

УДК 543.6:615.33

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-1-6-28

У.А. Бузмакова<sup>1</sup>, О.С. Кудряшова<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Пермский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Пермь, Россия<sup>2</sup>Естественнонаучный институт Пермского государственного национального исследовательского университета, Пермь, Россия

## ХИМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

*Представлена классификация антибиотиков, исходя из их строения. Показано, что для определения антибиотиков в продуктах питания нашли применение иммунологические и микробиологические тесты, химические и физико-химические методы: люминесцентный анализ, амперометрическое титрование, ионометрия, вольтамперометрия, метод капиллярного электрофореза, метод ВЭЖХ с флуоресцентным, УФ- и масс-спектрометрическими детекторами. При выборе методики определения антибиотика необходимо учитывать состав матрицы, селективность, экспрессность, чувствительность выбранной методики, а также доступность аппаратного оформления.*

**Ключевые слова:** антибиотики; методы определения; пищевые продукты

U.A. Buzmakova<sup>1</sup>, O.S. Kudryashova<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Perm Penal Service Institute, Perm, Russia<sup>2</sup>Institute of Natural Science, Perm State University, Perm, Russia

## CHEMICAL CLASSIFICATION AND DETERMINATION METHODS OF ANTIBIOTICS

*Classification of antibiotics based on the structure is presented. It is shown that for the determination of antibiotics in the food products are used immunological and microbiological test, chemical and physico-chemical methods: luminescence analysis, amperometric titration, ionometry, voltammetry, capillary electrophoresis method, method of HPLC with fluorescence, UV- and mass spectrometry detectors. The composition of the matrix, selectivity, rapidity, sensitivity of the chosen method, and the availability of the equipment design should be taken into account at the selection of a method for determination of the antibiotic.*

**Keywords:** antibiotics; determination methods; food products

Антибиотики – группа органических антибактериальных средств, полученных из бактерий или плесени, которые являются токсичными для других бактерий. В настоящее время понятие «антибиотик» используется в более широком смысле и включает в себя антибактериальные средства, произведенные из синтетических и полусинтетических соединений. Пищевые продукты могут загрязняться остатками антибиотиков, применяемых для лечения животных, ускорения их роста, улучшения качества и сохранности кормов [1]. Наиболее широко применяются антибиотики тетрациклинового, хинолонового ряда и  $\beta$ -лактамы. Некоторые лекарственные вещества достаточно долго сохраняются в продуктах животноводства, могут с этими продуктами попадать в организм человека и вызывать различные аллергические реакции, дисбактериоз, подавлять активность ферментов, изменять микрофлору организма, способствовать распространению устойчивых видов микрофлоры [2].

#### **Классификация антибиотиков**

Группы антибиотиков с одинаковой или аналогичной химической структурой, как правило, показывают аналогичные модели антибактериальной активности, эффективности, токсичности и аллергенного потенциала. Санитарный контроль пищевых продуктов призван обеспечить определение остаточного количества антибиотиков в продовольствии, которое должно быть в рамках установленных значений по каждой группе. Для выявления антибиотиков в продуктах питания получили применение

инструментальные физико-химические методы исследований – жидкостная хроматография высокого давления, хромато-масс-спектрометрия. В перечень рекомендованных методов выявления ряда антибиотиков в пищевых продуктах входят микробиологические тесты, которые базируются на чувствительности бактерий к указанным антибиотикам. Скрининг антибиотиков может выполняться также с использованием достаточно быстрого и удобного иммуноферментного метода анализа, который выступает официальным методом контроля продукции животного происхождения, принятым в странах ЕС.

Таким образом, знание химической структуры антибиотика позволяет не только предсказать его эффективность как лекарственного препарата, но и подобрать адекватный метод его определения в продуктах питания. Существует следующая классификация антибиотиков по их химическому строению [2].

**1.  $\beta$ -лактамы препараты** – группа антибиотиков, которые объединяет наличие в структуре  $\beta$ -лактамного кольца (рис. 1). К  $\beta$ -лактамам относятся подгруппы пенициллинов (родоначальник – бензилпенициллин), цефалоспоринов (в основе химической структуры лежит 7-аминоцефалоспоровая кислота), карбапенемов и монобактамов. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех  $\beta$ -лактамов – нарушение синтеза клеточной стенки бактерий, а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов.

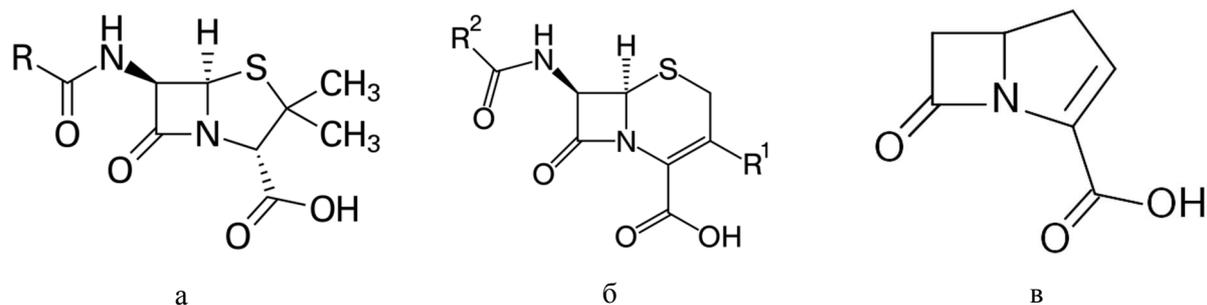


Рис. 1. Строение  $\beta$ -лактамных антибиотиков:

а – пенициллины, б – цефалоспорины, в – карбапенемы

С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности  $\beta$ -лактамные антибиотики составляют основу антимикробной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций [3].

**2. Макролиды** – группа лекарственных средств, большей частью антибиотиков, основой химической структуры которых является макроциклическое 14- или 16-членное лактонное кольцо, к которому присоединены один или несколько углеводных остатков (рис. 2). Макролиды относятся к

классу поликетидов, соединениям естественного происхождения. Макролидами являются: азалиды, представляющие собой 15-членную макроциклическую структуру, получаемую путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода; кетолиды – 14-членные макролиды, у которых к лактонному кольцу при 3-м атоме углерода присоединена кетогруппа; иммунодепрессант такролимус, химическую структуру которого составляет 23-членное лактонное кольцо.

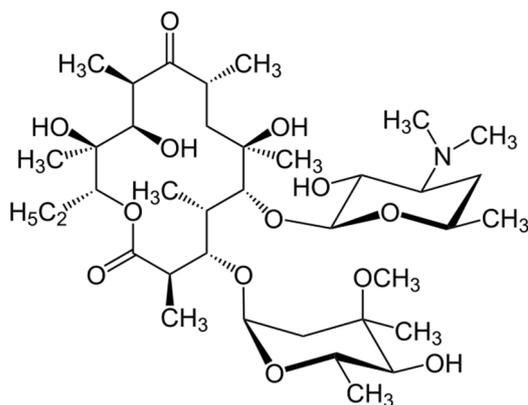


Рис. 2. Эритромицин – основной представитель класса макролидов

Макролидные антибиотики являются наименее токсичными, дают минимум аллергических реакций и хорошо переносятся пациентами [4, 5]. Обладают бактериостатическим эффектом –

предотвращают рост и деление бактерий. Применяются при лечении воспалений внутренних ЛОР-органов, легких и бронхов, инфекций органов малого таза.

**3. Тетрациклины** – группа антибиотиков, относящихся к классу поликетидов, близких по химическому строению и биологическим свойствам. Представители данного семейства характеризуются общим спектром и механизмом антимикробного действия, полной перекрестной устойчивостью, близкими фармакологическими характеристиками. Различия касаются некоторых физико-химических свойств, степени антибактериального эффекта, особенностей

всасывания, распределения, метаболизма в макроорганизме и переносимости [3].

Основой молекулы тетрациклиновых антибиотиков является полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым названием «тетрациклин» (рис. 3). В химическом отношении различие между тетрациклином, хлортетрациклином и окситетрациклином состоит в том, хлортетрациклин в 7-м положении содержит хлор, а окситетрациклин в 5-м положении – гидроксильную группу.

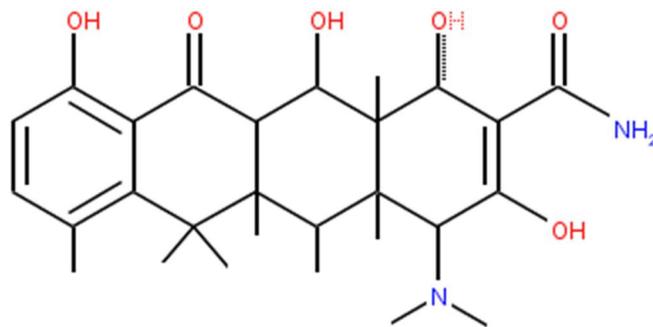


Рис. 3. Базовая химическая структура тетрациклинов

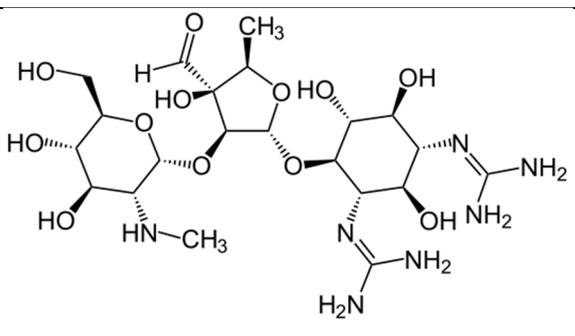
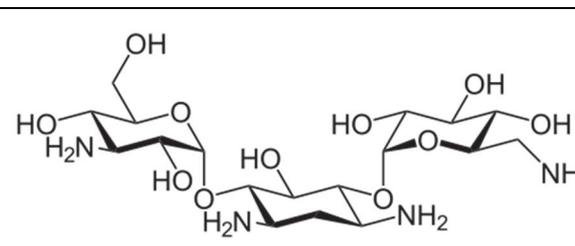
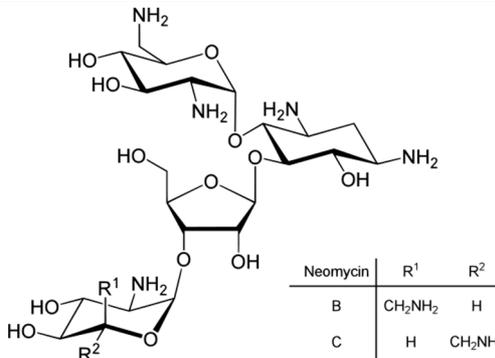
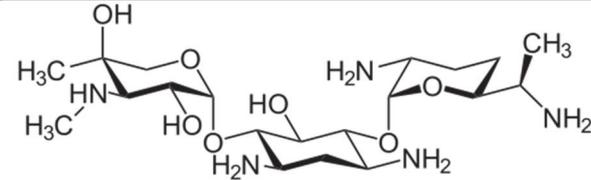
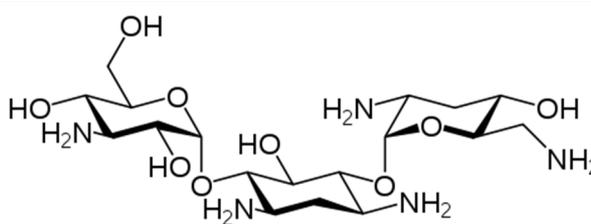
Используют тетрациклины в лечении тяжелых инфекций: бруцеллеза, сибирской язвы, туляремии, органов дыхания и мочевыводящих путей. Основной недостаток препарата – бактерии очень быстро приспосабливаются к нему. Наиболее эффективен тетрациклин при местном применении в виде мазей.

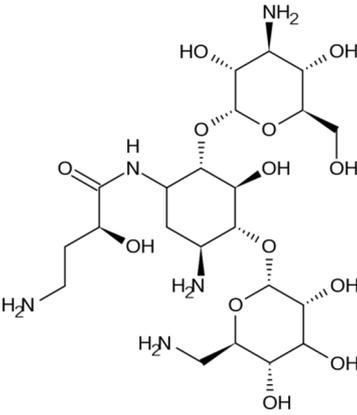
Природные тетрациклины: тетрациклин, окситетрациклин; полусинтетические тетра-

циклины: хлортетрин, доксициклин, метациклин.

**4. Аминогликозиды** – группа органических веществ, общим в химическом строении которых является наличие в молекуле аминсахара, соединенного гликозидной связью с аминциклическим кольцом. Многие аминогликозиды являются антибиотиками (табл. 1). По химическому строению к аминогликозидам близок также спектиномицин, аминциклитоловый антибиотик.

## Формула и название некоторых аминогликозидов

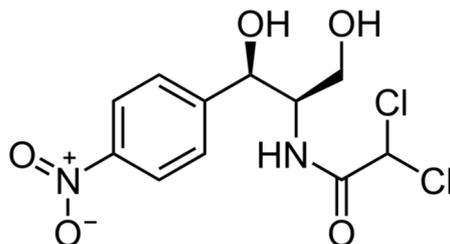
I поколение										
 <p>O-2-дезоксигидро-2-(метиламино)-альфа-L-глюкопиранозил(1"2)-O-5-дезоксигидро-3-формил-альфа-L-лихсофуранозил(1"4)-N,N'-бис(аминоиминометил)-D-стрептамин</p>	 <p>0-3-амино-3-дезоксигидро-альфа-D-глюкопиранозил-(1"6)-0-[6-амино-6-дезоксигидро-альфа-D-глюкопириназил-[1"4)]-2-дезоксигидро-D-стрептамина</p>									
Стрептомицин	Канамицин									
 <p>(1R,2R,3S,4R,6S)-4,6-диамино-2-</p> <table border="1" data-bbox="829 1097 1037 1209"> <thead> <tr> <th>Neomycin</th> <th>R<sup>1</sup></th> <th>R<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B</td> <td>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>H</td> <td>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></td> </tr> </tbody> </table>		Neomycin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	B	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	C	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Neomycin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>								
B	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H								
C	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>								
Неомицин										
II поколение										
 <p>(3R,4R,5R)-2-[[[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-диамино-3-[[[(2R,3R,6S)-3-амино-6-[(1R)-1-(метиламино)этил]оксан-2-yl]окси]-2-гидроксициклогексил]окси]-5-метил-4-(метиламино)оксан-3,5-диол</p>										
Гентамицин										
 <p>(2S,3R,4S,5S,6R)-4-амино-2-[[[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-диамино-3-[[[(2R,3R,5S,6R)-3-амино-6-(аминометил)-5-гидроксиоксан-2-ил]окси]-2-гидроксициклогексил]окси]-6-(гидроксиметил)оксан-3,5-диол</p>										
Тобрамицин										

III поколение
 <p>(S)-0-3-Амино-3-дезоксi-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-0-[6-амино-6-дезоксi-альфа-D-глюкопиранозил-(1-4)-N1-(4-амино-2-гидрокси-1-оксобутил)-2-дезоксi-D-стрептамин</p> <p>Амикацин</p>

Основное клиническое значение аминогликозидов заключается в их активности в отношении аэробных грамотрицательных бактерий. Аминогликозиды быстро и эффективно уничтожают болезнетворные бактерии даже при ослабленном иммунитете. Для запуска механизма уничтожения бактерий требуются аэробные условия, то есть антибиотики данной группы «не работают» в мертвых тканях и органах со слабым кровообращением (каверны, абсцессы). Применяют аминогликозиды в лечении следующих состояний: сепсис, перитонит, фурункулез, эндокардит, пневмония, бактериальное поражение почек, инфекции

мочевыводящих путей, воспаление внутреннего уха. Препараты: стрептомицин, канамицин, амикацин, гентамицин, неомицин [3].

**5. Левометины** (хлорамфеникол) – антибиотик широкого спектра действия, представляет собой бесцветные кристаллы чрезвычайно горького вкуса (рис. 4). Температура плавления 150,5–151,5°C. Плохо растворим в воде, хорошо – в этаноле, пиридине, этиленгликоле и пропиленгликоле. В рацемической форме этот препарат называется *синтомицин*.



D-(-)-*трео*-1-(*п*-нитрофенил)-2-дихлор-ацетиламино-1,3-пропандиол

Рис. 4. Хлорамфеникол

Данный препарат характеризуется бактериостатическим механизмом воздействия на бактериальных возбудителей болезни. Побочным эффектом лечения левомицетином является поражение костного мозга, при котором происходит нарушение процесса выработки кровяных клеток [6].

**6. Фторхинолоны** – группа лекарственных веществ, обладающих выраженной

противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия. Фторхинолоны не имеют природного аналога. В структуре всегда присутствует атом фтора и пиперазиновый цикл (рис. 5).

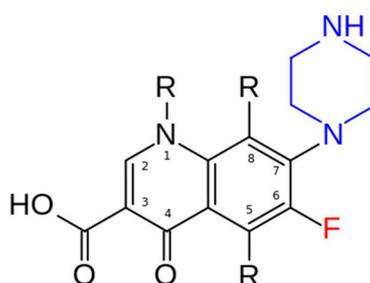


Рис. 5. Общая структура хинолонов

Механизм воздействия на бактерии заключается в нарушении синтеза ДНК, что приводит к их гибели. Применяют фторхинолоны в отношении следующих возбудителей болезней: гонококк, шигелла, сальмонелла, холера, микопlasма, хламидия, синегнойная палочка, легионелла, менингококк, туберкулезная микобактерия [7, 8].

Препараты: левофлоксацин, гемифлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин.

**7. Гликопептиды** – пептиды, содержащие углеводные фрагменты (гликаны), ковалентно связанные с боковыми цепями аминокислотных остатков, составляющих пептид (рис. 6, 7). Различают несколько классов

гликопептидов в зависимости от типа связи с аминокислотными остатками: N-связанные (связь с остатками аспарагина), O-связанные (связь через гидроксильную группу), C-связанные (ковалентная связь маннозы с остатком триптофана). Встречаются в тканях растений, животных и микроорганизмов как в свободном виде, так и в составе гликопротеидов и протеогликанов [9].

Антибиотики смешанного типа воздействия на бактерии. В отношении большинства видов оказывают бактерицидный эффект, а в отношении стрептококков, энтерококков и стафилококков – бактериостатическое воздействие.

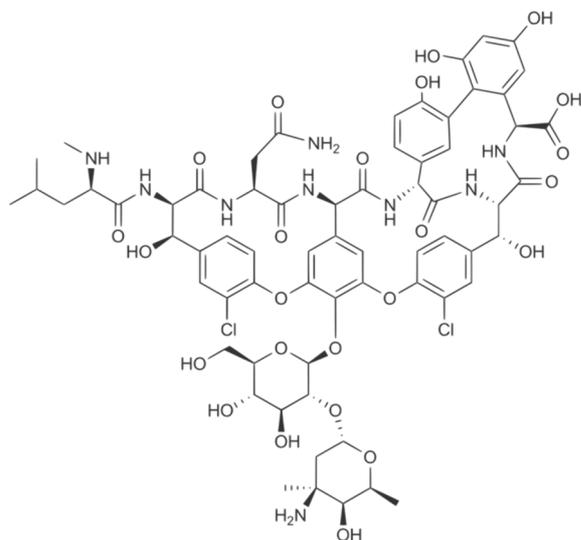


Рис. 6. Ванкомицин  
(группа трициклических гликопептидов)

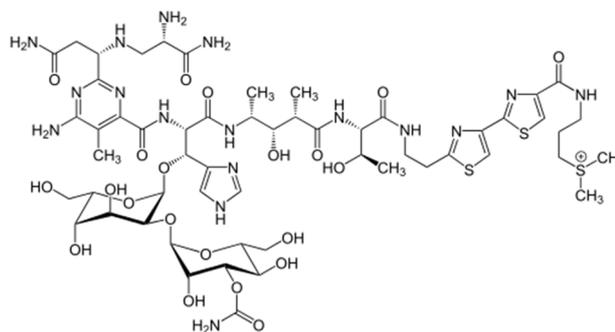
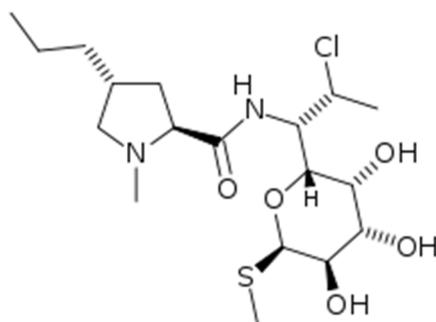


Рис. 7. Блеомицин

Препараты гликопептидов: тейкопланин (таргоцид), даптомицин, ванкомицин (ванкацин, диатрацин).

**8. Линкозамиды** – группа антибиотиков, в которую входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин (рис. 8). Обладают

бактериостатическими или бактерицидными свойствами в зависимости от концентрации в организме и чувствительности микроорганизмов. По своим лечебным свойствам очень близки к макролидам, хотя по химическому составу это совершенно другая группа антибиотиков [10].



(2S,4R)-N-{2-хлор-1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(метилсульфанил)оксан-2-ил]пропил}-1-метил-4-пропилпирролидин-2-карбоксамид

Рис. 8. Клиндамицин

**9. Сульфаниламиды** – производные амида сульфаниловой кислоты (рис. 9). Пара-аминобензолсульфамид – простейшее соединение класса называется *белым стрептоцидом* и применяется в медицине до сих пор. Несколько более сложный по

структуре *сульфаниламид протозил* (красный стрептоцид) был первым препаратом этой группы и вообще первым в мире синтетическим антибактериальным препаратом [3, 11].

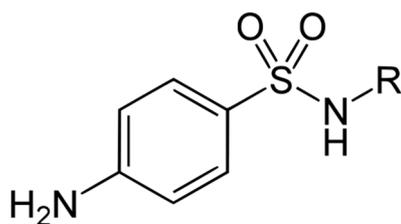


Рис. 9. Сульфаниламид

Установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является сульфаниламид, образующийся при метаболизме. На основе молекулы сульфаниламида синтезировано большое количество его производных, из которых часть получила широкое применение в медицине.

Препараты: стрептоцид, норсульфазол, этазол, сульфадимезин, сульфазин, сульфацилпиримидин, сульфамонетоксин, сульфадиметоксин, сульфален [4].

**10. Полимиксины** – группа антибиотиков, осуществляющих нарушение цитоплазматической мембраны и обладающих

узким спектром активности против грамотрицательной флоры. По химической природе это полиеновые соединения, включающие остатки полипептидов. Естественный продуцент: *Bacillus polymyxa* и некоторые другие. Основное клиническое значение имеет активность полимиксинов в отношении *P. aeruginosa*. В обычных дозах препараты этой группы действуют бактериостатически, в высоких концентрациях – оказывают бактерицидное действие. Из препаратов в основном применяются полимиксин В (рис. 10) и полимиксин М. Обладают выраженной нефро- и нейротоксичностью [12].

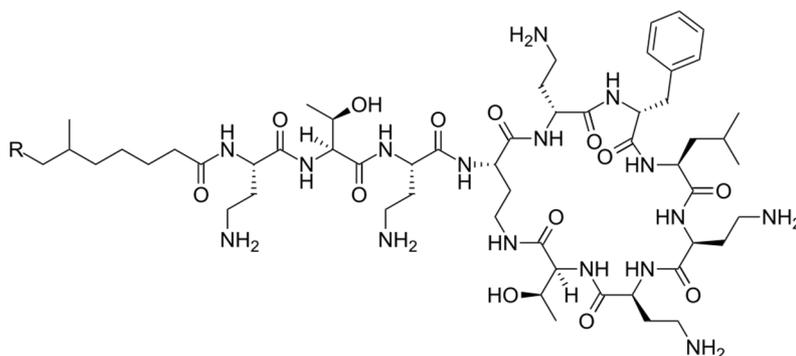


Рис. 10. Полимиксин В

**11. Нитрофураны** – противомикробные средства, по химическому строению являющиеся производными 5-нитрофурана. К применяемым в медицинской практике нитрофуранам относятся фурацилин (рис. 11), фурагин, фурадонин, фуразолидон (рис. 12) и фуразолин. Они обладают широким спектром антимикробного действия и активны в

отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также трипаносом, лептоспир, кокцидий, трихомонад, лямблий и ряда других микроорганизмов, включая те их штаммы, которые устойчивы к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам [3].

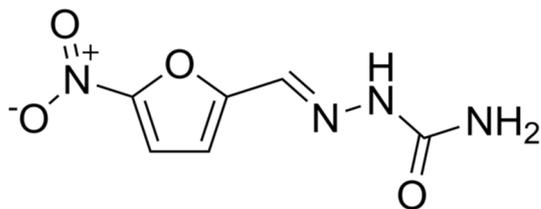


Рис. 11. Нитрофура́л (фурацилин)

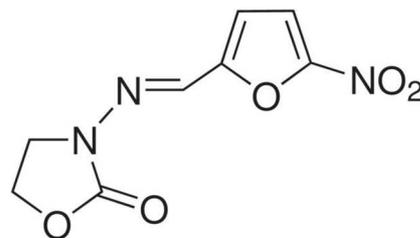


Рис. 12. Фуразолидон

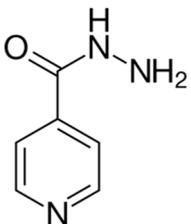
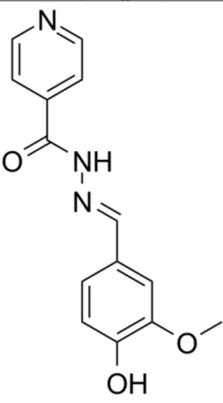
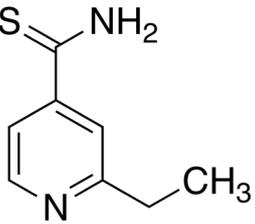
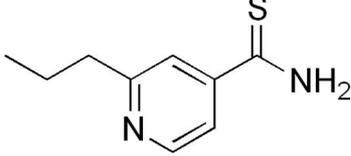
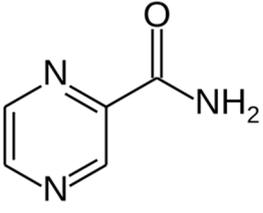
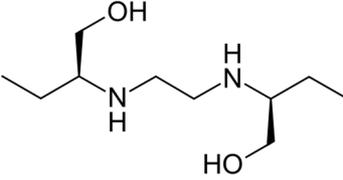
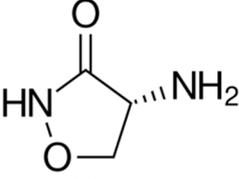
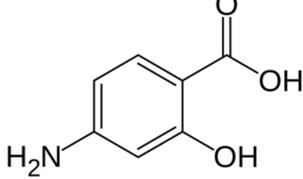
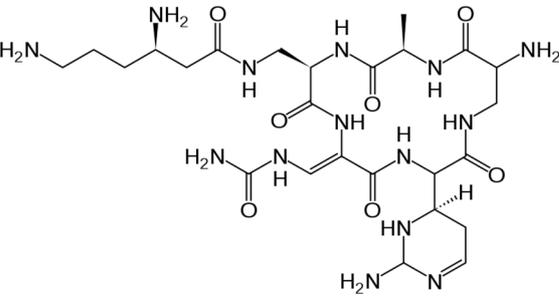
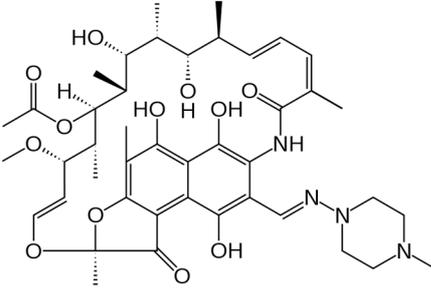
## 12. Антибиотики других классов [3]

К этой группе препаратов отнесены соединения, не вошедшие в вышеперечисленные группы.

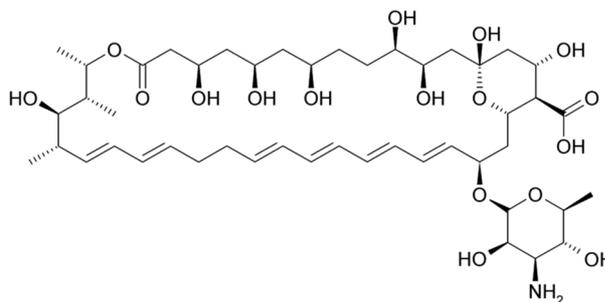
Противотуберкулезные препараты, активные по отношению к палочке Коха (*Mycobacterium tuberculosis*), подразделяют на три группы: наиболее эффективные (изониазид, рифампицин), умеренно эффективные (производные изоникотиновой

кислоты: фтивазид, этионамид, протионамид; полипептид капреомицин; этамбутол, пиразинамид, циклосерин), низкоэффективные (ПАСК, тиацетазон). Представленный список препаратов не является исчерпывающим, к противотуберкулезным препаратам относятся и соединения других классов. Химические формулы некоторых перечисленных выше веществ представлены в табл. 2.

## Примеры противотуберкулезных препаратов

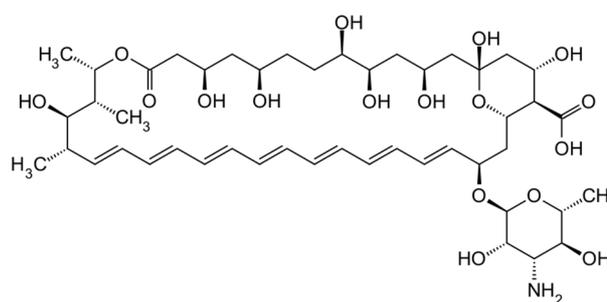
 <p>Гидразид изоникотиновой кислоты</p>	 <p>4-пиридинкарбоновой кислоты [(4-гидрокси-3-метоксифенил) метил] гидразид</p>	 <p>2-этил-4-пиридинкарботиоамид</p>
Изониазид	Фтивазид	Этионамид
 <p>2-пропил-4-пиридинкарботиоамид</p>	 <p>Пиразинамид</p>	 <p>[S-(R*,R*)]-2,2'-(1,2-этандиилдимино) бис(1-бутанол)</p>
Протионамид	Пиразинамид	Этамбутол
 <p>(R)-4-амино-1,2-оксазолидин-3-он</p>	 <p>Пара-аминосалициловая кислота</p>	
Циклосерин	ПАСК	
	 <p>(7S, 11S, 12R, 13S, 14R, 15R, 16R, 17S, 18S)-2,15,17,27,29-пентагидрокси-11-метокси-3,7,12,14,16,18,22-гептаметил-26-[(E)-N-(4-метилпиперазин-1-ил) карбоксимидоил]-6,23-диоксо-8,30-диокса-24-азатетрацикло [23.3.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>5,28</sup>] триаконта-1,3,5(28),9,19,21,25(29),26-октаен-13-ил ацетат</p>	
Капреомицин	Рифампицин	

К проивогрибковым антибиотикам относятся: соединение полиенового ряда нистатин и амфотерицин В (рис. 13). Оказывают фунгицидное или



Нистатин

фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Не действуют на бактерии, риккетсии, вирусы.



Амфотерицин В

Рис. 13

Фосфомицин – антибиотик широкого спектра действия. Производное фосфоновой кислоты (рис. 14). Оказывает сильное и быстро наступающее бактерицидное действие. Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий.

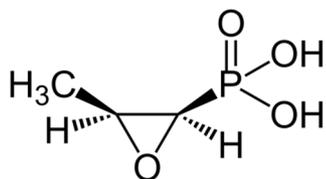


Рис. 14. Фосфомицин

Фузидовая кислота (фузидиевая кислота) – антибиотик, выделяемый из культуральной жидкости гриба *Fusidium coccineum* (рис. 15). Используют при заболеваниях, вызываемых микроорганизмами, устойчивыми к другим антибиотикам. Она малотоксична, практически не оказывает побочного действия. В медицинской практике применяют фузидиевую кислоту и ее натриевую и диэтанол-аммониевую соли, которые

представляют собой бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде и этаноле.

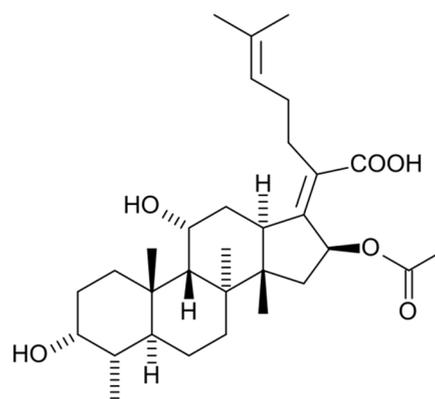


Рис. 15. Фузидовая кислота

### Методы определения антибиотиков

Антибиотики стимулируют отдельные биохимические процессы в организме животных, что приводит к улучшению их общего состояния, ускорению роста, повышению продуктивности, активизации защитных реакций. Поэтому их используют не только для лечения, но и для стимулирования роста, откорма животных, повышения их продуктивности. Антибиотики применяют также при консервировании овощей, фруктов,

молока, рыбы, мяса, птицы, кормов для животных.

Антибиотики дают животным с питьевой водой непосредственно перед убоем либо вводят путем инъекции. Это позволяет увеличить срок хранения свежего мяса на 2–3 суток и улучшить его внешний вид, запах, цвет. Эффективна также обработка мясных туш растворами антибиотиков. Добавка антибиотика увеличивает и срок хранения мясного фарша. Применение антибиотиков позволяет также увеличить и сроки хранения свежей рыбы. При этом рыбу опускают в раствор антибиотика (50 мг/л), либо хранят во льду с антибиотиком (5 мг/кг). Кроме того, антибиотики негативно влияют на микробиологические процессы кислomолочного производства, вследствие чего возможно изготовление опасной продукции. В развитых странах существует почти 50-летний запрет на использование для пищевых целей молока с остаточными количествами антибиотиков. Основной причиной этого является тот факт, что их применяют в ветеринарной практике для лечения заболеваний микробиологического, в том числе вирусного происхождения. Следствие этих заболеваний – наличие в молоке больных животных токсинов, попадание которых в организм человека крайне нежелательно. Молоко от одной коровы, пролеченной антибиотиками, способно сделать непригодным для переработки тонну молока. Молоко, содержащее остаточные количества антибиотиков, может использоваться в качестве дополнительного кормового средства при откорме молодняка сельскохозяйственных

животных. Творог, сметана, яйца, содержащие остаточные количества антибиотиков, рекомендуется направлять на изготовление хлебобулочных изделий с расчетом, чтобы соотношение «загрязненных продуктов» с другими компонентами изделий было не меньше чем 1:4.

Антибиотики входят в группу ингибирующих веществ наряду с химическими ингибиторами микробиологических процессов. Развитие методов контроля ингибирующих веществ тесно связано с их применением для установления фальсификации пищевых продуктов. Методы определения содержания ингибирующих веществ разделяются на микробиологические, иммунологические [13–20], химические и физико-химические [21–32].

Для определения антибиотиков в молочной промышленности нашли применение в основном иммунологические и микробиологические тесты зарубежного производства [13]. Экспресс-тесты удобны и просты в применении, не требуют дополнительного оборудования, позволяют проводить анализ в полевых условиях. Пределы обнаружения составляют 0,01–0,05 мкг/мл.

Большое число исследований посвящено применению сенсibilизированной люминесценции ионов Eu (III) Tb (III) в присутствии антибиотиков тетрациклинового и хинолонового ряда, которые наиболее широко применяются в животноводстве. Для снижения пределов обнаружения и повышения избирательности определения в ряде случаев применяют твердофазную, кинетическую и разрешенную во времени люминесценцию [22–25]. В некоторых исследованиях в

качестве аналитического сигнала используют собственную молекулярную люминесценцию антибиотиков. Пределы обнаружения в этом случае составляют 1–10 нг/мл.

Из электрохимических методов нашли применение амперометрическое титрование, ионометрия, вольтамперометрия [27–29]. Эти методики отличаются высокой чувствительностью, простотой и селективностью. Для одновременного определения нескольких антибиотиков в анализе использован метод капиллярного электрофореза, который по пределу обнаружения является альтернативным методом жидкостной хроматографии.

Наиболее широкое применение для определения антибиотиков в пищевых продуктах нашел метод ВЭЖХ с флуоресцентным, УФ- и масс-спектрометрическими детекторами [21, 30–32]. Пределы обнаружения составляют 0,5–5 мкг/г. При выборе методики определения антибиотика необходимо учитывать состав матрицы, селективность, экспрессность, чувствительность выбранной методики, а также доступность аппаратного оформления.

В России основными документами, регламентирующим показатели безопасности пищевых продуктов и продовольственного сырья и лимитирующими содержание антибиотиков, являются «Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов» [33], технические регламенты Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» и «О

безопасности молока и молочной продукции» [34, 35]. Далее описаны методы определения антибиотиков, используемые в нашей стране на основании ГОСТ на пищевые продукты.

ГОСТ 31903-2012 распространяется на пищевые продукты и включает ускоренный метод качественного определения (обнаружения) антибиотиков, основанный на подавлении антибиотиком дегидрогеназной активности тест-культур в жидкой питательной среде [36]. Тест-культурами служат вегетативные формы спорообразующих и неспорообразующих культур: *Bac. subtilis*, вар. 6633; *Bac. subtilis*, вар. L2; *Bac. mycooides* 537; *Micrococcus luteum* ATCC 9341, обладающих высокой чувствительностью к антибиотикам. Для определения пенициллина и стрептомицина предпочтительно пользоваться следующими тест-культурами: *Bac. subtilis*, вар. 6633; *Bac. mycooides* 537 и *Micrococcus luteum* ATCC 9341, для тетрациклина – *Bac. subtilis*, вар. L2.

Подготовленные к исследованию испытуемые пробы вносят в пробирки с мясопептонным бульоном, тщательно перемешивают и добавляют взвесь, содержащую двойную «рабочую дозу» тест-культуры. Последняя пробирка не содержит испытуемого субстрата и служит контролем ферментативной активности тест-культуры. Пробирки встряхивают и помещают в термостат на 3-часовую экспозицию тест-культуры с испытуемым субстратом. После этого в каждую пробирку вносят растопленный и охлажденный до  $(45 \pm 1)^\circ\text{C}$  мясопептонного агара с метиленовым синим и глюкозой. Содержимое пробирок смешивают и

вновь инкубируют в термостате при температуре  $(37\pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 1–2 ч.

При отсутствии в испытуемых пробах антибиотика дыхательные ферменты бактериальных клеток тест-культур не нарушаются и восстанавливают (т.е. обесцвечивают) в анаэробных условиях метиленовый синий. В контрольной пробирке, где нет испытуемой пробы, также происходит обесцвечивание в течение 1–2 ч наблюдения в термостате при температуре  $(37\pm 1)^\circ\text{C}$  (контроль ферментативной активности бактериальных клеток тест-культуры).

При наличии антибиотика в испытуемой пробе дыхательные ферменты бактериальных клеток блокируются, метиленовый синий не восстанавливается, цвет пробы остается синим.

ГОСТ 31694-2012 включает метод идентификации и количественного определения остаточного содержания антибиотиков тетрациклиновой группы в молоке, молочной продукции, яйцах, яичном порошке, меде, органах и тканях животных в продуктах переработки мясного сырья, мяса птицы, субпродуктах (в том числе птичьих), рыбе, нерыбных объектах и продукции из них с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в диапазоне измерений от 1,0 до 1000,0 мкг/кг [37].

Определение остаточных количеств антибиотиков тетрациклиновой группы проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Метод ВЭЖХ-МС/МС

обеспечивает хроматографическое разделение антибиотиков тетрациклиновой группы и их эпи-форм. Количественное определение остаточного содержания антибиотиков тетрациклиновой группы проводят методом внутреннего стандарта по сумме площадей пиков идентифицированных соединений и их эпи-форм для каждого антибиотика при помощи градуировочной кривой. Детектирование анализируемых проб проводят в режиме регистрации выбранных реакций.

ГОСТ 33634-2015 распространяется на мясо, мясо птицы, яйца, яичный меланж, яичный порошок, молоко и включает иммуноферментный метод определения остаточного содержания антибиотиков фторхинолонового ряда (энрофлоксацина, ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина) в диапазоне измерений от 5 до 1280 мкг/кг [38]. Иммуноферментный метод основан на измерении содержания фторхинолонов в растворах экстрактов исследуемых проб с помощью непрямого твердофазного конкурентного ИФА.

Непрямой твердофазный конкурентный ИФА основан на способности антибиотиков фторхинолонового ряда взаимодействовать со специфичными антителами, полученными к энрофлоксацину, в условиях конкуренции с белковым конъюгатом энрофлоксацина, нанесенным на поверхность лунок планшета, – твердофазным антигеном.

Связавшиеся с твердой фазой антитела взаимодействуют с вторичными анти-видовыми антителами, мечеными пероксидазой хрена, которые выявляют путем измерения интенсивности окрашивания

продукта реакции окисления 3,3',5,5'-тетраметилбензидина перекисью водорода. Аналитический сигнал (регистрируемое значение оптической плотности), характеризующий степень взаимодействия антител с антигеном, обратно пропорционален массовой концентрации фторхинолонов в исследуемом растворе.

Таблица 3.  
**Пределы обнаружения антибиотиков**

Антибиотик	Норма, млн <sup>-1</sup> (мг/кг)
Левомецетин (хлорамфеникол)	0,00015
Тетрациклиновая группа	0,01
Стрептомицин	0,1
Пенициллины	0,002
Сульфаниламиды	0,1

В ГОСТ 32254-2013 описан инструментальный экспресс-метод определения наличия антибиотиков (табл. 3) в сыром и термически обработанном молоке [39]. Этот метод позволяет тестировать продукты с достоверностью не менее 95 %, т.о. вероятность того, что молоко свободное от антибиотиков даст положительный результат, составляет 5 %.

Метод основан на связывании остаточных количеств антибиотиков, находящихся в испытуемом образце молока, с антителами, вызывающими окрашиваемую иммунохроматическую реакцию с последующим определением интенсивности окраски продуктов биохимической реакции. Степень интенсивности окраски относительно включенного в тестовую полоску контрольного количества антибиотика (предела обнаружения) определяют визуальным методом или при помощи

считывающего устройства. Во втором случае факт отсутствия или присутствия антибиотика(ов) в пробе (отрицательный результат или положительный результат) отображается на дисплее считывающего устройства [11].

ГОСТ Р 55481-2013 распространяется на мясо всех видов убойных животных, мясо птицы, субпродукты и включает микробиологический метод качественного определения остаточных количеств антибиотиков и других антимикробных химиотерапевтических веществ, основанный на их способности подавлять рост тест-культуры [40]. Наличие антибиотиков и других антимикробных химиотерапевтических веществ устанавливают по отсутствию роста тест-культуры в агаре вокруг лунки с надосадочной жидкостью. Обработку результатов проводят сразу после окончания инкубирования.

С помощью линейки измеряют ширину зоны отсутствия роста тест-культуры, просматривая чашки Петри в проходящем свете. Отсутствие роста тест-культуры, подтверждаемое сохранением синего цвета среды в зоне шириной 2,0 мм и более оценивают как положительный результат, т.е. наличие антибиотиков или других антимикробных химиотерапевтических веществ в анализируемой пробе.

Отсутствие роста тест-культуры, подтверждаемое сохранением синего цвета среды в зоне шириной менее 2,0 мм, или наличие роста тест-культуры с изменением цвета среды с синего на желтый, оценивают как отрицательный результат, т.е. отсутствие

антибиотиков или других антимикробных химиотерапевтических веществ в анализируемой пробе [15].

ГОСТ Р 54655-2011 распространяется на натуральный мед и включает метод определения остаточных количеств антибиотиков тетрациклиновой группы и левомицетина (хлорамфеникола – ХАФ) на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [41]. Пределы обнаружения: для тетрациклина, ролитетрациклина – 6 мкг/кг, левомицетина – 0,025 мкг/кг.

Количественно антибиотики в меде определяют твердофазным конкурентным ИФА на планшетах из полистирола. Метод основан на конкуренции свободного антибиотика из меда и антибиотика, предварительно адсорбированного на твердой фазе (лунке планшета) в составе белкового конъюгата, за центры связывания специфичных к антибиотикам антител во вносимом растворе. После отделения несвязавшихся реагентов количество антител, прореагировавших с иммобилизованным антигеном, определяют с помощью вторичных антивидовых антител, меченых пероксидазой хрена. Количество связавшегося с антителами конъюгата вторичных антител определяют с помощью субстрат-хромогенной смеси. Количество определяемого антибиотика, содержащегося в анализируемой пробе, обратно пропорционально регистрируемой оптической плотности продукта ферментативной реакции.

Чувствительность метода: предел обнаружения ХАФ – 0,025 мкг/кг; предел количественного определения – 0,075 мкг/кг;

показатель извлекаемости ХАФ из меда – более 80 %; перекрестная чувствительность: ХАФ – 100 %; ХАФ основной – 12 %; тиамфеникол – менее 0,1 %.

При расчете массовой доли левомицетина в анализируемых пробах учитывают фоновый сигнал с помощью постановки холостого опыта. Для этого в каждой серии анализов ставят контрольную пробу без меда, то есть испаряют чистый этилацетат и затем следуют стандартной процедуре. Измененный фоновый сигнал вычитают на стадии обработки результатов. Массовую долю ХАФ в анализируемой пробе меда в нанограммах на килограмм определяют по градуировочной кривой в соответствии с относительным поглощением, измеренным и вычисленным для каждого раствора.

Анализ литературных данных показывает, что чаще всего для определения антибиотиков в пищевых продуктах рекомендуются иммунологические и микробиологические тесты. При этом микробиологические тесты требуют временных затрат, достаточно трудоемки, дорогостоящие, имеют невысокую селективность и чувствительность. Спектрофотометрические методы, так же как и люминесцентные, в основном не селективны и предусматривают предварительное выделение определяемого компонента из анализируемого продукта. Электрохимические методы привлекают интерес благодаря простоте, экспрессности и их низкой стоимости. Однако необратимый характер окисления определяемых соединений и адсорбция продуктов их окисления на поверхности электрода ухудшают метрологические

параметры результатов анализа. Поскольку остаточные количества антибиотиков в пищевых продуктах в основном имеют низкие значения ПДК, то методы их определения должны быть селективными, экспрессными и высокочувствительными. Этому требованию отвечают хроматографические методы, в частности метод ВЭЖХ, однако из-за высокой стоимости аппаратуры он не всегда доступен для предприятий пищевой промышленности.

### Библиографический список

1. *Дуброва Г.Б.* Применение антибиотиков для сохранения пищевых продуктов. М.: Госторгиздат, 1961. 83 с.
2. *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках. М.: Наука, 2004. 528 с.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
4. *Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У.* Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // Клиническая медицина. 2012. № 3. С. 23–30.
5. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. Смоленская государственная медицинская академия. 1998. 512 с.
6. *Навашин С.М., Фомина И.П.* Справочник по антибиотикам. М.: Медицина., 1974. 416 с.
7. *Падейская Е.Н., Яковлев С.В.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., 1998. 351 с.
8. *Яковлев С.В.* Новое поколение фторхинолонов – новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. 2001. № 6. С. 38–42.
9. *Binda E., Marinelli F., Marcone G.L.* Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance // Antibiotics. 2014. № 3. P. 572–594.
10. *Lovmar M., Ehrenberg M.* The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome // Journal of Molecular Biology. 2003. V. 330, № 5. P. 1005–1014.
11. Большая советская энциклопедия / гл. ред. А. М. Прохоров. М.: Советская энциклопедия. 1976. Т. 25.
12. *Щетинин Е.В.* Полимиксины – новый взгляд на известные антибиотики // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2, № 3. С. 68–73.
13. *Кальницкая О.И.* Методы определения антибиотиков // Молочная промышленность. 2008. № 6. С. 82–83.
14. *Фирсов А.А., Алексеева М.Е., Кулешов С.У. и др.* Ципрофлоксацин: ВЭЖХ и микробиологический метод при оценке биоэквивалентности лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. 1995. №3. С. 24–27.
15. *Gustavsson E., Bjurling P., Sternesjo A.* Bio-sensor analysis of penicillin G in milk based on the inhibition of carboxypeptidase activity // Analytica Chimica Acta. 2002. Vol. 468. P. 153–159.
16. *Гасимова Н.В., Еремин С.А.* Определение хлорамфеникола в молоке методом поляризационного иммуноанализа // Журнал аналитической химии. 2010. Т.65, № 3. С. 261-265.

17. Халдеева Е.В., Медянцева Э.П., Иманаева Н.А., и др. Определение гентамицина с помощью амперометрического иммуноферментативного сенсора // Журнал аналитической химии. 2002. Т. 57, № 12. С. 1284–1289.
18. Van E.R.M., Setford S.J., Blankwater Y.I., et al. Detection of gentamicin in milk by immunoassay and flow injection analysis with electro-chemical measurement // *Analytica Chimica Acta*. 2001. Vol. 429, № 1–3. P. 37–47.
19. Ferguson J.P., Baxter G.A., McEvoy J. D. et al. Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical bio-sensor // *Analyst*. 2002. Vol. 127, №7. P. 951–956.
20. Zacco E., Adrian J., Galve R. et al. Electrochemical magneto immunosensing of antibiotic residues in milk // *Biosensors and Bioelectronics*. 2007. Vol. 22, № 9–10. P. 2184–2191.
21. Rodriguez-Diaz C., Fernandez-Romero M., Aguilar-Caballos P., et al. Chromatographic determination of flumequine in food samples by post-column derivatisation with terbium (III) // *Analytica Chimica Acta*. 2006. Vol. 578. P. 220–226.
22. Wang M., Hou F., Jiang C. Ethyl substituted fluorimetric method for the determination of trace amounts of oxytetracycline in urine, serum, feed of chicken and milk // *Journal of Luminescence*. 2005. Vol. 113. P. 94–99.
23. Traviesa-Alvares Y.V., Costa-Fernandez J.M., Pereiro R., et al. Direct screening of tetracyclines in water and bovine milk using room temperature phosphorescence detection // *Analytica Chimica Acta*. 2007. Vol. 589, № 1. P. 51–58.
24. Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Неврюева Н.В. и др. Флуориметрическое определение флумеквина с помощью сенсibilизированной флуоресценции тербия в организованных средах // *Химико-фармацевтический журнал*. 2010. Т. 44, № 11. С. 49–52.
25. Kaczmarek M., Idzikowska A., Lis S. Europium-sensitized chemiluminescence of system tetracycline –H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Fe(II)/(III) and its application to the determination of tetracycline // *Journal of Luminescence*. 2008. Vol. 18, № 6. P. 1193–1197.
26. Капинан-Валвей Л.Ф., Аль-Барбарави О.М.А., Фернандес-Рамос М.Д., и др. Использование оптически прозрачных мембран для предварительного концентрирования и прямого флуориметрического определения фармацевтического препарата флумеквин // *Журнал аналитической химии*. 2005. Т. 60, № 11. С. 1135–1140.
27. Ni Y., Li S., Kokot S. Simultaneous voltammetric analysis of tetracycline antibiotics in foods // *Food Chemistry*. 2011. Vol. 124, № 3. P. 1157–1163.
28. Федорчук В.А., Пучковская Е.С., Анисимова Л.С., и др. Применение вольтамперометрии для определения антибиотиков стрептомицина и азитромицина // *Журнал аналитической химии*. 2005. Т. 60, № 6. С. 586–591.
29. Garcia-Campana A.V., Carson V.C., Gamiz-Gracia L. et al. Applications of capillary electrophoresis to the determination of

- antibiotics in food and environmental samples // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2009. V. 395. P. 967-986.
30. *Samanidou V., Evaggelopoulou E., Trotsmuller M. et al.* Multi-residue determination of seven quinolones antibiotics in gilt-head seabream using liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. 2008. Vol. 1203, № 2. P. 115–123.
31. *Bogialli S., D'Ascenzo G., Di Corcia A. et al.* A simple and rapid assay based on hot water extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry for monitoring quinolone residues in bovine milk // *Food Chemistry*. 2008. Vol. 108, № 1. P. 354–360.
32. *Campana M. del Olmo-Iruela, Gamiz-Gracia C. Cruces-Blanco.* Trace determination of 10  $\beta$ -lactam antibiotics in environmental and food samples by capillary liquid chromatography // *Journal of Chromatography A*. 2009. Vol. 1216, № 47. P. 8355–8361.
33. МБТ 5061-89. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов (с дополнением № 122-12/805 от 19.11.91). Министерство здравоохранения СССР.
34. ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции. Технический регламент Таможенного союза.
35. ТР ТС 033/2013. О безопасности молока и молочной продукции. Технический регламент Таможенного союза.
36. ГОСТ 31903-2012. Продукты пищевые. Экспресс-метод определения антибиотиков.
37. ГОСТ 31694-2012. Продукты пищевые, продовольственное сырье. Метод определения остаточного содержания антибиотиков тетрациклиновой группы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.
38. ГОСТ 33634-2015. Продукты пищевые, продовольственное сырье. Иммуноферментный метод определения остаточного содержания антибиотиков фторхинолонового ряда.
39. ГОСТ 32254-2013. Молоко. Инструментальный экспресс-метод определения антибиотиков.
40. ГОСТ Р 55481-2013. Мясо и мясные продукты. Качественный метод определения остаточных количеств антибиотиков и других антимикробных химиотерапевтических веществ.
41. ГОСТ Р 54655-2011. Мед натуральный. Метод определения антибиотиков.

### References

1. Dubrova, G.B. (1961), *Primenenie antibiotikov dlya sohraneniya pishchevyh produktov* [The use of antibiotics to preserve food], Gostorgizdat, Moscow, Russia.
2. Egorov, N.S. (2004), *Osnovy ucheniya ob antibiotikah* [Fundamentals of the doctrine of antibiotics], Nauka, Moscow, Russia.
3. Mashkovsky, M.D. (2012), *Lekarstvennye sredstva* [Medicinal products], Novaya volna, Moscow, Russia.
4. Sinopalnikov, A.I., Andreeva, I.V. and Stetsyuk O.U. (2012), "Safety of macrolide antibiotics: a critical analysis", *Klinicheskaya medicina*, no. 3, pp. 23-30.

5. Strachunsky, L.S. and Kozlov, S.N. (1998), *Makrolidy v sovremennoj klinicheskoy praktike*, [Macrolides in modern clinical practice], Rusich, Smolenskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya, Russia.
6. Navashin, S.M. and Fomina, I.P. (1974), *Spravochnik po antibiotikam* [Reference book on antibiotics], Medicina, Moscow, Russia.
7. Padeyskaya, E.N. and Yakovlev, S.V. (1998), *Antimikrobnye preparaty gruppy fluorhinolonov v klinicheskoy praktike* [Antimicrobial preparations of the group of fluoroquinolones in clinical practice], Moscow, Russia.
8. Yakovlev, S.V. (2001), "New generation of fluoroquinolones - new opportunities for treatment of community-acquired infections of the respiratory tract", *Antibiotiki i himioterapiya*, no. 6, pp. 38-42.
9. Binda, E., Marinelli, F. and Marcone, G.L. (2014), "Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance", *Antibiotics*, no. 3, pp. 572-594.
10. Lovmar, M. and Ehrenberg, M. (2003), "The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome", *Journal of Molecular Biology*, vol. 330, no. 5, pp. 1005-1014.
11. Prokhorov, A. M. (ed) (1976), *Bol'shaya sovetskaya ehnciklopediya* [Great Soviet Encyclopedia], Sovetskaya ehnciklopediya, Moscow, Russia.
12. Shchetinin, E.V. (2000), "Polymyxins – a new look at known antibiotics", *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, vol. 2, no. 3, pp. 68-73.
13. Kalnitskaya, O.I. (2008), "Methods for the determination of antibiotics", *Molochnaya promyshlennost'*, no. 6, pp. 82-83.
14. Firsov, A.A., Alekseeva, M.E. and Kuleshov, S.U. (1995), "Ciprofloxacin: HPLC and microbiological method when evaluating the bioequivalence of dosage forms", *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, no. 3, pp. 24-27.
15. Gustavsson, E., Bjurling, P. and Sternesjo, A. (2002), "Bio-sensor analysis of penicillin G in milk based on the inhibition of carboxypeptidase activity", *Analytica Chimica Acta*, vol. 468, pp. 153-159.
16. Gasimova, N.V. and Eremin, S.A. (2010), "Determination of chloramphenicol in milk by polarization immunoassay", *Journal of Analytical Chemistry*, vol. 65, no. 3, pp. 261-265.
17. Khaldeeva, E.V., Medyantseva, E.P., Imanaeva, N.A. and Budnikov, G.K. (2002), "Determination of gentamycin using an amperometric immunoenzymatic sensor", *Journal of Analytical Chemistry*, vol. 57, no. 12, pp. 1284-1289.
18. Van, E.R.M., Setford, S.J., Blankwater, Y.I. and Meijer, D. (2001), "Detection of gentamicin in milk by immunoassay and flow injection analysis with electro-chemical measurement", *Analytica Chimica Acta*, vol. 429, no. 1-3, pp. 37-47.
19. Ferguson, J.P., Baxter, G.A., McEvoy, J. D. and et al. (2002), "Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical bio-sensor", *Analyst*, vol. 127, no. 7, pp. 951-956.
20. Zacco, E., Adrian, J., Galve, R. et al. (2007), "Electrochemical magneto immunosensing of

- antibiotic residues in milk", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 22, no. 9–10, pp. 2184-2191.
21. Rodriguez-Diaz, C., Fernandez-Romero, M., Aguilar-Caballos, P. and Gomez-Hens, A. (2006), "Chromatographic determination of flumequine in food samples by post-column derivatisation with terbium (III)", *Analytica Chimica Acta*, vol. 578, pp. 220-226.
22. Wang, M., Hou, F. and Jiang, C. (2005), "Ethyl substituted fluorimetric method for the determination of trace amounts of oxytetracycline in rine, sernm, feed of chook and milk", *Journal of Luminescence*, vol. 113, pp. 94-99.
23. Traviesa-Alvares, Y.V., Costa-Fernandez, J.M., Pereiro, R. and Sanz-Medel, A. (2007), "Direct screening of tetracyclines in water and bovine milk using room temperature phosphorescence detection", *Analytica Chimica Acta*, vol. 589, no.1, pp. 51-58.
24. Smirnova, T.D., Shtykov, S.N., Nevryueva, N.V. et al. (2010), "Fluymetric determination of flumequin by sensitized terbium fluorescence in organized media", *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, vol. 44, no. 11, pp. 49-52.
25. Kaczmarek, M., Idzikowska, A., Lis, S. (2008), "Europium-sensitized chemiluminescence of system tetracycline – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Fe(II)/(III) and its application to the determination of tetracycline", *Journal of Luminescence*, vol. 18, no. 6, pp. 1193-1197.
26. Kapinan-Valvej, L.F., Al'-Barbaravi, O.M.A., Fernandes-Ramos, M.D., Avidad, R. (2005), "The use of optically transparent membranes for pre-concentration and direct phosphorimetric determination of the pharmaceutical preparation flumequine", *Journal of Analytical Chemistry*, vol. 60, no. 11, pp. 1135-1140.
27. Ni, Y., Li, S., Kokot, S. (2011), "Simultaneous voltammetric analysis of tetracycline antibiotics in foods", *Food Chemistry*, vol. 124, no. 3, pp. 1157-1163.
28. Fedorchuk, V.A., Puchkovskaya, E.S., Anisimova, L.S. and Slepchenko, G.B. (2005), "The use of voltammetry to determine the antibiotics of streptomycin and azithromycin", *Journal of Analytical Chemistry*, vol. 60, no. 6, pp. 586-591.
29. Garcia-Campana, A.V., Carson, V.C., Gamiz-Gracia, L. et al. (2009), "Applications of capillary electrophoresis to the drtermination of antibiotics in food and environ-mental samples", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 395, pp. 967-986.
30. Samanidou. V., Evaggelopoulou. E., Troztmuller. M. and at al. (2008), "Multi-residue determination of seven quinolones antibiotics in gilt-head seadream using liquid chromatography–tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatograph A*, vol. 1203, no. 2, pp. 115-123.
31. Bogialli, S., D'Ascenzo, G., Di Corcia, A. and et al. (2008), "A simple and rapid assay based on hot water extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for monitoring quinolone residues in bovine milk", *Food Chemistry*, vol. 108, no.1, pp. 354-360.
32. Campana, M. del Olmo-Iruela, Gamiz-Gracia, C. Cruces-Blanco (2009), "Trace determination of 10 β-lactam antibiotics in environmental and food samples by capillary

- liquid chromatography", *Journal of Chromatography A*, vol. 1216, no. 47, pp. 8355-8361.
- 33.MBT 5061-89. Medical-biological requirements and sanitary norms of quality food raw materials and food products (with the addition of N 122-12/805 from 19.11.91). The Ministry of health of the USSR
- 34.TR CU 021/2011. On safety of food products. Technical regulations of the Customs Union.
- 35.TR CU 033/2013. On safety of milk and dairy products. Technical regulations of the Customs Union.
- 36.GOST 31903-2012. Food. Express-method for determination of antibiotics.
- 37.GOST 31694-2012. Food products, food raw materials. Method of determining residual content of antibiotics tetracycline group by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detector.
- 38.GOST 33634-2015. Food products, food raw materials. Immunoassay method for determining the residual content of antibiotics-generation fluoroquinolone series.
- 39.GOST 32254-2013. Milk. Instrumental Express-method for determination of antibiotics.
- 40.GOST R 55481-2013. Meat and meat products. Qualitative method of determination of residual quantities of antibiotics and other antimicrobial chemotherapeutic agents.
41. GOST R 54655-2011. Natural honey. Method for the determination of antibiotics.

#### **Об авторах**

Бузмакова Ульяна Андреевна,  
курсант ФКОУ ВО Пермский институт  
Федеральной службы исполнения наказаний  
России,  
614012, г. Пермь, ул. Карпинского 125  
ulyana\_buzmakova@mail.ru

Кудряшова Ольга Станиславовна,  
доктор химических наук, профессор, главный  
научный сотрудник Естественного  
института Пермского государственного  
национального исследовательского университета  
614990, г. Пермь, ул. Генкеля, 4.  
oskudr@psu.ru

#### **About the authors**

Buzmakova Ulyana Andreevna,  
student, Perm Penal Service Institute,  
614990, 125, Karpinsky st., Perm, Russia.  
ulyana\_buzmakova@mail.ru

Kudryashova Olga Stanislavovna,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief  
Researcher, Institute of Natural Science of Perm  
State University.  
614990, 4, Genkel st., Perm, Russia.  
oskudr@psu.ru

#### **Информация для цитирования**

*Бузмакова У.А., Кудряшова О.С.* Химическая классификация и методы определения антибиотиков // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 1. С. 6–28. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-1-6-28.

Buzmakova U.A., Kudriashova O.S. Khimicheskaiia klassifikatsiia i metody opredeleniia antibiotikov [Chemical classification and determination methods of antibiotics] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 6–28 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2018-1-6-28.