

УДК 543.55:543.865/867:541.138/138.3

<sup>1,2</sup>Ткач В.В., к.х.н., н.с., постдок; <sup>1</sup>Луканьова С.М., к.х.н., доц.; <sup>2</sup>С.С. де Олівейра, Ph.D., ад'юнкт-проф.; <sup>2</sup>Ж.Р. де Сілва, асп.; <sup>3</sup>Ожані Р., Ph.D., кафедр. проф.; <sup>4</sup>Парамо-Гарсія У., Ph.D., ад'юнкт-проф.; <sup>1</sup>Ягодинець П.І., д.х.н., проф.; <sup>5</sup>Кормош Ж.О., к.х.н., проф.

## ТЕОРЕТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ СТІЙКОСТІ СИСТЕМ З ДІЄЮ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОГО СЕНСОРУ НА ОСНОВІ СКЛОВУГІЛЬНОГО ЕЛЕКТРОДУ АБО ПЕРЕОКИСНЕНОГО ПОЛІПРОЛУ, МОДИФІКОВАНОГО ФЛАВОНОЇДАМИ

<sup>1</sup>Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, 58000, м. Чернівці, вул. Коцюбинського, 2, Україна

<sup>2</sup>Федеральний університет штату Мату-Гроссу-ду-Сул, Інститут Хімії, пр. Сен. Фелінту Мюллера. 1555, 79074 - 460, Федеративна Республіка Бразилія

<sup>3</sup>Університет Мазендерану, Баболсар, 3-й км. Автошляху Військово-Повітряних Сил Ірану, 47416 - 95447, Ісламська Республіка Іран

<sup>4</sup>Технологічний інститут м. Сьюдад-Мадеро, вул. Хувентіно Росаса, 89440, Лос-Мангос, Сьюдад-Мадеро, Тамауліпас, Мексиканські Сполучені Штати

<sup>5</sup>Східноєвропейський національний університет ім. Лесі Українки, 43021, м. Луцьк, пр. Волі, 13, Україна; e-mail: kormosh@eenu.edu.ua

Норадреналін (1-(3,4-дигідроксифеніл)-2-аміноетанол) – одних із гормонів надниркових залоз, який є адреноцепторним агоністом, присутнім в центральній нервовій системі ссавців [1]. Він використовується при лікуванні міокардової гіпертензії, астми та органічних захворюваннях серця. Однак, його гіперфункція призводить до різних захворювань – таких, як нейроblastomi та хвороби Паркінсона [2].

Ацетаминофен, або парацетамол (N-ацетил-*n*-амінофенол) – широко застосовний анальгетик та антипіретик, який використовується в тих випадках коли його вживання є безпечним [3]. Він проявляє жарознижуючі, знеболюючу та протизапальну дію. Широко використовується при респіраторних вірусних інфекціях, особливо у дітей, станах, що супроводжуються больовими відчуттями (таких як міалгія, неврит, люмбалгія та ін.). Його надлишок може спричинити появу токсичних метаболітів у печінці, спричиняючи гепатотоксичність [4, 5], нефротоксичність, а також різноманітні гастропатії [6].

Ксантин (3,7-дигідропурин-2,6-діон) – одна із проміжних сполук метаболізму пуринів. Вона утворюється при розкладі

АТФ [7]. Концентрація ксантину у біологічних рідинах може бути індикатором різних патологічних станів, як-от ксантинурії, рідкісного спадкового захворювання, що обумовлюється недостатністю ензиму ксантинооксидази і проявляється рецидивуючою гематурією та болями в поперековій ділянці та зростанням концентрації ксантину в плазмі крові.

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) – природна речовина, N-метилзаміщене похідне ксантину. Вона міститься у ряді рослин – таких, як кавове дерево, чай, гуарана, мате, какао та інших. Він має багато біологічних ефектів – стимулює роботу центральної нервової системи, прискорює пульс, посилює серцеву діяльність та сечовиділення [8]. Кофеїн також застосовують для усунення головного болю при мігрени, для підвищення розумової та фізичної діяльності, подолання сонливості та ін. Його гіперфункція в організмі може спричинити нудоту, нервові розлади і навіть мутації у ДНК [9, 10].

При лікуванні деяких хвороб, названі чотири речовини можуть бути застосовані разом, як стимулятори та анальгетики [6, 11,

12], однак, такі сполучення можуть знизити вироблення організмом допаміну, що може спричинити додаткове виділення норадреналіну [13], і бути причиною його гіперфункції. Таким чином, розробка нового селективного та чутливого методу визначення його концентрації є актуальне завдання.

В літературі були описані деякі методи визначення вказаних сполук, з використанням хроматографії [14], спектрофотометрії [15] та електрофорезу [16, 17], причому деякі із них є повільними, неточними і складно-відтворюваними. Порівняно з вже описаними, електрохімічні методи аналізу здаються більш перспективними, через їхню чутливість, низьку собівартість і простоту у відтворенні [18-20].

Тепер багато уваги надається розробці сенсорів на основі провідних полімерів [21-35], оскільки вони мають більше активної поверхні для іммобілізації біологічно активних речовин. Ця іммобілізація може бути виконана з допомогою адсорбції, впровадження, хімічної модифікації та допування, що дає полімеру можливість специфічно реагувати з аналітом.

Серед вказаних сполук варто назвати флавоноїди [36, 37], особливо ті, що містять *o*-дигідроксикатехол [36-38]. Лютеолін – один із активних флавоноїдів. Серед основних його ефектів особливо звертають увагу на антиоксидантну, протизапальну, протиракову активність [39-41]. Відомі також роботи щодо електрохімічної поведінки даної сполуки [42, 43].

У роботі [44] було описано дію сенсору норадреналіну, ацетамінофену, кофеїну та ксантину на основі флавоноїдів, іммобілізованих на скловугільному електроді. Провідні та непровідні полімери також були використані в якості активної речовини для таких сенсорів [45, 46].

Іммобілізація деяких органічних речовин, як-от флавоноїдів, вимагає електрохімічного окиснення [44]. З іншого боку, процеси електроокиснення органічних речовин [46-49], так само як і дія сенсорів і біосенсорів на основі провідних полімерів [31-35], можуть супроводжуватися електрохімічними нестійкостями, реалізація яких може зменшити точність сенсорів та негативно вплинути на чіткість аналітичного

сигналу за рахунок специфічності поведінки аналіту і модифікатора в таких умовах.

Більшість дослідників давала цьому явищу виключно феноменологічні інтерпретації, які самі по собі не мали міцної теоретичної бази. Ця база може бути сформована виключно з допомогою опису та аналізу математичної моделі, здатної адекватно описати процеси в системі. Мало того, аналіз даної моделі дає можливість визначити умови стійкості стаціонарного стану і, відповідно, значення параметрів, за яких сенсор буде точнішим. Окрім цього, моделювання дає можливість описати окрім конкретного сенсору також і подібні до нього за електроаналітичним механізмом.

Таким чином, в даній роботі продовжується дослідження, описане у [44] і [50-53], і її загальною метою є механістичний аналіз дії сенсора на основі електроду, модифікованого флавоноїдами. Для досягнення цієї мети, ми виконуємо наступні специфічні завдання:

- встановлення механізму іммобілізації флавоноїдів на електроді та дії сенсора;
- розробка та побудова математичних моделей для обох процесів;
- аналіз моделей та визначення умов стійкості стаціонарного стану, осциляторної та монотонної нестійкостей;
- порівняння поведінки даної системи із аналогічними, описаними у [50-53].

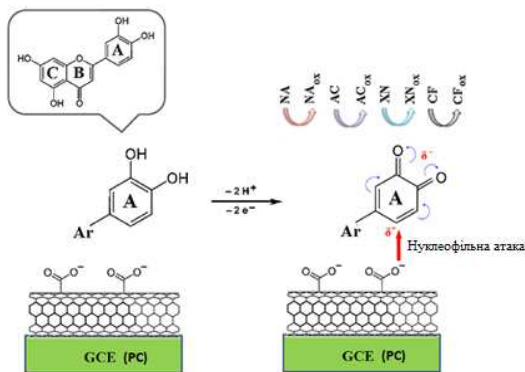
### Опис іммобілізації та її обговорення

Щоб математично описати процес потенціостатичної іммобілізації флавоноїдів на карбоновому або полімерному матеріалі, ми вводимо три змінних:  $f$  – концентрація флавоноїду у приповерхневому шарі;  $\theta_1$  – ступінь заповнення відновленої форми флавоноїду на карбоновій (або полімерній) поверхні;  $\theta_2$  – ступінь заповнення окисненої форми флавоноїду на поверхні карбонового (або полімерного) матеріалу.

Для спрощення розрахунків, ми припускаємо, що розчин інтенсивно перемішується, а фоновий електроліт додається до системи в надлишку, що дозволяє нам знехтувати конвективним і міграційним потоками. Також припускається, що концентраційний розподіл у при-

поверхневому шарі є лінійним, а його товщина – стала і дорівнює  $\delta$ .

Схема механізму іммобілізації, флавоноїду, а також дії сенсору, відображена на рис.



**Рис.** Відображення іммобілізації флавоноїдів на карбоновому або полімерному електроді (зліва) і електроаналітичної дії іммобілізованих флавоноїдів (справа).

Флавоноїд потрапляє у приповерхневий шар внаслідок дифузії та десорбції з поверхні. Він залишає поверхню внаслідок адсорбції. Таким чином, балансове рівняння для концентрації флавоноїду буде записаним як:

$$\frac{df}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{\Delta}{\delta} (f_0 - f) - r_1 + r_{-1} \right) \quad (1)$$

де  $\Delta$  – коефіцієнт дифузії,  $f_0$  – концентрація флавоноїду в товщі розчину, а  $r_1$  і  $r_{-1}$  – швидкості його адсорбції та десорбції.

Флавоноїд потрапляє на поверхню внаслідок адсорбції і залишає її внаслідок десорбції. На ній він електрохімічно окиснюється до своєї хіноної форми. Таким чином, його балансове рівняння буде описаним як:

$$\frac{d\theta_1}{dt} = \frac{1}{\Gamma_{\max}} (r_1 - r_{-1} - r_2) \quad (2)$$

де  $\Gamma_{\max}$  – максимальна поверхнева концентрація флавоноїду,  $r_2$  – швидкість реакції його окиснення.

Окиснена форма флавоноїду, вже з хіноїдною системою, утворюється внаслідок електроокиснення відновленої – гідрохіноної форми. Після цього відбувається іммобілізація. Таким чином, рівняння балансу буде описаним як:

$$\frac{d\theta_2}{dt} = \frac{1}{\Gamma_{\max}} (r_2 - r_3) \quad (3)$$

де  $r_3$  – швидкість нуклеофільного присєднання за Міхаєлем, за рахунок якого іммобілізація відбувається.

Швидкості відповідних реакцій можуть бути описаними як:

$$v_1 = k_1 \exp\left(-\frac{(K_0 - K_1)\phi_0^2 + 2K_2\phi_0\phi_1}{2RT\Gamma_{\max}}\right) \gamma \exp(a\theta_1) f(1 - \theta_1 - \theta_2) \quad (4)$$

$$v_{-1} = k_{-1} \exp\left(\frac{(K_0 - K_1)\phi_0^2 + 2K_2\phi_0\phi_1}{2RT\Gamma_{\max}}\right) (1 - \gamma) \exp(-a\theta_1) \theta_1 \quad (5)$$

$$v_2 = k_2 \theta_1 \exp\left(\frac{2\alpha F}{RT} \phi_0\right) \quad (6)$$

$$v_3 = k_3 \theta_2 \quad (7)$$

де  $\alpha$  – число переносу,  $F$  – стала Фарадея,  $k_n$  – константи швидкостей відповідних реакцій.

Для дослідження поведінки системи з іммобілізацією флавоноїдів, проаналізуємо систему диференціальних рівнянь (1-3) з точки зору лінійної теорії стійкості. Стаціонарні елементи функціональної матриці Якобі для неї можуть бути записаними як:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (8)$$

де:

$$a_{11} = \frac{\partial F_1}{\partial f} = \frac{2}{\delta} \left( -\frac{D}{\delta} - \frac{r_1}{f} \right) \quad (9)$$

$$a_{12} = \frac{\partial F_1}{\partial \theta_1} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{r_1}{1 - \theta_1 - \theta_2} - \alpha_1 r_1 - \alpha_{-1} r_{-1} + \frac{r_{-1}}{\theta_1} \right) \quad (10)$$

$$a_{13} = \frac{\partial F_1}{\partial \theta_2} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{r_1}{1 - \theta_1 - \theta_2} \right) \quad (11)$$

$$a_{21} = \frac{\partial F_2}{\partial c} = \Gamma_{\max}^{-1} \frac{r_1}{f} \quad (12)$$

$$a_{22} = \frac{\partial F_2}{\partial \theta_1} = \Gamma_{\max}^{-1} \left( -\frac{r_1}{1-\theta_1-\theta_2} + \alpha_1 r_1 + \alpha_{-1} r_{-1} - \frac{r_{-1}}{\theta_1} - k_2 \exp\left(\frac{nF}{RT} \phi_0\right) - k_2 x \Theta^{x-1} \frac{2aF}{RT} \frac{\phi_0(K_0 - K_1) + K_1 \phi_1}{K_1 \theta + K_0(1-\theta_1-\theta_2)} \right) \quad (13)$$

$$a_{32} = \frac{\partial F_2}{\partial \theta_1} = \Gamma_{\max}^{-1} \left( k_2 \exp\left(\frac{nF}{RT} \phi_0\right) + k_2 x \Theta^{x-1} \frac{2aF}{RT} \frac{\phi_0(K_0 - K_1) + K_1 \phi_1}{K_1 \theta + K_0(1-\theta_1-\theta_2)} \right) \quad (14)$$

$$a_{23} = \frac{\partial F_2}{\partial \theta_2} = \Gamma_{\max}^{-1} \left( -\frac{r_1}{1-\theta_1-\theta_2} \right) \quad (15)$$

$$a_{31} = \frac{\partial F_3}{\partial f} = 0 \quad (16)$$

$$a_{33} = \frac{\partial F_2}{\partial \theta_2} = \Gamma_{\max}^{-1} (-k_3) \quad (17)$$

Для спрощення розрахунків, вводимо нові змінні таким чином, що детермінант якобіану буде записаним як:

$$\frac{2}{\mathcal{D}_{\max}^w} \begin{vmatrix} -\kappa - P_1 & -X_1 & T \\ P_1 & X_1 - X_2 & -T \\ 0 & X_2 & -k_3 \end{vmatrix} \quad (18)$$

Осциляторна нестійкість для даної системи є можливою. Необхідною умовою для її реалізації є наявність позитивних елементів, що описують позитивний зворотній зв'язок, у головній діагоналі матриці. Оскільки в даному процесі відсутні автокаталітичні стадії, осциляторна поведінка може спричинюватися дією поверхневих (притягуюча взаємодія адсорбованих молекул флавоноїду при позитивному  $X_1$ ) і електрохімічних факторів (вплив перебудови подвійного електричного шару на ємність останнього, описаний негативними значеннями  $X_2$ ).

Застосування до системи критерію стійкості Рауса-Гурвіца показує, що умова стійкості стаціонарного стану для даного процесу  $\text{Det } J < 0$ . Відкриваючи прямі дужки, ми отримуємо умову стійкості стаціонарного стану, описану як:

$$2X_1 k_3 P - X_2 k_3 P - \kappa(X_2 k_3 + X_2 T - X_1 k_3) < 0 \quad (19)$$

Нерівність (19) справджується в широкій області параметрів, що пояснює відсутність нестійкостей в умовах, описаних у роботі [44]. Вона втілюється у разі негативності змінної  $X_1$  (відштовхуюча

взаємодія частинок флавоноїду) і позитивності  $X_2$  (слабкий вплив перебудови ПЕШ на стійкість стаціонарного стану у системі).

Коли вплив дестабілізуючих стаціонарний стан факторів стає рівним впливу стабілізуючих факторів, утворюється монотонна нестійкість, яка відображається N-подібним відрізком на вольтамперограмі. Умовою її появи є:

$$2X_1 k_3 P - X_2 k_3 P - \kappa(X_2 k_3 + X_2 T - X_1 k_3) = 0 \quad (20)$$

Ця нестійкість відповідає біфуркації сідло-вузол і, відповідно, межі між стійкими стаціонарними станами і нестійкими станами.

Дану модель можна успішно застосувати і до іммобілізації флавоноїдів на провідних полімерах з донорними групами Міхаеля, і такі системи будуть проявляти аналогічну поведінку.

### Опис сенсорної дії та її обговорення

У [51] було описано дію сенсору, в якому визначалася концентрація двох речовин з одною функціональною групою. Однак тепер ряд речовин, вказаних вище, мають одну функціональну групу, але можуть реагувати за різними механізмами, і тому модель дещо зміниться.

Таким чином, для опису даної системи, ми вводимо три змінні:

$A_1$  – концентрація аналіту 1;

$A_2$  – концентрація аналіту 2;

$\Theta$  – ступінь покриття поверхні карбоновим (полімерним) матеріалом, модифікованим аналітами.

Можна показати, що поведінка системи описується наступними балансовими рівняннями:

$$\frac{dA_1}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{D}{\delta} (A_{1B} - A_1) - r_1 - r_d \right) = F_1 \quad (21)$$

$$\frac{dA_2}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{\Delta}{\delta} (A_{2B} - A_2) - r_2 - r_d \right) = F_2 \quad (22)$$

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{1}{\Gamma_{\max}} (r_1 + r_2 - r_3 - r_4) = F_3 \quad (23)$$

Причому змінні – аналогічні описаним у [50, 51]. Доданок  $r_4$  описує швидкість електрохімічної реакції, що відрізняється за механізмом від описаної доданком  $r_3$ , що відповідає розрізненню піків різних речовин на вольтамперограмах і описаній у [44] реакції незалежного окиснення фрагментів двох аналітів.

Швидкості реакцій можуть бути описані як:

$$r_1 = k_1 A_1 (1 - \Theta); \quad (24)$$

$$r_2 = k_2 A_2 (1 - \Theta); \quad (25)$$

$$r_3 = k_3 \Theta \exp\left(\frac{n_1 F \phi_0}{RT}\right) \quad (26)$$

$$r_4 = k_4 \Theta \exp\left(\frac{n_2 F \phi_0}{RT}\right) \quad (27)$$

$$r_d = k_d A_1 A_2 \quad (28)$$

при цьому використані вирази відповідають описаним у [50] і [51].

Поведінка даної системи не сильно відрізнятиметься від поведінки систем-аналогів. Однак, наявність двох механізмів електроокиснення замість одного ускладнює її.

Стационарні елементи матриці Якобі для системи рівнянь (21-23) можуть бути описаними як:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (29)$$

де:

$$a_{11} = \frac{\partial F_1}{\partial A_1} = -\frac{2}{\delta} \left( k_1 (1 - \Theta) + \frac{D}{\delta} + k_d A_2 \right) \quad (30)$$

$$a_{12} = \frac{\partial F_1}{\partial A_2} = -\frac{2k_d A_1}{\delta} \quad (31)$$

$$a_{13} = \frac{\partial F_1}{\partial \Theta} = \frac{2}{\delta} k_1 A_1 \quad (32)$$

$$a_{33} = \frac{\partial F_3}{\partial \Theta} = \frac{-k_1 A_1 - k_2 A_2 - k_3 \exp\left(\frac{n_1 F}{RT} \phi_0\right) - k_3 \Theta \frac{nF}{RT} \frac{\phi_0 (K_0 - K_1) + K_1 \phi_1}{K_1 \Theta + K_0 (1 - \Theta)} - k_4 \exp\left(\frac{n_2 F}{RT} \phi_0\right) - k_4 \Theta \frac{nF}{RT} \frac{\phi_0 (K_0 - K_1) + K_1 \phi_1}{K_1 \Theta + K_0 (1 - \Theta)}}{\Gamma_{\max}} \quad (38)$$

$$a_{21} = \frac{\partial F_2}{\partial A_1} = -k_d A_2 \quad (33)$$

$$a_{12} = \frac{\partial F_2}{\partial A_2} = -\frac{2}{\delta} \left( k_2 (1 - \Theta) - \frac{\Delta}{\delta} - k_d A_1 \right) \quad (34)$$

$$a_{23} = \frac{\partial F_2}{\partial \Theta} = \frac{2}{\delta} k_2 c_2 \quad (35)$$

$$a_{31} = \frac{\partial F_3}{\partial A_1} = \frac{k_1 (1 - \Theta)}{\Gamma_{\max}} \quad (36)$$

$$a_{32} = \frac{\partial F_3}{\partial A_2} = \frac{k_2 (1 - \Theta)}{\Gamma_{\max}} \quad (37)$$

та рівняння (38).

Після введення нових змінних, детермінант матриці спроститься до рівняння (39).

Розв'язавши нерівність  $\text{Det } J < 0$ , можна вивести умову стійкості стаціонарного стану (і відповідно ефективної дії сенсора) що описується рівнянням (40).

Як видно, коефіцієнти, що стоять при параметрах концентрації аналіту та його дифузії мають негативні значення, що підтверджує те, що електроаналітичний процес дифузійно-контрольований. Стійкість стаціонарного стану забезпечується на широкій області значень параметрів.

Коли вплив дестабілізуючих стаціонарний стан факторів стає рівним впливу стабілізуючих факторів, утворюється монотонна нестійкість, яка відображається N-подібним відрізком на вольтамперограмі. Ця умова описується рівнянням (41).

Як і у подібних системах [50-56], осциляторна нестійкість при відсутності автокаталітичних стадій може бути спричиненою тільки впливами перебудови ПЕШ, які описуються негативними значеннями змінних  $W_2$  і  $W_4$ .

Аналіз моделі може бути застосованим до будь-яких двох із чотирьох названих аналітів і сполук, аналогічних за будовою і це підтверджує експериментальні дані.

$$\frac{4D\Delta}{\delta^2\Gamma_{\max}} \begin{vmatrix} -R_1 - \kappa_1 - U_1 & -U_2 & X_1 \\ -U_1 & -R_2 - \kappa_2 - U_2 & X_2 \\ R_1 & R_2 & -X_1 - X_2 - W_3 - W_4 - W_1 - W_2 \end{vmatrix} \quad (39)$$

$$X_1(-U_1R_2 - R_2\kappa_1 - U_1R_2 - \kappa_1\kappa_2 - \kappa_1U_2) + X_2(-U_2R_1 - R_1\kappa_2 - U_2R_1 - \kappa_1\kappa_2 - \kappa_1U_2 - \kappa_2U_1) - (W_1 + W_2 + W_3 + W_4)(U_2R_1 + R_1\kappa_2 + U_2R_1 + \kappa_1\kappa_2 + \kappa_1U_2 + \kappa_2U_1 + U_1R_2 + R_2\kappa_1) < 0 \quad (40)$$

$$X_1(-U_1R_2 - R_2\kappa_1 - U_1R_2 - \kappa_1\kappa_2 - \kappa_1U_2) + X_2(-U_2R_1 - R_1\kappa_2 - U_2R_1 - \kappa_1\kappa_2 - \kappa_1U_2 - \kappa_2U_1) - (W_1 + W_2 + W_3 + W_4)(U_2R_1 + R_1\kappa_2 + U_2R_1 + \kappa_1\kappa_2 + \kappa_1U_2 + \kappa_2U_1 + U_1R_2 + R_2\kappa_1) = 0 \quad (41)$$

### Висновки

Теоретичне дослідження системи із модифікацією електроду флавоноїдами та його використання в електрохімічному аналізі ряду сполук дало змогу зробити висновок про те, що:

1. Системи з розробкою та роботою сенсору на основі скловугільного (або полімерного) електроду, модифікованого флавоноїдами, отримали свій математичний опис. Математична модель не лишень підтверджує описане експериментально для даної системи, але і дозволяє перенести висновки на схожі системи.

2. В процесі окиснювальної іммобілізації флавоноїдів, стійкість стаціонарного стану легко підтримується, а осциляторна поведінка може бути спричиненою як поверхневими, так і електрохімічними факторами.

3. Стійкість стаціонарного стану в процесі електроокиснення також легко підтримується, що підтверджує експериментально спостережувану чутливість та точність сенсора. Осциляторна та монотонна нестійкості в даному випадку спричиняються виключно факторами впливу електрохімічних процесів на ПЕШ.

### Список використаних джерел

1. Cui M., Feng Y., McAdoo D.J., Willis W.D. Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated

with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289, 868–876.

2. Voet D., Voet J.G. *Biochemistry*. 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley, New York, 1995.

3. Bessesms J.G.M., Vermeulen V.P.E. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit. Rev. Toxicol.* 2001, 31, 55.

4. Olaleye M.T., Rocha B.T.J. Acetaminophen-induced liver damage in mice: effects of some medicinal plants on the oxidative defense system. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2008, 59, 319.

5. Roberts J.C., Phaneuf H.L., Szakacs J.G., Zera R.T., Lamb J.G., Franklin M.R. Differential chemoprotection against acetaminophen-induced hepatotoxicity by latentiated L-cysteines. *Chem. Res. Toxicol.* 1998, 11, 1274–1282.

6. Metzler D.E. *Biochemistry: The chemical reactions of the living cells*. Academic Press, New York, 1997.

7. Spătaru N., Sarada B.V., Tryk D.A., Fujishima A. Anodic voltammetry of xanthine, theophylline, theobromine and caffeine at conductive diamond electrodes and its analytical application. *Electroanalysis*. 2002, 14, 721.

8. Okonny U.L., Wang S.X., Stubbs R.J., Guzman N.A. Determination of caffeine and its metabolites in urine by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Electrophoresis*. 2005, 26, 2652–2663.

9. Chen Q., Guo Z., Zhao J. Identification of green tea's (*Camellia sinensis* (L.)) quality level according to measurement of main catechins and caffeine contents by HPLC and support vector classification pattern recognition. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008, 48, 1321–1325.

10. Nurminen M.I., Niitynen L., Korpela R., Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999, 53, 831–839.
11. Kerrigan S., Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports. *Forensic Sci. Int.* 2005, 153, 67.
12. Donaldson B. The Everything Healthy Tea Book: Discover the Healing Benefits of Tea. *Simon & Schuster*, New York, 2014.
13. Yoshitake T., Fujino K., Kehr J., Ishida J., Nohta H., Yamaguchi M. Simultaneous Determination of Epinephrine, Serotonin and Dopamine in Microdialysis Samples from Rat Brain by Microbore Column Liquid Chromatography with Fluorescence Detection Following Derivatization with Benzylamine. *Anal. Biochem.* 2003, 312, 125.
14. Ni Y., Liu C., Kokot S. Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of acetaminophen and phenobarbital by artificial neural networks and partial least squares. *Anal. Chim. Acta.* 2000, 419, 185.
15. Causse E., Pradelles A., Dirat B. Simultaneous determination of allantoin, hypoxanthine, xanthine, and uric acid in serum/plasma by CE. *Electrophoresis.* 2007, 28, 381.
16. Emre D., Ozaltın N. Simultaneous determination of paracetamol, caffeine and propyphenazone in ternary mixtures by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J. Chromatogr. B.* 2007, 847, 126.
17. Beitollahi H., Sheikshoae I. Selective voltammetric determination of norepinephrine in the presence of acetaminophen and folic acid at a modified carbon nanotube paste electrode. *J. Electroanal. Chem.* 2011, 661, 336.
18. Tadesse Y., Tadesse A., Saini R., Pal R. Cyclic Voltammetric Investigation of Caffeine at Anthraquinone Modified Carbon Paste Electrode. *Int. J. Electrochem.* 2013, 2013, N 849327.
19. Torres A.C., Barsan M.M., Brett C.M.A. Simple electrochemical sensor for caffeine based on carbon and Nafion-modified carbon electrodes. *Food Chem.* 2014, 149, 215.
20. Raouf J.B., Ojani R., Rashid-Nadimi S. Preparation of polypyrrole/ferrocyanide films modified carbon paste electrode and its application on the electrocatalytic determination of ascorbic acid. *Electrochim. Acta.* 2004, 49, 271.
21. Kamyabi M., Aghajanloo F., Electrocatalytic Response of Dopamine at a Carbon Paste Electrode Modified with Ferrocene. *Croat. Chim. Acta.* 2009, 82, 599.
22. V.M. de Andrade. Confecção de biossensores através da imobilização de biocomponentes por eletropolimerização de pirrol *Tés. M. Eng. UFRS., Porto Alegre*, 2006.
23. Ramanavicius A., Ramanaviciene A., Malinauskas A. Electrochemical sensors based on conducting polymer-polypyrrole. *Electrochim. Acta.* 2006, 51, 6025.
24. Oztekin Y., Ramanaviciene A., Yazicigil Z., Solak A. O., Ramanavicius A. Direct electron transfer from glucose oxidase immobilized on polyphenanthroline-modified glassy carbon electrode. *Biosens. Bioelectr.* 2011, 26, 2541.
25. Gupta N., Sharma S., Mir I.A., Kumar D. Advances in Sensors, Based on Conducting Polymers. *J. Sci. Ind. Res.* 2006, 65, 549.
26. Ojani R., Raouf J.B., Hosseini S.R. Electrochemical oxidation of methanol on carbon paste electrode modified by nickel ions dispersed into poly(1,5-diaminonaphthalene) film. *Electrochim. Acta.* 2008, 53, 2402.
27. Stočes M., Kalcher K., Švancara I., Vytřas K. A new biosensor for glucose based on carbon paste and enzyme immobilized onto polyaniline film. *Int. J. Electrochem.* 2006, 6, 1917.
28. Ojani R., Raouf J.B., Ahmady A., Hosseini S.R. High improved methanol oxidation onto carbon paste electrode modified by nickel particles dispersed into poly(2,5-dimethylamine) film. *Casp. J. Chem.* 2013, 2, 45.
29. McQuade T., Pullen A., Swager T.M. Conjugated Polymer-Based Chemical Sensors. *Chem Rev.* 2000, 100, 2537.
30. Takeda S., Yagi H., Mizuguchi S. A highly sensitive amperometric adenozyne triphosphate sensor, based on molecularly imprinted overoxidized polypyrrole. *J. Flow Inj. Anal.* 2008, 25, 77–79.
31. Korostynska O., Arshak K., Gill E., Arshak A. Review on state-of-the-art in polymer based pH sensors. *Sensors.* 2008, 7, 3027.
32. Singh R. Prospects of Organic Conducting Polymer Modified Electrodes: Enzymosensors. *Int. J. Electrochem.* 2012, N 502707.
33. Zane D., Appetecchi G.B., Bianchini C. An impedimetric glucose biosensor based on overoxidized polypyrrole thin film. *Electroanalysis.* 2011, 23, 1134.
34. Tosar Rovira J.P. Estudio de la inmovilización de oligonucleótidos a electrodos modificados de oro: polipirrol, y detección electroquímica de secuencias

- complementarias. *Tes. Lic. Bioquím., Universidad de la República, Montevideo*, 2008.
35. Zheng L., Zhang J. Q., Song J.F. Ni(II)-quercetin complex modified multiwall carbon nanotube ionic liquid paste electrode and its electrocatalytic activity toward the oxidation of glucose. *Electrochim. Acta.* 2009, 54, 4559.
36. Raouf J.B., Ojani R., Amiri-Aref M., Baghayeri M. Electrodeposition of quercetin at a multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode as a novel and efficient voltammetric sensor for simultaneous determination of levodopa, uric acid and tyramine. *Sens. Act. B.* 2012, 508, 166–167.
37. Jian J.W., Xiao Q.X. *Phytomedicine Effective Component Book. People's Hygiene Press, Beijing*, 1986.
38. Merken H.M., Beecher G.R. Measurement of food flavonoids by high-performance liquid chromatography: A review. *J. Agric. Food. Chem.* 2000, 48, 577.
39. Robards K., Antolovich M. Analytical chemistry of fruit bioflavonoids: A review. *Analyst.* 1997, 122, 11.
40. Liu A., Zhang S., Huang L. Electrochemical oxidation of luteolin at a glassy carbon electrode and its application in pharmaceutical analysis. *Chem. Pharm. Bull.* 2008, 56, 745.
41. Sun S., Zhang M., Li Y., He X. A Molecularly Imprinted Polymer with Incorporated Graphene Oxide for Electrochemical Determination of Quercetin. *Sensors.* 2013, 13, 5493.
42. Amiri-Aref M., Raouf J. B., Ojani R. A highly sensitive electrochemical sensor for simultaneous voltammetric determination of noradrenaline, acetaminophen, xanthine and caffeine based on a flavonoid nanostructured modified glassy carbon electrode. *Sens. Act. B. Chem.* 2014, 192, 634.
43. Taitt C.R., Shriver-Lake L.C., Anderson G.P., Ligler F.S. Surface modification and biomolecule immobilization on polymer spheres for biosensing applications. *Meth. Mol. Biol.* 2011, 726, 77.
44. Yildiz H.B., Toppare L., Gursel Y.H., Yagci Y. Immobilization of polyphenol oxidase in conducting graft copolymers and determination of phenolic amount in red wines with enzyme electrodes. *Enz. Micr. Techn.* 2006, 39, 945.
45. Martins A.L., Batista B.C., Sitta E., Varela H. Oscillatory instabilities during the electrocatalytic oxidation of methanol on platinum. *J. Braz. Chem. Soc.* 2008, 19, 679.
46. Sitta E., Varela H. Beta Oscillations in the Electro-oxidation of Ethylene Glycol on Platinum. *Electrocatalysis.* 2010, 1, 19.
47. Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets' P. A investigação matemática do desempenho de biossensores eletroquímicos enzimáticos, baseados nos polímeros condutores. *Rev. Colomb. Cien. Quím. Farm.* 2012, 41, 203.
48. Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets' P. A descrição matemática do processo da detecção de duas substâncias com um grupo funcional comum pelos sensores e biossensores eletroquímicos, baseados em polímeros condutores. *Rev. Colomb. Cien. Quím. Farm.* 2013, 42, 215.
49. Tkach V.V., Nechyporuk V.V., Yagodynets' P.I., Meslyuk Yu.V. *Rev. Soc. Quím. Perú.* 2011, 77, 259
- Tkach V.V., Nechyporuk V.V., Yagodynets' P.I., Meslyuk Yu.V. *Rev. Soc. Quím. Perú.* 2011, 77, 259
- Tkach V.V., Nechyporuk V.V., Yagodynets' P.I., Meslyuk Yu.V. Mathematical model of the work of the mediated conducting polymer sensors with the use of the polymers of heterocyclic compounds. *Rev. Soc. Quím. Perú.* 2011, 77, 259–266.
50. Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets' P., Rusnak I. Los biossensores, basados en los polímeros condutores, y la descripción matemática de su desempeño. *Orbital Elec. J. Chem.* 2012, 4(2), 136–145.
51. Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets' P. *Livro de Resumos do XVIII Encontro Luso-Galego de Química, 28 – 30 de Novembro 2012, Vila Real, Portugal.* P. 29.
52. Tkach V.V., Nechyporuk V.V., Yagodynets P.I., Al.M. da Rocha. *2<sup>nd</sup> International Conference "Advances in Heterocyclic Chemistry, 25-27<sup>th</sup> of September 2011, Tbilisi, Georgia.* P. 126-127.
53. Tkach V.V., Nechyporuk V.V., Yagodynets' P.I., *Proceedings of the 1st Symposium in Medicinal Chemistry of the University of Minho, 17 of May 2013, Braga, Portugal.* P. 97.



## **THE THEORETICAL STABILITY STUDY OF THE FUNCTION OF ELECTROCHEMICAL SENSOR, BASED ON FLAVONOID-MODIFIED GLASSY CARBON OR OXIDIZED POLYMER ELECTRODE**

**Volodymyr V. Tkach, Svitlana M. Lukanova, Silvio C. de Oliveira, Genilson R. da Silva, Reza Ojani, Ulises Paramo-Garcia, Petro I. Yagodynets', Zholt O. Kormosh**

The construction and the functioning of the noradrenaline, acetaminophene, xanthine and caffeine sensor, based on glassy carbon electrode, modified by immobilized flavonoids, were described mathematically and the models were analyzed by means of linear stability theory and bifurcation analysis. The possible use of oxidized conducting polymers in the immobilization also has been analyzed. For all the processes the steady-state stability requirements and oscillatory and monotonic instability conditions have been obtained. The model's conclusions were compared with the experimental and it was shown that the electrode selectivity may be enhanced by the modification of glassy carbon or polymer electrode by flavonoids. Nevertheless, either the electrode modification, or the electroanalytical process occur, mostly, in stable steady-state mode.

The oscillatory and monotonic instabilities are characteristic for both of the systems. The immobilization of the flavonoids is realized via adsorption stage, and in the electrochemical sensor, the flavonoids act as electron transference mediator.

For the electrochemical modification of the electrode by flavonoids they are more probable, due to the presence of the surface effects of the flavonoids' adsorption. The surface instabilities may favor the immobilization of Michael donating compounds on the carbon or polymer material. Nevertheless, the electrochemical instabilities may compromise the sensing stability. However, these instabilities are realized in the topological zones, non-correspondent to the detection limit.