УДК 543.552.054.1

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.1.14

**ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНАНТИОМЕРОВ
ТИРОЗИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ****© Р. А. Зильберг*, Г. Р. Каримова, А. С. Терентьева,
Ю. Б. Терес, Ю. А. Яркаяева, В. Н. Майстренко***Бакирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.**Тел.: +7 (347) 229 97 12.***Email: ZilbergRA@yandex.ru*

Разработан сенсор на основе стеклоуглеродного электрода модифицированного композитом полиэлектrolитного комплекса хитозана с аминокислотным комплексом кобальта [Co(L-Ala)(L-Phe)] для вольтамперометрического определения энантиомеров тирозина. Изучены электрохимические и аналитические характеристики предложенного сенсора при регистрации вольтамперограмм энантиомеров тирозина, влияние присутствующих в фармацевтических формах в различных сочетаниях и концентрациях вспомогательных веществ и L-аминокислот на чувствительность сенсоров к энантиомерам тирозина. Показано, что зависимость аналитического сигнала от концентрации линейна в диапазоне от 2×10^{-5} до 5×10^{-4} М с пределами обнаружения 6.22×10^{-5} для D-Тир и 4.73×10^{-5} для L-Тир. Большую чувствительность данный сенсор проявляет к L-Тир. Статистическая оценка результатов определений методом «введено-найдено» свидетельствует об отсутствии значимой систематической погрешности.

Ключевые слова: вольтамперометрия, энантиоселективный сенсор, энантиомеры тирозина, L-аланил-L-фенилаланилат кобальта(II), вспомогательные вещества.

Введение

Тирозин (α -амино- β -(p -гидроксифенил)пропионовая кислота) – одна из важнейших ароматических аминокислот. L-Тирозин (Тир) необходим для жизнедеятельности организма человека и животных, т.к. входит в состав молекул белков, в т.ч. ферментов, служит биосинтетическим предшественником катехоламинов – диоксифенилаланина, дофамина, адреналина, норадреналина, меланинов, тироксина, тирамина, а также многих белково-пептидных гормонов, в частности гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина. Низкий уровень Тир может вызвать альбинизм и алкаптонию, тогда как высокий уровень вызывает болезнь Паркинсона, депрессию и перепады настроения [1–2]. Изменение отношения концентраций дофы и Тир является специфическим маркером развития меланомы [3]. Это стимулировало развитие исследований по определению энантиомеров Тир в биологических жидкостях, лекарственных средствах и пищевых продуктах [4–6]. Обычно для этого используют спектрофотометрию [4], хроматографические методы [5–7], капиллярный электрофорез [8–9] и др. Учитывая сложность работы и высокую стоимость этих традиционных аналитических методов, все большее внимание аналитиков привлекают электрохимические энантиоселективные сенсоры которые позволяют довольно просто и быстро при низкой стоимости анализа определить с высокой чувствительностью энантиомеры Тир [10–20].

В данной работе предложен сенсор на основе стеклоуглеродного электрода (СУЭ) модифицированного композитом полиэлектrolитного комплек-

са хитозана (ПЭК) с аминокислотным комплексом кобальта [Co(L-Ala)(L-Phe)] для вольтамперометрического определения энантиомеров Тир. Изучена селективность данного сенсора по отношению к энантиомерам Тир в присутствии электроактивных и неэлектроактивных аминокислот, оценена возможность его использования для анализа биологически активных добавок и биологических жидкостей.

Методика проведения эксперимента

Все вольтамперометрические измерения проводились на Elins P-30nano в стандартной трехэлектродной ячейке с рабочим стеклоуглеродным электродом диаметром 3 мм, вспомогательным электродом, изготовленным из платиновой пластинки и хлоридсеребряным электродом сравнения. Регистрация линейных вольтамперограмм проводилась в диапазоне потенциалов от 0 до 1000 мВ, со скоростью развертки потенциалов 100 мВ/с. Массив данных для каждого образца формировался из 5 параллельных измерений. Все исследования проводились в термостатируемых ячейках при температуре 25 ± 0.1 °С.

В качестве модификатора СУЭ использовали композит полиэлектrolитного комплекса хитозана с аминокислотным комплексом кобальта [Co(L-Ala)(L-Phe)]. Образцы хитозана и натриевой соли N-сукцинилхитозана ($\geq 99\%$) приобретены в ЗАО «Биопрогресс». Методика получения полиэлектrolитных комплексов на основе гидрохлорида хитозана и натриевой соли N-сукцинил-хитозана описана в работах [20–21]. Для получения композита навеску комплекса [Co(L-Ala)(L-Phe)] массой 0.002 г растворяли в 2 мл ПЭК, выдерживая в ультразвуковой

ванне 6 мин с последующим фильтрованием на фильтре с белой лентой.

Модифицирование СУЭ проводили путем помещения 10 мкл раствора полиэлектrolитного комплекса хитозана с введенным в него аминокислотным комплексом кобальта на тщательно отполированную поверхность СУЭ, с дальнейшим испарением растворителя под ИК лампой при температуре 80 °С.

В качестве аналитов использовали растворы *L*- и *D*-тирозина ($\geq 97\%$), приобретенные у Sigma-Aldrich. Растворы энантиомеров Тир (0.5 мМ) готовили растворением точной навески вещества в 100 мл 0.1 М фосфатного буферного раствора с pH 6.86. Исследуемый раствор объемом 20 мл помещали в электрохимическую ячейку. Стандартные растворы фармацевтических препаратов «*L*-Тирозин», содержащие *L*-Тир, готовили растворением капсулы (0.5 г) в мерных колбах емкостью 50 мл в фосфатном буферном растворе с pH 6.86. с последующим фильтрованием через бумажный фильтр («синяя лента»). Растворы меньших концентраций получали разбавлением исходного раствора непосредственно перед измерениями.

Для оценки мешающего влияния использовали *L*-аминокислоты: глицин, аланин, валин, фенилаланин, цистеин, триптофан, метионин от Sigma-Aldrich. Были приготовлены исследуемые растворы, содержащие в равных количествах энантиомеры Тир и мешающую аминокислоту (1:1) следующих концентраций: 40, 80 и 300 мкМ на фоне фосфатного буферного раствора с pH = 6.86. Для оценки мешающего влияния вспомогательных компонентов, входящих в состав таблетированных лекарственных форм была приготовлена серия растворов в соответствии с составом большинства лекарственных форм. Использовали сахарозу, лактозу, оксид кремния, крахмал и стеарат магния марки х.ч. Растворы вспомогательных компонентов были при-

готовлены растворением 50 мг лактозы, 100 мг сахарозы, 40 мг крахмала, 2.5 мг оксида кремния и 1 мг стеарата магния в 50 мл фосфатного буферного раствора с pH = 6.86.

Свежезамороженная плазма крови (A(II)Rh+) человека приобретена в Республиканской станции переливания крови (г. Уфы). Образцы мочи и плазмы крови объемом 2.5 мл центрифугировали в течение 10 мин и разбавляли в 10 раз фосфатным буферным раствором с pH = 6.86. В полученные растворы добавляли известные количества энантиомеров Тир для получения растворов с концентрациями 40, 80 и 300 мкМ.

Для приготовления всех растворов использовали сверхчистую деионизованную воду с удельной проводимостью 0.1 мкСм/см.

Результаты и их обсуждение

Известно [22], что Тир окисляется на СУЭ в диапазоне потенциалов от 0.5 до 1 В в кислой и нейтральной средах:

Так как ПЭК хитозана не устойчив в кислой среде, в качестве фонового электролита выбрали фосфатный буферный раствор ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$) с pH 6.86.

Для изучения природы электрохимического процесса оценили влияние скорости изменения потенциала на токи окисления Тир в диапазоне от 10 до 750 мВ/с. Установлено, что процесс контролируется диффузией аналита. Это подтверждается линейной зависимостью токов окисления от $v^{1/2}$ (рис. 1а) и значением тангенса угла наклона зависимости $\lg i_p$ от $\lg v$, близким к 0.5 [23], (рис. 1б).

Рис. 1. Зависимость максимальных токов пиков от квадратного корня скорости развертки потенциала (а); зависимость логарифма максимальных токов пиков от логарифма скорости развертки потенциала ($\lg i_p$ от $\lg v$) (б).

Рис. 2. Вольтамперограммы 0.5 мМ растворов L- и D-Тир в фосфатном буферном растворе (pH = 6.86) на СУЭ (а), СУЭ/ПЭК (б) и СУЭ/ПЭК-[Co(L-Ala)(L-Phe)] (в); скорость развертки потенциала 100 мВ/с.

На рис. 2 представлены линейные вольтамперограммы окисления энантиомеров Тир на изученных электродах. Видно, что в случае немодифицированного СУЭ вольтамперограммы энантиомеров Тир не отличаются между собой (рис. 2а), на электроде модифицированном только ПЭК хитозана (СУЭ/ПЭК), между вольтамперограммами энантиомеров Тир наблюдаются небольшие различия в высоте максимальных токов пиков окисления ($I_{pL}/I_{pD} = 1.06$) и форме вольтамперограмм (рис. 2б). При введении в ПЭК хитозана [Co(L-Ala)(L-Phe)] вольтамперограммы энантиомеров Тир отличаются и по потенциалам окисления и по значениям максимальных токов пиков (рис. 2в). Различия в

I_p ($I_{pL}/I_{pD} = 1.43$) и E_p (30 мВ) свидетельствует о различных энергиях взаимодействия энантиомеров Тир с аминокислотным комплексом кобальта. При этом I_p энантиомеров линейно возрастает с увеличением их концентрации от 2×10^{-5} до 5×10^{-4} М (рис. 3). Большую чувствительность данный сенсор проявляет к L-Тир. Пределы обнаружения рассчитаны по 3 σ -критерию (табл. 1).

Правильность определения энантиомеров Тир оценена методом «введено-найдено» (табл. 2). Величина относительного стандартного отклонения не превышает 4.5% во всем диапазоне исследуемых концентраций.

Для оценки возможности использования предложенного сенсора в аналитических целях изучено мешающее влияние со стороны аминокислот, входящих состав биологически активных добавок, а также влияние присутствующих в лекарственных формах в различных сочетаниях и концентрациях вспомогательных веществ (лактоза, сахароза, крахмал, оксид кремния и стеарат магния) на правильность определения энантиомеров Тир. Проводили определение энантиомеров Тир в смеси (1:1) с электроактивными аминокислотами – триптофан, цистеин, метионин и неэлектроактивными аминокислотами, такими как глицин, фенилаланин, валин, аланин. Результаты определений представлены в табл. 3, из которой видно, что присутствие электроактивных аминокислот затрудняет определение энантиомеров Тир. В присутствии триптофана значения «найдено» превышает «введено» в 1.5–2 раза, что связано с близостью их аналитических сигналов [24]. Относительная ошибка определения в присутствии цистеина, метионина не превышает 33%, благодаря тому, что потенциалы пиков тока окисления [25–27] отличны от потенциала окисления Тир.

Неэлектроактивные аминокислоты и вспомогательные вещества практически не оказывали мешающего влияния на величину аналитического сигнала. Во всех случаях значения «найдено» соответствуют значениям «введено», причем полученные данные имеют достаточно высокую воспроизводимость. Относительное стандартное отклонение колеблется в пределах 0.3–9.5% во всем диапазоне исследуемых концентраций.

Разработанный сенсор успешно апробирован для определения энантиомеров Тир в биологических жидкостях (табл. 4) и в таблетированных формах фармацевтических препаратов (табл. 5). Проведен анализ таблеток «L-Tyrosine» трех различных производителей: Jarrow formulas, California GOLD Nutrition, NOW FOODS с содержанием 0.5 г действующего вещества.

Таблица 1

Электроаналитические характеристики вольтамперограмм 0.5 мМ растворов энантимеров тирозина, окисляющихся на модифицированных СУЭ на фоне фосфатного буферного раствора с pH = 6.86, при скорости развертки потенциалов 100 мВ/с ($n = 5$; $P = 0.95$)

Электрод	E_p , В		I_p , мкА		$\Delta I_p/\Delta c$, мкА/мМ		$C_{\min} \times 10^5$, М	
	D-Тир	L-Тир	D-Тир	L-Тир	D-Тир	L-Тир	D-Тир	L-Тир
СУЭ	0.69	0.69	12.09	12.05	—	—	—	—
СУЭ/ПЭК	0.75	0.75	7.68	8.18	—	—	—	—
СУЭ/ПЭК- [Co(L-Ala)(L-Phe)]	0.74	0.71	6.22	8.92	13.56	17.85	6.22	4.73

Рис. 3. Линейные вольтамперограммы растворов L-тирозина (а) и D-тирозина (б) различной концентрации на СУЭ/ПЭК-[Co(L-Ala)(L-Phe)]; 1 → 6: 0.02 (1), 0.06 (2), 0.1 (3), 0.2 (4), 0.4 (5), 0.5 (6) мМ (фосфатный буферный раствор с pH 6.86, скорость развертки потенциалов 100 мВ/с). Вставки: соответствующие градуировочные графики.

Таблица 2

Определение энантимеров тирозина на СУЭ/ПЭК-[Co(L-Ala)(L-Phe)] на фоне фосфатного буферного раствора с pH = 6.86, при скорости развертки потенциалов 100 мВ/с ($n = 5$; $P = 0.95$)

Введено, мкМ		Найдено, мкМ		S_r , %	
D-Тир	L-Тир	D-Тир	L-Тир	D-Тир	L-Тир
40	40	39.4±1.3	40.3±1.4	2.6	2.8
80	80	77.7±4.3	82.7±3.8	4.5	3.7
300	300	303.4±12.2	297.0±14.7	3.2	4.0

Таблица 3

Определение энантиомеров тирозина в присутствии мешающих компонентов на СУЭ/ПЭК-[Co(L-Ala)(L-Phe)] на фоне фосфатного буферного раствора с pH = 6.86, при скорости развертки потенциалов 100 мВ/с ($n = 5$; $P = 0.95$)

Мешающий компонент	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		S_r , %	
	<i>D</i> -Тир	<i>L</i> -Тир	<i>D</i> -Тир	<i>L</i> -Тир	<i>D</i> -Тир	<i>L</i> -Тир
Глицин	40	40	39.2±0.6	40.0±2.1	1.3	4.2
	80	80	80.3±1.9	80.2±5.2	1.9	5.2
	300	300	298.1±12.1	299.1±3.7	3.3	1.0
Аланин	40	40	38.7±4.1	40.7±2.6	8.5	5.1
	80	80	80.9±5.8	80.8±4.4	5.8	4.4
	300	300	299.0±15.0	297.3±2.2	4.0	0.6
Фенилаланин	40	40	40.0±0.6	40.3±0.7	1.2	1.4
	80	80	79.1±5.2	79.8±3.4	5.3	3.5
	300	300	300.4±8.6	298.3±15.2	2.3	4.1
Валин	40	40	39.0±2.0	41.4±1.0	4.1	1.9
	80	80	80.4±1.7	80.1±4.1	1.8	4.1
	300	300	300.0±4.0	298.9±12.2	1.1	3.3
Триптофан	40	40	64.8±2.5	79.2±3.4	3.1	3.5
	80	80	166.6±7.6	145.4±9.2	3.7	5.1
	300	300	478.3±11.3	391.0±16.2	1.9	3.3
Цистеин	40	40	38.9±0.8	44.5±3.0	1.6	5.4
	80	80	94.9±3.4	95.5±2.6	2.9	2.2
	300	300	238.0±5.9	198.9±6.2	2.0	2.5
Метионин	40	40	41.7±1.9	44.9±1.4	3.7	2.5
	80	80	86.3±4.8	80.7±4.0	4.5	3.9
	300	300	301.4±8.0	299.7±21.3	2.1	5.7
Лактоза	40	40	39.6±0.9	40.8±1.0	1.9	2.0
	80	80	79.7±0.7	80.8±0.9	0.7	0.9
	300	300	297.9±9.8	300.9±2.4	2.7	0.7
Сахароза	40	40	39.7±1.2	40.5±1.0	2.4	2.1
	80	80	81.1±3.7	80.8±8.3	3.7	8.2
	300	300	299.4±9.7	300.5±6.0	2.6	1.6
Оксид кремния	40	40	39.7±0.2	40.6±0.2	0.3	0.4
	80	80	80.9±3.8	79.7±6.0	3.8	6.1
	300	300	300.8±2.3	299.9±8.2	0.6	2.2
Крахмал	40	40	39.6±1.0	40.2±1.5	2.1	3.1
	80	80	80.5±3.6	79.5±3.8	3.6	3.9
	300	300	299.6±7.3	299.3±6.0	2.0	1.6
Стеарат магния	40	40	39.6±1.6	40.2±1.5	3.2	3.1
	80	80	79.7±3.0	79.4±9.4	3.0	9.5
	300	300	300.1±2.4	299.6±2.9	2.4	0.8
Все вспомогательные вещества	40	40	39.7±2.1	39.7±1.0	4.4	2.0
	80	80	80.3 ±4.6	79.7±5.3	4.7	5.4
	300	300	299.4±9.1	300.0±7.0	2.4	1.9

Таблица 4

Определение энантиомеров тирозина в биологических жидкостях на СУЭ/ПЭК-[Co(L-Ala)(L-Phe)] на фоне фосфатного буферного раствора с pH = 6.86, при скорости развертки потенциалов 100 мВ/с ($n = 5$; $P = 0.95$)

Образец	Введено, мкМ		Найдено, мкМ		S_r , %	
	<i>L</i> -Тир	<i>D</i> -Тир	<i>L</i> -Тир	<i>D</i> -Тир	<i>L</i> -Тир	<i>D</i> -Тир
Моча	40	40	38.8±1.7	39.2±2.0	3.4	4.1
	80	80	78.9±4.7	78.9±1.7	4.8	1.7
	300	300	298.2±5.6	298.1±9.4	1.5	2.5
Плазма	40	40	40.3±2.2	40.4 ±2.1	4.3	4.2
	80	80	79.5±6.0	80.7±4.8	6.0	4.8
	300	300	300.6±5.0	299.7±1.2	1.4	0.3

Таблица 5

Определение энантиомеров тирозина в таблетированных формах на СУЭ/ПЭК-[Co(L-Ala)(L-Phe)] на фоне фосфатного буферного раствора с pH = 6.86, при скорости развертки потенциалов 100 мВ/с ($n = 5$; $P = 0.95$)

Препарат	Производитель	Состав	Введено, мкМ	Найдено, мкМ	S _r , %
L-Tyrosine	Jarrow formulas, США	L-Тирозин, целлюлоза, стеарат магния, диоксид кремния	200	201.6±3.8	1.5
			400	398.2±6.5	1.3
L-Tyrosine	California GOLD Nutrition, США	L-Тирозин, целлюлоза, стеарат магния, диоксид кремния	200	198.9±6.0	2.4
			400	397.0±11.3	2.3
L-Tyrosine	NOW FOODS, США	L-Тирозин, стеарат магния, стеариновая кислота	200	199.3±4.6	1.8
			400	399.0±3.7	0.7

Статистическая оценка результатов определения методом «введено-найденно» свидетельствует об отсутствии систематической погрешности. Относительное стандартное отклонение при определении энантиомеров Тир в моче колеблется в пределах 1.5–4.8%, в плазме крови – в пределах 0.3–6.0%, в таблетированных формах в пределах 0.7–2.4%. Время анализа, включая пробоподготовку, составляет 20 мин. Разработанный сенсор характеризуется высокими чувствительностью и точностью, а также простотой и доступностью, что позволяет применять его для определения энантиомеров Тир в реальных образцах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. М.: Лаборатория знаний, 2018. С. 509.
2. Gelenberg A. J., Gibson C. J., Wojcik J. D. // Neurotransmitter precursors for the treatment of depression Psychopharmacol. Bull. 1982. V. 18. P. 7.
3. Revin S. B., John S. A. Electrochemical marker for metastatic malignant melanoma based on the determination of l-dopa/l-tyrosine ratio // Sens. Actuators B. 2013. V. 188. P. 1026.
4. Solhjoo A., Khajehsharifi H. Multivariate calibration applied to the simultaneous spectrophotometric determination of ascorbic acid, tyrosine and epinephrine in pharmaceutical formulation and biological fluids // Curr. Anal. Chem. 2016. V. 12. №6. P. 580.
5. Sa M., Ying L., Guo T. A., Dong X. L., Ping R. Y. Simultaneous determination of tyrosine, tryptophan and 5-hydroxytryptamine in serum of MDD patients by high performance liquid chromatography with fluorescence detection // Clin. Chim. Acta. 2012. V. 413. №11–12. P. 973.
6. Koga R., Miyoshi Y., Sato Y., Mita M., Konno R., Lindner W., Hamase K. Enantioselective determination of phenylalanine, tyrosine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in the urine of D-amino acid oxidase deficient mice using two-dimensional high-performance liquid chromatography // Chromatography. 2016. V. 37. №1. P. 14.
7. Kim J., Tran T. T. H., Hong S. P., Jeong J. S. A reference measurement procedure for amino acids in blood using isotope dilution ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. 2017. V. 1055. P. 72.
8. Колобова Е. А., Карцова Л. А., Бессонова Е. А. Применение ионных жидкостей на основе имидазола при электрофоретическом определении аминокислот в моче // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. №11. С. 1179.
9. Voeten R. L. C., Ventouri I. K., Haselberg R., Somsen G. W. Capillary electrophoresis: Trends and recent advances // Anal. Chem. 2018. V. 90. P. 1464.
10. Rahman M. M., Lopa N. S., Kim K., Lee J.-J. Selective detection of L-tyrosine in the presence of ascorbic acid, dopamine, and uric acid at poly(thionine)-modified glassy carbon electrode // J. Electroanal. Chem. 2015. V. 754. P. 87.
11. Gu W., Wang M., Mao X., Wang Y., Li L., Xia W. A facile sensitive L-tyrosine electrochemical sensor based on a coupled CuO/Cu₂O nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes nanocomposite film // Anal. Methods. 2015. V. 7. P. 1313.
12. Garcia-Carmona L., Moreno-Guzman M., Sierra T., Gonzalez M. C., Escarpa A. Filtered carbon nanotubes based electrodes for rapid sensing and monitoring of L-tyrosine in plasma and whole blood samples // Sens. Actuators B. 2018. V. 259. P. 762.
13. Dong S. Q., Bi Q., Qiao C. D., Sun Y. M., Zhang X., Lu X. Q., Zhao L. Electrochemical sensor for discrimination tyrosine enantiomers using graphene quantum dots and beta-cyclodextrins composites // Talanta. 2017. V. 173. P. 94.
14. Zhao J., Cong L., Ding Z., Zhu X., Zhang Y., Li S., Liu J., Chen X., Hou H., Fan Z., Guo M. Enantioselective electrochemical sensor of tyrosine isomers based on macroporous carbon embedded with sulfato-beta-Cyclodextrin // Microchemical Journal. 2020. V. 159. 105469.
15. Atta N. F., Galal A., Ahmed Y. M. Highly conductive crown ether/ionic liquid crystal-carbon nanotubes composite based electrochemical sensor for chiral recognition of tyrosine enantiomers // J. Electrochem. Soc. 2019. V. 166. P. B623.
16. Майстренко В. Н., Зильберг Р. А. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры на основе хиральных материалов // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 75. №12. С. 1080.
17. Майстренко В. Н., Сидельников А. В., Зильберг Р. А. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры: новые решения // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. №1. С. 3.
18. Кабирова Л. Р., Дубровский Д. И., Никонова Н. А., Зильберг Р. А., Майстренко В. Н. Хемометрические подходы при обработке вольтамперограмм энантиомеров тирозина // Доклады Башкирского университета. 2019. Т. 4. №4. С. 369.
19. Зильберг Р. А., Майстренко В. Н., Кабирова Л. Р., Гуськов В. Ю., Хамитов Э. М., Дубровский Д. И. Хиральный вольтамперометрический сенсор на основе модифицированного циануровой кислотой пастового электрода для распознавания и определения энантиомеров тирозина // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 75. №1. С. 80.
20. Яркая Ю. А., Дубровский Д. И., Зильберг Р. А., Майстренко В. Н., Корнилов В. М. Вольтамперометрический сенсор на основе композита 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты для распознавания и определения энантиомеров тирозина // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 75. №12. С. 1108.
21. Колесов С. В., Гурина М. С., Мударисова Р. Х. Об устойчивости водных нанодисперсий полиэлектролитных комплексов на основе хитозана и N-сукцинилхитозана // Высокомолекулярные соединения. Сер. А. 2019. Т. 61. №3. С. 195.
22. Karami Z., Sheikhshoae I. rGO/ZnO nanocomposite modified carbon paste electrode as sensor for tyrosine analysis // Anal. Bioanal. Electrochem. 2017. V. 9. P. 834.

23. Будников Г. К., Майстренко В. Н., Вяселев М. Р. Основы современного электрохимического анализа. М.: Мир, 2003. С. 588.
24. Зильберг Р. А., Майстренко В. Н., Яркаяева Ю. А., Дубровский Д. И. Энантиоселективная вольтамперометрическая сенсорная система для распознавания D- и L-триптофана на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных композитами полиарилефталида с α -, β - и γ -циклодекстринами // Журн. аналит. химии. 2019. Т. 74. №12. С. 941.
25. Дубровский Д. И., Кабирова Л. Р., Хаблетдинова А. И., Зильберг Р. А., Майстренко В. Н. Вольтамперометрические сенсоры на основе композитов полиэлектrolитного комплекса хитозана и α -, β -, γ -циклодекстринов для определения и распознавания энантиомеров метионина // Вестник Башкирского университета. 2018. Т. 23. №3. С. 721.
26. Кабирова Л. Р., Дубровский Д. И., Никонова Н. А., Зильберг Р. А., Майстренко В. Н. Вольтамперометрическое обнаружение метионина в лекарственных средствах с использованием методов хеометрики // Известия УНЦ РАН. 2019. №2. С. 15.
27. Яркаяева Ю. А., Дубровский Д. И., Зильберг Р. А., Майстренко В. Н. Вольтамперометрические сенсоры и сенсорная система на основе модифицированных полиарилефталидами золотых электродов для распознавания цистина // Электрохимия. 2020. Т. 56. №7. С. 591.

Поступила в редакцию 19.02.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.1.14

VOLTAMMETRIC DETERMINATION OF TYROSINE ENANTIOMERS IN PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL SAMPLES

© R. A. Zilberg*, G. R. Karimova, A. S. Terenteva,
Yu. B. Teres, Yu. A. Yarkaeva, V. N. Maistrenko

*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 229 97 12.

**Email: zilbergra@yandex.ru*

In this work, a chiral voltammetric sensor is developed for electrochemical determination of tyrosine enantiomers. The sensor is based on a glassy carbon electrode modified by a composite of a polyelectrolyte complex of chitosan with an amino acid complex of cobalt [Co(L-Ala)(L-Phe)]. The electrochemical and analytical characteristics of the proposed sensor were studied. The obtained voltammograms show differences between the tyrosine enantiomers both in the values of instantaneous currents and in oxidation potentials. The authors also studied the effect of L-amino acids present in pharmaceutical forms in various combinations and concentrations on the sensitivity of sensors to tyrosine enantiomers. It is shown that the dependence of the analytical signal on the concentration is linear in the range from 2×10^{-5} to 5×10^{-4} M with the detection limits of 6.22×10^{-5} for D-Tyr and 4.73×10^{-5} for L-Tyr. This sensor is highly sensitive to L-Tyr. Statistical evaluation of the results of determinations by spike recovery test indicates the absence of significant systematic error. The relative standard deviation for model solutions of tyrosine enantiomers varies within 2.6–4.5%, and for dosage forms within 0.7–2.4%, auxiliary substances do not significantly interfere with the determination results. The relative standard deviation in the determination of enantiomers Tyr in urine ranges from 1.5 to 4.8%, in blood plasma – from 0.3 to 6.0%.

Keywords: voltammetry, chiral sensor, tyrosine enantiomers, cobalt (II) L-alanyl-L-phenylalanylate, auxiliary substances.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Kol'man Ya., Rem K.-G. Naglyadnaya biokhimiya [Visual biochemistry]. Moscow: Laboratoriya znaniy, 2018. Pp. 509.
2. Gelenberg A. J., Gibson C. J., Wojcik J. D. Neurotransmitter precursors for the treatment of depression Psychopharmacol. Bull. 1982. Vol. 18. Pp. 7.
3. Revin S. B., John S. A. Sens. Actuators B. 2013. Vol. 188. Pp. 1026.
4. Solhjoo A., Khajehsharifi H. Curr. Anal. Chem. 2016. Vol. 12. No. 6. Pp. 580.
5. Sa M., Ying L., Guo T. A., Dong X. L., Ping R. Y. Clin. Chim. Acta. 2012. Vol. 413. No. 11–12. Pp. 973.
6. Koga R., Miyoshi Y., Sato Y., Mita M., Konno R., Lindner W., Hamase K. Chromatography. 2016. Vol. 37. No. 1. Pp. 14.
7. Kim J., Tran T. T. H., Hong S. P., Jeong J. S. J. Chromatogr. 2017. Vol. 1055. Pp. 72.
8. Kolobova E. A., Kartsova L. A., Bessonova E. A. Zhurn. analit. khimii. 2015. Vol. 70. No. 11. Pp. 1179.
9. Voeten R. L. C., Ventouri I. K., Haselberg R., Somsen G. W. Anal. Chem. 2018. Vol. 90. Pp. 1464.
10. Rahman M. M., Lopa N. S., Kim K., Lee J.-J. J. Electroanal. Chem. 2015. Vol. 754. Pp. 87.
11. Gu W., Wang M., Mao X., Wang Y., Li L., Xia W. Anal. Methods. 2015. Vol. 7. Pp. 1313.
12. Garcia-Carmona L., Moreno-Guzman M., Sierra T., Gonzalez M. C., Escarpa A. Sens. Actuators B. 2018. Vol. 259. Pp. 762.
13. Dong S. Q., Bi Q., Qiao C. D., Sun Y. M., Zhang X., Lu X. Q., Zhao L. Talanta. 2017. Vol. 173. Pp. 94.
14. Zhao J., Cong L., Ding Z., Zhu X., Zhang Y., Li S., Liu J., Chen X., Hou H., Fan Z., Guo M. Microchemical Journal. 2020. Vol. 159. 105469.
15. Atta N. F., Galal A., Ahmed Y. M. J. Electrochem. Soc. 2019. Vol. 166. P. B623.
16. Maistrenko V. N., Zil'berg R. A. Zhurn. analit. khimii. 2020. Vol. 75. No. 12. Pp. 1080.
17. Maistrenko V. N., Sidel'nikov A. V., Zil'berg R. A. Zhurn. analit. khimii. 2018. Vol. 73. No. 1. Pp. 3.
18. Kabirova L. R., Dubrovskii D. I., Nikonova N. A., Zil'berg R. A., Maistrenko V. N. Doklady Bashkirskogo universiteta. 2019. Vol. 4. No. 4. Pp. 369.
19. Zil'berg R. A., Maistrenko V. N., Kabirova L. R., Gus'kov V. Yu., Khamitov E. M., Dubrovskii D. I. Zhurn. analit. khimii. 2020. Vol. 75. No. 1. Pp. 80.

20. Yarkaeva Yu. A., Dubrovskii D. I., Zil'berg R. A., Maistrenko V. N., Kornilov V. M. Zhurn. analit. khimii. 2020. Vol. 75. No. 12. Pp. 1108.
21. Kolesov S. V., Gurina M. S., Mudarisova R. Kh. Vysokomolekulyarnye soedineniya. Ser. A. 2019. Vol. 61. No. 3. Pp. 195.
22. Karami Z., Sheikhshoaie I. Anal. Bioanal. Electrochem. 2017. Vol. 9. Pp. 834.
23. Budnikov G. K., Maistrenko V. N., Vyaselev M. R. Osnovy sovremennogo elektrokhimicheskogo analiza [Basics of modern electrochemical analysis]. Moscow: Mir, 2003. Pp. 588.
24. Zil'berg R. A., Maistrenko V. N., Yarkaeva Yu. A., Dubrovskii D. I. Zhurn. analit. khimii. 2019. Vol. 74. No. 12. Pp. 941.
25. Dubrovskii D. I., Kabirova L. R., Khabletdinova A. I., Zil'berg R. A., Maistrenko V. N. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2018. Vol. 23. No. 3. Pp. 721.
26. Kabirova L. R., Dubrovskii D. I., Nikonova N. A., Zil'berg R. A., Maistrenko V. N. Izvestiya UNTs RAN. 2019. No. 2. Pp. 15.
27. Yarkaeva Yu. A., Dubrovskii D. I., Zil'berg R. A., Maistrenko V. N. Elektrokimiya. 2020. Vol. 56. No. 7. Pp. 591.

Received 19.02.2021.