества во Вселенной. История, достижения, перспективы” представил Александр Вячеславович Родин, кандидат физико-математических наук, руководитель Лаборатории прикладной инфракрасной спектроскопии МФТИ, исполнительный директор НТЦ мониторинга окружающей среды и экологии МФТИ, участник международных проектов по исследованию Марса, Венеры и Титана, участник экспериментов на борту международной космической станции. Александр Вячеславович рассказал об истории спектральных исследований космоса; о требованиях, предъявляемых к приборам, путешествующим на космических аппаратах; о различных видах информации, которую можно получать с помощью измерений в различных диапазонах спектра электромагнитного излучения. Отдельно Александр Вячеславович остановился на вкладе советских и российских ученых в эту область исследований.

Д.О. Кирсанов

**В НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН
ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**СЕМИНАР ПО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

DOI: 10.31857/S0044450223110051, EDN: MSISGD

Семинар проведен 12 апреля 2023 г. под эгидой НСАХ РАН в рамках деловой программы международной выставки “АналитикаЭкспо’2023” (Москва). В программу семинара вошли четыре доклада, посвященные научно-практическим аспектам применения ВЭЖХ и газовой хроматографии в фармацевтическом анализе.

Химико-аналитические лаборатории фармацевтических предприятий чаще всего используют оборудование, расходные материалы и реактивы производства западных стран, в связи с этим в настоящее время материально-техническое снабжение аналитических лабораторий значительно усложнено. Доклад начальника отдела разработки новых лекарственных препаратов ООО “Пранафарм” (Самара) М.В. Васильевой “Особенности разработки хроматографических методик анализа лекарственных препаратов в условиях санкционных ограничений” был посвящен решению проблем, возникающих в процессе разработки методик. В частности, было показано, что смеси продуктов разложения фармацевтических субстанций, образующихся при их стресс-тестировании, можно использовать для контроля качества хроматографического разделения. Такой подход позволяет сократить закупки дорогостоящих и дефицитных стандартных образцов продуктов разложения.

Эта тема получила продолжение и развитие в докладе главного специалиста отдела по разработке аналитических методик и стандартизации ООО “Промомед” (Москва) Г.Б. Голубицкого “Методологические подходы к стресс-тестированию лекарственных препаратов в процессе разработки их состава, технологии и аналитического обеспечения”. Обосновано значение стресс-тестирования фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для оптимизации состава и технологии производства препаратов, для прогнозирования стабильности фармацевтической продукции при производстве и хранении, для подтверждения профиля продуктов разложения и норми-

рования их содержания, а также при оптимизации условий хроматографического разделения.

Доклад доцента кафедры аналитической химии Мордовского государственного университета Н.П. Огарева (Саранск) Е.Н. Усковой “Использование хроматографических методов анализа в оценке качества противовирусных лекарственных препаратов” отразил другой вызов нашего времени – распространение новых болезнетворных микроорганизмов. В докладе был представлен обзор литературных данных по хроматографическому анализу современных лекарственных средств – фавипиравира и молнупиравира.

В производстве современных препаратов широко используется лекарственное растительное сырье, разнообразное по составу и физико-химическим свойствам компонентов. Многие компоненты растительных препаратов летучи, поэтому лучший метод их анализа – газовая хроматография. Доклад на эту тему (“Парофазный газохроматографический анализ лекарственного растительного сырья и препаратов на их основе”) представлен Р.Э. Ивановой, аспирантом кафедры физической химии и хроматографии Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Работа выполнена на высоком уровне с использованием газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием для идентификации компонентов растительного сырья. В связи с возрастающим значением лекарственных средств растительной природы для фармацевтики данное исследование представляет значительную ценность.

Семинар вызвал интерес посетителей выставки – работников вузов, НИИ фармацевтического и химического профилей, фармацевтических фирм, отвечающих за разработку аналитического обеспечения и контроль качества продукции.

Г.Б. Голубицкий

В НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

СЕМИНАР ПО КОНТРОЛЮ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

DOI: 10.31857/S004445022311004X, EDN: MRUMXD

В рамках деловой программы международной выставки “АналитикаЭкспо’2023” под эгидой ИСАХ РАН проведен семинар “Контроль пищевых продуктов на содержание вредных веществ антропогенного происхождения”.

Интенсивное развитие промышленности, энергетики, транспорта, химизация сельского хозяйства увеличивает опасность загрязнения пищевой продукции и сырья ксенобиотиками антропогенного происхождения, зачастую соединениями трудноидентифицируемыми, с высокой мигрирующей способностью. Вследствие этого проблема пищевой безопасности стала весьма актуальной для обеспечения безопасности здоровья населения. Ее решение в большой степени обеспечивается эффективным контролем пищевых продуктов на содержание вредных веществ. При этом один из ключевых моментов контроля – разработка современных аналитических методов и их внедрение в практику рутинного анализа пищевой продукции по показателям безопасности. Семинар на выставке “АналитикоЭкспо’2023” был посвящен нормативно-правовому регулированию в области контроля пищевых продуктов и современному состоянию обеспечения пищевой безопасности средствами химического анализа. В программу семинара были включены семь докладов.

В.В. Тищенко (заместитель руководителя Испытательного центра ФГБУ “ВНИИЗЖ”) выступил с докладом “Нормативно-правовое регулирование в области контроля пищевых продуктов”, в котором рассмотрены основные аспекты нормативно-правового регулирования в сфере обеспечения качества и безопасности продовольственного сырья и пищевой продукции.

В докладе О.И. Лаврухиной (ФГБУ “ВГНКИ”) “Современные тенденции в оценке безопасности пищевых продуктов. Определение антибиотиков и пестицидов” рассмотрены способы пробоподготовки и определения пестицидов, антибиотиков в продовольственном сырье и пищевой продукции. Это сложная задача из-за большого числа действующих веществ зарегистрированных препаратов и различия физико-химических свойств представителей различных классов. Кроме того, для эффективного мониторинга остаточных содержаний актуально определение не одной группы загрязнителей, а одновременный многокомпонентный анализ. Показано, что для группового опре-

деления остаточных количеств антибиотиков и пестицидов различных классов используют в основном высокоэффективную и ультравысокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием. Перспективными способами пробоподготовки в настоящее время являются QuEChERS, дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция и твердофазная экстракция.

А.В. Третьяков (заместитель директора ФГБУ “ВГНКИ”) выступил с докладом “Продукты трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов в пищевой продукции и продовольственном сырье”. Рассмотрены сведения о некоторых наиболее изученных продуктах трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов (включая незарегистрированные или запрещенные) и проблемы их определения. Вопрос идентификации, определения и нормирования продуктов трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов, попадающих в пищу в результате производственных процессов, остается открытым. В перечни нормируемых загрязнителей включаются далеко не все возможные метаболиты, что связано с отсутствием утвержденных методик их определения или же в принципе какой-либо информации о них (об их структуре, токсичности, потенциальной опасности для здоровья потребителя). Продукты трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов, содержащиеся в пищевой продукции, могут представлять опасность для живых организмов не меньшую, чем исходные соединения, а в некоторых случаях и большую. Масс-спектрометрия высокого разрешения в настоящее время является непревзойденным инструментом обнаружения и определения пестицидов и антибиотиков, а также продуктов их трансформации, так как позволяет обнаруживать соединения, для которых отсутствуют стандартные образцы, и проводить ретроспективный анализ.

С.А. Ерёмин (МГУ им. М.В. Ломоносова) выступил с докладом “Иммунохимические методы определения микотоксинов и антибиотиков в пищевых продуктах”. Отмечалось, что для контроля загрязнения пищевых продуктов необходимы чувствительные методы анализа, которые в то же время должны быть простыми и экспрессными. В настоящее время все более широкое применение находят иммунохимические методы – иммунофер-

ментный иммуноанализ, иммунохроматографический (тест-полоски) и поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА). Рассмотрены особенности ПФИА и приведены примеры его использования для определения микотоксинов и антибиотиков в пищевых продуктах.

В.В. Толмачёва (МГУ им. М.В. Ломоносова) сделала сообщение “Применение метода магнитной твердофазной экстракции при определении ветеринарных лекарственных веществ в молоке”. Магнитная твердофазная экстракция, интерес к которой значительно возрос в последние годы, представляет собой новый вариант твердофазной экстракции, основанный на использовании магнитных сорбентов, которые могут быть легко отделены от матрицы образца с помощью магнита. Рассмотрены основные типы магнитных сорбентов, используемых для выделения органических соединений из пищевых продуктов. Показана возможность применения магнитного сверхсшитого полистирола для выделения: сульфаниламидов из молока перед их спектрофотометрическим и хроматографическим определением; метаболитов нитрофуранов из меда перед ВЭЖХ-МС/МС-определением, в том числе совместно с 28 другими ветеринарными лекарствами; 132 лекарственных веществ из молока с последующим ВЭЖХ-МС/МС-определением.

А.О. Мелехин (МГУ им. М.В. Ломоносова) выступил с докладом “Быстрый гидролиз и дериватизация метаболитов нитрофуранов при их ВЭЖХ-МС/МС-определении в продуктах питания”. Обсуждено влияние концентрации соляной кислоты, температуры и ультразвукового воздействия на быстрое выделение метаболитов нитрофуранов из куриного мяса и субпродуктов кур-бройлеров, которые получали инъекции препаратов нитрофуранов. Нитрофуральдегид предложен для получения производных четырех метаболитов нитрофуранов. Интересен этот дериватирующий реагент тем, что возвращает метаболиты нитрофуранов в исходные соединения. Созданы условия сокращения продолжительности извлечения метаболитов из белков путем кислотного гидролиза с 16 ч до 20 мин. Разработаны условия динамической очистки экстрактов и концентрирования с использованием сверхсшитого полистирола для последующего определения (наряду с метаболитами нитрофуранов) широкого спектра антибактериальных препаратов в пищевых продуктах. Предложены методики определения четырех метаболитов нитрофуранов в меде, куриных яйцах, курином мясе и субпродуктах; четырех нитрофуранов в молоке одновременно с 128 лекарственными средствами для животных; четырех метаболитов нитрофуранов в меде одновременно с 27 лекарственными средствами для животных.

З.А.Ч. Шаока (Владимирский государственный университет, “Колориметрический датчик для оценки свежести мяса и морепродуктов”) рассмотрел простой и доступный способ установления порчи морепродуктов (на примере креветок, кальмаров, зубатки, салаки, свинины и говядины) цветометрическим методом с использованием смартфона и хемотрического анализа. Колориметрический датчик состоит из 12 зон, представляющих собой диски из целлюлозной бумаги диаметром 4 мм, пропитанные кислотными индикаторами с изменением цвета в интервале pH 3–8.8. При порче морепродуктов выделяются летучие биогенные амины, изменяющие цвет индикаторов. Предложено устройство и способ измерения цветометрических параметров тест-системы с помощью смартфона. Обработку массива данных (сумма значений каналов R, G и B для каждого индикатора или значения R, G и B для отдельных индикаторов) проводили с использованием программного обеспечения XLSTAT. Параметрами для идентификации порчи морепродуктов выступали значения главной компоненты F1 после оценки цветометрических данных методом главных компонент.

С.А. Грачёв (ФГБУ “ВГНКИ”, “Особенности определения общего мышьяка в морепродуктах”) отметил, что имеются разногласия при использовании ГОСТов для определения общего мышьяка в морепродуктах методом атомно-абсорбционной спектроскопии. В докладе показаны способы устранения этих разногласий. Оптимизированы условия пробоподготовки и определения мышьяка в рыбе и морепродуктах атомно-абсорбционной спектроскопией с электротермической атомизацией. При использовании стандартной пробоподготовки (ГОСТ Р 53100) не удается полностью разложить органическое соединение мышьяка – арсенобетайн, что приводит к заниженным результатам. Предложен способ пробоподготовки для определения общего мышьяка, включающий добавление концентрированной серной кислоты. Добавка последней способствует полному разложению органических форм мышьяка до неорганических. При атомизации пробы введен дополнительный этап сушки с плавным нагревом от 200 до 250°C, который способствовал полному удалению остатков серной кислоты из объема инъекции. Правильность предлагаемой методики проверена с использованием метода МС-ИСП и при анализе стандартных образцов рыбы и морепродуктов.

В.Г. Амелин

ЮБИЛЕЙ СТАНИСЛАВЫ ГРИГОРЬЕВНЫ ДМИТРИЕНКО

DOI: 10.31857/S004445022311018X, EDN: PFWDEV



7 ноября 2023 г. отмечает свой юбилей доктор химических наук, профессор Станислава Григорьевна Дмитриенко – профессор кафедры аналитической химии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Станислава Григорьевна окончила химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова в 1972 г., где и работает по настоящее время на кафедре аналитической химии.

Научная деятельность Станиславы Григорьевны в ранние годы была посвящена жидкостно-жидкостной экстракции, в частности экстракционному концентрированию ниобия и тантала. Впоследствии круг ее научных интересов сместился в сторону сорбционных методов. Магистральным направлением работы Станиславы Григорьевны в течение долгих лет являлось изучение возможностей применения в этой сфере пенополиуретанов. В результате проведенного цикла исследова-

ний установлены важные особенности сорбционного извлечения веществ данными полимерами и разработано большое число методик концентрирования комплексов ионов металлов и органических соединений на пенополиуретанах, в том числе в варианте с непосредственной регистрацией аналитического сигнала в фазе сорбента методами спектроскопии диффузного отражения, цифровой или визуальной цветометрии.

Выполненные исследования ориентированы на применение в сфере экологического мониторинга, анализа вод, пищевых продуктов и медицинских объектов. Значительная часть результатов обобщена в докторской диссертации “Пенополиуретаны в химическом анализе: сорбция различных веществ и ее аналитическое применение” (2001 г.), а также в монографиях “Сорбционное концентрирование микрокомпонентов из растворов. Применение в неорганическом анализе” (2007 г.) и “Пенополиуретаны: сорбционные свойства и применение в химическом анализе” (2010 г.).

Помимо пенополиуретанов в течение ряда лет, начиная с 2003 г., в сфере интересов Станиславы Григорьевны входило изучение возможностей селективного концентрирования веществ на полимерных сорбентах с молекулярными отпечатками. В рамках этого направления был выполнен цикл работ по созданию полимеров для селективного извлечения органических соединений, в частности гидроксibenзойных кислот. Результаты этих работ отражены в коллективной монографии “Нанообъекты и нанотехнологии в химическом анализе” (2015 г.), а также в ее англоязычном издании “Nanoanalytics. Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry” (2018 г.).

С 2008 г. по настоящее время научная деятельность Станиславы Григорьевны посвящена применению в аналитической химии микропористых сорбентов ограниченного доступа на основе сверхсшитого полистирола, а также наночастиц и наноматериалов – магнитных наночастиц, наночастиц благородных металлов и их композитов с полимерами. Станислава Григорьевна активно развивает сферу сорбционного концентрирования органических веществ с целью их последующего определения методами высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разрабатываются методы магнитной твердофазной экстракции с при-

менением композитов магнитных наночастиц с полимерами.

Помимо активной научной деятельности Станислава Григорьевна уделяет большое внимание учебно-методической и педагогической работе. В течение многих лет она преподает курс аналитической химии студентам химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Студенты высоко ценят ее внимательное отношение к ним, грамотность, желание и умение передать знания, не жалея сил и времени.

Станиславой Григорьевной опубликовано 16 научных монографий, учебников и учебных пособий, отдельные из которых многократно переиздавались, более 200 статей в ведущих российских и международных журналах, включая большое число актуальных обзоров по аналитической химии, и 12 авторских свидетельств и патентов. Под ее руководством защищена 1 докторская, 17 кандидатских диссертаций и более 50 дипломных работ. Результаты исследований неоднократно представлялись на международных и российских конференциях по аналитической химии и получали поддержку в рамках проектов Российского научного фонда и Российского фонда фундаменталь-

ных исследований. Станислава Григорьевна в течение многих лет входит в состав диссертационного совета МГУ и Научного совета РАН по аналитической химии.

Научная и педагогическая деятельность профессора С.Г. Дмитриенко отмечена большим числом наград и премий. В их число входит Премия имени М.В. Ломоносова I степени (2010 г.), грант “Соросовский доцент” (1997, 1999, 2000 гг.), “Грант Москвы” в области естественных наук (2001, 2002 гг.), премия администрации Краснодарского края в области науки, образования и культуры (2009 г.), ряд премий по итогам конкурса работ, способствующих Программе развития МГУ. В 2012 г. присвоено почетное звание “Заслуженный профессор Московского университета”.

Станислава Григорьевна – многогранный ученый и талантливый педагог, доброжелательный и внимательный человек, грамотный руководитель, воспитавший не одно поколение исследователей и специалистов в области химического анализа. Поздравляем Станиславу Григорьевну с юбилеем и желаем оптимизма, положительных эмоций, доброго здоровья, успехов в начинаниях, плодотворной научной и педагогической деятельности.

ЮБИЛЕЙ СЕРГЕЯ НИКОЛАЕВИЧА ШТЫКОВА

DOI: 10.31857/S0044450223110191, EDN: NOFSMF



28 октября 2023 г. – 75 лет Сергею Николаевичу Штыкову – доктору химических наук, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору кафедры аналитической химии и химической экологии Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского (СГУ).

С.Н. Штыков родился в 1948 году в г. Красноуфимске Свердловской области. В 1971 г. окончил химический факультет СГУ, работал инженером, лаборантом на кафедре аналитической химии, с 1974 г. – ассистент той же кафедры, одновременно заочный аспирант. В 1980 г. защитил кандидатскую диссертацию “Исследование влияния поверхностно-активных веществ на химико-аналитические свойства хромофорных органических реагентов в водных растворах”, с 1981 г. – старший преподаватель, с 1984 г. – доцент, с 1991 г. – профессор этой же кафедры. Доктор-

ская диссертация “Сольватационные эффекты в системах органические реагенты – их комплексы с металлами – поверхностно-активные вещества”, защищена в ГЕОХИ АН СССР в 1990 г. по двум специальностям – аналитическая химия и неорганическая химия. В 1995–1999 гг. работал заместителем директора по науке НИИ химии СГУ, в 2000–2004 гг. – деканом химического факультета.

Сергей Николаевич – известный ученый, активно работающий в области аналитической химии и химии растворов. Им предложены пути совершенствования методов анализа, основанные на принципах нано- и супрамолекулярной химии, применении нанообъектов и нанотехнологий; он развивает концепцию наноаналитики, составляющей отдельную область аналитической химии, определяет направления, составляющие ее предмет. Физико-химические основы этого направления базируются на локальных эффектах среды, самоорганизации и самосборки в жидких (мицеллы, микроэмульсии, растворы циклодекстринов) наносистемах, квантовых и сорбционных эффектах в твердых нанообъектах. Изучаются процессы переноса энергии электронного возбуждения и сенсбилизации люминесценции, концентрирования и сближения компонентов аналитических реакций в мицеллах и на магнитных наночастицах для концентрирования антибиотиков, флавоноидов и красителей. Нанообъекты и нанотехнологии используются для развития фотометрического, флуоресцентного, фосфориметрического методов анализа, оптических и пьезокварцевых сенсоров, мицеллярной экстракции, тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, сорбционных и других методов концентрирования при определении неорганических и органических веществ.

Профессор С.Н. Штыков – автор или автор-составитель монографий: Р.К. Чернова, С.Б. Саввин, С.Н. Штыков, “Поверхностно-активные вещества в анализе” (М.: Наука, 1991), “Нанообъекты и нанотехнологии в химическом анализе” (под ред. С.Н. Штыкова. М.: Наука, 2015), “Nanoanalytics: Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry” (Ed. by Sergej Shtykov. Berlin: De Gruyter, 2018). Опубликовано более 850 работ, в том числе более 390 статей, 10 глав в монографиях, 17 авторских свидетельств и патентов РФ, 15 учебных пособий, главы в двух учебниках по аналитической

химии. Руководитель 22 кандидатских, консультант 8 докторских диссертаций по аналитической и физической химии.

С 1993 г. Сергей Николаевич член НСАХ РАН; с 1998 по 2015 г. — председатель, в 2015–2019 гг. сопредседатель, в 2020–2024 г. заместитель председателя Поволжского отделения НСАХ, с 2005 г. — член бюро этого совета. С 2006 г. член НС РАН по коллоидной химии и физико-химической механике (секция ПАВ), с 1997 г. по 2012 г. член НС РАН по люминесценции и председатель секции по люминесцентному анализу, иностранный член НС по аналитической химии НАН Украины (2003–2015 гг.). С 2005 г. член аналитического отделения Европейской ассоциации по химическим наукам (DAS EuChemS, в котором с 2017 г. возглавляет Рабочую группу “Наноаналитика”; ассоциированный (1998–1999 гг.), титулярный (2000–2001 гг.) член комиссии по спектроскопическим и другим оптическим методам анализа IUPAC. Член правления (с 1999 г.) и президиума (с 2007 г.) РХО им. Д.И. Менделеева, председатель Саратовского отделения РХО (с 1995 г.), член экспертного совета ВАК (2016–2018 гг. и с 2022 г. по наст. время). Он член редколлегий журналов “Methods and Objects of Chemical Analysis” (Украина, 2005–2020 гг.), “Журнал аналитической химии” (с 2021 г.), “Аналитика и контроль” (с 2018 г.), “Current Chromatography” (с 2018 г.), член диссертационных советов, стажировался в университетах Окаямы (Япония), Уденсе (Дания) и Гётеборга (Швеция).

С.Н. Штыков удостоен звания “Заслуженный деятель науки РФ” (2014 г.), награжден дипломом и золотым знаком Российского химического общества имени Д.И. Менделеева “За заслуги перед РХО им. Д.И. Менделеева”, он лауреат премии Научного совета РАН по аналитической химии за 2016 г., премии “МАИК Наука” за лучшую публикацию 2004 г., премии РФФИ за лучшую научно-популярную статью (журнал “Природа”, 2009 г.), двух стипендий Президиума РАН, общенациональной премии “Профессор года 2022” в номинации “Химические науки”, награжден дипломом Международного фонда “Научное партнерство” (2004 г.). Сергей Николаевич был членом оргкомитетов 5 зарубежных, 8 международных и 13 всероссийских конференций. С 1993 г. сделал 17 пле-

нарных, 13 ключевых, 9 приглашенных и 45 устных докладов на конференциях в России, Японии, Китае и странах Европы, включая конференции Евроанализ-2013, 2017 и 2017, представил более 480 стеновых докладов. Организатор 2 международных и 5 всероссийских конференций, двух выездных заседаний бюро НС РАН по аналитической и по коллоидной химии. Руководитель 17 проектов РФФИ, проекта РНФ, 2 проектов по госконтрактам, 4 проектов Минобрнауки РФ.

Будучи высококвалифицированным педагогом, С.Н. Штыков умело сочетает все виды учебных занятий, применяя новейшие технологии и обсуждая актуальные проблемы современной науки. Им на высоком профессиональном уровне читаются лекционные курсы “Нанотехнологии в аналитике”, “Нанохимия и нанотехнологии”, “Аналитическая химия нанообъектов”, “Спектроскопические методы анализа и исследования”.

Сергей Николаевич — яркий пропагандист не только науки, но и спорта. В 1974 г. он стал чемпионом Саратова по лыжным гонкам на дистанции 50 км, он участник 90-километровых сверхмарафонов в Швеции и до настоящего времени продолжает выступать за сборную преподавателей СГУ среди вузов Саратова, занимая 1–2 места. Увлекается бегом, спортивным ориентированием, подавая студентам пример активного образа жизни, сочетающего науку и спорт.

Профессор Штыков пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди научно-педагогической общественности, коллег и студентов, а его научные труды известны и достойно представляют российскую науку за рубежом. Он природный педагог и воспитатель молодежи, которому присущи отзывчивость и истинная интеллигентность. У него много учеников в разных городах России. Благодарные ученики развивают идеи своего Учителя, плодотворно работают в разных сферах аналитической химии и смежных областях химической науки.

Хочется пожелать Сергею Николаевичу дальнейших творческих успехов, новых талантливых учеников, крепкого здоровья и благополучия.

*Зав. кафедрой аналитической химии
и химической экологии СГУд. х. н.
Т.Ю. Русанова*

ПАМЯТИ В.Н. МАЙСТРЕНКО

DOI: 10.31857/S0044450223110105, EDN: MTHYQU



17 мая 2023 г. на 76 году жизни скоропостижно скончался доктор химических наук, профессор Валерий Николаевич Майстренко, известный ученый, специалист в области аналитической химии и химической экологии, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, Заслуженный деятель науки и техники Республики Башкортостан, заведующий кафедрой аналитической химии Уфимского университета науки и технологий.

Валерий Николаевич родился 8 сентября 1947 г. в д. Новиковка Аургазинского района Башкирской АССР в семье директора школы. В 1970 г. окончил химический факультет Башкирского государственного университета. После службы в армии поступил в аспирантуру кафедры аналитической химии Казанского государственного университета, с которой до последних дней поддерживал тесные дружеские связи. После защиты кандидатской диссертации в 1975 г. вернулся в свой родной Башкирский государственный университет и проработал в нем всю жизнь, пройдя путь от ассистента до декана химического факультета. В 1990 г. защитил докторскую диссертацию по аналитической и координационной химии благородных металлов, в 1992 г. получил звание профессора. На протяжении многих лет Валерий Николаевич оставался

единственным в Республике Башкортостан доктором наук по аналитической химии.

В 1993 г. В.Н. Майстренко был приглашен на должность заместителя директора, а с 1996 г. стал директором Научно-исследовательского института безопасности жизнедеятельности Республики Башкортостан. Под руководством Валерия Николаевича Майстренко институт стал одним из ведущих в России научных центров в области аналитической химии объектов окружающей среды, экологии и безопасности жизнедеятельности. Валерий Николаевич руководил работами по выполнению республиканских программ “Диоксин”, “Экология Башкортостана”, “Предупреждение и ликвидация последствий чрезвычайных ситуаций” и других, будучи при этом также заведующим кафедрой неорганической химии Башкирского государственного университета. В этот период как специалист по аналитической химии объектов окружающей среды он участвовал в работе международных комиссий по экологическим экспертизам в Киргизии и на Украине. За достигнутые успехи в области науки и образования В.Н. Майстренко присвоено почетное звание “Заслуженный деятель науки и техники Республики Башкортостан”, дважды ему присуждалась стипендия Президента РФ для ведущих ученых России. Валерий Николаевич проработал директором НИИ безопасности жизнедеятельности Республики Башкортостан до 2009 г.

В том же году В.Н. Майстренко стал заведующим кафедрой аналитической химии. С этого момента, в 65-летнем возрасте, Валерий Николаевич начал с нуля развивать новое научное направление – разработку электрохимических сенсоров и мультисенсорных систем для анализа пищевых продуктов, напитков, технических жидкостей и лекарственных препаратов, в частности энантиомеров. И здесь он также добился больших успехов, его работы были поддержаны многочисленными грантами РФФИ и РНФ, он написал три монографии о модифицированных электродах и энантиоселективных сенсорах, создал свою школу электроанализа, полностью обновил материальную базу кафедры, существенно повысил уровень научных работ и преобразил кафедру аналитической химии, сделав ее одной из ведущих в Башкирском государственном университете (ныне – Уфимском университете науки и технологий).

В.Н. Майстренко был активным членом Научного совета РАН по аналитической химии – членом его бюро, председателем Комиссии по электрохимическим методам анализа, в разные годы был председателем Уральского отделения ИСХ РАН, работал председателем Научного совета АН РБ по экологии и природопользованию, членом химической секции Высшей аттестационной комиссии, входил в состав нескольких диссертационных советов, редколлегии нескольких научных журналов, в том числе “Журнала аналитической химии”. Он написал 10 монографий, два учебных пособия и учебник, по которым учатся студенты по всей России. Как ученый в области аналитической химии, в частности электроанализа, Валерий Николаевич был широко известен.

Валерий Николаевич был не только талантливым ученым, но и прекрасным организатором. Он организовал более 10 всероссийских конференций по проблемам аналитической химии объектов окружающей среды и электрохимического

анализа, о которых до сих пор с теплотой вспоминают их участники. В.Н. Майстренко подготовил трех докторов наук и 21 кандидата наук в области аналитической химии и химической экологии. Он был требовательным и строгим, но при этом добрым и любимым научным руководителем множества учеников, которым он открыл двери в науку и научил добросовестно и честно трудиться. Валерий Николаевич всегда будет для нас примером человека с безграничной преданностью своей профессии, неиссякаемым научным потенциалом, мудростью и целеустремленностью. Мы навсегда запоем его неумную жизненную энергию, жизнелюбность, высокие душевные и этические качества. Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

Коллектив кафедры аналитической химии Уфимского университета науки и технологий, редколлегия и редакция “Журнала аналитической химии” выражают глубокие соболезнования родным и близким Валерия Николаевича Майстренко.