———— ОБЗОРЫ ——

УДК 543.544.5.068.7:543.51:577.18

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

© 2022 г. О. И. Лаврухина<sup>а, b</sup>, В. Г. Амелин<sup>а, b, \*</sup>, Л. К. Киш<sup>а</sup>, А. В. Третьяков<sup>а</sup>, Т. Д. Пеньков<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов Звенигородское шоссе, 5, Москва, 123022 Россия <sup>b</sup>Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых ул. Горького, 87, Владимир, 600000 Россия \*e-mail: amelinvg@mail.ru Поступила в редакцию 24.03.2022 г. После доработки 14.04.2022 г. Принята к публикации 14.04.2022 г.

Представлен обзор методов пробоподготовки и определения остаточных количеств антибиотиков в объектах окружающей среды и продуктах питания: аминогликозидов, амфениколов, гликопептидов, диаминопиримидинов, ионофоров, линкозамидов, макролидов, нитроимидазолов, нитрофуранов, пенициллинов, плевромутилинов, полипептидов, сульфаниламидов, тетрациклинов, хинолонов, хиноксалинов и цефалоспоринов. Рассмотрены способы их индивидуального и группового определения. Показано, что для группового определения остаточных количеств антибиотиков различных классов используют в основном высокоэффективную и ультравысокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием. Перспективными способами пробоподговки в настоящее время являются QuEChERS, дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция и твердофазная экстракция.

Ключевые слова: антибиотики, объекты окружающей среды, пищевые продукты, методы извлечения и определения.

DOI: 10.31857/S004445022211007X

Антибиотики широко применяются в ветеринарии. В организме животных они метаболизируются и частично выводятся в неизменном виде, что приводит к их попаданию в окружающую среду и биоаккумуляции в продукции животноводства. Потребление человеком продуктов, содержащих антибиотики, представляет угрозу для здоровья и обусловливает развитие антибиотикорезистентности. Для обеспечения "здоровья человека через здоровье животных" необходим контроль их остаточных содержаний в объектах окружающей среды и пищевой продукции.

Как минимум 70% антибиотиков, имеющих жизненно важное значение для человека, реализуется на рынке для ветеринарного применения, среди них наиболее значимы аминогликозиды, амфениколы, гликопептиды, диаминопиримидины, ионофоры, линкозамиды, макролиды, нитроимидазолы, нитрофураны, пенициллины, плевромутилины, полипептиды, сульфаниламиды, тетрациклины, хинолоны, хиноксалины и цефалоспорины. Они используются не только для лечения инфекционных заболеваний животных, но и в профилактических целях при выращивании крупного (**KPC**) и мелкого рогатого скота (**MPC**), птицы, объектов аквакультуры и др. Антибактериальные препараты могут быть введены инъекционно (внутривенно, внутримышечно или подкожно), перорально, местно (на кожу), и другими способами. Несоблюдение дозировки, а также сроков выведения из организма живых животных, а кроме того, использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста приводит к их попаданию в животноводческую продукцию, сточные воды и почву [1-5].

В странах Европейского Союза наиболее часто используемыми в ветеринарии антибиотиками являются тетрациклины (32.4%), пенициллины (25.8%) и сульфаниламиды (11.5%) [6]. Далее следуют макролиды (7.0%), аминогликозиды (5.1%), полимиксины (5.1%), линкозамиды (3.0%), плевромутилины (2.8%) и фторхинолоны (2.2%). На другие группы приходится 5.1% от общего объема продаж этих веществ. Согласно отчету Европейского Медицинского Агентства 2018 г., охватывающего 30 стран (27 стран ЕС, Исландия, Норвегия и Швейцария), больше всего ветеринарных антибактериальных препаратов использовалось в Испании, Италии и Германии, меньше всего – в Исландии, Люксембурге и Словении. В США также чаще всего используются тетрациклины (71%) [4].

После потребления животными антибиотики метаболизируются и частично выводятся из организма в неизменном виде: 75–80% доз тетрациклинов (согласно некоторым источникам 90% [5]), 50–90% – эритромицина и 60% – линкомицина [3]. Биоаккумуляция антибиотиков и их метаболитов в органах и тканях животных, их перенос в молоко, яйца, мед и другую продукцию животноводства обуславливают риск для здоровья потребителей и усугубляют проблему развития антибиотикорезистентности [3, 7].

Нарушения в технологических процессах утинеиспользованных терапевтических пизации препаратов, очистки сточных вод фармацевтических и сельскохозяйственных предприятий, а также использование в качестве удобрения навоза влекут за собой загрязнение таких объектов окружающей среды, как почва, поверхностные и грунтовые воды, растения [3, 6, 8–10] и, соответственно, корма [7]. В качестве удобрения используются и биосолиды (твердые органические материалы, богатые питательными веществами и полученные фильтрацией бытовых сточных вод), которые также могут солержать экскретируемые антибиотики. Все это в итоге приводит к загрязнению продукции животноводства. Кроме того, попадание антибиотиков в почву влияет на активность и разнообразие почвенных микробных сообществ [3].

Загрязнение воды и почвы антибиотиками зависит в основном от уровня антропогенной нагрузки в конкретном регионе. Отмечено значительно большее содержание антибиотиков в почве пахотных земель, чем в лесной и садовой [2]. Их содержание в сточных водах колеблется от нг/мл до мкг/мл [3].

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Предложено большое количество методик определения антибиотиков и их метаболитов в почве, навозе, биосолидах, сточных и природных водах, а также в донных отложениях (табл. 1). Перечисленные объекты не столь сложны для анализа, как, например, биологические жидкости, пищевые продукты и продовольственное сырье, в особенности животного происхождения.

Благодаря развитию аналитической химии, инструментария и методических подходов к подготовке проб и последующему анализу, многие фармацевтические соединения удается обнаружить в сточных и природных водах на уровне  $Hr/\pi$  [41]. Их определение в основном предполагает предварительную твердофазную экстракцию (**ТФЭ**). Наиболее часто используемым сорбентом для **ТФЭ** в случае анализа водных сред на содержание в них антибактериальных препаратов является гидрофильно-липофильный балансный сорбент (hydrophilic-lipophilic balance, **HLB**), поскольку он селективен и эффективнен при выделении полярных соединений [6].

На сегодняшний день, на наш взгляд, одним из перспективных способов пробоподготовки, соответствующих принципам "зеленой химии", является дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция (ДЖЖМЭ). С момента внедрения в 2006 г. этот подход стал популярным экологически безопасным методом подготовки образцов [42, 43]. Преимуществами ДЖЖМЭ являются предельно малые объемы экстрагента 50– 500 мкл, экспрессность и высокие (до нескольких тысяч) коэффициенты концентрирования. Пределы обнаружения примесей, достигаемые при сочетании хроматографического анализа и микроэкстракционного концентрирования, составляют 10<sup>-7</sup>–10<sup>-4</sup> мг/л.

Метод ДЖЖМЭ основан на использовании трехкомпонентных систем растворителей: проба-экстрагент-диспергент, он включает два этапа. На первом этапе смесь экстракционного и диспергирующего растворителей быстро вводится в водный раствор пробы и диспергируется в виде очень мелких капель. В связи с большой площадью поверхности контакта между экстрагентом и водным образцом равновесное состояние достигается быстро, и извлечение не зависит от времени, что является наиболее важным преимуществом метода. Второй стадией является центрифугирование мутного раствора. После центрифугирования фаза, содержащая определяемые вещества, отбирается микрошприцем. Органические растворители выбирают на основании их более высокой плотности по сравнению с водой и экстракционной возможности интересующих компонентов [42]. В качестве экстрагируюшего растворителя обычно выбирают галогенированные углеводороды, такие как хлорбензол, хлороформ, четыреххлористый углерод и тетрахлорэтилен, из-за их высокой плотности.

В настоящее время ДЖЖМЭ применяется для определения достаточно широкого круга органических соединений, в том числе антибиотиков в объектах окружающей среды и продуктах питания. Благодаря сочетанию ДЖЖМЭ и высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым (ВЭЖХ-УФ) [25, 39, 44–47], диодноматричным (ВЭЖХ-ДМД) [48–51] и флуоресцентным (ВЭЖХ-ФЛД) детектированием [51–53], ВЭЖХ- и ультравысокоэффективной жидкостной хромато-

педелен	ие антибиотиков в почве, на	возе, биосолидах, сточн	ых и природных во	цах		
	Метод, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Литера- тура
<b>VB</b> B ACQ	жХ-MC/MC, UITY UPLC BEH CI8	Градиент 0.1% МК – АЦН	0.6—2.5 мкг/кг	2.0—10.0 мкг/кг	Почва с добавлением свиного навоза; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 23.3–159.2	[11]
B32 5 MK 5 MK 5 MK B32 Edij Edij (250	KX-ДМД, Mightysil RP- 250 × 4.6 мм, см), λ = 362–369 нм KX-MC/MC, Zorbax pse XDB-C18 i × 4.6 мм, 5 мкм)	АЦН + 25 мМ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0.05 мМ АА + метанол	0.05—0.6 мг/л 0.2—0.6 мкг/л	0.08—1.0 мг/л 0.3—1.0 мкг/л	Прудовая вода и дон- ные отложения; фильтрация и ЖЖЭ + фильтрация, 72.9–102.3	[12]
УВ3 (2.1	ЭЖХ-МС/МС, ВЕН С8 × 100 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% УК – АЦН + 0.1% УК	1	4.0—272.0 нг/л	Сточные воды, навоз и донные отложения; QuEChERS, онлайн- ТФЭ (pH 2.6), >75.0	[13]
BЭХ GOI 3 Mk	KX-MC-BP, Hypersil LDTM C18 (150 × 2.1 mm, cm)	Градиент 0.1% МК – метанол + + 0.1% МК	1.5—3.6 нг/г	6.6—40.0 нг/г	Свиной навоз; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 40.0–103.0	[14]
B3.5	¥X-MC/MC, Eclipse B-Cl8 (150 × 2.1 мм, мкм)	Градиент АЦН – 0.1% МК	0.01—1.86 мкг/кг	0.05—5.91 мкг/кг	Свиной навоз; QuEChERS, 61.39–105.65	[15]
BЭ) (25( λ =	<b>КХ-Ф</b> ЛД, LaChrom C18 ) × 4.6 мм, 5 мкм), 280/452 нм	25 мМ Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub> + + триэтиламин/ АЦН (82/18)	0.2 мкг/л	0.67 мкг/л	Морская вода; МИ-ТФЭ, 75.2–112.4	[16]
УВ( ВЕ] 1.7	ЭЖХMC/MC, Acquity Н C18 (50 × 2.1 мм, мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол/АЦН (20/80) + 0.1% МК	0.3-2.0 мкг/кг	1.0—10.0 мкг/кг	Донные отложения отстойника свино- фермы; ТФЭ, 60.0–110.0	[17]

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

971

том 77

аблица 1. Продолжен	НИС					
Антибиотик	Метод, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Литера- тура
соединений, г.ч. ХЛ, МЛ, ТЦ, А, ДП	УВЭЖХ-MC/MC, ZORBAX Eclipse XDB C18 (50 × 4.6 мм, 1.8 мкм)	Градиент 0.1% МК–АЦН	1—357 нг/л	10—500 нг/л	Очищенные сточные воды; фильтрация с добавлением АЦН, 70.0–120.0	[18]
ЦМ	BЭЖХ-MC/MC, Kinetex XB-C18 (100 × 3 мм, 2.6 мкм)	Градиент АЦН–0.1% МК	11.5-26.0 нг/л	34.0-77.7 нг/л	Вода; магнитная ТФЭ, >84.0	[61]
АФ и их метабо- аты	YBЭЖХ-MC/MC, ACQUITY UPLC®BEH C18 (2.1 × 100 мм, 1.7 мкм)	Изократическое элю- ирование 0.05% NH <sub>3</sub> /АЦН (40/60)	0.05-0.15 мкг/л	0.17—0.49 мкг/л	Вода для аквакуль- туры; ДТФЭ, 70.1–109.2	[20]
кситетрациклин, лорфеникол, лумеквин	ВЭЖХ-МС-ВП, Luna Omega Polar C18 (100 Å, 100 × 2.1 мм, 5 мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол	I	0.1—0.5 мкг/л, 1—500 мкг/кг	Морская вода, дон- ные отложения, био- логи-ческие образцы; ТФЭ, 63.0–120.0	[21]
ТЦ	УВЭЖХ-УФ, ВЕН С18 (50 × 2.1 мм, 1.7 мкм), $\lambda = 314$ нм	0.02 М ЩК/мета- нол/АЦН (7/1/2)	0.027—0.107 мкг/л	0.133—0.267 мкг/л	Речная вода; магнит- ная ТФЭ, 91.0–104.6	[22]
8 антибиотиков, в ч. СА, ХЛ, ЛА, МЛ, Ц	УВЭЖХ-МС/MC, Kinetex C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% МК– АЦН	0.002-0.200 нг/мл	0.005—0.500 нг/мл	Сточные воды свино- водческих хозяйств; QuEChERS, 50.0–100.0	[23]
СА и 3 метаболита	BЭЖХ-MC/MC, Phenome- nex Kinetex C18 (100 × 2.1 мм, 2.6 мкм)	Градиент метанол — вода	0.01—0.23 нг/л	0.03—0.78 нг/л	Сточные воды; ТФЭ, 77.7–148.1	[24]
риметоприм и 6 СА	ВЭЖХ-УФ, Kinetex XB C18 50 × 3.0 мм, 2.6 мкм), λ = 265 нм	Градиент 10 мМ ФА– АЦН/ метанол (8/92)	2.15—7.64 нг/мл	36.8—119.2 нг/мл	Природные воды; ДЖЖМЭ, –	[25]

ЛАВРУХИНА и др.

Литера- тура	[26]	[27]	[28]	[29]	[30]	[31]	[32]	[33]
Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Питьевая вода; онлайн-ТФЭ, 80.7—119.9	Навоз домашнего скота и птицы; ASE, магнитная очистка, 60.3–110.0	Донные отложения; ЖЖЭ, ДТФЭ, 24.0–162.0	Сточные и природные воды; ТФЭ, 91.31–123.27	Природные воды; ДТФЭ, 82.0—105.4	Вода; ДТФЭ, 90.5—101.9	Сточные и природные воды; ТФЭ, 77.0–117.0	Сточные воды; МИ-ТФЭ, >75.0
Предел определения	0.00475—2.49 нг/л	0.5–11.5 мкг/кг	0.03–115.0 mkt/kf	1.638 мкт/л	1.9—15.0 нг/л	I	<0.1 нг/л	33—500 нг/л
Предел обнаружения	0.00119—0.623 нг/л	0.2–3.5 mkt/kt	0.01–34.3 mkr/kr	0.493 мкг/л	0.54—4.5 нг/л	0.01—0.03 мкт/л	1	6—150 нг/л
Подвижная фаза	Градиент 0.1% МК – АЦН – АЦН/метанол (2/1)	Градиент 2 мМ ФА + + 0.1% МК	Градиент 0.001% МК — метанол	Метанол + фосфат- ный буферный рас- твор (рН 4.5)	Градиент метанол — 0.1% МК	Метанол/ 0.01 М ЩК + вода (32/68)	Градиент 0.1% МК-0.1% МК + АЦН	Градиент 0.1% МК – метанол + 0.1% МК
Метод, колонка	УВЭЖХ-МС/МС, АСQUITY BEH C18 (100 × 3.0 мм, 1.7 мкм)	УВЭЖХ-MC/MC, ACQUITY BEH CI8 UPLC (2.1 × 100 мм, 1.7 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Kinetex C18 (100 × 2.1 мм, 2.6 мкм)	BЭЖХ-УФ, Ultimate XB C18 (4.6 × 250 мм, 5 мкм), λ = 220 нм	УВЭЖХ-MC/MC, Hypersil gold C18 (2.1 × 100 мм, 1.9 мкм)	BЭЖХ-УФ, InertSustain C18 (4.6 × 250 мм, 5 мкм), λ = 270 нм	ВЭЖХ-МС/МС, Phenome- nex C18 (50 × 3.0 мм, 2.6 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Poroshell 120 SB-CI8 (100 × 2.1 мм, 2.7 мкм)
Антибиотик	62 фарм. препарата, в т.ч. ТЦ, СА, БЛ, МЛ, ПМ, ДП, ХЛ	37 пестицидов и 33 антибиотика, в т.ч. АФ, МЛ, СА и НИ	40 антибиотиков, в т.ч. ЦС, ЛА, МЛ, НИ, ХЛ, СА, ТЦ	Пенициллин G	10 CA	7 CA	168 фарм. препара- тов и их метаболи- тов, в т.ч. ХЛ, ТЦ, СА, МЛ, БЛ	11 XJ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

973

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 11 2022

Таблица 1. Продолжение

Антибиотик	Метод, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Литера- тура
45 антибиотиков, в т.ч. АФ, ЦС, ДП, ЛА, МЛ, НФ, ПЦ, ПМ, ХЛ, СА, ТЦ	YBЭЖХ-MC-BP, Hypersil Gold C18 (100 × 2.1 мм, 1.9 мкм)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + метанол	10—50 нг/л	50 нг/л	Прудовая вода; ТФЭ, 65.7–118.3	[34]
8 антибиотиков, в т.ч. ЦС, СА, ДП, МЛ, ХЛ	BЭЖХ-MC/MC, Shim-pack XR-ODSIII C18 (150 × 2.1 мм, 2.6 мкм	Градиент 0.1% MK – 0.1% MK + АЦН	18.54—78.49 нг/л	58.96—249.59 нг/л	Сточные воды; низко- температурная разде- лительная экстракция, 15.6–57.2	[35]
13 МЛ и их метабо- литы	BЭЖХ-MC/MC, ACE C18 PFP	Градиент 0.1% МК-АЦН	0.13—1.1 нг/г	0.39—3.2 нг/г	Донные отложения и глубинный водонос- ный горизонт; ЖЭ под давлением, ТФЭ (для воды), 54.0-99.0	[36]
107 соединений, в т.ч. 2 ЛА	ВЭЖХ-МС/МС, Kinetex C18 (150 × 4.6 мм, 2.6 мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол	I	5—500 нг/л	Очищенные городские сточные воды, QuEC- hERS, 70.0–120.0	[37]
172 антропогенных загрязнителя, в т.ч. ЛА, ПШ, ЦС, СА, ДП	BЭЖХ-MC-BP, Thermo Hypersil GOLD aQ column (50 × 2.1 мм, 1.9 мкм)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + метанол	I	<1 нг/л	Сточная и водопро- водная вода; ТФЭ, >70.0	[38]
3 ТЦ	ВЭЖХ-УФ, С18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 224 нм	Градиент АЦН/мета- нол (50/50) — 0.01 М ЩК	1.37—4.38 мкг/л	4.58—14.60 мкг/л	Вода колодезная, дождевая из леса, при- брежная морская, садо- вая, минеральная; ДЖЖМЭ, 74.0–113.0	[39]
3 X.I	ВЭЖХ-УФ, ZORBAX SB-C18 (150 мм $\times$ 4.6 мкм, 5 мкм), $\lambda = 293$ нм	Градиент АЦН – 0.01 М Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub>	п.м/лн 9.9-нг/мл	17.8—34.5 нг/мл	Речная вода; магнитная МИ-ТФЭ, 84.1–91.9	[40]
Обозначения: АА – ацет тракция; ЖЖЭ – жидк полимеров; МК – мура нитроимидазолы; НФ - циклины; УК – уксусня	атаммония; АФ – амфениколы; остно-жидкостная экстракция; Ј выиная кислота; МЛ – макролид - нитрофураны; ПМ – плеврому ая кислота; ФА – формиат аммо	АЦН – ацетонитрил; БЛ – ІА – линкозамиды; МИ-Т ы; МС-ВП – времяпролёт тилины; ПЦ – пеницилли ния; ХЛ – хинолоны; ЦС –	<ul> <li>β-лактамы; ДП – диа</li> <li>ФЭ – твердофазная эл</li> <li>ная масс-спектрометр</li> <li>ны; СА – сульфанила</li> <li>- цефалоспорины; ЩІ</li> </ul>	миноппиримидины; ДТФЭ «стракция с использовани ия; МС-ВР – масс-спектро ииды; СПМР – супрамоле < – шавелевая кислота.	<ul> <li>– дисперсионная твердоф</li> <li>ем молекулярно-импринти</li> <li>эметрия высокого разрешен</li> <li>кулярные растворители; ТІ</li> </ul>	азная экс- рованных ния; НИ – Ц – тетра-

Таблица 1. Окончание

## ЛАВРУХИНА и др.

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 **№** 11

2022

графии с масс-спектрометрическим детектированием (**УВЭЖХ-МС/МС**) [54–56] становится возможным определение ряда антибиотиков в природных, минеральных и грунтовых водах, молоке, яйцах, курице, говядине, рыбе и детских молочных порошковых смесях с достаточно высокой степенью извлечения и низкими пределами определения.

Несмотря на все явные преимущества ДЖЖМЭ, метод редко применяется для определения антибиотиков различных классов одновременно, за исключением использования дорогостоящего метода УВЭЖХ-МС/МС [54]. Особенностью ДЖЖМЭ является ее наиболее частое использование для анализа жидких образцов (табл. 1, 2). Кроме того, в процессе пробоподготовки ДЖЖМЭ может сочетаться с ТФЭ. Предложена УВЭЖХ-МС/МС-методика определения 10 антибиотиков в воде (питьевой, речной, сточной) [58]. В качестве экстракционного растворителя выбран дихлорметан, а в качестве диспергирующего – смесь метанол-ацетонитрил (1 : 1). Максимальные значения предела обнаружения и предела определения составили 1.67 и 5.57 нг/мл соответственно. Степень извлечения находилась в диапазоне от 64.16 до 99.80%, относительное стандартное отклонение — от 0.7 до 8.4%.

Процедура определения антибиотиков в почвах и донных отложениях водоемов сложнее в связи с более трудозатратной пробоподготовкой, но в настоящее время предложена масса решений этой проблемы: ускоренная экстракция растворителем (accelerated solvent extraction, ASE), жидкостная экстракция с использованием ультразвука (**УЗ-ЖЭ**), дисперсионная ТФЭ (**ДТФЭ**) [41, 59, 60]. При необходимости процесс пробоподготовки завершается дополнительной ТФЭ-очисткой и фильтрацией. Доступные технологии позволяют определять соединения, в том числе антибиотики, на уровне следовых количеств (несколько нг/л и менее). Так как молекулы большинства антибактериальных препаратов полярны, для анализа водных сред и донных отложений предпочтителен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) благодаря его высокой селективности и чувствительности (табл. 1). Определение соединений в основном проводится в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) – используются как минимум два наиболее характерных ионных перехода ион-предшественник/продукт и надежность результатов обеспечивается не только определением времени удерживания, но и использованием характеристических ионов. Вместе с тем в последнее время повышен интерес и к УВЭЖХ – она обеспечивает еще более высокое разрешение и скорость выполнения анализа [41].

Для снижения и оценки матричных эффектов, в том числе при анализе морской воды и донных отложений, используются метод разбавления после экстракции и изотопно-меченные стандарты, хотя это приводит к увеличению стоимости и/или продолжительности анализа [41]. Однако для получения надежных результатов применение указанных приемов необходимо, поэтому потребность в разработке более селективных, чувствительных, но при этом быстрых и доступных методик сохраняется.

Распределение антибиотиков в почве обусловлено, во-первых, структурой самих соединений и физико-химическими свойствами представителей различных классов (в первую очередь полярностью). Во-вторых – особенностями почвы, так как сорбционные свойства и связующая способность частиц определяются ее составом, pH среды и содержанием органических веществ [5, 8, 10]. Максимальные содержания в почве (мг/кг) определены для окситетрациклина – 50, хлортетрациклина – 11, ципрофлоксацина – 5.6, сульфаметазина – от 0.2 до 25 и тилозина – 1.3 [3, 61]. Для тетрациклинов установлен наибольший риск попадания в пищевую цепь при низком содержании в почве органических веществ, так как в таких условиях их сорбция существенно снижена [5].

Основным источником поступления тетрациклинов, фторхинолонов, сульфаниламидов и макролидов в почву является применение навоза в качестве удобрения. Фторхинолоны отличаются высокой специфичностью взаимодействия с почвами: коэффициент сорбции в почве более чем в 600 раз выше, чем в курином помете [9]. Разработана методика определения ветеринарных антибиотиков в навозе бройлеров, почве и компосте методом ВЭЖХ-МС/МС, предел определения 2-16 мкг/кг [62]. Пробоподготовка, сочетающая жидкостную экстракцию и последующую ТФЭочистку на HLB-картриджах позволяет достичь степени извлечения для девяти антибиотиков 63.0-121.0%, максимальные содержания в реальных образцах куриного навоза и почвы установлены для доксициклина и флумеквина. В жидких фракциях свиного навоза содержится до 20.4 мг/л линкомицина - это один из самых высоких показателей остаточного содержания неметаболизированных антибиотиков, экскретируемых животными [63]. Твердофазная экстракция с использованием HLB-картриджей также предложена в качестве пробоподготовки для определения Влактамных антибиотиков и полиэфирных ионофоров методом ВЭЖХ-МС/МС в навозе КРС, сточных и прудовых водах [64]. Пределы обнаружения цефапирина, пенициллина G, клоксациллина, монензина, салиномицина и наразина составили 0.15-2.13 мкг/л в воде, 0.34-2.94 мкг/кг в навозе, соответствующие степени извлечения (%) – 74.4-91.0 и 71.7-94.2. Цефапирин, пенициллин G

Лите- ратура	[44]	[45]	[46]	[47]	[48]	[49]	[50]
Предел обнаружения	0.534—0.891 мкг/л	3.0–7.0 mkg/kg	1.0-5.0 мкг/л	0.08—1.12 мкг/кг	5.0-19.0 мкг/кг	0.35—10.5 нг/мл	2.94—6.66 мкг/кг
Метод анализа	B $\Im$ X-Y $\Phi$ , Amethyst C18-H (4.6 $\times$ 250 mm, 5 mkm)	ВЭЖХ-УФ, Phenomenex C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм)	ВЭЖХ-УФ, Luna C18(2) (250 × 4.6 мм, 5 мкм), $\lambda$ = 280 нм	B $\Im$ XX-Y $\Phi$ , Zorbax Eclipse SB-C18 (4.6 × 250 mm, 5 mkm), $\lambda = 355$ hm	ВЭЖХ-ДМД, λ = 280 нм	УВЭЖХ-ДМД (260—300 нм)	ВЭЖХ-ДМД (270 нм)
Степень извлечения, % (фактор концентри- рования)	97.2–101.6	45.0–75.0	64.0-100.0	94.1–102.1	83.0-102.0	78.0–117.0	90.4–114.8
Объем пробы, мл (навеска, г)	40.0 (4.0)	1.0	10.0	3.0 (молоко) 1.0 (яйца)	5.0	5.0	0.5
Диспергент (объем, мл)	0.1 г/мл КРF <sub>6</sub> (0.26)	Вода (10)	Вода (25)	[C <sub>2</sub> MIM][BF <sub>4</sub> ]/ [C <sub>4</sub> MIM][NPA] (120/45) (165 mkj)	АЦН-экстракт (1.0)	АЦН (1.25)	Ультразвук
Экстрагент (объем, мкл)	[C4MIM- TEMPO]CI (50 MT)	Тетрабутил- аммония бро- мид, малоно- вая и гексановая кислоты (1:1: 1) (2 г)	Тимол + окта- новая кислота (3.40 г + 1.65 г) (500)	[C <sub>6</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (130 мкл)	Трихлорметан (200)	CHCl <sub>3</sub>	[C <sub>6</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (70)
Матрица	Молоко	Курица	Молоко	Молоко, яйца	Куриный ливер	Вода	Детские молоч- ные смеси
Антибиотик	5 CA	2 CA	3 CA	4 ТЦ	6 ХЛ	11 СА и 14 ХЛ	6 CA
	Антибиотик         Матрица         Экстрагент         Диспергент         Объем пробы, мл (навеска, г)         Степень извлечения, % (фактор         Предел         Лите-           Антибиотик         Матрица         Экстрагент         Диспергент         Объем пробы, мл (навеска, г)         Извлечения, % (фактор         Метод анализа         Предел         Лите-	Антибиотик         Матрица         Экстрагент         Диспертент         Объем пробы, извлечения, % (фактор         Степень извлечения, % (фактор         Предел         Предел         Лите-           5 СА         Молоко         [C_4MIM-         0.1 г/мл КРF <sub>6</sub> 40.0 (4.0)         97.2-101.6         ВЭЖХ-УФ,         0.534-0.891 мкг/л         [44]           5 СА         Молоко         [C_4MIM-         0.1 г/мл КРF <sub>6</sub> 40.0 (4.0)         97.2-101.6         ВЭЖХ-УФ,         0.534-0.891 мкг/л         [44]	Антибиотик         Матрица         Экстратент         Дисперент         Объем пробы, ж (фактор         Степень (фактор         Предел         Дисса           5 CA         Молоко         [C_4MIM- (30,mr)         0.1 г/мл КРF <sub>6</sub> 40.0 (4.0)         97.2-101.6         ВЭХХ-УФ, (4.6 × 200 мк/ 5 мкм)         0.534-0.891 мкг/л         [44]           2 CA         Молоко         [C_4MIM- (30,mr)         0.1 г/мл КРF <sub>6</sub> 40.0 (4.0)         97.2-101.6         ВЭХХ-УФ, (4.6 × 200 мк/ 5 мкм)         0.534-0.891 мкг/л         [44]           2 CA         Курица         Terpaбутил- вая и гессановая         Вода (10)         1.0         45.0-75.0         ВЭХХ-УФ, (4.6 × 200 мк, 5 мкм)         3.0-7.0 мкг/кг         [45]	Arrufonoruk         Marpuua         Skriparetti (oбseen, mkr.)         Диспертент (oбseen, mkr.)         Диспертент (oбseen, mkr.)         Степень (обseen, mkr.)         Предел (обверужения         Предел (обваружения         Предел (обваружения         Предел (обваружения         Предел (обваружения         Предел (обваружения         Предел (обваружения         Предел (обваружения         Предел         Предел	Antrolitorunk         Marputa         Secrement         Crement         Crement         Crement         Increaction         Increacti	Autridioronix         Marpuus         Sectratives         Creations (obset, acc)         Creations (obset, acc)         Descriptions (obset, acc)         Imposite (obset, acc)         Imposite (acc)         Imposite (acc)	AntrobiconskMarphuna (ofkes, m.k.)Denergener (ofkes, m.k.)Cremena (ofkes, m.k.)Tenere (ofkes, m.k

## ЛАВРУХИНА и др.

Антибиотик	Матрица	Экстрагент (объем, мкл)	Диспергент (объем, мл)	Объем пробы, мл (навеска, г)	Степень извлечения, % (фактор концентри- рования)	Метод анализа	Предел обнаружения	Лите- рагура
Альбендазол, хлорамфеникол, триметоприм, энрофлоксацин, окситетрацик- лин, никарбазин	Яйца	Дихлорметан (160)	АЦН (1.84)	1.0	24.1–98.3	дпф/дмд-хжев	1	[51]
8 XJ	Грунтовые воды	[C <sub>8</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (65 мг)	Метанол (0.4), ультразвук	10.0	85.0–107.0 (122.0–205.0)	ВЭЖХ-ФЛД, λ = 278–324/ 366– 514 нм	0.8—13.0 нг/л	[52]
6 XJ	Молоко	Хлороформ (200)	Сухой остаток после QuECh- ERS в AILH + + 10% УК (0.1)	2.0 QuEChERS	69.2–104.8	ВЭЖХ-ФЛДД, Л =278—294/ 466—514 нм	0.8–5.0 mkt/kt	[53]
17 ХЛ, 6 ЦС, 8 ПЦ	Сырое коровье молоко	Трихлорметан (570, 440)	ALLH (1.070, 1.500)	1.0	72.0-110.0	УВЭЖХ-МС/МС (экстракты объеди- нены)	0.1–1.3 нг/г	[54]
6 ТЦ	Говядина	Дихлорметан (200)	Метанол (1.0)	1.0	80.0-105.0	B3XX-MC/MC	2.22-3.59 мкг/кг	[55]
2 НИ, 2 АФ, 2 красителя	Pыба	Дихлорметан (500)	АЦН (0.7)	2.0	Микровол- новая экс- тракция и ТФЭ очистка; > 87.0	вэжх-мс/мс	4.52—101.3 пг/кг	[56]
3 T LI	Молоко	АЦН (1000)	Тимол/октано- вая кислота (150 мкл)	1.0	70.0–113.0	ВЭЖХ-УФ, С18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), $\lambda$ = 369 нм	1.5—8.5 мкг/л	[57]
Обозначения: АФ – цефалоспорины; У С4МІМ-ТЕМРО – евой кислоты.	амфениколы;АЦН /К – уксусная кис. условное обозначе	[ – ацетонитрил; НІ лота; С <sub>2</sub> МІМ – 1- зние синтезировань	<ul> <li>А – нитроимидазол</li> <li>Этил-3-метилимидазол</li> <li>40го молекулярно-</li> </ul>	пы; ПЦ – пеницилл (азолий; С4МІМ – импринтированноі	ины; СА – суль 1-бутил-3-меті ю полимера; С <sub>8</sub>	фаниламиды; ТЦ – тетра илимидазолий; С <sub>6</sub> МІМ - МІМ – 1-октил-3-метил	циклины; ХЛ – хинол - 1-гексил-3-метилим амидазолий; NPA – со	оны; ЦС – идазолий; лль нафто-

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 11

Таблица 2. Окончание

и клоксациллин обнаружены в пробах воды отстойника в концентрациях 0.97—43.31 мкг/л. Из ионофоров обнаружен только монензин (94— 1077 мкг/л) в образцах прудовой воды со стоками ферм КРС. В образцах навоза молочного скота обнаружено 8.09—45.20 мкг/кг клоксациллина. Согласно литературным данным биосолиды содержат гораздо меньшее количество антибиотиков [3].

Сорбционная емкость почв по отношению к антибиотикам различна [8]. Вместе с тем отличается и способность их аккумуляции разными видами сельскохозяйственных культур. Как отмечено в работе [65], бо́льшее внимание следует уделять региону, в котором выращиваются овощи с более высокой способностью к накоплению антибиотиков. Существенное значение имеют также сезонные различия биодеградации антибиотиков [63]. Все это необходимо учитывать при оценке риска контаминации растительного сырья, произрастающего в различных регионах.

Антибиотики могут присутствовать и в донных отложениях вблизи хозяйств, где их добавляют непосредственно в воду для лечения бактериальных инфекций объектов аквакультуры [7]. Связывание антибиотиков с частицами почвы и отложений может затруднять биодеградацию, повышая их устойчивость в окружающей среде. Отмечено, что уровень загрязнения воды и почвы антибиотиками близок к уровню загрязнения пестицидами, остаточные содержания в сточных водах варьируются от нескольких нг/л до мкг/л, а в твердых веществах, в том числе в почве, от мкг/кг до мг/кг [66].

Нельзя исключать и естественный путь образования антибиотиков. В работе [67] показано, что существует возможность образования хлорамфеникола (**ХАФ**) почвенными бактериями в их естественной среде с дальнейшим его поглощением растениями. Механизм образования запрещенного к применению в ветеринарной практике **ХАФ** в почве на данный момент глубоко не изучен, хотя его естественное (фоновое) содержание в растительной продукции может быть значимо (до 32 мкг/кг), что более чем в 200 раз превышает контрольное значение 0.15 мкг/кг, регламентируемое Европейским законодательством [68].

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

**Пробоподготовка**. Значительные трудности анализа продуктов питания животного происхождения обусловлены наличием большого количества сопутствующих компонентов в экстракте при содержании антибиотиков на уровне остаточных количеств. Кроме того, они могут быть преобразованы микроорганизмами, а также другими физическими и химическими способами в метаболиты, в результате чего образуется смесь экотоксикантов, представляющих еще больший риск для здоровья человека, чем отдельные соединения. Таким образом, растет интерес к доступным многокомпонентным методам анализа антимикробных смесей в пищевых продуктах (табл. 3). Немаловажным этапом при этом является стадия пробоподготовки. От выбора способа подготовки образцов и его осуществления во многом зависят конечные результаты исследования. Из-за сложности матриц для достижения требуемой чувствительности кроме стадии экстракции требуются дополнительная очистка и концентрирование экстракта. Наиболее распространенными анализируемыми пищевыми матрицами являются молоко, мед, ткани животных и яйца. Пробоподготовка включает в себя процедуры удаления белков, обезжиривания и гидролиза сахаров (для меда). Удаление белков обычно достигается с помощью органических растворителей, таких как ацетонитрил или метанол, и при необходимости образец далее обезжиривают гексаном [112].

Экстракция и разбавление – самый простой способ пробоподготовки для многокомпонентных методов с высокочувствительным оборудованием. При разбавлении экстрактов могут незначительно снижаться матричные эффекты, однако для поддержания воспроизводимости в массспектрометрии необходимы регенерация колонки и очистка ионного источника. Сочетание жидкостной экстракции с использованием ультразвука и дополнительной очистки экстрактов дисперсионной твердофазной экстракцией позволяет снизить матричный эффект и повысить степень извлечения аналитов [99], хотя отмечены случаи когда дополнительная очистка добавлением сорбента не влияла на матричный эффект и пробоподготовка ограничивалась ЖЭ с добавлением высаливателей [113].

Тем не менее большинство методов подготовки образцов для многокомпонентного анализа антибиотиков в пищевых матрицах используют  $T\Phi \Im$  для достижения чувствительности на уровне нг/кг. Типичные сорбенты для  $T\Phi \Im - Oasis$  HLB и полимерные сорбенты Strata X. Картриджи Oasis HLB предпочтительны из-за достигаемой высокой воспроизводимости для широкого спектра соединений, как полярных, так и неполярных. Strata X картриджи имеют схожую с Oasis HLB функциональность, обеспечивая сопоставимые результаты.

Среди многокомпонентных методик описана процедура, которая включает растворение образца в смеси ацетонитрил—ЭДТА в слабокислой среде (pH 4.0) с последующей твердофазной очисткой на картриджах Oasis HLB. Этот способ

1						
ИК	Метод, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел	Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Лите- ратура
ίοΒ, ΦΦ, CA,	YBЭЖХ-MC/MC, Waters ACQUITY UPLC® BEH Phenyl (50 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% МК – АЦН	0.11-1.67 нг/мл	0.27—5.57 нг/мл	Вода; ТФЭ + ДЖЖМЭ дихлорметан/метанол/АЦН (1/1) УЗ; 64.16—99.80	[58]
CA	$B \Im X X - ФДЛ, B \Im X X - УФ, B \Im X X - MC/MC, 250 × 4.6 мм, 5 мкм), \lambda_{HC} = 280 \text{ нм}, \lambda_{XI} = 280/440 \text{ нм}, \lambda_{CA} = 405/495 \text{ нм}$	Градиент 2% УК – АЦН	8.0—20.0 нг/мл	10.0—32.0 нг/мл	Молоко; ЖЖЭ, предколоноч- ная дериватизация, >98.0	[69]
, BT.4.	BЭЖХ-MC/MC, Hypersil Gold C18 (100 × 2.1 мм, 5 мкм)	Градиент метанол — формиатный буфер	0.21-0.61 мкг/кг	5.0-10.0 mkt/kt	Мясо; АЅЕ, ≈75.0	[70]
вт.ч. ГЦ, ПЦ	YBЭЖХ-MC-BP, Hyper- sil GOLD aQ C18 (100 × × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 4 мМ ФА + + 0.1% МК – метанол + + 0.1% МК	0.1-50 мкг/кг	5.0-50 мкг/кг	Мед; ЖЖЭ, автоматизирован- ная ТФЭ, 68.0–121.0	[71]
мидпо	BЭЖХ-MC/MC, Xterra MS C18 (2.1 × 150 мм, 3.5 мкм)	Градиент 0.1% МК – АЦН + 0.1% МК	0.06-0.18 мкг/кг	1	Мед; ТФЭ, 70—106	[72]
	BЭЖХ-УФ, Diamonsil C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 265 нм	АЦН/вода (0.2% УК)	0.01—0.014 мкгт/л	0.039-0.096 мкт/л	МИ-онлайн-ТФЭ, 71.0–108.2	[73]
	BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex XB-C18 (2.1 × 100 мм, 2.6 мкм)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН	0.5-3.0 мкг/кг	0.5-5.0 мкг/кг	Рыба, креветки; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 47.0–99.0	[74]
в, в т.ч. гримето-	BЭЖХ-MC/MC, YMC ODS-AQ (2 × 100 мм, 3 мкм)	Градиент 0.1% МК – АЦН	I	0.40—10.0 нг/г	Рыба и креветки; ЖЖЭ, фильтрация, 88.0–112.0	[75]
B, B T.U.	YBЭЖХ-MC/MC, Acquity BHE C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% МК + + 5 мМ АА – метанол	1—125 мкг/кг	I	Молоко; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 87.0-119.0	[76]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

Таблица 3. Определение остаточных количеств антибиотиков различных классов в пищевых продуктах

2022

979

Лите- ратура	[77]	[78]	[79]	[80]	[81]	[82]	[83]	[84]
Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Мед; ИЖ-ЖЖЭ, 85.5–110.9	Печень; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 80.0–110.0	Вода; ТФЭ, 84.3—109.3	Мышечная ткань, почки, ливер, рыба, Мед, яйца, молоко; гидролиз, ЖЖЭ, ОФ-ТФЭ, 22–237	Молоко, яйца, мясо; ЖЖЭ, ДТФЭ-очистка, 70.0–120.0	Детское питание; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 70.0—120.0	Молоко; онлайн-ТФЭ, 63.1–117.4	Мышечная ткань КРС; ЖЖЭ (2 стадии), ТФЭ-очистка, 60.0–109.0
Предел	13.8—27.4 мкг/кг	I	0.02—10 мкг/л	1	0.1—10.0 мкг/кг	10.0—100.0 мкт/кг	0.5-10.0 мкт/кг	0.37—178.0 мкг/кг
Предел обнаружения	4.2–8.2 mkt/kt	0.48—1048.0 мкг/кг	0.01—3.79 мкг/л	0.05-0.5 мкг/кг	1	0.5—50.0 мкг/кг	0.2-2.0 мкг/кг	1
Подвижная фаза	Градиент АЦН – 0.8% МК	Градиент 0.1% МК – АЦН	Градиент АЦН – ГФМК	Градиент 10 мМ АА + метанол + NH <sub>3</sub> – мета- нол	Градиент метанол/АЦН (3/1) + 0.1 мМ ФА + + 0.5 мМ МК – 0.1 мМ ФА + 0.5 мМ МК	Градиент 0.1% MK + 4 мМ ФА – 0.1% MK + 4 мМ ФА + метанол	Градиент АЦН + 0.1% МК	Градиент АЦН – 1 мМ ФА + 0.1% МК – метанол
Метод, колонка	B $\Im$ KX-Y $\Phi$ , Zorbax Eclipse XDB-C18 column (4.6 × 150 MM, 3.5 MKM), $\lambda_{TLI} = 270$ HM, $\lambda_{A\Phi} = 272$ HM	YBЭЖХ-MC/MC, Acquity HSS T3 (2.1 × 100 мм, 1.8 мкм)	ВЭЖХ-МС/МС, Luna C18 (50 × 3.0 мм, 3 мкм)	YBЭЖХ-MC-BP, Acquity UHPLC BEH C18 (2.1 × 50 мм, 1.7 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Acquity CSH C18, (2.1 × 150 мм, 1.7 мкм)	УВЭЖХ-МС-ВР, Нурег- sil GOLD aQ C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, CAP- CELL PAK CI8 MG III (2.1 × 150 мм, 5 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, ACQUITY UPLC BEH HILIC (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)
Антибиотик	2 ТЦ, хлорамфеникол	39 антибиотиков, вт.ч. СА, ТЦ, МЛ, ХЛ, ПЦ, АФ, ДП	45антибиотиков, вт.ч. ПЦ, ЦС, ХЛ, ТЦ, МЛ, СА, ЛА, ДП	НФ и их метаболиты, АФ	78 препаратов, в т.ч. БЛ, ЛА, МЛ, АФ, ХЛ	391 соединение, в т.ч. антибиотики, приме- няемые в ветеринарии	88 препаратов, в т.ч. МЛ, ХЛ, СА, ТЦ, ПЦ	76 препаратов, в т.ч. МЛ, ПЦ, СА, ДП, АГ

Таблица 3. Продолжение

ЛАВРУХИНА и др.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

Таблица 3. Продолжен	ие					
Антибиотик	Метод, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел	Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Лите- ратура
62 антибиотика: АФ, БЛ, ДП, ЛА, МЛ, ПМ, ХЛ, СА, ТЦ	BЭЖХ-MC-BP, Poro- shell 120 EC-C18 (100 × 3.0 мм, 2.7 мкм)	Градиент метанол – 0.1% МК	1–5 mkt/kt	3.3—10 мкг/кг	Мясо; ЖЖЭ, 59.0—93.0	[85]
61 препарат, в т.ч. БЛ, МЛ, СА, ТЦ, ХЛ	YBЭЖХ-MC/MC, HSS T3 (2.1 × 100 мм, 1.8 мкм)	Градиент АЦН – 0.1% МК	0.003-1.57 мкт/кг	0.01-5.18 mkt/kt	Молоко; ТФЭ, 61.5—118.6	[86]
120 препаратов, в т.ч. ХЛ, МЛ, БЛ, НИ, СА, ЛА, АФ, ХН, ТЦ	BЭЖХ-MC/MC, Hyper- sil Gold C18 (150 × 2.1 мм, 5 мкм)	Градиент АЦН – 0.1% МК	0.5—3.0 мкг/кг	1.5-10.0 mkt/kt	Мясо, молоко, яйца; УЗ-ЖЖЭ, ТФЭ-очистка; >60	[87]
138 препаратов и мета- болитов	YBЭXX-MC/MC, Hypersil Gold aQ C-18 (100×2.1 мм, 1.9 мкм) + + Accucore C-18 aQ (10 × × 2.1 мм, 1.9 мкм)	Градиент вода + 1 мл/л МК + 4 мМ ФА – мета- нол + 1 мл/л МК + 4 мМ ФА	0.01—4.73 мкг/кг (возможность обнаружения)	I	Рыба; ЖЖЭ, ДТФЭ, 81.0–111.0	[88]
8 XJI, 8 CA, 4 TL	УВЭЖХ-МС/MC, ВЕН C18 (2.1 × 50 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.2% МК – АЦН/метанол (1/1)	0.5-3.0 нг/г	1.5—6.0 нг/г	Мясо; МИ-ТФЭ, 74.5–102.7	[68]
80 препаратов, в т.ч. БЛ, ЛА, МЛ, ХЛ, НИ, СА, ДП, АФ	BЭЖХ-MC-BP, Acquity UPLC BEH C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол	I	0.25–25 mkt/kt	Рыба; ЖЖЭ, фильтрация, 60.74—109.85	[06]
54 препарата, в т.ч. МЛ, СА, ХЛ	ВЭЖХ-МС-ВР, С18 (150 × 2.1 мм, 2.7 мкм)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + метанол	0.31-1.61 мкг/кг	1.05—6.94 мкг/кг	Рыба; микро-ДТФЭ, 56.3—119.9	[91]
36 антибиотиков, в т.ч. СА, ТЦ, АФ, ФХ, ПЦ и ДП	BЭЖХ-MC/MC, C18 PerfectSil Target ODS-3 HD (150 × 3.0 мм, 3 мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол	0.14—2.91 нг/г	0.50—9.70 нг/г	Мед; ЖЖЭ, 65.0–116.1	[92]
Эритромицин, тетра- циклин, хлорамфени- кол	ВЭЖХ-ИРС, С18 (4.6 × 250 мм, 5 мкм)	AllH + 0.05% AA	10—20 мкг/кг	I	Молоко; МИ-ТФЭ, 72.94—88.17	[93]
25 антибиотиков, вт.ч. ПЦ, ТЦ, СА, ХЛ, МЛ, ЛА и ДП	BЭЖХ-MC/MC, Synergi Hydro RP C18 (150 × 2 мм, 4 мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол	l mkr/kr	2 mkt/kr	Pыба; ЖЖЭ, 91.1–105.6	[94]

981

бъект анализа, Лите- обоподготовка, ратура нь извлечения (%)	и; Двухступенчатая [95] :.0-100.0		чень, почки; ЖЖЭ, [96] істка, 60.0–120.0	чень, почки; ЖЖЭ, [96] Істка, 60.0–120.0 ЖЖЭ, [97] 5	чень, почки; ЖЖЭ, [96] Істка, 60.0–120.0 ЖЖЭ, [97] 5 КЭ, 36.0–139.0 [98]	чень, почки; ЖЖЭ, [96] істка, 60.0–120.0 ЖЖЭ, [97] 5 ХЭ, 36.0–139.0 [98] 3-ЖЖЭ, ДТФЭ, [99] 0	чень, почки; ЖЖЭ, [96] істка, 60.0–120.0 ЖЖЭ, [97] 5 3-ЖЖЭ, ДТФЭ, [99] 0 100 5 5	чень, почки; ЖЖЭ, [96] сстка, 60.0–120.0 5 3-ЖКЭ, ДТФЭ, [99] 0 100] 5 5 100] 5 6 0 100] 5 5 100]	чень, почки; ЖЖЭ, [96] сстка, 60.0–120.0 5 23, 36.0–139.0 [98] 3-ЖЖЭ, ДТФЭ, [99] 0 17ФЭ, ДТФЭ, [99] 5 5 5 60hbi; [100] 5 3, ЖЖЭ, ДТФЭ, [100] 5 5 4; ЖЖЭ, [102]
Пределения степень г	–10 мкг/кт Креветки; Д ЖЖЭ, 83.0–	—5 мкг/кг Мясо, печен ТФЭ-очистк	1	0.1–12.0 Молоко; Жу нг/г 65.9–123.5	0.1–12.0 Молоко; Ж2 нг/г 65.9–123.5 5–0.005 мкг/кг Мед; ЖЖЭ,	0.1–12.0 Молоко; Ж? нг/г 65.9–123.5 5–0.005 мкг/кг Мед; ЖЖЭ, 8–5.9 нг/г Зерно; УЗ-Ж	0.1–12.0 Молоко; Ж? нг/г 65.9–123.5 5–0.005 мкг/кг Мед; ЖЖЭ, 8–5.9 нг/г Зерно; УЗ-Ж 74.0–127.0 і–30 мкг/кг Корма; ДТФ	0.1–12.0 Молоко; Ж <sup>3</sup> Hr/r 65.9–123.5 5–0.005 мкг/кг Мед; ЖЖЭ, 74.0–127.0 5–30 мкг/кг Корма; ДТФ 63.1–107.5 –10.0 мкг/кг Шампиньон 73.0–118.0	0.1–12.0 Молоко; ЖЭ Hr/r б5.9–123.5 5–0.005 мкг/кг Мед; ЖЖЭ, 8–5.9 нг/г Зерно; УЗ-Ж 74.0–127.0 63.1–107.5 63.1–107.5 63.1–107.5 73.0–118.0 0–10.0 нг/г Креветки; Ж
	- 5-10 M	- 1-5 Mi		– 0.1–1 нг/	– 0.1–1 Нг/ – 0.0025–0.00	– 0.1–1 нг/ – 0.0025–0.00 1.8 нг/г 0.8–5.5	– 0.1–1 нг/ – 0.0025–0.00 1.8 нг/г 0.8–5.5 икг/кг 15–30 м	– 0.1–1 Hr/ – 0.0025–0.00 1.8 нг/г 0.8–5.5 мкг/кг 15–30 м Мкг/кг 15–30 м	<ul> <li>- 0.1-1 нг/</li> <li>- 0.0025-0.00</li> <li>1.8 нг/г</li> <li>0.8-5.5</li> <li>1.8 нг/кг</li> <li>1.0-10.0</li> <li>0.0 нг/г</li> <li>0.0 нг/г</li> <li>3.0-10.</li> </ul>
	.1%	1	- + F			6 0.30–1.8 0.30–1.8	~	б 0.30–1.8 5-20 мкі 0.3–3.0 м	6         0.30-1.8           6         0.30-1.8           7         5-20 MK           90.3-3.0 M         0.3-3.0 M
Подвижная фаза	Градиент метанол – 0. МК	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН	Градиент вода – АЦН	+0.1% MK	+ 0.1% МК Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН	+ 0.1% МК Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН Градиент АЦН – 0.1% муравьиная кислота	+0.1% МК Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН Градиент АЦН – 0.1% муравьиная кислота Градиент 0.1% МК + + АЦН – 0.1% МК +	+0.1% МК Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН Лрадиент АЦН – 0.1% муравьиная кислота Градиент 0.1% МК + + АЦН – 0.1% МК + 0.1% МК + АЦН/ метанол (80/20)	+0.1% МК Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН луравьиная кислота муравьиная кислота Н – 0.1% МК + + АЦН – 0.1% МК + + АЦН – 0.1% МК + метанол (80/20) Градиент 0.1% МК – АІ
Метод, колонка	УВЭЖХ-МС/МС, XBridge BEH CI8 (2.1 × 100 мм, 2.5 мкм)	УВЭЖХ-МС/МС, Poroshell 120 EC-C18 (150 × 2.1 мм, 2.7 мкм)	VB3XX-MC/MC,	XBridge® MS C18 (2.1 × 100 мм, 5 мкм)	XBridge® MS C18 (2.1 × 100 mm, 5 mkm) BЭЖХ-MC/MC, XTerra® C18 3.5 mm, 125 Å (100 × 2.1 mm)	XBridge® MS C18 (2.1 × 100 мм, 5 мкм) BЭЖХ-MC/MC, XTerra® C18 3.5 мм, 125 Å (100 × 2.1 мм) BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex XB-C18 (100 × 3 мм, 2.6 мкм)	XBridge® MS C18 (2.1 × 100 mm, 5 mkm) BЭЖХ-MC/MC, XTerra® C18 3.5 mm, 125 Å (100 × 2.1 mm) BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex XB-C18 (100 × 3 mm, 2.6 mkm) BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex Biphenyl (50 × 2.1 mm, 2.6 mkm)	XBridge® MS C18 (2.1 × 100 mm, 5 mkm) BЭЖХ-MC/MC, XTerra® C18 3.5 mm, 125 Å (100 × 2.1 mm) BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex XB-C18 (100 × 3 mm, 2.6 mkm) 2.6 mkm) 2.6 mkm) BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex Biphenyl (50 × 2.1 mm, 2.6 mkm) (50 × 2.1 mm, 1.9 mkm) (50 × 2.1 mm, 1.9 mkm)	XBridge® MS C18 (2.1 × 100 mм, 5 mkm) BЭЖХ-MC/MC, XTerra® C18 3.5 mm, 125 Å (100 × 2.1 mm) BЭЖХ-MC/MC, Kine- tex XB-C18 (100 × 3 mm, 2.6 mkm) 2.6 mkm) 2.6 mkm) 2.6 mkm) 2.6 mkm) 2.6 mkm) 30 × 2.1 mm, 1.9 mkm) (50 × 2.1 mm, 1.9 mkm) 50 × 2.1 mm, 1.9 mkm) (50 × 2.1 mm, 1.9 mkm) C18 (100 × 2.1 mm, 1.8 mkm) C18 (100 × 2.1 mm, 1.8 mkm)
Антибиотик	24 фарм. субстанции, 1 3 т.ч. ХЛ, СА, ТЦ 7	39 препаратов, в т.ч. 7 НИ, ЛА, ХЛ, СА, АФ, 1 МЛ, ТЦ, ПЦ и ЦС (	25 препаратов, в т.ч. У БЛ, ХЛ, АФ, НФ	<u>)</u>	CA, TIL, MJI I	СА, ТЦ, МЛ Н СА, ТЦ, МЛ Н 2 2 4 ХЛ, 3 ТЦ, 7 СА, 1 3 МЛ, линкомицин t	СА, ТЦ, МЛ Н СА, ТЦ, МЛ Н АХЛ, 3 ТЦ, 7 СА, Н 3 МЛ, линкомицин 1 2 ГП, 5 ПП 1 1 2 ГП, 5 ПП 1	СА, ТЦ, МЛ F CA, TЦ, МЛ F 4 XЛ, 3 TЦ, 7 CA, F 4 XЛ, линкомицин t 3 МЛ, линкомицин t 2 ГП, 5 ПП f 4 f 45 антибиотиков, в.т.ч. f 45 антибиотиков, в.т.ч. f 1 ЦС, ДП, ФХ, ЛА, МЛ, t 1 ЦС, ДП, ФХ, ЛА, МЛ, t	СА, ТЦ, МЛ       Н         СА, ТЦ, МЛ       Н         АЛ, ЗТЦ, 7 СА,       Н         3 МЛ, линкомицин       1         2 ГП, 5 ПП       Н         2 ГП, 5 ПП       1         1 ЦС, ДП, ФХ, ЛА, МЛ, 1       1         1 ЦС, ДП, ФХ, ЛА, МЛ, 1       1         1 ЦС, ДП, ФХ, ЛА, МЛ, 1       1         1 Ц, ПМ, СА, ТЦ       1         55 антибиотиков, вт.ч.       2         ХЛ, СА, ТЦ, МЛ, ЛА, 1       1         1 Ц, НИ, АФ       6

Таблица 3. Продолжение

## ЛАВРУХИНА и др.

Антибиотик	Метод, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа, пробоподготовка, степень извлечения (%)	Лите- ратура
164 фарм. субстан- ций, в т.ч. АФ, ЦС, ИФ, ЛА, МЛ, НИ, ПЦ, ХЛ, СА, ТЦ	BЭЖХ-MC-BP, Phe- nomenex Luna Omega (100 × 2.1 мм, 1.6 мкм)	Градиент 0.1% МК – АЦН + 0.1% МК – мета- нол + 0.1% МК	1	Ог 0.9 нг/кг	Мясо; ЖЖЭ, 70.0–120.0	[104]
141 препарат, в т.ч. АФ, ИФ, ЛА, МЛ, НИ, ХЛ, СА, ТЦ	BЭЖХ-MC-BII, Poro- shell 120 EC-C18 (150 × 2.1 мм, 2.7 мкм)	Градиент 0.1% МК + + 10 мМ АА – АЦН	0.1–5.0 MKT/KT	0.1–10.0 mkt/kf	Свинина; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, > 70	[105]
45 антибиотиков, вт.ч. ПЦ, ЦС, ТЦ, СА, МЛ, ХЛ	УВЭЖХ-МС-ВП, Acquity HSS T3 (2.1 × 100 мм, 1.8 мкм)	Градиент 0.1% МК – АЦН	0.20—30.93 мкг/кг	1	Свиная печень; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 82.0–120.0	[106]
62 препарата, в т.ч. АФ, ЛА, МЛ, ХЛ, ХН, ДП, СА, ТЦ, БЛ	BЭЖХ-MC/MC, Hypersil Gold HILIC (150 × 3.0 мм, 5 мкм)	Градиент 5 мМ АА – АЦН + 0.1% УК	25 MKT/KT	75 мкг/кг	Пищевые продукты и корма; ASE, >57	[107]
291 загрязнитель, в т.ч. НИ и их метаболиты, БЛ, ЛА, МЛ, ХН, ХЛ, СА, ДП, ИФ	УВЭЖХ-МС/МС, Асquity HSS-T3 (100 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	Градиент 0.1% MK + + 0.5 мМ АА – Метанол + + 0.1% MK; 2 мМ АА – метанол	I	0.1-50.0 мкг/кг	Протеиновый порошок; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, низко- температурная фильтрация, 65.6—142.2	[108]
78 препаратов, в т.ч. СА, ХЛ, БЛ	YBЭЖХ-MC/MC, Acquity UPLC BEH C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН/ метанол (8/2)	0.03—0.33 mkr/kr	0.1—1.0 мкг/кг	Яйца; ДТФЭ, 70.5–119.2	[109]
54 препарата, в т.ч. СА, ХЛ, МЛ, АФ, ЦС, ЛА	YBЭЖХ-MC/MC, EclipsePlusC18 RRHD (100 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	Градиент Вода/метанол (95/5) + 0.1% МК + + 5 мМ АА – метанол	0.3~10.9 мкг/кг	0.1~3.8 mkr/kr	Яйца; ТФЭ, 61.5—97.0	[110]
18 препаратов, в т.ч. ПЦ, МЛ, ЛА, ХЛ, ТЦ, СА, АФ	УВЭЖХ-MC/MC, Acquity UPLC BEH C18 (2.1 × 50 мм, 1.7 мкм)	Градиент АЦН-0.1% МК	0.1–3.2 MKT/KT	1.0—10.0 mkf/kf	Мясо, рыба, яйца, мед; ТФЭ, 92.59—102.86	[111]
Обозначения: АГ – амин- ИЖ – ионные жидкости кого разрешения; ОФ-ТС ФХ – фторхинолоны; ХҒ	лтикозиды; АЦН – ацетон НФ – ионофоры; МДУ – м РЭ – обрашённо-фазовая т I – хиноксалины.	итрил; ГП — гликопептиды іаксимально допустимый ур вердофазная экстракция; ПП	, ГФМК – гептафтој звень; МИ – молекул 1 – полипептиды; ТФ	масляная кислота; Ж янрно-импринтиров рМЭ – твердофазная	СЖЭ — жидкостно-жидкостная эк анная; МС-ВР – масс-спектромет иикроэкстракция; ФА – формиат	сстракция; грия высо- аммония;

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

983

Таблица 3. Окончание

применен для одновременного определения 30 антибиотиков (макролидов, тетрациклинов, хинолонов, сульфаниламидов, пенициллинов, амфениколов и диаминопиримидинов) в печени КРС, свиней, овец и домашней птицы. Степень извлечения варьировалась от 80 до 110% [78]. Очевидно, что данный способ пробоподготовки трудоемок, а анализ в целом занимает слишком много времени, что не позволяет анализировать множество образцов в короткие сроки. Кроме того, предполагается использование большого количества токсичных органических растворителей, в том числе и для восстановления картриджей.

Твердофазная экстракция продолжает широко применяться в практике анализа (табл. 1, 3, 4). Ее развитие связано в первую очередь с применением новых материалов в качестве твердой фазы, например молекулярно-импринтированных полимеров, появлением метода твердофазной микроэкстракции, что позволяет существенно повысить селективность очистки [115-117, 128, 143, 194, 195]. Молекулярный импринтинг впервые исследовали в 1949 г. В связи с необходимостью разработки более селективных сорбентов интерес к ТФЭ с использованием молекулярно-импринтированных полимеров (МИ-ТФЭ) возрос в последние десятилетия. Кроме того, появилась возможность синтеза и использования в пробоподготовке сложных матриц магнитных наночастиц на основе молекулярно-импринтированных полимеров [195]. В основном с их применением предложены методики определения отдельных представителей аминогликозидов, нитроимидазолов, сульфаниламидов, тетрациклинов, фторхинолонов и β-лактамов (табл. 1, 4). Ограничение использования МИ-ТФЭ в многокомпонентном анализе обусловлено ее основным преимуществом - селективностью.

Для сокращения продолжительности анализа и необходимого объема пробы предложена онлайн-ТФЭ [196], и в настоящее время разработано множество методик с ее применением [13, 26, 73, 83, 159, 163]. Автоматизация пробоподготовки для дальнейшего исследования сложных образцов, а именно объектов окружающей среды и продуктов питания, изучается с конца восьмидесятых годов. Онлайн-методы имеют ряд преимуществ: сокращение потребления растворителей и меньший контакт с ними исполнителя, возможность регенерации ТФЭ-колонок, экономия времени.

Жидкостная и твердофазная экстракция совершенствуются и активно используются на этапе подготовки образцов в рутинном анализе пищевых продуктов. При этом неавтоматизированные процедуры трудоемки и требуют применения больших количеств токсичных органических растворителей. В то же время в аналитическую мето-

дологию уже более 30 лет внедряется концепция "зеленой химии". Изначально она была ориентирована на методы органического синтеза, но позже адаптирована и к другим областям химии. Кроме экологической безопасности, применение принципов "зеленой химии" позволяет снизить стоимость анализа, повысить его скорость и безопасность для исполнителей [197]. С этой точки зрения предложен такой способ пробоподготовки как дисперсионная твердофазная экстракция QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe - быстрый, простой, дешевый, эффективный, точный и надежный), известный с 2003 г. и изначально применявшийся для быстрого извлечения пестицидов [198]. Эффективность метода настолько существенна, что два его варианта в настоящее время являются официальными методами анализа международных организаций по стандартизации ЕС и AOAC International (Association of Official Agricultural Chemists International – Международная Ассоциация Официальных Агрохимиков, США) при определении остаточных содержаний пестицидов во фруктах и овощах [197]. Экстракцию целевых компонентов проводят ацетонитрилом в присутствии буферирующих солей. Очистку экстрактов от липидов, жиров и белков осуществляют насыпными сорбентами Bondesil-PSA, C<sub>18</sub>, графитированной сажей, ионообменными смолами и их комбинациями. В последнее время метод применяется в многокомпонентном определении лекарственных средств для ветеринарного применения в продуктах питания [198]. QuEChERS позволяет сократить продолжительность пробоподготовки; нет необходимости применения дополнительных способов очистки, что уменьшает риск ошибки; характеризуется высокой степенью извлечения для широкого спектра антибиотиков; позволяет использовать меньшее количество органических растворителей. Метод показал хорошие результаты и в анализе объектов окружающей среды (табл. 1). Его простота обеспечивает высокую надежность и воспроизводимость. Применение QuEChERS для определения антибиотиков иллюстрирует табл. 5.

Надежный и быстрый УВЭЖХ-МС/МС-способ определения восьми антибиотиков хинолонового ряда (марбофлоксацина, ципрофлоксацина. данофлоксацина, энрофлоксацина, caрафлоксацина, дифлоксацина, флумеквина и оксолиновой кислоты) разработан для анализа продуктов пчеловодства [201]. Образец меда, маточного молочка или прополиса помещали в центрифужную пробирку и растворяли в среде 30 мМ  $NaH_2PO_4$  буферного раствора с pH 7.0. Затем экстрагировали 5%-ной муравьиной кислотой в ацетонитриле с добавлением солей и сорбентов OuEChERS. Аликвоту надосадочной жидкости переносили в пробирку и высушивали в токе азо-

Таблица 4. Харак	теристика методик опреде.	ления антибиотиков ра	азличных классов			
Антибиотик	Метод определения, детектор, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Лите- ратура
			Аминогликозиды			
6 AF	BЭЖХ-MC/MC, X-Terras C18 (100 × 2.1 мм, 3.5 мкм)	Градиент 10 мМ НФПК – АЦН + + 10 мМ НФПК	5—100 нг/г	12.5—250 нг/г	Молоко, мышечная ткань; ЖЖЭ 36.8–98.0	[114]
3AF	ВЭЖХ-ИРС, Syncronis C18 (250 мм × 4.6 мм, 5 мкм)	Вода + 0.2% ТФА – АЦН (9/1)	3.0–5.2 mkr/kr	1	Pыба; ТФЭ, 82.1–96.7	[115]
10 AF	BJXX-MC/MC, Kinetex HILIC (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент 150 мМ АА + 1% МК– АЦН	2.3–14.7 мкг/кг	4.2—49 мкг/кг	Молоко и молочная продук- ция; МИ-ТФЭ, 70.0–106.0	[116]
11 AF	ВЭЖХ-МС/MC, ZIC- HILIC (50 × 2.1 мм, 3.5 мкм)	Градиент 175 мМ ФА + 0.3% МК– метанол + 0.3% МК	2-30 MKr/Kr	7—100 мкг/кг	Мед, молоко, свинина; МИ-ТФЭ, 78.2–94.8	[117]
3 A F	ВЭЖХ-МС/MC, Click Xion-C18 (3.0 × 150 мм, 5 мкм)	Градиент АЦН/вода/МК (80/19/1) + 30 мМ ФА – вода/МК (99/1) + 30 мМ ФА	0.913–1.23 mkr/kr		Мед; ДТФЭ, 82.9—100.7	[118]
			Амфениколы			
Хлорамфеникол	B3XX-MC/MC, Luna C18 (150 × 4.6 MM, 5 MKM)	Градиент вода — АЦН	0.02 MKT/T	0.04—0.09 мкг/г	Мед, рыба, креветки; ЖЖЭ; 85.5–115.6	[119]
3 A Φ	ВЭЖХ-ДМД, Perfectsil- 120 ODS-2 (250 × 4 мм, 5 мкм)	АЦН/0.05 АА (25/75)	55.9—58.99 мкг/кг	1	Молоко; волоконная ТФЭ, 44.0–81.4	[120]
4 A Φ	BЭЖХ-MC/MC, Acquity BEH C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	Градиент метанол — вода	0.03-0.5 mkr/kr	0.1-2.0 мкг/кг	Курица; ЖЖЭ (субкритиче- ская вода), 86.8–101.5	[121]
3 A Φ	ВЭЖХ-УФ, ODS-AP (4.6 × 250 мм, 5 мкм), λ = 224–277 нм	АЦН/вода (30/70)	0.08—0.16 мкг/кг	0.27—0.5 мкг/кг	Вода, кровь, яйца; магнитная МИ-ТФЭ, 88.3—99.1	[122]
Хлорамфеникол	BЭЖХ-УФ, PerfectSil ODS-2 (250 × 4.0 мм, 5 мкм), BЭЖХ-MC, λ = 280 нм	АЦН/вода (30/70) Метанол/вода (40/60)	17 мкг/кг 0.1 мкг/кг	50 мкг/кг 0.3 мкг/кг	Молоко; МИ-ТФЭ, 85.0–106.0	[123]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

985

	Лите- ратура	[124]		[125]	[126]	[127]	[128]		[129]		[130]	[131]	[132]
	Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Курица; ДТФЭ, ~94.6		Яйца, курица, молоко; ЖЖЭ + ТФЭ-очистка, 83.0–102.0	Корма; ЖЖЭ + капиллярная микроэкстракция, 80.0–120.0	Корма, свинина; ЖЖЭ + капиллярная микроэкс- тракция, 76.0–109.7	Молоко; МИ-ТФЭ, 83.3–92.1		Корма; ЖЖЭ, фильтрация, 74.4—105.2		Молочная продукция; ЖЖЭ + ТФЭ-очистка, 86.8–111.2	Мышечная ткань; ЖЖЭ + + фильтрация, 80.0–125.0; Молоко; QuEChERS, 84.0–120.0	Молоко, мышечная ткань, яйца, печень; ЖЖЭ, ТФЭ- очистка 68.2–113.8
	Предел определения	3.2 MKT/KT		1 мкг/кг	1	1	1 мкг/кг		40 mkr/kr		0.01–1.0 MKT/KT	0.13-0.42 mr/kr	0.4—1 мкг/кг
	Предел обнаружения	0.98 mkr/kr	Гликопептиды	≥ 0.33 mkr/kr	1.0—8.0 мкг/л	5.02—10 мкг/л	0.5 мкг/кг	аминопиримидины	20 мкг/кг	Ионофоры	1	1	0.01-0.3 mkr/kr
	Подвижная фаза	АЦН/вода (20/80)		1	Градиент 0.1% МК— АЦН	Градиент 0.1% МК – АЦН	Градиент 0.1% МК + + АЦН – 0.1% МК	Ди	Изократическое элюирование 0.2% МК/метанол (80/20)		Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + метанол	Градиент 0.1% МК + 1 мМ АА – АЦН + 0.1% МК
іжение	Метод определения, детектор, колонка	B3XX-MC/MC, XBridge BEH C18 XP (100 × 2.1 mm, 2.5 mkm)		ВЭЖХ-МС/МС, BEH-CI8 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	ВЭЖХ-АД, циано- капиллярная колонка (50 × 375 мкм, 3 мкм)	BЭЖХ-MC, GOLD C18 (150 × 2.1 мм, 5 мкм)	B3XX-MC/MC, Phe- nomenex Kinetex Biphe- nyl (50 × 2.1 mm, 5 mkm)		BЭЖХ-MC/MC, Eclipse Plus C18 (3.0 × 100 мм, 1.8 мкм)		BЭЖХ-MC/MC, Zorbax Eclipse XDB-C8 (3 × 150 мм, 3.5 мкм)	YBЭЖX-MC/MC, Acquity BEH C8 (2.1 × 50 мм, 1.7 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Hypersil Gold (2.1 × 150 мм, 5 мкм)
Таблица 4. Продол	Антибиотик	Флорфеникол		5 ГП	3 ГП	3 ГП	2 ГП		3 ДП		5 ИФ	20 кокци- диостатиков, в т.ч. 7 ИФ	4 ИФ

## ЛАВРУХИНА и др.

Лите- % ратура	[133]	, [134] жир;		[135]		аль- ± 6.5	и; [137]	[138]	[139]	њ, [140] Э,		аем [113]
Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения,	Мышечная ткань, яйца; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 92.0–114.0	Печень, молоко, курица говядина, почки, яйца, ЖЖЭ (СПМР), ДТФЭ, 71.0–112.0		Молоко; МИ-ТФЭ, 80.0–89.0		Сыр, сосиски; ЖЖЭ, фі трация, 90.3 ± 11.4, 92.4	Свинина, рыба, креветк МИ-ТФЭ, >89.1	Свинина; МИ-ТФЭ, 85.8—96.5	Мед; МИ-ТФЭ, 88.0—117.0	Мышечная ткань, печен почки, жир, яйца; ДТФ3 83.5–111.4		Икра; ЖЖЭ с добавлени высаливателей >68 0
Предел определения	0.021—0.13 мкг/кг	I		0.08 MKT/MJ		0.05 MKF/MJ	0.075-0.5 мкг/кг	0.1 mkr/kr	0.012-0.057 mkr/kr	2.0-5.0 мкг/кг		0.11-2.79 мкг/кг
Предел обнаружения	0.004—0.56 мкг/кг	0.004—0.07 мкг/кг	Линкозамиды	0.02 мкг/мл	Макролиды	0.01 мкг/мл	0.015—0.075 мкг/кг	0.03 MKF/KF	0.003-0.017 мкг/кг	0.1–2.0 мкг/кг	Нитроимидазолы	0.04-0.11 мкг/кг
Подвижная фаза	Градиент АЦН – 1 мМ ФА + 0.1% МК	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + метанол		Градиент фосфат- ный буферный рас- твор (рН 6) – АЦН		Градиент АЦН — вода	Градиент АЦН – 25 мМ КН <sub>2</sub> РО <sub>4</sub> (рН 3)	Градиент АЦН – 0.1% МК	Градиент 0.2% МК + + АЦН – 0.2% МК	Градиент 0.2% МК – 0.2% МК + АЦН		Градиент 0.1% МК –
Метод определения, детектор, колонка	BЭЖХ-MC/MC, ACQUITY UPLC BEH HILIC (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм	BЭЖХ-MC/MC, C18 Phenomenex Luna (100 × 2 мм, 3 мкм)		ВЭЖХ-УФ, ODSA C18 (4.6 × 150 мм, 5 мкм), λ = 208 нм		ВЭЖХ-ДМД, Kromasil ODS (C18) (150 × 3.2 мм, 5 мкм), $\lambda$ = 304 нм	BЭЖХ-УФ, SunFireTM CI8 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 210 нм	BЭЖХ-MC/MC, Ecosil C8-SH (250 × 4.6 мм, 5 мкм)	ВЭЖХ-МС/МС, XCharger-C18 (100 × 2.1 мм, 5 мкм)	VBЭЖХ-MC/MC, Acquity CSH C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)		B3XX-MC/MC, C18 Zorboy Eclinea Dire
Антибиотик	5 ИФ	6 ИФ		Линкомицин		Натамицин	6 МЛ	Азитромицин	TLM 7	Г(М 11		9 НИ и 3 метабо- <sup>тита</sup>

Таблица 4. Продолжение

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 11 2022

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

987

Лите- ратура	[141]	[142]	[143]	[144]		[145]	[146]	[147]	[148]	[149]
Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Мышечная ткань КРС; ЖЖЭ, фильтрация, –	Молоко; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 96.6–105.2	Аквакультура; МИ-ТФЭ, >67.0	Мед; ТФЭ, 96.8—102.2		Морепродукты; гидролиз, дериватизация, ТФЭ, фильтрация, 73.0–103.0	Рыба; МИ-ТФЭ, дериватиза- ция, 96.2–105.1	Рыба; гидролиз, дериватиза- ция, 55.0–75.8	Моллюски и рыба; гидролиз, деривати-зация, ЖЖЭ (все процедуры без доступа света), 91.6–107.3	Мед; гидролиз, дериватиза- ция, магнитная ТФЭ, >85.0
Предел определения	1	<3 mkt/kf	1	I	Tbi	1 мкг/кг	50 нг/мл	0.4 мкг/кг	0.04—0.5 мкг/кг	0.3-1.0 мкг/кг
Предел обнаружения	0.08—0.25 мкг/кг	I	0.9–3.2 mkt/kt	0.013—0.27 мкг/мл	рураны и их метаболи	0.5—0.8 мкг/кг	0.59 нг/мл	1	0.01—0.2 мкг/кг	0.1-0.3 мкг/кг
Подвижная фаза	Градиент МК – АЦН	Градиент 0.1% MK + + АЦН – 0.1% MK	Градиент вода – АЦН	АЦН, фосфатный буферный раствор pH 3	Нитрос	Градиент метанол – 10 мМ ФА	Градиент метанол – 25 мМ фосфатный буферный раствор	Градиент 0.04% МК + + АЦН/вода (1/99) – АЦН/вода (99/1)	Градиент 10 мМ АА + АЦН + гидрок- сид аммония – АЦН	Градиент 0.5% МК – 0.5% МК + + АЦН/метанол (50/50)
Метод определения, детектор, колонка	BЭЖХ-MC/MC, Eclipse C18 HPLC (150 × 4.6 мм, 3 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Kinetex XB (150 × 2.1 мм, 2.6 мкм)	ВЭЖХ-УФ, Zorbax XDB- CI8 (150 мм × 0.5 мм, 5 мкм)	ВЭЖХ-ДРР, Kinetex® C18 100 Å (250 × 4.60 мм, 5 мкм)		УВЭЖХ-МС/MC, Kine- tex C18 (50 × 2.1 мм, 2.6 мкм)	BЭЖХ-УФ, BDS HYPERSIL C18 (4.6 × 150 мм, 5 мкм)	YBЭЖХ-MC/MC, Eclipse Plus C18 (2.1 × 50 мм, 5 мкм)	УВЭЖХ-МС/MC, Atlantis C18 (150 × 2.1 мм, 5 мкм)	ВЭЖХ-МС/МС, АССLАІМ 120С18 (2.1 × 100 мм, 3 мкм)
Антибиотик	3 НИ и 2 метабо- лита	4 НИ и 3 метабо- лита	8 НИ и 3 метабо- лита	3 НИ		4 метаболита НФ	Семикарбазид	4 метаболита НФ	2 НФ и 4 метабо- лита	4 метаболита НФ

Таблица 4. Продолжение

## ЛАВРУХИНА и др.

жение	
годоц	
ца 4. Г	
Табли	

Лите- ратура	[150]		151]	[152]	[153]		[112]	[154]		[155]
Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Мясо и аквакультура; гидро- лиз, дериватизация, ЖЖЭ, фильтрация, 86.5–108.2		Мышечная ткань курицы; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 41.0–52.0 (эффективность экстракции)	Корма; ДТФЭ, 75.9—87.9	Мышечная ткань курицы, яйца; ЖЖЭ, фильтрация, 70.0–107.0		Мышечная ткань, печень, почки КРС и свиней; ТФЭ, 93.4–104.3	Свинина; МИ-ТФЭ, 80.5—94.8		Свинина, курица, рыба, Мед, молоко; ЖЖЭ, ДТФЭ, филь- трация, 71.0–109.0
Предел определения	I		30—74 мкг/кг	25 mkt/kt	5—10 мкг/кг		1.0 мкг/кг	0.25 мг/кг		≤7.5 нг/г
Предел обнаружения	0.1—0.2 мкг/кг	Полипептиды	9—22 мкг/мкг	1	1	Плевромутилины	0.2 мкг/кг	0.1 мг/кг	Сульфаниламиды	1
Подвижная фаза	Градиент 2 мМ АА + + 0.01% УК – метанол		Градиент 0.1% МК – метанол	Градиент 0.1% МК – 0.1% муравьиная кислота+ АЦН	Градиент 1% МК – 1% МК + АЦН		Градиент 0.1% вода – 0.1% АЦН	Градиент фосфат- ный буферный рас- твор (рН 2.5) – АЦН		Градиент 0.02% МК — 0.02% МК + АЦН
Метод определения, детектор, колонка	BЭЖХ-MC/MC, Symme- try C18 (100 × 2.1 мм, 3.5 мкм)		УВЭЖХ-МС/МС, Рого- shell 120 (100 × 2.1 мм, 2.7 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Hypersil GOLD C18 (100 × 2.1 мм, 5 мкм)	YBЭЖХ-MC/MC, Hypersil GOLD C18 (100 × 2.1 мм, 1.9 мкм)		УВЭЖХ-MC/MC, Acquity BEH C18 (50 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	ВЭЖХ-УФ, Diamonsil TM Cl8 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), $\lambda$ = 210 нм		BЭЖХ-MC/MC, ZOR- BAX Eclipse AAA (150 × 4.6 мм, 3.5 мкм)
Антибиотик	5 метаболитов НФ		7 ПП	5 ПП	Колистин Б		Вальнемулин	Вальнемулин		17 СА и 4 их метаболита

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

989

Лите- ратура	[156]	[157]	[158]	[159]	[160]	[161]	[162]	[163]	[164]	[165]
Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Курица; дисперсионная МИ-ТФЭ, 85.0–112.2	Яйца, Мед; ЖЖЭ, мини- ТФЭ, 75.3—105.2	Мед; гидролиз, ТФЭ, 89.0—118.0	Рыба; онлайн-ТФЭ, 83.0—109.0	Курица, свинина, рыба, печень; ТФЭ, 76.0–102.0	Детская смесь; преципита- ция, ДТФЭ, 72.9–109.2	Молоко, мясо; магнитная ДТФЭ, 77.2–118.0	Рыба, креветки, крабы; онлайн-ТФЭ, 71.5–102.0	Мед, природные воды; микро-ТФЭ, 83.5—119.0	Молоко; магнитная ДТФЭ, 83.0—99.2
Предел определения	0.013—0.099 нг/г	1	1	1	I	5.0-20.0 мкг/кг	0.37–7.47 mkt/kf	4.9—51.6 нг/кг	1.0—7.6 нг/л	5.0-10.0 мкг/кг
Предел обнаружения	0.004—0.028 нг/г	0.71—0.98 нг/г	5.04-6.59 мкг/кг	0.07–2.33 mkf/kf	0.32-1.7 нг/мл	200	0.11-2.24 mkr/kr	1.46—15.5 нг/кг	0.31–2.3 нг/л	2.5-5.0 мкг/кг
Подвижная фаза	Градиент 0.01% MK – 0.01% MK + АЦН	АЦН + 0.5% УК	Градиент 0.5% УК + + 5% метанол – метанол	Градиент вода + MK + 4 мМ ФА – мета- нол + MK + 4 мМ ФА	АЦН/вода (30/70)	Градиент 20 мМ ФА + метанол – АЦН	Вода/АЦН (75/25)	Градиент 0.1% МК – АЦН + 0.1% МК	Градиент АЦН — вода	Градиент 0.2% УК – АЦН
Метод определения, детектор, колонка	BЭЖХ-MC/MC, Shim-pack XR-ODS II (100 × 2 мм, 2.2 мкм)	BЭЖХ-УФ, ZORBAX SB-C18 (150 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 272 нм	BЭЖХ-MC, ZORBAX C18 (50 × 2.1 мм, 3.5 MKM)	VBЭЖХ-MC-BP, Hyper- sil Gold aQ C18 (100 × 2.1 мм, 1.9 мкм)	BЭЖХ-УФ, Ultimate AQ- C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 270 нм	B3XX-MC-BIT, Poroshell 120 HILIC (150 × 3 mm, 2.7 mkm)	ВЭЖХ-УФ, C18 (4.6 × 150 мм, 5 мкм), $\lambda = 270  {\rm HM}$	УВЭЖХ-МС/МС, Phe- nomenex Torrance F5 (50 × 3.0 мм, 2.6 мкм)	BЭЖХ-MC/MC, Phe- nomenex Kinetex C18 LC (100 × 3.0 мм, 2.6 мкм)	BЭЖХ-УФ, C18 column (4.6 × 150 мм, 5.0 мкм), λ = 270 нм
Антибиотик	22 CA	5 CA	9 CA	27 СА и метаболитов	5 CA	8 CA	4 CA	18 CA	10 CA	4 CA

Таблица 4. Продолжение

#### ЛАВРУХИНА и др.

Таблица 4. Продо.	лжение					
Антибиотик	Метод определения, детектор, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Лите- ратура
2 CA	ВЭЖХ-УФ, –	1	0.9—1.3 нг/мл	3.0 нг/мл	Молоко; магнитная МИ-ТФЭ, >90.0	[166]
			Тетрациклины			
4 T LI	B9XX-MC/MC, Symme- try C18 (150 × 2.1 mm, 3.5 mkm)	Градиент 0.05% УК - 0.05% УК + АЦН	5.45—9.24 мкг/кг	1	Мед; гидролиз, фильтрация, ТФЭ, фильтрация, 83.5–109.7	[167]
7 T LI	BЭЖХ-УФ, ZORBAX SB-C18 (150 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 355 нм	Градиент мета- нол/АЦН/ 0.01 М ЩК	5.0-10.0 mkt/kt	10.0–15.0 mkt/kt	Яйца, рыба, креветки; ASE, 75.6–103.5	[168]
5 T LI	YBЭXX-MC/MC, Zor- bax RRHD Eclipse Plus C18 (2.1 × 50 мм, 1.8 мкм)	Градиент 0.05% МК – метанол	0.05-0.14 mkr/kr	0.16-0.48 mkr/kr	Детское питание; ЖЖЭ, 89.2–96.8	[169]
4 T LJ	ВЭЖХ-УФ, VP-ODS C18 (150 × 4.6 мм, 5 мкм), À=350 нм	Метанол/АЦН/ 0.01 М ЩК	1.02—1.21 мкг/л	3.56—4.32 мкг/л	Молоко; магнитная МИ-ТФЭ, 84.1—95.8	[170]
Тетрациклин	ВЭЖХ-ДМД, Luna Omega CI8 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), $\lambda = 276$ нм, $\lambda = 358$ нм	Изократическое элюирование рН 4.0 оксалатный буфер- ный раствор/ мета- нол/АЦН (70/10/20)	9.56—21.11 нг/мл	28.8 нг/мл – 1.01 мкг/мл	Молоко, печень, куриное мясо; ЖЖЭ, фильтрация, 93.9–104.8	[171]
4 T L	ВЭЖХ-УФ, ZORBAX SB-C18 (4.6 × 150 мм, 5 мкм), λ = 360 нм	Градиент 0.01 М ШК – АЦН/метанол (1/1)	8.0-16.8 mkt/kt	22.6-55.9 мкг/кг	Молоко, яйца, куриная печень; ТФЭ, 81.3–98.7	[172]
3 T LI	ВЭЖХ-ФДД, СІ8 (250 × × 4.6 мм, 3.5 мкм)	0.05 М ЩК/АЦН/ метанол (70/20/10)	0.015-0.062 mkt/r	0.125—0.175 мкг/г	Морепродукты; преципита- ция, ЖЖЭ, фильтрация, 95.0–105.0	[173]
4 T L	BЭЖХ-MC/MC, ACQUITY UPLC® HSS T3 (1.0 × 150 мм, 1.8 мкм)	0.4% MK/AIJH (72/28)	0.073—0.435 нг/г	0.239—1.449 нг/г	Мед; ДТФЭ, 88.1–126.2	[174]
			Хиноксалины			
2 XH и 2 метабо- лита	BЭЖХ-MC/MC, Hypersil ODS (150 × 4.6 мм, 5 мкм)	Градиент 1% УК – метанол + 1% УК	0.12—0.41 мкг/кг	1	Мышечная ткань и печень КРС и свиней; гидролиз, ТФЭ, 92.0–101.0, 60.0–62.0 (метаболиты)	[175]

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

991

тачлица н. продо	ТЖСНИС					
Антибиотик	Метод определения, детектор, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Лите- ратура
2 XH и 11 мета- болитов	YBJXX-MC/MC, Acquity BEH C18 (50 × 2.1 mm, 1.7 mkm)	Градиент 0.1% МК – АЦН + градиент 0.1% МК	0.05-5.2 mkt/kf	0.15–16.0 mkr/kr	Курица, свинина; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 69.1–113.3	[176]
2 XH	B3XX-MC/MC, Lichro- spher C18 (3 × 250 mm, 5 mkm)	Градиент метанол – АЦН – вода	9.0-80.0 мкг/кг	12.0—110.0 мкг/кг	Корма для кур и свиней; ЖЖЭ, ДТФЭ-очистка, 99.41–104.62	[177]
3-Метил-хинок- салин-2-карбо- новая кислота	BЭЖХ-УФ, Zorbax Eclipse XDB C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), À = 320 нм	0.1% MK/ALH (40/60)	1.0-3.0 мкт/кт	4.0–10.0 mkr/kr	Съедобные ткани животных; УЗ-ЖЭ, ТФЭ, 80.1–87.7	[178]
Метил-3-хинок- салин-2-карбо- новая кислота	УВЭЖХ-МС/МС, ВЕН С18 (2.1 × 50 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.1% МК – метанол	0.2 мкг/кг	0.5 MKr/Kr	Ткани животных; гидролиз, ЖЖЭ, иммуноаффинная колоночная ТФЭ, 90.2–103.5	[179]
		Хино.	поны и фторхинолоны	I		
6 XJ	BЭЖХ-ФЛД, Kinetex C18 (150 × 4.6 мм, 2.6 мкм), $\lambda = 280-297/450-507 нм$	Градиент 0.01 М ЩК рН 4.0 – АЦН	1	0.08-0.13	Корма для животных; ЖЖЭ, 80.0–105.0	[180]
6 X.J	ВЭЖХ-ДМД, Zorbax SB- C18 (150 × 0.5 мм, 5 мкм), λ = 250–300 нм, ВЭЖХ-МС	Градиент АЦН — 5 мМ ФА	6.0–30.0 мкг/кг, 2.4–6.0 мкг/кг	22.0–110.0 мкг/кг, 8.0–20.0 мкг/кг	Молоко; депротеинизация, фильтрация, 64.0—96.0	[181]
7 XJ	BЭЖХ-УФ, Perfectsil ODS-2 (250 × 4 мм, 5 мкм), λ = 255–275 нм	Градиент 0.1% ТФК – АЦН – мета- нол	1.9–11.6 mkf/kf	5.7-35.0 мкг/кг	Рыба; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 95.7–102.7	[182]
ПХ 6	BЭЖХ-ФЛД, Zorbax Eclipse XDB C18 (150 × 3 мм, 5 мкм), $\lambda = 280-312/360-450 нм$	Градиент 0.1% МК– АЦН – метанол	3—50 мкг/кг	7.5—100.0 мкг/кг	Яйца, молоко, рыба, мясо, почки; ЖЖЭ, ТФЭ-очистка, 77.0–120.0	[183]
ПХ 6	B9XX-MC/MC, XTerra C18 (100 × 2.1MM, 3.5 MKM)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН	5 MKT/KT	10 MKT/KT	Говядина, свинина, курица, рыба; ЖЖЭ, низкотемпера- турная очистка, 79.0–115.0	[184]
Флумеквин	ВЭЖХ-ФЛД, монолит- ная колонка, λ = 325/360 нм	Метанол/0.01 М Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub> (65/35)	<0.32 нг/г	I	Рыба; МИ-ТФЭ, >95.2	[185]

Таблица 4. Продолжение

## ЛАВРУХИНА и др.

Антибиотик	Метод определения, детектор, колонка	Подвижная фаза	Предел обнаружения	Предел определения	Объект анализа; пробоподготовка, степень извлечения, %	Лите- ратура
			β-Лактамы			
	ВЭЖХ-УФ, XbridgeTM C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 215 нм	Изократическое элюирование фос- фатный буферный раствор (рН 6.6)/АЦН (75/25)	1.0—2.0 нг/мл	3.0-7.0 нг/мл	Говядина и молоко; ЖЖЭ, >85.0	[186]
Е	B3XX-MC/MC, Ultimate XB-C18 (100 × 2.1 MM, 5 MKM)	Градиент 0.1% МК – 0.1% МК + АЦН	пм/лн 60.0-0.0	0.23—0.26 нг/мл	Молоко; магнитная ТФЭ, 87.55–88.38	[187]
зилпеницил- Г	УВЭЖХ-МС/МС, UPLC ВЕН С18, 100 × 2.1 мм, 1.7 мкм	Градиент вода/АЦН (95/5) + 0.3% УК – АЦН/вода (95/5) + + 0.3% УК	6.2—14.4 мкг/кг	12.3—28.8 мкг/кг	Мясо; МИ-ТФЭ, 94.63—108.2	[188]
ПС	B3XX-MC/MC, ZOR- BAX Eclipse XDB-C18 (150 × 4.6 mm, 5 mkm)	Градиент 0.1% УК – 0.1% УК + АЦН	0.04—3.0 мкг/л	0.06—10.0 мкг/л	Свинина; ЖЖЭ, фильтра- ция, 83.6–113.0	[189]
IIS	YBЭЖХ-MC/MC, ACQUITY UPLC HSS T3 C18 (2.1 × 100 мм, 1.7 мкм)	Градиент 0.01% МК – 0.01% МК + АЦН	0.02-0.63 Mkr/kr	0.07-0.7 MKT/KT	Свинина; ДТФЭ, 92.0–111.0	[190]
ПС	YB3/XX-MC/MC, Kine- tex Biphenyl Core- Shell (50 × 2.1 mm, 1.7 mKm)	Градиент 0.05% УК – метанол	00.2-2.7 мкг/кг	<9.0 mkr/kr	Детская молочная продук- ция; ЖЖЭ, 79.0–93.0	[191]
оксациллин	ВЭЖХ-УФ, Kromasil ODS (150 × 4.6 мм, 5 мкм), λ = 225 нм	АЦН + ацетатный буферный раствор (рН 6)	0.03 MKT/T	0.1 мкг/г	Креветки; МИ-ТФЭ, 76.0–84.3	[192]
Б	YB3XX-MC/MC, Acqui- tyTM BEH Shield C18 (100 × 2.1 mm, 1.7 mkm)	Градиент 50 мМ ФА — метанол	0.03-0.2 мкг/кг	0.17-0.68 mkg/kg	Молоко; микро-ДТФЭ, 87.0–107.0	[193]
фтиофур	ВЭЖХ-УФ, МИ-ТФЭ колонка (4.6 × 150 мм), À = 292 нм	АЦН/0.2% УК (30/70)	0.0015 мг/л	0.005 мг/л	Молоко, курица, свинина, говядина; МИ-ТФЭ, 91.9–106.8	[194]
значения: АА — эктированием; I — ионофоры; Л лота; ФА — форл	ацетат аммония; АГ – аминоі 11 – гликопептиды; ДРР – де <sup>.</sup> 1K – муравьиная кислота; Нс миат аммония; XH – хинокса	ликозиды; АЦН – ацетоі тектор рассеяния Рэлея; У ФПК – нонафторпентанс лины; ШК – щавелевая в	нитрил; ВЭЖХ-АД – вы КЖЭ – жидкостно-жидк вая кислот; ПП – полиг дислота	сокоэффективная жидк остная экстракция; ИРО ептиды; СПМР – супра	остная хроматография с амперомет С – испарительный детектор рассея молекулярные растворители; УК -	зтрическим яния света; – уксусная

том 77

**№** 11

2022

Таблица 4. Продолжение

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

993

-	Таблица 5. Пробоподготов	зка QuEChERS при опре,	целении остаточ	ных количеств антибиотиков			
	Антибиотик	Матрица	Степень извлечения, %	Метод определения, детектор, колонка	Предел обнаружения	Предел определения	Лите- ратура
	6 ХЛ и хлорамфеникол	Мясо, рыба, корма, яйца, молоко	62.0-100.0	ВЭЖХ-ДМД, XTerra RP18 (150 × 3.9 мм, 3 мкм)	0.002-0.04 мг/кг	0.008—0.12 мг/кг	[199]
-	7 СА, 8 ХЛ, 4 ТЦ	Мясо	19.0–29.0	BЭЖХ-MC/MC, Symmetry C18 (75 × 4.6 мм, 3.5 мкм)	I	25—50 мкг/кг	[200]
	8 ХЛ	Продукты пчеловодства	40.0-100.0	УВЭЖХ-МС/MC, Zorbax Eclipse Plus C18 (50 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	0.2-4.1 мкг/г	0.8—13 мкг/г	[201]
ЖУРН	31 препарат, в т.ч. ХЛ, ПЦ, СА, ДП, ТЦ, МЛ	Рыба садкового содержания	69.0–125.0	УВЭЖХ-MC/MC, Acquity UHPLC BEH C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	7.5—15.0 мкг/кг	25—50 мкг/кг	[202]
АЛ АНАЛИ	Более 50 препаратов, в т.ч. АГ, ХЛ, ИФ, ПЦ, МЛ, АФ, СА, ТЦ	Молоко, мед	50.0-120.0	УВЭЖХ-МС-ВП, Acquity UPLC BEH CI8, (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	<1 mkt/kr	I	[203]
ТИЧЕСКОЙ	20 препаратов, в т.ч. ХЛ, СА, МЛ, ДП	Курица	65.6–120.0	УВЭЖХ-MC/MC, Acquity UPLC BEH CI8, (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	3.0-6.0 мкг/кг	10.0—20.0 мкг/кг	[204]
химии	20 запрещенных препаратов, в т.ч. ХН	Корма	56.7-103.0	BЭЖХ-MC/MC, Zorbax SB-Aq C18 (150 × 2.1 мм, 3.5 мкм)	5.70—9.81 мкг/кг	I	[205]
том 77	55 препаратов, в т.ч. ХЛ, СА, МЛ	Мышечная ткань (КРС и МРС)	70.0-120.0	BЭЖХ-MC/MC, ZORBAX SB-C18	I	0.1—18.4 мкг/кг	[206]
<b>№</b> 11	22 CA	Съедобные ткани животных	88.0-112.0	BЭЖХ-MC-BP, Zorbax Eclipse XDB-C8 (2.1 × 100 мм, 3.5 мкм)	3—26 мкг/кг	11—88 мкг/кг	[207]
2022	50 препаратов, в т.ч. МЛ, ХЛ, СА, ТЦ	Сыр	70.0-120.0	BЭЖХ-MC/MC, ZORBAX-SB-C18	I	0.05-20.0 мкг/кг	[208]

ЛАВРУХИНА и др.

994

Антибиотик	Матрица	Степень извлечения, %	Метод определения, детектор, колонка	Предел обнаружения	Предел определения	Лите- ратура
90 препаратов, в т.ч. ЛА, МЛ, СА, ХЛ, ТЦ, БЛ, НИ, НФ	Молоко	72.62–122.2	УВЭЖХ-МС-ВП, ВЕН С18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	0.03-5.20 мкг/кг	0.1–17.3 мкг/кг	[209]
492 загрязнителя, в т.ч. АГ, АФ, ИФ, ЛА, МЛ, ХЛ, ХН и метаболиты, НИ, СА, ТЦ, БЛ, НФ и метаболиты, ПМ, ПП	Молоко, мясо, яйца, рыба, корма и зерно, овощи, фрукты	I	ВЭЖХ-МС-ВР, Acclaim 120 С18 (150 × 2.1 мм, 2.2 мкм)	0.002—50.0 нг/мл	0.006—250.0 нг/мл	[210]
90 препаратов, в т.ч. ЛА, МЛ, СА, ХЛ, ТЦ, БЛ, НИ и НФ	Маточное молочко	70.21–121.0	УВЭЖХ-MC/MC, ACQUITY® UPLC BEH C18 (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	0.13—6.0 мкг/кг	0.21-20.0 мкг/кг	[211]
4 метаболита НФ, 2 НИ	Мед	90.96–104.80	BЭЖХ-MC/MC, ZORBAX Eclipse XDB C-18 (4.6 × 150 мм, 5 мкм)	0.21–1.27 mkt/kf	I	[212]
8 CA	Курица, яйца	65.9–88.1	ВЭЖХ-ФЛД, постколоноч-ная дериватизация, $\lambda = 240/350$ нм	4.1–19.9 mkr/kr	14—85 mkr/kr	[213]
23 антибиотика , в т.ч. МЛ, ТЦ, СА, НИ, ДП, АФ	Морепродукты	28.0–71.0	УВЭЖХ-MC/MC, Acquity HSS T3 (50 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	0.01—0.31 нг/г	0.02—1.03 нг/г	[214]
26 препаратов, в т.ч. НИ	Мышечная ткань КРС	84.3–111.6	УВЭЖХ-МС/MC, Acquity UPLC® BEH C18 (50 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	0.007— 66.715 mkt/kt	0.011— 113.674 мкг/кг	[215]
11 СА и 5 метаболитов	Детское питание	60.9–85.9	УВЭЖХ-МС-ВР, Hypersil Gold aQ (100 × 2.1 мм, 1.9 мкм)	0.03-0.17 мкг/кг	0.10—0.55 мкг/кг	[216]

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

995

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 11 2022

Таблица 5. Продолжение

Таблица 5. Окончание						
Антибиотик	Матрица	Степень извлечения, %	Метод определения, детектор, колонка	Предел обнаружения	Предел определения	Лите- ратура
5 T LJ	Рыба	>80.0	YBЭЖX-MC/MC, Zorbax Eclipse plus RRHD (50 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	0.5–1.2 мкт/кг	1.7—4.4 мкг/кг	[217]
13 препаратов, в т.ч. ПЦ, АФ, СА, ДП	Молоко	62.0-125.0	ВЭЖХ-МС/МС, XTerra C18 (50 × 3 мм, 3.5 мкм)	0.3–16.6 mkt/kt	1.0-50.0 мкг/кг	[218]
<ol> <li>пестицидов,</li> <li>микотоксинов и</li> <li>48 антибиотиков в т.ч. СА, БЛ, МЛ, НИ, ЛА,</li> <li>АФ</li> </ol>	Яйца	60.5–114.6	УВЭЖХ-MC/MC, Shim-pack XR-ODS III (150 × 2.0 мм, 2.2 мкм)	1	0.1–17.3 mkt/kf	[219]
238 пестицидов и 78 пре- паратов, в т.ч. ПЦ, ХЛ, ТЦ, МЛ, НИ, БЛ, СА, АФ, ИФ	Молоко	70.0–120.0	УБЖХ-MC/MC, Atlantis T3 (100 × 2.1 мм, 5 мкм), ГХ-MC/MC, HP-5 MS (30 м × 250 мкм, 0.25 мкм)	Ι	0.02—25.0 нг/г	[220]
26 препаратов, в т.ч. СА, ХЛ, ТЦ, МЛ, ЛА, НФ, НИ, АФ	Морепродукты	56.0–108.0 (<19.0 для ТЦ)	УВЭЖХ-MC/MC, Hypersil Gold C18 (100 × 2.1 мм, 1.9 мкм)	0.002—3.00 мкг/кг	I	[221]
30 микотоксинов и 24 фарм. активные субстан- ции, в т.ч. ЦС, ИФ, СА, ХЛ	Молоко	79.0–86.0	УВЭЖХ-МС-ВР, Luna Omega (50 × 2.1 мм, 1.6 мкм)	1	0.01—0.5 нг/мл	[222]
65 пестицидов, 41 препа- рат, в т.ч. СА, БЛ, МЛ, ЛА, ХЛ	Paíóa	56.0–115.0	УВЭЖХ-MC/MC, Eclipse Plus C18 (2.1 × 100 мм, 1.8 мкм)	I	0.02—3.7 мкг/кг	[223]
2 ГП	Pbiбa	86.7–98.6	УВЭЖХ-МС/МС, С18 (50 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	0.51 mkt/kt	1.73 MKr/KT	[224]
Обозначения: АГ – аминоглин макролиды; НИ – нитроими. ны; ХЛ – хинолоны; ХН – хъ	созиды; АФ – амфениколы; дазолы; НФ – нитрофурань иноксалины; ЦС – цефалос	БЛ – β-лактамы; ] ц; ПМ – плеврому порины; ЭДМК –	ГП — гликопептиды; ДП — диаминопи тилины; ПП — полипептиды; ПЦ — пе - этилендиметакрилат	римидины; ИФ – ион энициллины; СА – су	юфоры; ЛА – линкоза льфаниламиды; ТЦ –	миды; МЛ – тетрацикли-

#### ЛАВРУХИНА и др.

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 11 20

2022

та. Остаток повторно растворяли в смеси вода-ацетонитрил-муравьиная кислота (88 : 10 : 2), фильтровали и анализировали методом УВЭЖХ-МС/МС. Степени извлечения антибиотиков составили 40.0-100.0%, пределы обнаружения 0.2-4.1 мкг/кг, пределы определения 0.8-13 мкг/кг. Прелложена высокочувствительная УВЭЖХ-МС/МС-методика определения гликопептидов ванкомицина и норванкомицина в рыбе [224]. В работе использовали сорбент из катионообменной смолы (степень извлечения составила 86.7–98.6%) и 96-луночный планшет для реализации способа пробоподготовки QuEChERS. Предел обнаружения —  $0.51 \,$  мкг/кг, предел определения — 1.73 мкг/кг.

Разработана методика определения 23 сульфаниламидов и их метаболитов (сульфагуанидина, сульфацетамида, дапсона, сульфадиазина, сульфисомидина, сульфатиазола, сульфапиридина, сульфамеразина, сульфаметра (сульфаметоксидиазина), сульфаметизола, сульфаметазина, сульфаметоксипиридазина, сульфахлоропиридазина, сульфаметоксазола, сульфамонометоксина, сульфадоксина, сульфисоксазола, сульфабензамида, сульфафеназола, сульфадиметоксина, сульфахиноксалина, сульфаклозина и сульфанитрана) в тканях животных, которая включает экстракцию метанолом с уксусной кислотой, добавление буферирующих солей, очистку экстракта первичными вторичными аминами (QuEChERS) и фильтрацию [207]. Степени извлечения антибиотиков составили 88.0-112.0%. Последующие идентификацию, подтверждение и количественный анализ проводили методом ВЭЖХ с массспектрометрическим детектированием высокого разрешения (ВЭЖХ-МС-ВР) на колонке с фазой С<sub>8</sub> (размер частиц 3.5 мкм). Предел обнаружения 3.0-26.0 мкг/кг. Оптимизированная методика успешно применена к анализу 30 образцов тканей животных. Сульфаниламиды обнаружены в восьми образцах.

Простая, селективная, экспрессная и многокомпонентная УВЭЖХ-МС/МС-методика разработана для определения 32 остатков лекарственных препаратов, применяемых в ветеринарии, в том числе антибиотиков пяти разных классов, в рыбе садкового содержания [202]. Степени извлечения варьировались от 69.0 до 125.0%. Относительное стандартное отклонение – 20–30%. Пределы обнаружения составили 7.5–15.0 мкг/кг, пределы определения – 25–50 мкг/кг.

Методика, совмещающая пробоподготовку QuEChERS и времяпролетную (**BII**) УВЭЖХ-MC, разработана для определения 90 препаратов 20 различных классов (включая антибиотики: линкозамиды, макролиды, сульфаниламиды, хинолоны, тетрациклины, β-лактамы, нитроимидазолы, нитрофураны) в молоке [209]. Экстракцию проводили 1%-ной уксусной кислотой в ацетонитриле с добавлением буферирующих солей с последующей очисткой экстракта насыпными сорбентами. Упаривали в токе азота досуха. Остаток повторно растворяли в 25%-ном ацетонитриле. Восстановленный экстракт фильтровали через мембранный фильтр в микрофлакон и хроматографировали. Эта методика обеспечила пределы обнаружения в диапазоне 0.03–5.20 мкг/кг. Степени извлечения антибиотиков в зависимости от матрицы составили от 72.62 до 122.20%.

Разработан способ одновременного ВЭЖХ-МС/МС-определения 65 пестицидов и 41 препарата в лососе [223]. В работе адаптирован официальный метод АОАС 2007.01 определения пестицидов в жировых матрицах. В качестве привыч-QuEChERS насыпных сорбентов ных для использовали их улучшенные варианты для очистки липидов. Сульфагуанидин, как и в других подобных исследованиях, показал низкую степень извлечения. Наиболее полярные соединения, включая и сульфагуанидин, оставались в водной фазе и не переходили в ацетонитрильную, для остальных степень извлечения составила 70.0-120.0%. Пределы определения находились в диапазоне 0.02-3.7 мкг/кг.

Методики, описанные в табл. 5, зачастую характеризуются низкими степенями извлечения антибиотиков из мяса [200] и морепродуктов [214], высокими пределами обнаружения и определения аналитов в мясе [200, 204, 207, 213], рыбе [202] и яйцах [213]. Кроме того, эти способы не всегда дают возможность совместного определения антибиотиков различных классов [201], а также не являются универсальными для нескольких типов матриц [200, 202]. При этом метод QuEChERS продолжает развиваться, и не стоит забывать, что появляются более современные материалы и для решения перечисленных проблем исследуются возможности использования различных сочетаний растворителей, буферирующих солей и новых сорбентов [198]. Например, при одновременном ВЭЖХ-МС/МС-определении в молоке 57 препаратов для ветеринарного применения (в том числе сульфаниламидов, хинолонов, макролидов, нитроимидазолов, амфениколов) экстракт очищали с испльзованием меламиновой губки [225]. Хитозан из отходов панцирей креветок предложен в качестве сорбента при одновременном определении в молоке остаточных содержаний 13 препаратов, включая амоксициллин, кларитромицин, хлорамфеникол, эритромицин, пенициллин G, сульфадиазин, сульфаметазин, сульфаметоксазол и триметоприм с пределом определения 1.0-50.0 мкг/кг и степенью извлечения 62.0-125.0% [218]. Хитозан обеспечивает хорошее извлечение аналитов, снижает матричный эффект, при этом является нетоксичным, возобновляемым биополимером и более дешевой и экологичной альтернативой традиционным сорбентам. Таким образом, востребованность и перспективность дальнейшего использования QuEChERS в рутинном анализе продуктов питания и продовольственного сырья сохраняется.

Методы ЖЭ и ТФЭ эффективны для концентрирования аналитов и подавления матричных эффектов, но большой расход токсичных органических растворителей является их основным недостатком. "Зеленая химия" предлагает варианты их замены на более экологичные, такие как субкритическая вода и сверхкритический диоксид супрамолекулярные углерода, растворители (СПМР), ионные жидкости (ИЖ) и глубокие эвтектические растворители (ГЭР) [10]. СПМР – фаза, обогащенная наноструктурным поверхностно-активным веществом (ПАВ), образующаяся путем послеловательной самосборки на нанои молекулярном уровнях. В зависимости от типа, состояния и концентрации ПАВ могут быть получены водные неионные, ионные и смешанные, а также обратные мицеллы и везикулы (пузырьки).

Ионные жидкости представляют собой соли, состоящие из органических катионов и органических или неорганических анионов, которые остаются жидкими при температуре ниже 100°С (и даже при комнатной) [10]. Ионные жидкости считаются экологически чистыми растворителями из-за низкого давления пара, нелетучести, настраиваемой кислотности/основности, гидрофобности/гидрофильности, (их называют "дизайнерскими растворителями" в связи с возможностью изменять физические и химические свойства, выбирая катионы и анионы).

Применению СПМР для извлечения антибиотиков из пищевых продуктов посвящено несколько исследований, хотя с момента их внедрения прошло много времени. Везикулярный супрамолекулярный растворитель (смесь катионного ПАВ с добавлением для коацервации NaCl) использовали для извлечения тетрациклиновых антибиотиков из образцов молока, яиц и меда, при этом образцы молока и яиц депротеинизировали и обезжиривали добавлением ацетонитрила и трифторуксусной кислоты, а образцы меда просто разбавляли водой и фильтровали [226]. Достигнуты высокий коэффициент предварительного концентрирования (48-198) и низкие пределы обнаружения (0.7–3.4 мкг/л). Сочетание СПМР (индуцирован добавлением воды к коллоидной системе гексанол-тетрагидрофуран) и дисперсионной ТФЭ обеспечило хорошее извлечение ионофоров из образцов яиц, молока, жира, печени, почек и мышечной ткани (71.0–112.0%) без дополнительных процедур, а пределы обнаружения находились в диапазоне 0.004-0.07 мкг/кг [227].

Функционализированные адсорбенты с иммобилизированными на поверхности магнитных твердых материалов ИЖ использованы в магнитной ТФЭ, но в основном при определении антибиотиков в природных водах [228]. Глубокие эвтектические растворители более успешно применяются в анализе продуктов питания. Предложено несколько методик с их использованием на стадии пробоподготовки при определении пенициллина G, стрептомицина и эритромицина в прополисе [229], окситетрациклина, пенициллина G и тилмикозина в колбасных изделиях [230], гамбургерах и печени КРС [231].

Таким образом, хотя ИЖ считаются "зелеными растворителями", процедура синтеза, устойчивость к биоразложению и, более того, токсичность многих из них, противоречат концепции "зеленой химии". А вот СПМР и ГЭР обладают уникальными свойствами и могут быть идеальной заменой обычным органическим растворителям.

Методы определения антибиотиков в пищевых продуктах. Для определения остаточных количеств антибиотиков в пищевых продуктах животного происхождения предложен ряд методов, в том числе микробиологические [232], иммуноферментный анализ [233], тонкослойная хроматография [234], капиллярный электрофорез [235], газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) [236], ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС (табл. 1-5). Методы ГХ не получили широкого распространения, несмотря на то что они очень чувствительны и специфичны. Сложность их использования заключается в необходимости предварительной дериватизации для подготовки летучего соединения перед ГХ-анализом. Методы капиллярного электрофореза имеют ряд преимуществ перед ВЭЖХ: малый объем органического растворителя в рабочем буферном растворе, короткое время разделения, высокая эффективность разделения. Однако капиллярный электрофорез ограниченно применим для определения остаточных количеств препаратов, так как некоторые из них не могут быть разделены, поскольку являются незаряженными или незначительно отличающимися по электрофоретической подвижности. ВЭЖХ стала наиболее широко используемым методом для определения остаточных количеств антибиотиков.

При определении *аминогликозидов* чаще всего для подготовки образцов используют ТФЭ [115– 117], являющуюся наиболее эффективным способом очистки и концентрирования экстрактов, но требующую относительно больших затрат времени. Жидкостно-жидкостная экстракция (**ЖЖЭ**) в данном случае дает слишком низкую степень извлечения аналитов (36.8–98.0%) [114], поскольку молекулы аминогликозидов достаточно крупные, с двумя и более аминосахарами, связанными с центральной гексозой/пентозой гликозидными

связями. Они крайне высокополярны из-за наличия нескольких амино- и многочисленных гидроксильных групп, поэтому их определение в рамках многокомпонентного анализа проблематично – резко отличаются физико-химические свойства, а соответственно и необходимые условия пробоподготовки [84]. Определение следовых количеств аминогликозидов одновременно с другими группами антибиотиков методом обрашенно-фазовой (ОФ) ВЭЖХ-МС/МС практически невозможно – они не задерживаются на ОФ-колонках и имеют асимметричную форму пика изза сильных ионных взаимодействий с остаточными группами силанолов на поверхности неподвижной фазы. Единственный способ добиться разделения в данном случае - это добавление агентов для ионного сопряжения, например фторированных кислот, или дериватизация, но в случае сочетания с МС-детектированием использование ион-парных реагентов приводит к загрязнению источника. Среди методов определения аминогликозидов наиболее распространена ВЭ-ЖХ-МС/МС (табл. 4). В предложенных методиках одновременного определения аминогликозидов и других препаратов (табл. 3) проблема разделения решается использованием ион-парных реагентов, например гептафтормасляной кислоты, добавляемой в подвижную фазу, либо применением гидрофильного разделения (HILIC) [84].

Для определения остаточных количеств амфениколов в настоящее время используют два основных метода пробоподготовки: жидкостную [119, 121, 140, 236] и твердофазную экстракцию [120, 124], а в последнее время МИ-ТФЭ [122, 123]. Наиболее подходящими экстрагентами являются этилацетат, ацетонитрил, гексан и хлороформ. Остаточные содержания амфениколов часто определяют методами жидкостной хроматографии с УФ- [122] и ДМД-детектированием [120] (табл. 4), хотя также используют ГХ с электроннозахватным детектированием и ГХ-МС [236]. Максимум поглощения хлорамфеникола 278 нм, тогда как тиамфеникола и флорфеникола он лежит в диапазоне 225-230 нм. Однако чувствительности данных методов не хватает для достижения необходимых пределов определения амфениколов в связи с их низкими максимально допустимыми уровнями (МДУ), поэтому в данном случае ВЭЖХ-МС/МС необходимо использование [119, 121].

Ограниченное количество методик по сравнению с другими группами антибиотиков предложено для определения *сликопептидов* в пищевых продуктах и кормах для животных [125–128], в том числе совместно с другими циклопептидами [100], а также в сыворотке и плазме крови [237]. Пробоподготовка в основном предполагает жидкостную экстракцию в сочетании с ТФЭ, кроме того, для очистки предложена капиллярная микроэкстракция (полимерная монолитная колонка) [126, 127]. Гликопептиды запрещены для использования в ветеринарии на территории ЕС, США, Китая, однако в связи с их высокой эффективностью они нелегально используются в качестве кормовых добавок для лечения бактериальных инфекций животных и обнаруживаются в продукции животноводства [100, 128, 224].

Диаминопиримидины, а чаще всего триметоприм, определяют в растительной и животноводческой продукции, а также в сточных и природных водах в основном совместно с другими антибиотиками методом ВЭЖХ-МС/МС [51, 79, 88, 94, 238]. Они являются потенциаторами сульфаниламидов и используются в комбинированных препаратах. Предложена методика определения диаверидина, триметоприма и орметоприма в кормах [129].

Ионофорные антибиотики широко используются в ветеринарии для борьбы с кокцилиозами. В продукции животноводства их в основном определяют методом ВЭЖХ-МС/МС после жидкостной экстракции и ТФЭ-очистки; разработанные методики отличаются высокой чувствительностью: предел обнаружения на уровне сотых долей мкг/кг. а в самых поздних работах – тысячных [130–134]. Совершенствование предлагаемых методик связано с модификацией пробоподготовки: от трудоемкой жидкостной экстракции, дополненной стадией ТФЭ-очистки, а в некоторых случаях еще и обезжириванием образца и испарением растворителя, до простой в исполнении и высокоэффективной СПМР-ЖЖЭ в сочетании с ДТФЭ [231].

Основными представителями группы линкозамидов являются линкомицин — природный антибиотик — и клиндамицин — его полусинтетический аналог [239]. Однако их индивидуальное определение в пищевой продукции хроматографическими методами ограничено в последнее десятилетие лишь несколькими работами, в том числе с использованием на стадии пробоподготовки МИ-полимеров для ТФЭ [135]. В основном же предложены многокомпонентные методики их определения совместно с макролидами [74] и представителями других групп (табл. 1, 3, 5).

При определении *макролидов* преобладают методики ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС (табл. 4). Макролиды и линкозамиды являются липофильными соединениями. Как правило, для их извлечения из образцов пищевой продукции используют различные варианты ТФЭ, хотя в последнее время при их определении большое внимание уделяют ДЖЖМЭ, позволяющей добиться высокого концентрирования аналитов при минимальных затратах растворителей и времени [1]. Для совместного определения с другими препаратами в основном

предложены ВЭЖХ- и УВЭЖХ-МС/МС, в том числе высокого разрешения (табл. 1, 3, 5).

Для определения нитроимидазолов одновременно с сульфаниламидами, фторхинолонами, тетрациклинами, макролидами, нитрофуранами и другими антибиотиками предложено несколько УВЭЖХ-МС/МС-методик с пробоподготовкой QuEChERS [209, 211, 214, 219]. В большинстве же случаев используют либо жидкостно-жидкостную экстракцию либо ее сочетание с последующей ТФЭ-очисткой [87, 90, 102, 104, 105]. При групповом определении нитроимидазолов наиболее распространена ТФЭ с последующим ВЭ-ЖХ-УФ- и ВЭЖХ-МС/МС-определением [113, 143, 144].

Нитрофураны быстро трансформируются, образуя канцерогенные и мутагенные метаболиты 3-амино-5-морфолинометил-1,3-оксазолидинон (AMO3), 3-амино-2-оксазолидинон(AO3), 1-аминогидантоин (АГД) и семикарбазид (СЕМ), сохраняющиеся в органах и тканях от нескольких недель до нескольких месяцев, в связи с чем нитрофураны запрещены к применению в животноводстве многих стран [145]. Метаболиты, ковалентно связанные с белками, сложно разрушить, поэтому пробоподготовка для их определения является одной из самых сложных и многостадийных и в основном предполагает гидролиз и дериватизацию [145, 147, 150, 240]. В случае нитрофуранов методик для определения исходных соединений крайне мало в связи с их быстрой метаболизацией. Дериватизация необходима при использовании жидкостной хроматографии, так как гидролизованные метаболиты нитрофуранов высокополярны, слабо удерживаются на обращенно-фазовых колонках и обладают плохими ионизационными характеристиками [147]. При ВЭЖХ-МС/МС-определении нитрофуранов и их метаболитов в большинстве случаев используют изотопно-меченные стандарты, что позволяет учесть влияние матрицы и обеспечить необходимую специфичность и правильность анализа. Использование МИ-ТФЭ позволяет миновать стадию гидролиза при определении метаболитов нитрофуранов и при этом обеспечить хорошее извлечение аналита (>96%), но стадия дериватизации сохраняется и в случае использования ВЭЖХ-УФ [146].

В работе [149] в качестве дериватизирующего агента предложен 5-нитро-2-фуральдегид. АОЗ, АМОЗ, АГД и СЕМ взаимодействуют с этим альдегидом, образуя исходные нитрофураны, что существенно ускоряет анализ и снижает его стоимость, поскольку позволяет выбрать условия пробоподготовки и определения с использованием доступных и недорогих стандартов нитрофуранов. Разработано ограниченное количество методик определения нитрофуранов и их метаболитов одновременно с другими группами препаратов [80, 97, 209, 211, 221], что связано с необходимостью гидролиза и дериватизации образцов, которое может привести к разрушению остальных аналитов. Возможны и альтернативные пути попадания метаболитов нитрофуранов в продукты питания. В случае СЕМ не до конца изучен вопрос его естественного образования в организме живых животных, а также в результате разложения азодикарбонамида, используемого в качестве вспенивающего агента при производстве прокладок для крышек пищевых банок. В связи с этим возможно обнаружение его фоновых концентраций, но исследований в этой области недостаточно [240].

Пенициллины и цефалоспорины относятся к βлактамным антибиотикам, уникальной структурной особенностью которых является наличие четырехчленного β-лактамного (2-азетидинонового) кольца [241]. Они довольно полярны, объемны и умеренно чувствительными к нагреванию [242]. В-Лактамы, как правило, демонстрируют значительно меньшую по сравнению с другими антибиотиками стабильность в условиях пробоподготовки. Органические растворители и кислоты гидролизуют В-лактамное кольцо и приводят к образованию неактивной формы, что усложняет их определение [242]. Для решения этой проблемы используют дериватизацию. Результаты показали, что дериватизация пиперидином снижает деградацию пенициллинов и повышает точность и анализа. В связи с этими особенностями наиболее частыми методами определения пенициллинов и цефалоспоринов в пищевой продукции являются ВЭЖХ-УФ [154, 186, 192, 194], ВЭЖХ-МС/МС [187, 189] и УВЭЖХ-МС/МС [190, 191, 193]. Для повышения степени извлечения и селективности используют ионные жидкости [186, 193], а также широко представлена МИ-ТФЭ [192, 194].

Бацитрацин, колистин и вирджиниамицин относятся к группе *полипептидных антибиотиков*, их часто добавляют в корма для животных в качестве стимуляторов роста [116]. Хотя бацитрацин и вирджиниамицин запрещены для применения в продуктивном животноводстве ЕС, они разрешены в Китае [100]. С 2016 г. правительство Китая запретило использовать колистин в связи с появлением колистин-резистентных штаммов бактерий, однако при этом Китай – лидирующий производитель и экспортер колистина во Вьетнам, Индию и Южную Корею [153]. Для определения полипептидов предложены ВЭЖХ- и УВЭЖХ-МС/МС-методики [151–153].

Всего несколько работ за последнее десятилетие посвящено индивидуальному определению *плевромутилинов* [112, 154], хотя они широко используются в ветеринарии, в том числе в качестве

пробоподготовки широко используется ТФЭ, в том числе магнитная и дисперсионная. Сульфаниламиды положительно заряжены в кислой среде при pH < 2, нейтральны при pH 3-5 и отрицательно заряжены при pH > 5. Легко извлекаются молекулярные формы сульфаниламидов, поэтому важно поддерживать определенное значение рН при экстракции [158]. Для извлечения сульфаниламидов из мяса, рыбы, меда используют ацетонитрил, метанол, этилацетат или дихлорметан, а также супрамолекулярные растворители на основе обратных мицелл [243]. Стадия кислотного гидролиза требуется, как правило, при их определении в образцах пищевых продуктов богатых сахарами, таких как мед [242]. При определении сульфаниламидов с помощью ВЭЖХ-ФЛД необходимым этапом подготовки является дериватизация [69, 213], что также неизбежно ведет к усложнению анализа. Предложено большое количество методик определения сульфаниламидов одновременно с другими антибактериальными

Тетрациклины обладают высокой хелатирую-

щей способностью по отношению к ионам пере-

ходных и шелочноземельных металлов, поэтому

использование солей ЭДТА с буфером Макил-

вейна (или без него) повышает эффективность

экстракции [242]. Экстракция тетрациклинов

улучшается в кислых средах с добавлением три-

хлоруксусной, муравьиной и щавелевой кислот,

подкисленного метанола и при увеличении вре-

мени встряхивания [242]. Кроме того, в своей

структуре они содержат несколько хромофорных

групп и интенсивно поглощают свет в ультрафи-

олетовой области между 270 и 360 нм как в кис-

лой. так и в нейтральной среде. Чаше всего при

определении тетрациклинов используют ВЭЖХ.

ВЭЖХ-УФ является официальным методом

АОАС для определения остаточного содержания

тетрациклинов в молоке и тканях свиней и КРС,

понентном анализе.

стимуляторов роста. Большинство методик применяют для их одновременного определения с фторхинолонами, сульфаниламидами, макролидами, линкозамидами, тетрациклинами и β-лактамами [18, 34, 85, 101, 109].

Сульфаниламиды – самая обширная группа антибиотиков, для определения которых предложено очень большое количество методик (табл. 4). Методы ВЭЖХ с УФ-, ФЛД- и МС-детектированием успешно применяют при определении сульфаниламидов в продуктах животного происхождения и кормах, однако среди разработанных преобладают ВЭЖХ-УФ-методики. В качестве препаратами (табл. 3). ВЭЖХ-МС/МС широко применяется как в групповом, так и в многоком-

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ

ном предложены для одновременного определения тетрациклинов и других антибиотиков (табл. 3).

Хиноксалины используют в качестве стимуляторов роста, в организме животных они очень быстро трансформируются. В 1998 г. в ЕС отозваны лицензии на карбадокс и олаквиндокс в связи с возможным канцерогенным, мутагенным и фотоаллергенным действием препаратов и их дезоксиметаболитов [241]. Карбадокс быстро метаболизируется через моно- и дезоксисоединения до хиноксалин-2-карбоновой кислоты (ХКК), которая длительно сохраняется в тканях и поэтому является маркером для карбадокса. Путь метаболизма олаквиндокса аналогичен, при этом образуется 3метилхиноксалин-2-карбоновая кислота, структура которой схожа с ХКК. Для определения в кормах для животных карбадокса (запрещенного в ЕС, Китае и Японии) и олаквиндокса (запрещенного в ЕС) [241] разработана ВЭЖХ-МС/МС-методика с экстракцией смесью вода-ацетонитрил (1:1) и последующей очисткой экстракта С18 [177]. Определение метаболитов, как правило, сложнее, чем исходных соединений. Наиболее эффективны в данном случае ВЭЖХ-МС/МС [175] и УВЭЖХ-МС/МС [176, 179] (табл. 4). Пробоподразработанных готовка лля большинства методик – ЖЖЭ с последующей ТФЭ-очисткой. ВЭЖХ-МС/МС предложена для одновременного определения хиноксалинов с другими препаратами [87, 107], при этом использовали УЗ-ЖЭ с последующей ТФЭ и экстракцию под давлением (табл. 3).

Хинолоны широко используют в ветеринарии и аквакультуре. Они имеют амфотерную природу, поскольку содержат и кислотные, и основные группы [242], нестабильны в сильно кислой среде. Хинолоны хорошо растворимы в полярных органических растворителях, поэтому в большинстве случаев проводят общую экстракцию растворителем с последующей ТФЭ-очисткой [183, 242]. Как правило, хинолоны в пищевой матрице связаны с белками, и необходима депротеинизация во время подготовки образца [181]. При экстракции используют ацетонитрил, поскольку он демонстрирует высокую эффективность осаждения белков [183]. Большинство методов позволяют проводить одновременное определение только нескольких хинолонов, а при использовании ВЭЖХ с УФ- и ФЛД-детектированием зачастую требуется сложная пробоподготовка, сочетающая ЖЖЭ и ТФЭ [182, 183]. Процедуры перед хроматографическим анализом предполагают использование больших количеств органических растворителей, трудоемки и финансово затратны. ВЭЖХ-МС/МС применяется преимущественно при одновременном определении в пищевых продуктах хинолонов и других антибиотиков (табл. 3).



**Рис. 1.** Доли (%) применяемых способов пробоподготовки при определении остаточных количеств антибиотиков в объектах окружающей среды и продуктах питания. Индивидуальное и групповое определение (а) и многокомпонентный анализ (б).

\* \* \*

Методики одновременного определения антибиотиков, включая метаболиты, представляют наибольший интерес в случае мониторинга остаточных содержаний препаратов в пищевой продукции и продовольственном сырье [88, 244]. Разнообразие и количество органических загрязнителей в объектах окружающей среды и продуктах питания неуклонно растет, и в этом контексте разработка УВЭЖХ-методик позволяет сократить продолжительность анализа, а при совмещении с MC/MC разработать простые, недорогие методики, характеризующиеся высокой точностью [245]. Принимая во внимание различия в

1002



**Рис. 2.** Распространенность (%) методов определения антибиотиков в объектах окружающей среды и продуктах питания на основе различных вариантов ВЭЖХ. Индивидуальное и групповое определение (а) и многокомпонентный анализ (б).

физико-химических свойствах, необходимо использовать общие условия экстракции, хроматографического разделения и обнаружения. Твердофазная экстракция и QuEChERS — наиболее распространенные подходы к пробоподготовке в многокомпонентном анализе [244]. Анализ литературы за последнее десятилетие позволил проследить основные тенденции в определении остаточных количеств антибиотиков в объектах окружающей среды и пищевых продуктах. В пробоподготовке для индивидуального и группового анализа лидируют ЖЖЭ (18%), ТФЭ (15%) и МИ-ТФЭ (15%), однако не менее востребованы ЖЖЭ с ТФЭ-очисткой, ДЖЖМЭ и ДТФЭ (14, 13 и 12% соответственно) (рис. 1а). Разработано наибольшее количество ВЭЖХ-МС/МС- и ВЭ-

ЖХ-ДМД-методик (35 и 31%) (рис. 2а). При одновременном определении препаратов разных групп в пробоподготовке преобладают QuECh-ERS (30%), ЖЖЭ в сочетании с последующей ТФЭ-очисткой (19%) и ЖЖЭ (15%) (рис. 1б), предложено больше УВЭЖХ- и ВЭЖХ-МС/МСметодик (36 и 35%) (рис. 2б). Выбор методов пробоподготовки и определения антибиотиков обусловлен, во-первых, особенностями их физикохимических свойств: большинство соединений полярны и гидрофильны, некоторые группы неустойчивы в агрессивных средах или быстро метаболизируются. поэтому предпочтительны ЖЖЭ и ТФЭ (в различных вариантах исполнения) с последующим использованием ВЭЖХ. Вовторых, имеет значение сложность матриц и необходимость одновременного многокомпонентного анализа: данные задачи предполагают универсальность пробоподготовки (QuEChERS) и высокую специфичность метода (ВЭЖХ- и УВЭ-ЖХ-МС/МС). В-третьих, следует учитывать необходимость определения остаточных содержаний антибактериальных препаратов на уровне МДУ, значения которых могут быть крайне низкими: для решения данной проблемы требуются высокочувствительные методы в основном с масс-спектрометрическим детектированием, в том числе МС-ВР.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hu C., Zhang Y., Zhou Y., Liu Z.F., Meng Q., Feng X.S. A review of pretreatment and analysis of macrolides in food (Update Since 2010) // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1634. Article 461662.
- 2. *Zhao F., Chen L., Yang L., Li S., Sun L., Yu X.* Distribution, dynamics and determinants of antibiotics in soils in a peri-urban area of Yangtze River Delta, Eastern China // Chemosphere. 2018. V. 211. P. 261.
- Cycoń M., Mrozik A., Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the soil environment – Degradation and their impact on microbial activity and diversity // Front. Microbiol. 2019. V. 10. Article 338.
- Ronquillo M.G., Hernandez J.C.A. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods // Food Control. 2017. V. 72. Part B. P. 255.
- Conde-Cid M., Ferreira-Coelho G., Núñez-Delgado A., Fernández-Calviño D., Arias-Estévez M., Álvarez-Rodríguez E., Fernández-Sanjurjo M.J. Competitive adsorption of tetracycline, oxytetracycline and chlortetracycline on soils with different pH value and organic matter content // Environ. Res. 2019. V. 178. Article 108669.
- Szymańska U., Wiergowski M., Sołtyszewski I., Kuzemko J., Wiergowska G., Woźniak M.K. Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives // Microchem. J. 2019. V. 147. P. 729.
- 7. Lyu J., Yang L., Zhang L., Ye B., Wang L. Antibiotics in soil and water in China A systematic review and

source analysis // Environ. Pollut. 2020. V. 266. Part 1. Article 115147.

- 8. Wegst-Uhrich S., Navarro D., Zimmerman L., Aga D. Assessing antibiotic sorption in soil: A literature review and new case studies on sulfonamides and macrolides // Chem. Cent. J. 2014. V. 8. P. 5.
- 9. Leal R.M., Figueira R.F., Tornisielo V.L., Regitano J.B. Occurrence and sorption of fluoroquinolones in poultry litters and soils from São Paulo State, Brazil // Brazil. Sci. Total Environ. 2012. V. 432. P. 344.
- Khataei M.M., Epi S.B.H., Lood R., Spégel S.P., Yamini Y., Turner C. A review of green solvent extraction techniques and their use in antibiotic residue analysis // J. Pharm. Biomed. Anal. 2021. V. 209. Article 114487.
- 11. Zheng W.-L., Zhang L.-F., Zhang K.-Y., Wang X.-Y., Xue F.-Q. Determination of tetracyclines and their epimers in agricultural soil fertilized with swine manure by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry // J. Integr. Agric. 2012. V. 11. № 7. P. 1189.
- Yu W.-H., Chin T.-S., Lai H.-T. Detection of nitrofurans and their metabolites in pond water and sediments by liquid chromatography (LC)-photodiode array detection and LC-ion spray tandem mass spectrometry // Int. Biodeterior. Biodegradation. 2013. V. 85. P. 517.
- Bourdat-Deschamps M., Leang S., Bernet N., Daudin J.-J., Nélieu S. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in aqueous environmental samples by online solid-phase extraction—ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Optimisation and matrix effects reduction by quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1349. P. 11.
- 14. Solliec M., Roy-Lachapelle A., Sauvé S. Quantitative performance of liquid chromatography coupled to Q-Exactive high resolution mass spectrometry (HRMS) for the analysis of tetracyclines in a complex matrix // Anal. Chim. Acta. 2015. V. 853. P. 415.
- Guo C., Wang M., Xiao H., Huai B., Wang F., Pan G., Liao X., Liu Y. Development of a modified QuECh-ERS method for the determination of veterinary antibiotics in swine manure by liquid chromatography tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1027. P. 110.
- 16. *Lian Z., Wang J.* Determination of ciprofloxacin in Jiaozhou Bay using molecularly imprinted solid-phase extraction followed by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection // Mar. Pollut. Bull. 2016. V. 111. № 1–2. P. 411.
- Li X., Guo P., Shan Y., Ke Y., Li H., Fu Q., Wang Y., Liu T., Xia X. Determination of 82 veterinary drugs in swine waste lagoon sludge by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1499. P. 57.
- Campos-Mañas M.C., Plaza-Bolaños P., Sánchez-Pérez J.A., Malato S., Agüera A. Fast determination of pesticides and other contaminants of emerging concern in treated wastewater using direct injection coupled to highly sensitive ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1507. P. 84.

- Pérez R.A., Albero B., Férriz M., Tadeo J.L. Analysis of macrolide antibiotics in water by magnetic solid-phase extraction and liquid chromatography—tandem mass spectrometry // J. Pharm. Biomed. Anal. 2017. V. 146. P. 79.
- 20. Cai Q., Zhang L., Zhao P., Lun X., Li W., Guo Y., Hou X. A joint experimental-computational investigation: Metal organic framework as a vortex assisted dispersive micro-solid-phase extraction sorbent coupled with UPLC-MS/MS for the simultaneous determination of amphenicols and their metabolite in aquaculture water // Microchem. J. 2017. V. 130. P. 263.
- González-Gaya B., Cherta L., Nozal L., Rico A. An optimized sample treatment method for the determination of antibiotics in seawater, marine sediments and biological samples using LC-TOF/MS // Sci. Total Environ. 2018. V. 643. P. 994.
- Lian L., Lv J., Wang X., Lou D. Magnetic solid—phase extraction of tetracyclines using ferrous oxide coated magnetic silica microspheres from water samples // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1534. P. 1.
- 23. Wang Z., Wang X.-Y., Tian H., Wei Q.-H., Liu B.-S., Bao G.-M., Liao M.-L., Peng J.-L., Huang X.-Q., Wang L.-Q. High through-put determination of 28 veterinary antibiotic residues in swine wastewater by one-step dispersive solid phase extraction sample cleanup coupled with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Chemosphere. 2019. V. 230. P. 337.
- 24. Yuan S.-F., Liu Z.-H., Yin H., Dang Z., Wu P.-X., Zhu N.-W, Lin Z. Trace determination of sulfonamide antibiotics and their acetylated metabolites via SPE-LC-MS/MS in wastewater and insights from their occurrence in a municipal wastewater treatment plant // Sci. Total Environ. 2019. V. 653. P. 815.
- Mokhtar H.I., Abdel-Salam R.A., Hadad G.M. Tolerance intervals modeling for design space of a salt assisted liquid-liquid microextraction of trimethoprim and six common sulfonamide antibiotics in environmental water samples // J. Chromatogr. A. 2019. V. 1586. P. 18.
- Liang Y., Liu J., Zhong Q., Yu D., Yao J., Huang T., Zhu M., Zhou T. A fully automatic cross used solidphase extraction online coupled with ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry system for the trace analysis of multi-class pharmaceuticals in water samples // J. Pharm. Biomed. Anal. 2019. V. 174. P. 330.
- Wang J., Xu J., Ji X., Wu H., Yang H., Zhang H., Zhang X., Li Z., Ni X., Qian M. Determination of veterinary drug/pesticide residues in livestock and poultry excrement using selective accelerated solvent extraction and magnetic material purification combined with ultra-high-performance liquid chromatography– tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1617. Article 460808.
- Rashid A., Mazhar S.H., Zeng Q., Kiki C., Yu C.-P., Sun Q. Simultaneous analysis of multiclass antibiotic residues in complex environmental matrices by liquid chromatography with tandem quadrupole mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2020. V. 1145. Article 122103.

- 29. Mahmoudian M.H., Fazlzadeh M., Niari M.H., Azari A., Lima E.C. A novel silica supported chitosan/glutaraldehyde as an efficient sorbent in solid phase extraction coupling with HPLC for the determination of Penicillin G from water and wastewater samples // Arab. J. Chem. 2020. V. 13. № 9. P. 7147.
- 30. Duan R., Sun L., Yang H.-Y., Ma Y.-R., Deng X.-Y., Peng C., Zheng C., Dong L.-Y., Wang X.-H. Preparation of phenyl-boronic acid polymeric monolith by initiator-free ring-opening polymerization for microextraction of sulfonamides prior to their determination by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1609. Article 460510.
- Lu D., Liu C., Qin M., Deng J., Shi G., Zhou T. Functionalized ionic liquids-supported metal organic frameworks for dispersive solid phase extraction of sulfonamide antibiotics in water samples // Anal. Chim. Acta. 2020. V. 1133. P. 88.
- 32. Zhang Y., Duan L., Wang B., Liu C.S., Jia Y., Zhai N., Blaney L., Yu G. Efficient multiresidue determination method for 168 pharmaceuticals and metabolites: Optimization and application to raw wastewater, wastewater effluent, and surface water in Beijing, China // Environ. Pollut. 2020. V. 261. Article 114113.
- 33. Yu R., Chen L., Shen R., Li P., Shi N. Quantification of ultratrace levels of fluoroquinolones in wastewater by molecularly imprinted solid phase extraction and liquid chromatography triple quadrupole mass // Environ. Technol. Innov. 2020. V. 19. Article 100919.
- 34. Goessens T., Huysman S., De Troyer N., Deknock A., Goethals P., Lens L, Vanhaecke L., Croubels S. Multiclass analysis of 46 antimicrobial drug residues in pond water using UHPLC-Orbitrap-HRMS and application to freshwater ponds in Flanders, Belgium // Talanta. 2020. V. 220. Article 121326.
- 35. Da Cunha C.C.R.F, Freitas M.G., da Silva Rodrigues D.A., de Barros A.L.C., Ribeiro M.C., Sanson A.L., de Cássia Franco Afonso R.J. Low-temperature partitioning extraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of multiclass antibiotics in solid and soluble wastewater fractions // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1650. Article 462256.
- Senta I., Terzic S., Ahel M. Analysis and occurrence of macrolide residues in stream sediments and underlying alluvial aquifer downstream from a pharmaceutical plant // Environ. Pollut. 2021. V. 273. Article 116433.
- 37. Martínez-Piernas A.B., Plaza-Bolaños P., Gilabert A., Agüera A. Application of a fast and sensitive method for the determination of contaminants of emerging concern in wastewater using a quick, easy, cheap, effective, rugged and safe-based extraction and liquid chromatography coupled to mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1653. Article 462396.
- Ofrydopoulou A., Nannou C., Evgenidou E., Lambropoulou D. Sample preparation optimization by central composite design for multi class determination of 172 emerging contaminants in wastewaters and tap water using liquid chromatography high-resolution mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1652. Article 462369.
- 39. Sereshti H., Karami F., Nouri N. A green dispersive liquid-liquid microextraction based on deep eutectic sol-

vents doped with  $\beta$ -cyclodextrin: Application for determination of tetracyclines in water samples // Microchem. J. 2021. V. 163. Article 105914.

- Zhao G., Ouyang X.-K., Yang L.-Y., Jin M.-C. Facile fabrication of surface molecularly imprinted magnetic polydopamine for selective adsorption of fluoroquinolone from aqueous solutions // J. Mol. Struct. 2021. V. 1243. Article 130894.
- Białk-Bielińska A., Kumirska J., Borecka M., Caban M., Paszkiewicz M., Pazdro K., Stepnowski P. Selected analytical challenges in the determination of pharmaceuticals in drinking/marine waters and soil/sediment samples // J. Pharm. Biomed. Anal. 2016. V. 121. P. 271.
- Rykowska I., Ziemblińska J., Nowak I. Modern approaches in dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) based on ionic liquids: A review // J. Mol. Liq. 2018. V. 259. P. 319.
- Mousavi L., Tamiji Z., Khoshayand M.R. Applications and opportunities of experimental design for the dispersive liquid–liquid microextraction method – A review // Talanta. 2018. V. 190. P. 335.
- 44. Yao T., Du K. Simultaneous determination of sulfonamides in milk: In-situ magnetic ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction coupled with HPLC // Food Chem. 2020. V. 331. Article 127342.
- 45. Shishov A., Gorbunov A., Baranovskii E., Bulatov A. Microextraction of sulfonamides from chicken meat samples in three-component deep eutectic solvent // Microchem. J. 2020. V. 158. Article 105274.
- 46. Pochivalov A., Cherkashina K., Shishov A., Bulatov A. Microextraction of sulfonamides from milk samples based on hydrophobic deep eutectic solvent formation by pH adjusting // J. Mol. Liq. 2021. V. 339. Article 116827.
- 47. *Gao J., Wang H., Qu J., Wang H., Wang X.* Development and optimization of a naphthoic acid-based ionic liquid as a "non-organic solvent microextraction" for the determination of tetracycline antibiotics in milk and chicken eggs // Food Chem. 2017. V. 215. P. 138.
- Moema D., Nindi M.M., Dube S. Development of a dispersive liquid—liquid microextraction method for the determination of fluoroquinolones in chicken liver by high performance liquid chromatography // Anal. Chim. Acta. 2012. V. 730. P. 80.
- 49. Herrera-Herrera A.V., Hernández-Borges J., Borges-Miquel T.M., Rodríguez-Delgado M.Á. Dispersive liquid-liquid microextraction combined with ultra-high performance liquid chromatography for the simultaneous determination of 25 sulfonamide and quinolone antibiotics in water samples // J. Pharm. Biomed. Anal. 2013. V. 75. P. 130.
- Gao S., Yang X., Yu W., Liu Z., Zhang H. Ultrasoundassisted ionic liquid/ionic liquid-dispersive liquidliquid microextraction for the determination of sulfonamides in infant formula milk powder using high-performance liquid chromatography // Talanta. 2012. V. 99. P. 875.
- 51. *Teglia C.M., Gonzalo L., M.J. Culzoni, Goicoechea H.C.* Determination of six veterinary pharmaceuticals in egg by liquid chromatography: Chemometric optimization of a novel air assisted-dispersive liquid-liquid micro-

extraction by solid floating organic drop// Food Chem. 2019. V. 273. P. 194.

- 52. Parrilla Vázquez M.M., Parrilla Vázquez P., Martínez Galera M., Gil García M.D. Determination of eight fluoroquinolones in groundwater samples with ultrasound-assisted ionic liquid dispersive liquid–liquid microextraction prior to high-performance liquid chromatography and fluorescence detection // Anal. Chim. Acta. 2012. V. 748. P. 20.
- 53. *Karami-Osboo R., Shojaee M.H., Miri R., Kobarfard F., Javidnia K.* Simultaneous determination of six fluoroquinolones by validated QuEChERS-DLLME HPLC-FLD in milk // Anal. Methods. 2014. V. 6. № 15. P. 1.
- 54. Dorival-Garcíac N., Junza A., Zafra-Gómez A., Barrón D., Ballesteros O., Barbosa J., Navalónc A. Multiclass method for the determination of quinolones and βlactams, in raw cow milk using dispersive liquid–liquid microextraction and ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1356. P. 10.
- 55. *Mookantsa S.O., Dube S., Nindi M.M.* Development and application of a dispersive liquid-liquid microextraction method for the determination of tetracyclines in beef by liquid chromatography mass spectrometry // Talanta. 2016. V. 148. P. 321.
- 56. Huang P., Zhao P., Dai X., Hou X., Zhao L., Liang N. Trace determination of antibacterial pharmaceuticals in fishes by microwave-assisted extraction and solidphase purification combined with dispersive liquidliquid microextraction followed by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1011. P. 136.
- Sereshti H., Jazani S.S., Nouri N., Shams G. Dispersive liquid–liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvents: Application for tetracyclines monitoring in milk // Microchem. J. 2020. V. 158. Article 105269.
- 58. Liang N., Huang P., Hou X., Li Z., Tao L., Zhao L. Solid-phase extraction in combination with dispersive liquid-liquid microextraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis: The ultra-trace determination of 10 antibiotics in water samples// Anal. Bioanal. Chem. 2016. V. 408. № 6. P. 1701
- 59. *Крылов В.А., Волкова В.В., Савельева О.А.* Микроэкстракционное концентрирование примесей из воды с ультразвуковым диспергированием экстрагента // Аналитика и контроль. 2013. Т. 17. № 1. С. 82.
- Bottoni P., Caroli S. Presence of residues and metabolites of pharmaceuticals in environmental compartments, food commodities and workplaces: A review spanning the three-year period 2014–2016 // Microchem. J. 2018. V. 136. P. 2.
- 61. Conde-Cid M., Núñez-Delgado A., Fernández-Sanjurjo M.J., Álvarez-Rodríguez E., Fernández-Calviño D., Arias-Estévez M. Tetracycline and sulfonamide antibiotics in soils: Presence, fate and environmental risks // Processes. 2020. V. 8. № 11. Article 1479.
- 62. Ho Y.B., Zakaria M.P., Latif P.A., Saari N. Simultaneous determination of veterinary antibiotics and hormone in broiler manure, soil and manure compost by

liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2012. V. 1262. P. 160.

- 63. *Mehrtens A., Licha T., Burke V.* Occurrence, effects and behaviour of the antibiotic lincomycin in the agricultural and aquatic environment A review // Sci. Total Environ. 2021. V. 778. Article 146306.
- 64. Cha J., Carlson K.H. Occurrence of β-lactam and polyether ionophore antibiotics in lagoon water and animal manure // Sci. Total Environ. 2018. V. 640– 641. P. 1346.
- 65. Li X.W., Xie Y.F., Li C.L., Zhao H.N., Zhao H., Wang N., Wang J.F. Investigation of residual fluoroquinolones in a soil-vegetable system in an intensive vegetable cultivation area in Northern China // Sci. Total Environ. 2014. V. 468-469. P. 258.
- 66. *Mejías C., Martín J., Santos J.L., Aparicio I., Alonso E.* Occurrence of pharmaceuticals and their metabolites in sewage sludge and soil: A review on their distribution and environmental risk assessment // Trends Environ. Anal. Chem. 2021. V. 30. Article e00125.
- 67. Berendsen B., Pikkemaat M., Römkens P., Wegh R., van Sisseren M., Stolker L., Nielen M. Occurrence of chloramphenicol in crops through natural production by bacteria in soil // J. Agr. Food Chem. 2013. V. 61. № 17. P. 4004.
- 68. Commission Regulation (EU) 2019/1871 of 7 November 2019 on reference points for action for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin and repealing Decision 2005/34/EC (Text with EEA relevance) C/2019/7908. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX %3A32019R1871 (дата обращения 22.02.2022).
- 69. Toaldo I.M., Gamba G.Z., Picinin L.A., Rubensam G., Hoff R., Bordignon-Luiz M. Multiclass analysis of antibacterial residues in milk using RP-liquid chromatography with photodiode array and fluorescence detection and tandem mass spectrometer confirmation // Talanta. 2012. V. 99. P. 616.
- Tao Y., Yu G., Chen D., Pan Y., Liu Z., Wei H., Peng D., Huang L., Wang Y., Yuan Z. Determination of 17 macrolide antibiotics and avermeetins residues in meat with accelerated solvent extraction by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2012. V. 897. P. 64.
- Aguilera-Luiz M.M., Romero-Gonza R., Plaza-Bolan P., Mart J.L., Frenich A.G. Rapid and semiautomated method for the analysis of veterinary drug residues in honey based on turbulent-flow liquid chromatography coupled to ultrahigh-performance liquid chromatography-orbitrap mass spectrometry (TFC-UHPLCOrbitrap-MS)// Agric. Food Chem. 2013. V. 61. P. 829.
- Economou A., Petraki O., Tsipi D., Botitsi E. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of sulfon-amides, trimethoprim and dapsone in honey and validation according to Commission Decision 2002/657/EC for banned compounds [corrected] // Talanta. 2012. V. 97. P. 32.
- 73. Zhang Q., Xiao X., Li G. Porous molecularly imprinted monolithic capillary column for on-line extraction coupled to high-performance liquid chromatography for trace analysis of antimicrobials in food samples // Talanta. 2014. V. 123. P. 63.

- Dickson L.C. Performance characterization of a quantitative liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for 12 macrolide and lincosamide antibiotics in salmon, shrimp and tilapia // J. Chromatogr. B. 2014. V. 967. P. 203.
- 75. Storey J.M., Clark S.B., Johnson A.S., Andersen W.C., Turnipseed S.B., Lohne J.J., Burger R.J., Ayres P.R., Carr J.R., Madson M.R. Analysis of sulfonamides, trimethoprim, fluoroquinolones, quinolones, triphenylmethane dyes and methyltestosterone in fish and shrimp using liquid chromatography-mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2014. V. 972. P. 38.
- 76. Hou X.-L., Chen G., Zhu L., Yang T., Zhao J., Wang L., Wu Y.-L. Development and validation of an ultrahigh-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of sulfonamides, quinolones and benzimidazoles in bovine milk // J. Chromatogr. B. 2014. V. 962. P. 20.
- 77. Yang X., Zhang S., Yu W., Liu Z., Lei L., Li N., Zhang H., Yu Y. Ionic liquid-anionic surfactant based aqueous two-phase extraction for determination of antibiotics in honey by high-performance liquid chromatography // Talanta. 2014. V. 124. P. 1.
- Freitas A., Barbosa J., Ramos F. Multidetection of antibiotics in liver tissue by ultra-high-pressure-liquidchromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2015. V. 976–977. P. 49.
- 79. Gbylik-Sikorska M., Posyniak A., Sniegocki T., Zmudzki J. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry multiclass method for the determination of antibiotics residues in water samples from water supply systems in food-producing animal farms // Chemosphere. 2015. V. 119. P. 8.
- Kaufmann A., Butcher P., Maden K., Walker S., Widmer M. Determination of nitrofuran and chloramphenicol residues by high resolution mass spectrometry versus tandem quadrupole mass spectrometry // Anal. Chim. Acta. 2015. V. 862. P. 41.
- Chung S.W.C., Lam C.-H. Development of a 15-class multiresidue method for analyzing 78 hydrophilic and hydrophobic veterinary drugs in milk, egg and meat by liquid chromatography—tandem mass spectrometry // Anal. Methods. 2015. V. 7. P. 6764.
- 82. Gómez-Pérez M.L., Romero-González R., Luis Martínez V.J., Frenich A.G. Analysis of pesticide and veterinary drug residues in baby food by liquid chromatography coupled to Orbitrap high resolution mass spectrometry // Talanta. 2015. V. 131. P. 1.
- Zhu W.-X., Yang J.-Z., Wang Z.-X., Wang C.-J., Liu Y.-F., Zhang L. Rapid determination of 88 veterinary drug residues in milk using automated TurborFlow online clean-up mode coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Talanta. 2016. V. 148. P. 401.
- Dasenaki M.E., Michali C.S., Thomaidis N.S. Analysis of 76 veterinary pharmaceuticals from 13 classes including aminoglycosides in bovine muscle by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1452. P. 67.
- 85. Moretti S., Dusi G., Giusepponi D., Pellicciotti S., Rossi R., Saluti G., Cruciani G., Galarini R. Screening and con-

firmatory method for multiclass determination of 62 antibiotics in meat // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1429. P. 175.

- Tian H., Wang J., Zhang Y., Li S., Jiang J., Tao D., Zheng N. Quantitative multiresidue analysis of antibiotics in milk and milk powder by ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem quadrupole mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1033–1034. P. 172.
- 87. Chen D., Yu J., Tao Y., Pan Y., Xie S., Huang L., Peng D., Wang X., Wang Y., Liu Z., Yuan Z. Qualitative screening of veterinary anti-microbial agents in tissues, milk, and eggs of food-producing animals using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1017–1018. P. 82.
- Jia W., Chu X., Chang J., Wang P.G., Chen Y., Zhang F. High-throughput untargeted screening of veterinary drug residues and metabolites in tilapia using high resolution orbitrap mass spectrometry // Anal. Chim. Acta. 2017. V. 957. P. 29.
- Wang G.N., Zhang L., Song Y.P., Liu J.X., Wang J.P. Application of molecularly imprinted polymer based matrix solid phase dispersion for determination of fluoroquinolones, tetracyclines and sulfonamides in meat // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1065–1066. P. 104.
- 90. Zhao F, Gao X., Tang Z., Luo X., Wu M., Xu J., Fu X. Development of a simple multi-residue determination method of 80 veterinary drugs in Oplegnathus punctatus by liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1065–1066. P. 20.
- 91. Zhang Y., Guo W., Yue Z., Lin L., Zhao F., Chen P., Wu W., Zhu H., Yang B., Kuang Y., Wang J. Rapid determination of 54 pharmaceutical and personal care products in fish samples using microwave-assisted extraction-hollow fiber-liquid/solid phase microextraction // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1051. P. 41.
- 92. Louppis A.P., Kontominas M.G., Papastephanou C. Determination of antibiotic residues in honey by highperformance liquid chromatography with electronspray ionization tandem mass spectrometry // Food Anal. Methods. 2017. V. 10. P. 3385.
- 93. Xie Y., Hu Q., Zhao M., Cheng Y., Guo Y., Qian H., Yao W. Simultaneous determination of erythromycin, tetracycline, and chloramphenicol residue in raw milk by molecularly imprinted polymer mixed with solidphase extraction // Food Anal. Methods. 2017. V. 11. P. 374.
- 94. Chiesa L., Panseri S., Pasquale E., Malandra R., Pavlovic R., Arioli F. Validated multiclass targeted determination of antibiotics in fish with high performance liquid chromatography-benchtop quadrupole orbitrap hybrid mass spectrometry // Food Chem. 2018. V. 258. P. 222.
- 95. Saxena S.K., Rangasamy R., Krishnan A.A., Singh D.P., Uke S.P., Malekadi P.K., Sengar A.S., Mohamed D.P., Gupta A. Simultaneous determination of multi-residue and multi-class antibiotics in aquaculture shrimps by UPLC-MS/MS // Food Chem. 2018. V. 260. P. 336.
- 96. Zhao L., Lucas D., Long D., Richter B., Stevens J. Multi-class multi-residue analysis of veterinary drugs in meat using enhanced matrix removal lipid cleanup

and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1549. P. 14.

- 97. Li J., Ren X., Diao Y., Chen Y., Wang Q., Jin W., Zhou P., Fan Q., Zhang Y., Liu H. Multiclass analysis of 25 veterinary drugs in milk by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Food Chem. 2018. V. 257. P. 259.
- 98. Ribeiro C.B., Martins M.T., Jank L., Barreto F., Hoff R.B., Arsand J.B. Development and validation of a simple and fast method for sulfonamides, tetracyclines and macrolides in honey using LC-MS/MS // Drug Anal. Res. 2018. № 2. P. 21-
- 99. Albero B., Tadeo J.L., Miguel E., Pérez R.A. Rapid determination of antibiotic residues in cereals by liquid chromatography triple mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2019. V. 411. № 23. P. 6129.
- 100. Song X., Huang Q., Zhang Y., Zhang M., Xie J., He L. Rapid multiresidue analysis of authorized/banned cyclopolypeptide antibiotics in feed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on dispersive solid-phase extraction // J. Pharm. Biomed. Anal. 2019. V. 170. P. 234.
- Gbylik-Sikorska M., Gajda A., Nowacka-Kozak E., Posyniak A. Simultaneous determination of 45 antibacterial compounds in mushrooms – Agaricus bisporus by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2019. V. 1587. P. 111.
- 102. Susakate S., Poapolathep S., Chokejaroenrat C., Tanhan P., Hajslova J., Giorgi M., Saimek K., Zhang Z., Poapolathep A. Multiclass analysis of antimicrobial drugs in shrimp muscle by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Food Drug Anal. 2019. V. 27. № 1. P. 118.
- 103. Khaled A., Gionfriddo E., Acquaro V., Singh V., Pawliszyn J. Development and validation of a fully automated solid phase microextraction high throughput method for quantitative analysis of multiresidue veterinary drugs in chicken tissue // Anal. Chim. Acta. 2019. V. 1056. P. 34.
- 104. Pugajeva, I., Ikkere L.E., Judjallo E., Bartkevics V. Determination of residues and metabolites of more than 140 pharmacologically active substances in meat by liquid chromatography coupled to high resolution orbitrap mass spectrometry // J. Pharm. Biomed. Anal. 2019. V. 166. P. 252.
- 105. Li X., Chi Q., Xia S., Pan Y., Chen Y., Wang K. Untargeted multi-residue method for the simultaneous determination of 141 veterinary drugs and their metabolites in pork by high-performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1634. Article 461671.
- 106. Magalhães D., Freitas A., Pouca A.S.V., Barbosa J., Ramos F. The use of ultra-high-pressure-liquid-chromatography tandem time-of-flight mass spectrometry as a confirmatory method in drug residue analysis: Application to the determination of antibiotics in piglet liver // J. Chromatogr. B. 2020. V. 1153. Article 122264.
- 107. Hoff R.B., Molognoni L., Deolindo C.T.P., Vargas M.O., Kleemann C.R., Daguer H. Determination of 62 veterinary drugs in feedingstuffs by novel pressurized liquid

extraction methods and LC-MS/MS // J. Chromatogr. B. 2020. V. 1152. Article 122232.

- 108. Zhan J., Shi X.-Z., Xu X.-W., Cao G.-Z., Chen X.-F. Generic and rapid determination of low molecular weight organic chemical contaminants in protein powder by using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2020. V. 1138. Article 121967.
- 109. Wang C., Li X., Yu F., Wang Y., Ye D., Hu X., Zhou L., Du J., Xia X. Multi-class analysis of veterinary drugs in eggs using dispersive-solid phase extraction and ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Food Chem. 2021. V. 334. Article 127598.
- 110. Xu X., Zhao W., Ji B., Han Y., Xu G., Jie M., Wu N., Wu Y., Li J., Li K., Zhao D., Bai Y. Application of silanized melamine sponges in matrix purification for rapid multi-residue analysis of veterinary drugs in eggs by UPLC-MS/MS // Food Chem. 2022. V. 369. Article 130894.
- 111. Liang S., Dai H., Wang C., Zhang H., Li J., Xu Q., Zhang Q. Application of polydopamine fibers mat for simultaneous detection of multi-class drug residues in various animal-original foods // Food Control. 2022. V. 132. Article 108523.
- 112. Li H., Wang Y., Li X., Fu Q., Shan Y., Liu T., Xia X. Determination of valnemulin in swine and bovine tissues by ultra-high performance liquid chromatography– tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1014. P. 102.
- 113. Hernández-Mesa M., Cruces-Blanco C., García-Campaña A.M. Simple and rapid determination of 5-nitroimidazoles and metabolites in fish roe samples by salting-out assisted liquid liquid extraction and UHPLC-MS/MS // Food Chem. 2018.V. 252. P. 294.
- 114. Arsand J.B., Jank L., Martins M.T., Hoff R.B., Barreto F., Pizzolato T.M., Sirtori C. Determination of aminoglycoside residues in milk and muscle based on a simple and fast extraction procedure followed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and time of flight mass spectrometry// Talanta. 2016. V. 154. P. 38.
- 115. Wang J., Zhao Q., Jiang N., Li W., Chen L., Lin X., Xie Z., You L., Zhang Q. Urea–formaldehyde monolithic column for hydrophilic in-tube solid-phase microextraction of aminoglycosides // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1485. P. 24.
- 116. Moreno-González D., Hamed A.M., García-Campaña A.M., Gámiz-Gracia L. Evaluation of hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry and extraction with molecularly imprinted polymers for determination of aminoglycosides in milk and milkbased functional foods // Talanta. 2017. V. 171. P. 74.
- 117. Yang B., Wang L., Luo C., Wang X., Sun C. Simultaneous determination of 11 aminoglycoside residues in honey, milk, and pork by liquid chromatography with tandem mass spectrometry and molecularly imprinted polymer solid phase extraction // J. AOAC Int. 2017. V. 100. P. 1869.
- 118. Li D., Li T., Wang L., Ji S. A polyvinyl alcohol-coated core-shell magnetic nanoparticle for the extraction of aminoglycoside antibiotics residues from honey samples // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1581–1582. P. 1.

- 119. Barreto F., Ribeiro C., Hoff R.B., Costa T.D. Determination and confirmation of chloramphenicol in honey, fish and prawns by liquid chromatography–tandem mass spectrometry with minimum sample preparation: Validation according to 2002/657/EC Directive // Food Addit. Contam. 2012. V. 29. № 4. P. 550.
- 120. Samanidou V., Galanopoulos L.-D., Kabir A., Furton K.G. Fast extraction of amphenicols residues from raw milk using novel fabric phase sorptive extraction followed by high-performance liquid chromatography-diode array detection // Anal. Chim. Acta. 2015. V. 855. P. 41.
- 121. Xiao Z., Song R., Rao Z., Wei S., Jia Z., Suo D., Fan X. Development of a subcritical water extraction approach for trace analysis of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, and florfenicol amine in poultry tissue // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1418. P. 29.
- 122. Wei S., Li J., Liu Y., Ma J. Development of magnetic molecularly imprinted polymers with double templates for the rapid and selective determination of amphenicol antibiotics in water, blood, and egg samples // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1473. P. 19.
- 123. Samanidou V., Kehagia M., Kabir A., Furton K.G. Matrix molecularly imprinted mesoporous sol-gel sorbent for efficient solid-phase extraction of chloramphenicol from milk // Anal. Chim. Acta. 2016. V. 914. P. 62.
- 124. Imran M., Fazal-e-Habib, Tawab A., Rauf W., Rahman M., Khan Q.M., Asi M.R., Iqbal M. LC– MS/MS based method development for the analysis of florfenicol and its application to estimate relative distribution in various tissues of broiler chicken // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1063. P. 163.
- 125. Deng F., Yu H., Pan X., Hu G., Wang Q., Peng R., Tan L., Yang Z. Ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for the determination of five glycopeptide antibiotics in food and biological samples using solid-phase extraction // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1538. P. 54.
- 126. *Tang Y., Zhang N., Zhang B., Lei X., Wu X.* On-line coupling of hydrophilic ionic liquids-based polymer monolith microextraction to capillary liquid chromatography with amperometric detection: An ultrasensitive residue analysis method for glycopeptide antibiotics // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1556. P. 10.
- 127. Lei X., Cui J., Wang S., Huang T., Wu X. Preparation of a biomimetic ionic liquids hybrid polyphosphorylcholine monolithic column for the high efficient capillary microextraction of glycopeptide antibiotics // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1623. Article 461175.
- 128. Zhou H., Liu R., Chen Q., Zheng X., Qiu J., Ding T., He L. Surface molecularly imprinted solid-phase extraction for the determination of vancomycin and norvancomycin in milk by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry // Food Chem. 2022. V. 369. Article 130886.
- 129. Yang Y.-J., Liu X.-W., Li B., Li S.-H., Kong X.-J., Qin Z., Li J.-Y. Simultaneous determination of diaveridine, trimethoprim and ormetoprim in feed using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry // Food Chem. 2016. V. 212. P. 358.

- 130. Nász S., Károlyné E.M. Determination of coccidiostats in milk products by LC–MS and its application to a fermentation experiment // Chromatographia. 2012. V. 75. № 11–12. P. 645.
- 131. Clarke L., Moloney M., O'Mahony J., O'Kennedy R., Danaher M. Determination of 20 coccidiostats in milk, duck muscle and non-avian muscle tissue using UH-PLC-MS/MS // Food Addit. Contam. Part A. 2013. V. 30. № 6. P. 958.
- 132. Jing H., Ge S., Lian-Feng A., Jian-Chen L. Determination of six polyether antibiotic residues in foods of animal origin by solid phase extraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1017. P. 187.
- 133. *Dasenaki M.E., Thomaidis N.S.* Multi-residue methodology for the determination of 16 coccidiostats in animal tissues and eggs by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Food Chem. 2019. V. 275. P. 668.
- 134. González-Rubio S., García-Gómez D., Ballesteros-Gómez A., Rubio S. A new sample treatment strategy based on simultaneous supramolecular solvent and dispersive solid-phase extraction for the determination of ionophore coccidiostats in all legislated foodstuffs // Food Chem. 2020. V. 326. Article 126987.
- 135. Negarian M., Mohammadinejad A., Mohajeri S.A. Preparation, evaluation and application of core-shell molecularly imprinted particles as the sorbent in solidphase extraction and analysis of lincomycin residue in pasteurized milk // Food Chem. 2019. V. 288. P. 29.
- 136. Paseiro-Cerrato R., Otero-Pazos P., Rodríguez-Bernaldo de Quirós A., Sendón R., Angulo I., Paseiro-Losada P. Rapid method to determine natamycin by HPLC-DAD in food samples for compliance with EU food legislation // Food Control. 2013. V. 33. № 1. P. 262.
- 137. Zhou Y., Zhou T., Jin H., Jing T., Song B., Zhou Y., Mei S., Lee Y.I. Rapid and selective extraction of multiple macrolide antibiotics in foodstuff samples based on magnetic molecularly imprinted polymers // Talanta. 2015. V. 137. P. 1.
- 138. Zhou T., Yang H., Jin Z., Liu Q., Song X., He L., Fang B., Meng C. Determination of azithromycin residue in pork using a molecularly imprinted monolithic microcolumn coupled to liquid chromatography with tandem mass spectrometry // J. Sep. Sci. 2016. V. 39. P. 1339.
- 139. Ji S., Li T., Yang W., Shu C., Li D., Wang Y., Ding L. A hollow porous molecularly imprinted polymer as a sorbent for the extraction of 7 macrolide antibiotics prior to their determination by HPLC-MS/MS // Mikrochim Acta. 2018. V. 185. P. 203.
- 140. Du J., Li X., Tian L., Li J., Wang C., Ye D., Zhao L., Liu S., Xu J., Xia X. Determination of macrolides in animal tissues and egg by multi-walled carbon nanotube-based dispersive solid-phase extraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Food Chem. 2021. V. 365. Article 130502.

- 141. Granja R.H.M.M., Nino A.M.M., Reche K.V.G., Giannotti F.M., Lima A.C., Wanschel A.C.B.A., Salerno A.G. Determination and confirmation of metronidazole, dimetridazole, ronidazole and their metabolites in bovine muscle by LC-MS/MS // Food Addit. Contam. Part A: Chem. 2013. V. 30. P. 970.
- 142. Mitrowska K., Antczak M., Posyniak A. Confirmatory method for the determination of nitroimidazoles in milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Bull. Vet. Inst. Pulawy. 2014. V. 58. P. 581.
- 143. Hernández-Mesa M., Moreno-González D., Cruces-Blanco C., García-Campaña A.M. Evaluation of a selective approach for the determination of 5-nitroimidazoles in aquaculture products by capillary liquid chromatography using molecularly imprinted solidphase extraction // Food Anal. Methods. 2017. V. 10. P. 3647.
- 144. Chen F., Li S., Peng J., Wang X., Peng H., Chen Y., He Y. Study on simultaneous determination of three nitroimidazole residues in honey by high performance liquid chromatography—resonance Rayleigh scattering spectra // Microchem. J. 2018. V. 141. P. 423.
- 145. Valera-Tarifa N.M., Plaza-Bolaños P., Romero-González R., Martínez-Vidal J.L., Garrido-Frenich A. Determination of nitrofuran metabolites in seafood by ultra-high performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry // J. Food Compost. Anal. 2013. V. 30. № 2. P. 86.
- 146. Tang T., Wei F., Wang X., Ma Y., Song Y., Ma Y., Song Q., Xu G., Cen Y., Hu Q. Determination of semicarbazide in fish by molecularly imprinted stir bar sorptive extraction coupled with high performance liquid chromatography // J. Chromatogr. B. 2018. V. 1076. P. 8.
- 147. *Wu S., Yang B., Yu H., Li Y.* A rapid derivatization method for analyzing nitrofuran metabolites in fish using ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry // Food Chem. 2020. V. 310. Article 125814.
- 148. Yuan G., Zhu Z., Yang P., Lu S., Liu H., Liu W., Liu G. Simultaneous determination of eight nitrofuran residues in shellfish and fish using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Food Compost. Anal. 2010. V. 92. Article 103540.
- 149. Melekhin A.O., Tolmacheva V.V., Shubina E.G., Dmitrienko S.G., Apyari V.V., Grudev A.I. Determination of nitrofuran metabolites in honey using a new derivatization reagent, magnetic solid-phase extraction and LC–MS/MS // Talanta. 2021. V. 230. Article 122310.
- 150. *Guichard P., Laurentie M., Hurtaud-Pessel D., Verdon E.* Confirmation of five nitrofuran metabolites including nifursol metabolite in meat and aquaculture products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Validation according to European Union Decision 2002/657/EC // Food Chem. 2021. V. 342. Article 128389.
- 151. *Boison J.O., Lee S., Matus J.* A multi-residue method for the determination of seven polypeptide drug residues in chicken muscle tissues by LC-MS/MS // Anal. Bioanal. Chem. 2015. V. 407. № 14. P. 4065.

- 152. Tao Y., Xie S., Zhu Y., Chen D., Pan Y., Wang X., Liu Z., Huang L., Peng D., Yuan Z. Analysis of major components of bacitracin, colistin and virginiamycin in feed using matrix solid-phase dispersion extraction by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. Sci. 2018. V. 56. № 3. P. 285.
- 153. Kumar H., Kumar D., Nepovimova E., Oulkar D., Kumar A., Azad R.M.R., Budakoti S.K., Upadhyay N.K., Verma R., Kuča K. Determination of colistin B in chicken muscle and egg using ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. V. 18. Article 2651.
- 154. *Guo H., Liu Y., Fang B., Ding H., Wang M., He L.* Determination of valnemulin residues in porcine tissues by molecularly imprinted solid-phase extraction coupling with high-performance liquid chromatography // J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 2014. V. 37. P. 1597.
- 155. Huang C., Guo B., Wang X., Li J., Zhu W., Chen B., Ouyang S., Yao S. A generic approach for expanding homolog-targeted residue screening of sulfonamides using a fast matrix separation and class-specific fragmentation-dependent acquisition with a hybrid quadrupole-linear ion trap mass spectrometer // Anal. Chim. Acta. 2012. V. 737. P. 83.
- 156. *Zhao Y.-G., Zhou L.-X., Pan S.-D., Zhan P.-P., Chen X.-H., Jin M.-C.* Fast determination of 22 sulfonamides from chicken breast muscle using core– shell nanoring amino-functionalized superparamagnetic molecularly imprinted polymer followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1345. P. 17.
- 157. Li Y., Li Z., Wang W., Zhong S., Chen J., Wang A.J. Miniaturization of self-assembled solid phase extraction based on graphene oxide/chitosan coupled with liquid chromatography for the determination of sulfonamide residues in egg and honey // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1447. P. 17.
- 158. Guillén I., Guardiola L., Almela L., Núñez-Delicado E., Gabaldón J.A. Simultaneous determination of nine sulphonamides by LC-MS for routine control of raw honey samples // Food Anal. Methods. 2017. V. 10. P. 1430.
- 159. Jia W., Shi L., Chu X. Untargeted screening of sulfonamides and their metabolites in salmon using liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry // Food Chem. 2018. V. 239. P. 427.
- 160. Li Y., Zhu N., Chen T., Ma Y., Li Q. A green cyclodextrin metal-organic framework as solid-phase extraction medium for enrichment of sulfonamides before their HPLC determination // Microchem. J. 2018. V. 138. P. 401.
- 161. Petrarca M.H., Braga P.A.C., Reyes F.G.R., Bragotto A.P.A. Hydrophilic interaction liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry as a potential combination for the determination of sulfonamide residues in complex infant formula matrices // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1633. Article 461606.
- 162. *Liu X., Tong Y., Zhang L.* Tailorable yolk-shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@graphitic carbon submicroboxes as efficient

extraction materials for highly sensitive determination of trace sulfonamides in food samples // Food Chem. 2020. V. 303. Article 125369.

- 163. Li T., Wang C., Xu Z., Chakraborty A. A coupled method of on-line solid phase extraction with the UH-PLC-MS/MS for detection of sulfonamides antibiotics residues in aquaculture // Chemosphere. 2020. V. 254. Article 126765.
- 164. Wu J., Li Y., Li W., Gong Z., Huang X. Preparation of a novel monolith-based adsorbent for solid-phase microextraction of sulfonamides in complex samples prior to HPLC-MS/MS analysis // Anal. Chim. Acta. 2020. V. 1118. P. 9.
- 165. Jullakan S., Bunkoed O. A nanocomposite adsorbent of metallic copper, polypyrrole, halloysite nanotubes and magnetite nanoparticles for the extraction and enrichment of sulfonamides in milk // J. Chromatogr. B. 2021. V. 1180. Article 122900.
- 166. Dil E.A., Ghaedi M., Mehrabi F., Tayebi L. Highly selective magnetic dual template molecularly imprinted polymer for simultaneous enrichment of sulfadiazine and sulfathiazole from milk samples based on syringe to—syringe magnetic solid—phase microextraction // Talanta. 2021. V. 232. Article 122449.
- 167. Tarapoulouzi M., Papachrysostomou C., Constantinou S., Kanari P., Hadjigeorgiou M. Determinative and confirmatory method for residues of tetracyclines in honey by LC-MS/MS // Food Addit. Contam. Part A. 2013. V. 30. № 10. P. 1728.
- 168. Liu Y., Yang H., Yang S., Hu Q., Cheng H., Liu H., Qiu Y. High-performance liquid chromatography using pressurized liquid extraction for the determination of seven tetracyclines in egg, fish and shrimp // J. Chromatogr. B. 2013. V. 917–918. P. 11.
- 169. Moreno-González D., García-Campaña A.M. Saltingout assisted liquid–liquid extraction coupled to ultrahigh performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of tetracycline residues in infant foods // Food Chem. 2017. V. 221. P. 1763.
- 170. Xu Y., Tang Y., Zhao Y., Gao R., Zhang J., Fu D., Li Z., Li H., Tang X. Bifunctional monomer magnetic imprinted nanomaterials for selective separation of tetracyclines directly from milk samples // J. Colloid Interface Sci. 2018. V. 515. P. 18.
- 171. *Saridal K., Ulusoy H.İ.* A simple methodology based on cloud point extraction prior to HPLC-PDA analysis for tetracycline residues in food samples // Microchem. J. 2019. V. 150. Article 104170.
- 172. Zhao W., Zuo H., Guo Y., Liu K., Wang S., He L., Jiang X., Xiang G., Zhang S. Porous covalent triazineterphenyl polymer as hydrophilic–lipophilic balanced sorbent for solid phase extraction of tetracyclines in animal derived foods // Talanta. 2019. V. 201. P. 426.
- 173. Alanazi F., Almugbel R., Maher H.M., Alodaib F.M., Alzoman N.Z. Determination of tetracycline, oxytetracycline and chlortetracycline residues in seafood products of Saudi Arabia using high performance liquid chromatography-photo diode array detection // Saudi Pharm. J. 2021.V. 29. № 6. P. 566.
- 174. Pang Y.-H., Lv Z.-Y., Sun J.-C., Yang C., Shen X.-F. Collaborative compounding of metal—organic frame-

works for dispersive solid-phase extraction HPLC– MS/MS determination of tetracyclines in honey // Food Chem. 2021. V. 355. Article 129411.

- 175. Merou A., Kaklamanos G., Theodoridis G. Determination of carbadox and metabolites of carbadox and olaquindox in muscle tissue using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2012. V. 881–882. P. 90.
- 176. Li Y., Liu K., Beier R.C., Cao X., Shen J., Zhang S. Simultaneous determination of mequindox, quinocetone, and their major metabolites in chicken and pork by UPLC–MS/MS // Food Chem. 2014. V. 160. P. 171.
- 177. Lutero W., Dibai S., de Alkimin Filho J.F., da Silva Oliveira F.A., de Assis D.C.S., Lara L.J.C., de Figueiredo T.C., de Vasconcelos Cançado S. HPLC-MS/MS method validation for the detection of carbadox and olaquindox in poultry and swine feedingstuffs // Talanta. 2015. V. 144. P. 740.
- 178. Peng D., Zhang X., Wang Y., Pan Y., Liu Z., Chen D., Sheng F., Yuan Z. An immunoaffinity column for the selective purification of 3-methyl-quinoxaline-2-carboxylic acid from swine tissues and its determination by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and a colloidal gold-based immunochromatographic assay // Food Chem. 2017. V. 237. P. 290.
- 179. Li P., Zhang X., Zhang J., Yan Z., Zhang S., Chen S., Fang Y. A sensitive and selective immunoaffinity column clean up coupled to UPLC-MS/MS for determination of trace methyl-3-quinoxaline-2-carboxylic acid in animal tissues // J. Chromatogr. B. 2018. V. 1074–1075. P. 39.
- 180. Borras S., Gabriel J., Companyo R., Prat M.-D. Analysis of fluoroquinolones in animal feeds by liquid chromatography with fluorescence detection // J. Sep. Sci. 2012. V. 35. № 1. P. 1.
- 181. Ruiz-Viceo J.A., Rosales-Conrado N., Guillén-Casla V., Pérez-Arribas L.V., León-González M.E., Polo-Díez L.M. Fluoroquinolone antibiotic determination in bovine milk using capillary liquid chromatography with diode array and mass spectrometry detection // J. Food Compost. Anal. 2012. V. 28. № 2. P. 99.
- 182. Evaggelopoulou E.N., Samanidou V.F. HPLC confirmatory method development for the determination of seven quinolones in salmon tissue (Salmo salar L.) validated according to the European Union Decision 2002/657/EC // Food Chem. 2013. V. 136. № 2. P. 479.
- 183. Stoilova N.A., Surleva A.R., Stoev G. Simultaneous determination of nine quinolones in food by liquid chromatography with fluorescence detection // Food Anal. Methods. 2013. V. 6. № 3. P. 803.
- 184. Barreto F., Ribeiro C.B.D., Hoff R.B., Costa T.D. Development and validation of a high-throughput method for determination of nine fluoroquinolones residues in muscle of different animal species by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry with low temperature clean up // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1521. P. 131.
- 185. Zhai H., Liang G., Guo X., Chen Z., Yu J., Lin H., Zhou Q. Novel coordination imprinted polymer monolithic column applied to the solid-phase extraction of

flumequine from fish samples // J. Chromatogr. B. 2019. V. 1118–1119. P. 55.

- 186. Kukusamude C., Burakham R., Chailapakul O., Srijaranai S. High performance liquid chromatography for the simultaneous analysis of penicillin residues in beef and milk using ion-paired extraction and binary water–acetonitrile mixture // Talanta. 2012. V. 92. P. 38.
- 187. Liu X., Yu Y., Zhao M., Zhang H., Li Y., Duan G. Solid phase extraction using magnetic core mesoporous shell microspheres with C18-modified interior porewalls for residue analysis of cephalosporins in milk by LC–MS/MS // Food Chem. 2014. V. 150. P. 206.
- 188. Van Royen G., Dubruel P., Van Weyenberg S., Daeseleire E. Evaluation and validation of the use of a molecularly imprinted polymer coupled to LC–MS for benzylpenicillin determination in meat samples // J. Chromatogr. B. 2015. V. 1025. P. 48.
- 189. Li W., Shen H., Hong Y., Zhang Y., Yuan F., Zhang F. Simultaneous determination of 22 cephalosporins drug residues in pork muscle using liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2016. V. 1022. P. 298.
- 190. Huang Z., Pan X.-D., Huang B.-F., Xu J.-J., Wang M.-L., Ren Y.-P. Determination of 15 β-lactam antibiotics in pork muscle by matrix solid-phase dispersion extraction (MSPD) and ultra-high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry // Food Control. 2016. V. 66. P. 145.
- 191. Moreno-González D., Rodríguez-Ramírez R., del Olmo-Iruela M., García-Campaña A.M. Validation of a new method based on salting-out assisted liquid-liquid extraction and UHPLC-MS/MS for the determination of betalactam antibiotics in infant dairy products // Talanta. 2017. V. 167. P. 493.
- 192. *Du W., Sun M., Guo P., Chang C., Fu Q.* Molecularly imprinted membrane extraction combined with highperformance liquid chromatography for selective analysis of cloxacillin from shrimp samples // Food Chem. 2018. V. 259. P. 73.
- 193. Sahebi H., Konoz E., Ezabadi A., Niazi A., Ahmadi S.H. Simultaneous determination of five penicillins in milk using a new ionic liquid-modified magnetic nanoparticle based dispersive micro-solid phase extraction followed by ultra-performance liquid chromatographytandem mass spectrometry// Microchem. J. 2020. V. 154. Article 104605.
- 194. Cheng G., Zhao J., Wang X., Yang C., Li S., Lu T., Li X., Wang X., Zhu G. A highly sensitive and selective method for the determination of ceftiofur sodium in milk and animal-origin food based on molecularly imprinted solid-phase extraction coupled with HPLC-UV // Food Chem. 2021. V. 347. Article 129013.
- 195. Ansari S., Karimi M. Novel developments and trends of analytical methods for drug analysis in biological and environmental samples by molecularly imprinted polymers // Trends Anal. Chem. 2017. V. 89. P. 146.
- 196. Valsecchi S., Polesello S., Mazzoni M., Rusconi M., Petrovic M. On-line sample extraction and purification for the LC–MS determination of emerging contaminants in environmental samples // Trends Environ. Anal. Chem. 2015. V. 8. P. 27.

- 197. Socas-Rodríguez B., González-Sálamo J., Herrera-Herrera A.V., Hernández-Borges J., Rodríguez-Delgado M.Á. Chapter eleven – Recent advances and developments in the QuEChERS method / Eds. Ibáñez E., Cifuentes A. // Compr. Anal. Chem. 2017. V. 76. P. 319.
- 198. Perestrelo R., Silva P., Porto-Figueira P., Pereira J.A.M., Silva C., Medina S., Câmara J.S. QuEChERS Fundamentals, relevant improvements, applications and future trends // Anal. Chim. Acta. 2019. V. 1070. P. 1.
- 199. Волкова Н.М., Амелин В.Г., Третьяков А.В., Абраменкова О.И., Тимофеев А.А. Пробоподготовка QuEChERS при одновременном определении остаточных количеств антибиотиков хинолонового ряда и хлорамфинекола в пищевых продуктах методом ВЭЖХ-ДМД // Изв. Сарат. ун-та Новая сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2013. № 2. С. 30.
- 200. Bittencourt M.S., Martinsa M.T., de Albuquerque F.G.S., Barreto F., Hoff R. High-throughput multiclass screening method for antibiotic residue analysis in meat using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: A novel minimum sample preparation procedure // Food Addit. Contam. 2012. V. 29. P. 508.
- 201. Lombardo-Agui M., Garcia-Campaña A.M., Gamiz-Gracia L., Cruces-Blanco C. Determination of quinolones of veterinary use in bee products by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a QuEChERS extraction procedure // Talanta. 2012. V. 93. P. 193.
- 202. Pereira-Lopes R., Cazorla-Reyes R., Romero-González R., Martínez-Vidal J.L., Garrido-Frenich A. Multiresidue determination of veterinary drugs in aquaculture fish samples by ultra high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2012. V. 895–896. P. 39.
- 203. Wang J., Leung D. The challenges of developing a generic extraction procedure to analyze multi-class veterinary drug residues in milk and honey using ultrahigh pressure liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry // Drug Test. Anal. 2012. V. 4. P. 103.
- 204. Lopes R.P., Reyes R.C., Romero-González R., Frenich A.G., Vidal J.L.M. Development and validation of a multiclass method for the determination of veterinary drug residues in chicken by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Talanta. 2012. V. 89. P. 201.
- 205. Zhang G.-J., Fang B.-H., Liu Y.-H., Wang X.-F., Xu L.-X., Zhang Y.-P., He L.-M. Development of a multi-residue method for fast screening and confirmation of 20 prohibited veterinary drugs in feedstuffs by liquid chromatography tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2013. V. 936. P. 10.
- 206. Kang J., Fan C.-L., Chang Q.-Y., Bu M.-N., Zhao Z.-Y., Wang W., Pang G.-F. Simultaneous determination of multi-class veterinary drug residues in different muscle tissues by modified QuEChERS combined with HPLC-MS/MS // Anal. Methods. 2014. V. 6. Article 6285.
- 207. *Abdallah H., Arnaudguilhem C., Jaber F., Lobinski R.* Multiresidue analysis of 22 sulfonamides and their metabolites in animal tissues using quick, easy, cheap, ef-

fective, rugged, and safe extraction and high resolution mass spectrometry (hybrid linear ion trap-Orbitrap) // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1355. P. 61.

- 208. Cao Y., Kang J., Chang Q., Hu X., Wang Z., Fan C., Wang M. Multi-residue determination of veterinary drugs in cheese by QuEChERS and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Se Pu. 2015. V. 33. P. 132.
- 209. Zhang Y., Li X., Liu X., Zhang J., Cao Y., Shi Z., Sun H. Multi-class, multi-residue analysis of trace veterinary drugs in milk by rapid screening and quantification using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry // J. Dairy Sci. 2015. V. 98. P. 8433.
- 210. Amelin V., Korotkov A., Andoralov A. Identification and determination of 492 contaminants of different classes in food and feed by high-resolution mass spectrometry using the standard addition method // J. AOAC Int. 2016. V. 99. P. 1600.
- 211. Zhang Y., Liu X., Li X., Zhang J., Cao Y., Su M., Shi Z., Sun H. Rapid screening and quantification of multiclass multi-residue veterinary drugs in royal jelly by ultra performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry // Food Control. 2016. V. 60. P. 667.
- 212. Shendy A.H., Al-Ghobashy M.A., Gad Alla S.A., Lotfy H.M. Development and validation of a modified QuECh-ERS protocol coupled to LC-MS/MS for simultaneous determination of multi-class antibiotic residues in honey // Food Chem. 2016. V. 190. P. 982.
- 213. Huertas-Pérez J.F., Arroyo-Manzanares N., Havlíková L., Gámiz-Gracia L., Solich P., García-Campaña A.M. Method optimization and validation for the determination of eight sulfonamides in chicken muscle and eggs by modified QuEChERS and liquid chromatography with fluorescence detection // J. Pharm. Biomed. Anal. 2016. V. 124. P. 261.
- 214. Serra-Compte A., Álvarez-Muñoz D., Rodríguez-Mozaz S., Barceló D. Multi-residue method for the determination of antibiotics and some of their metabolites in seafood // Food Chem. Toxicol. 2017. V. 104. P. 3.
- 215. Silva G.R., Lima J.A., Souza L.F., Santos F.A., Lana M.A.G., Assis D.C.S., Cançado S.V. Multiresidue method for identification and quantification of avermectins, benzimidazoles and nitroimidazoles residues in bovine muscle tissue by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UH-PLC-MS/MS) using a QuEChERS approach // Talanta. 2017. V. 171. P. 307.
- 216. Konak Ü.İ., Certel M., Şık B., Tongur T. Development of an analysis method for determination of sulfonamides and their five acetylated metabolites in baby foods by ultra-high performance liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry (orbitrap-MS) // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1057. P. 81.
- 217. Grande-Martínez Á., Moreno-González D., Arrebola-Liébanas F.J., Garrido-Frenich A., García-Campaña A.M. Optimization of a modified QuEChERS method for the determination of tetracyclines in fish muscle by UHPLC-MS/MS // J. Pharm. Biomed. Anal. 2018. V. 155. P. 27.
- 218. De Oliveira Arias J.L., Schneider A., Batista-Andrade J.A., Vieira A.A., Caldas S.S., Primel E.G. Chitosan from

shrimp shells: A renewable sorbent applied to the clean-up step of the QuEChERS method in order to determine multi-residues of veterinary drugs in different types of milk // Food Chem. 2018. V. 240. P. 1243.

- 219. Xu X., Xu X., Han M., Qiu S., Hou X. Development of a modified QuEChERS method based on magnetic multiwalled carbon nanotubes for the simultaneous determination of veterinary drugs, pesticides and mycotoxins in eggs by UPLC-MS/MS // Food Chem. 2019. V. 276. P. 419.
- 220. Jadhav M.R., Pudale A., Raut P., Utture S., Shabeer T.P.A., Banerjee K. A unified approach for high-throughput quantitative analysis of the residues of multi-class veterinary drugs and pesticides in bovine milk using LC-MS/MS and GC-MS/MS // Food Chem. 2019. V. 272. P. 292.
- 221. Dinh Q.T., Munoz G., Duy S.V., Do D.T., Bayen S., Sauvé S. Analysis of sulfonamides, fluoroquinolones, tetracyclines, triphenylmethane dyes and other veterinary drug residues in cultured and wild seafood sold in Montreal, Canada // J. Food Compost. Anal. 2020. V. 94. Article 103630.
- 222. Izzo L., Rodríguez-Carrasco Y., Tolosa J., Graziani G., Gaspari A., Ritieni A. Target analysis and retrospective screening of mycotoxins and pharmacologically active substances in milk using an ultra-high-performance liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry approach // J. Dairy Sci. 2020. V. 103. № 2. P. 1250.
- 223. Castilla-Fernández D., Moreno-González D., Bouza M., Saez-Gómez A., Ballesteros E., García-Reyes J.F., Molina-Díaz A. Assessment of a specific sample cleanup for the multiresidue determination of veterinary drugs and pesticides in salmon using liquid chromatography/tandem mass spectrometry // Food Control. 2021. V. 130. Article 108311.
- 224. Shen Q., Zhu X., Zhao Q., Li S., Wang Y., Xue J., Wang P. QuEChERS and 96-well plate solid phase extraction for determination of vancomycin and norvancomycin in fish meat by UPLC–MS/MS // Food Chem. 2021. V. 342. Article 128326.
- 225. Ji B., Zhao W., Xu X., Han Y., Jie M., Xu G., Bai Y. Development of a modified quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe method based on melamine sponge for multi-residue analysis of veterinary drugs in milks by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1651. Article 462333.
- 226. Gissawong N., Boonchiangma S., Mukdasai S., Srijaranai S. Vesicular supramolecular solvent-based microextraction followed by high performance liquid chromatographic analysis of tetracyclines // Talanta. 2019. V. 200. P. 203.
- 227. González-Rubio S., García-Gómez D., Ballesteros-Gómez A., Rubio S. A new sample treatment strategy based on simultaneous supramolecular solvent and dispersive solid-phase extraction for the determination of ionophore coccidiostats in all legislated foodstuffs // Food Chem. 2020. V. 326. 1 Article 26987.
- 228. *Yao T., Yao S.* Magnetic ionic liquid aqueous twophase system coupled with high performance liquid chromatography: A rapid approach for determination

of chloramphenicol in water environment // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1481. P. 12.

- 229. Shahi M., Javadi A., Mogaddam M.R.A., Mirzaei H., Nemati M. Extraction of some antibiotics from propolis samples using homogenous liquid–liquid extraction coupled with deep eutectic solvent–based hollow fibre protected preconcentration // Int. J. Environ. Anal. Chem. 2020. P. 1.
- 230. Saei A., Javadi A., Mogaddam M.R.A., Mirzaei H., Nemati M. Development of homogeneous liquid–liquid extraction combined with dispersive liquid–liquid microextraction based on solidification of floating droplets of a ternary component deep eutectic solvent for the analysis of antibiotic residues in sausage samples prior to ion mobility spectrometry // Anal. Methods. 2020. V. 12. № 34. P. 4220.
- 231. Saei A., Javadi A., Mogaddam M.R.A., Mirzaei H., Nemati M. Determination of three antibiotic residues in hamburger and cow liver samples using deep eutectic solvents-based pretreatment method coupled with ion mobility spectrometry // Int. J. Environ. Anal. Chem. 2020. P. 1.
- 232. *Wu Q., Shabbir M.A.B., Peng D., Yuan Z., Wang Y.* Microbiological inhibition-based method for screening and identifying of antibiotic residues in milk, chicken egg and honey // Food Chem. 2021. V. 363. Article 130074.
- 233. Xiao X., Hu S., Lai X., Peng J., Lai W. Developmental trend of immunoassays for monitoring hazards in food samples: A review // Trends Food Sci. Technol. 2021. V. 111. P. 68.
- 234. *Anyakudo F., Adams E., Van Schepdael A.* Analysis of amikacin, gentamicin and tobramycin by thin layer chromatography-flame ionization detection // Micro-chem. J. 2020. V. 157. Article 105032.
- 235. Semail N.-F., Keyon A.S.A., Saad B., Kamaruzaman S., Zain N.N.M., Lim V., Miskam M., Abdullah W.N.W., Yahaya N., Chen D.D.Y. Simultaneous preconcentration and determination of sulfonamide antibiotics in milk and yoghurt by dynamic pH junction focusing coupled with capillary electrophoresis // Talanta. 2022. V. 236. Article 122833.
- 236. Guidi L.R., Tette P.A.S., Fernandes C., Silva L.H.M., Gloria M.B.A. Advances on the chromatographic determination of amphenicols in food // Talanta. 2017. V. 162. P. 324.
- 237. Tan L., Deng F, Luo X., Pan X., Zhang L., Marina M.L., Jiang Z. Glycosyl imprinted mesoporous microspheres for the determination of glycopeptide antibiotics using ultra-high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1659. Article 462630.
- 238. Vardanyan R., Hruby V. Chapter 30 Antibiotics / Eds. Vardanyan R., Hruby V. / Synthesis of Best-Seller Drugs. Academic Press, 2016. 868 p.
- 239. Jank L., Martins M.T., Arsand J.B., Motta T.M.C., Hoff R.B., Barreto F., Pizzolato T.M. High-throughput method for macrolides and lincosamides antibiotics residues analysis in milk and muscle using a simple liquid-liquid extraction technique and liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry analysis (LC-MS/MS) // Talanta. 2015. V. 144. P. 686.

- 240. *Kwon J.-W.* Semicarbazide: Natural occurrence and uncertain evidence of its formation from food processing // Food Control. 2017. V. 72. Part B. P. 268.
- Pang G.-F. Analytical Methods for Food Safety by Mass Spectrometry / Ed. Pang G.-F. Academic Press, 2018. 880 p.
- 242. Manimekalai M., Rawson A., Sengar A.S., Kumar K.S. Development, optimization, and validation of methods for quantification of veterinary drug residues in complex food matrices using liquid-chromatography – A review // Food Anal. Methods. 2019. V. 12. P. 1823.
- 243. Dmitrienko S.G., Kochuk E.V., Apyari V.V., Tolmacheva V.V., Zolotov Y.A. Recent advances in sample preparation techniques and methods of sulfonamides detection – A review // Anal. Chim. Acta. 2014. V. 850. P. 6.
- 244. *Regal P., Lamas A., Franco C.M., Cepeda A.* Veterinary drugs: Progress in multiresidue technique / Eds. Melton L., Shahidi F., Varelis P. / Encyclopedia of Food Chemistry. Academic Press, 2019. 2194 p.
- 245. Frenich A.G., Romero-González R., del Mar Aguilera-Luiz M. Comprehensive analysis of toxics (pesticides, veterinary drugs and mycotoxins) in food by UHPLC-MS // Trends Anal. Chem. 2014. V. 63. P. 158.