

Методы определения антибиотиков в пищевых продуктах (Обзор)

С.В. Бельтюкова, Е.О. Ливенцова

Одесская национальная академия пищевых технологий,
Канатная, 112, 65039, Одесса, Украина, liventsova_helen@mail.ru

Поступила: 30 октября 2012 г / Принята к публикации: 27 декабря 2012 г.

Показано, что для определения антибиотиков в молочной промышленности нашли применение в основном иммунологические и микробиологические тесты зарубежного производства. 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. В некоторых исследованиях в качестве аналитического сигнала используют собственную молекулярную люминесценцию антибиотиков. Для выделения антибиотиков из анализируемых образцов в некоторых случаях применяют экстракцию органическим растворителем или твердофазную экстракцию. Пределы обнаружения в этом случае составляют 1-10 нг/мл.

Из электрохимических методов нашли применение амперометрическое титрование, ионометрия, вольтамперометрия. 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. 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.

S.V. BELTYUKOVA, E.O. LIVENTSOVA. DETERMINATION METHODS OF ANTIBIOTICS IN THE FOOD PRODUCTS (REVIEWE). *It is shown that mainly immunological and microbiological tests of foreign production are used for the determination of antibiotics in the dairy industry. Express tests are both convenient and easy to use, there is no need to use additional equipment, they allow to realize an analysis in the field condition. Detection limits are of 0.01-0.05 mg / ml. A large number of studies is devoted to the application of the sensitized luminescence of Eu (III) Tb (III) ions in the presence of antibiotics of tetracycline and quinolone series, which are the most widely used in animal breeding. The solid state, kinetic and time-resolved luminescence are used in some cases to reduce the detection limits and to increase the selectivity of determination. The molecular luminescence of antibiotics is used in some studies as an analytical signal. To isolate the antibiotics from the analyzed samples, organic solvent extraction or solid phase extraction are used in some cases. The limits of detection in this case are 1-10 ng / ml. Amperometric titration, ionometry and voltammetry are used among electrochemical methods. These methods are characterized by high sensitivity, simplicity and selectivity. The capillary electrophoresis method - alternative one to the liquid chromatography method by the limit of detection - was used for the simultaneous determination of several antibiotics in analyte. Method of HPLC with fluorescence, UV- and mass spectrometry detectors is the most used for the determination of antibiotics in food. The detection limit is 0.5-5 mg / g. 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.*

Ключевые слова: антибиотики, методы определения, пищевые продукты.

Key words: antibiotics, determination methods, food products.

Пищевые продукты могут загрязняться остатками различных лекарственных веществ в том числе и антибиотиков, применяемых для лечения животных, ускорения их роста, улучшения качества и сохранности кормов. Некоторые лекарст-

венные вещества достаточно долго сохраняются в продуктах животноводства и могут с этими продуктами попадать в организм человека [1]. При этом антибиотики могут вызывать различные аллергические реакции, подавлять активность

ферментов, изменять микрофлору организма, способствовать распространению устойчивых видов микрофлоры, вызывать дисбактериоз.

Высокое содержание антибиотиков в пищевых продуктах обусловлено их широким применением в промышленном животноводстве, птицеводстве и рыболовстве [2–7]. При этом наиболее широкое применение находят антибиотики тетрациклинового, хинолонового ряда и β -лактамы. 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 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) [1,6].

Антибиотики негативно влияют на микробиологические процессы кисломолочного производства, вследствие чего возможно изготовление опасной продукции [8]. 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.

Исследование [8] динамики ферментации кисломолочных продуктов, таких как сметана, кефир, позволило выявить замедление или полное отсутствие процесса сквашивания в образцах молока, которые содержали остаточные количества антибиотиков. Молоко от одной коровы, пролеченной антибиотиками, способно сделать непригодным для переработки тонну молока.

В России в 2008 году вступил в силу «Технический регламент на молоко и молочную продукцию», который устанавливает более жесткие требования к содержанию антибиотиков в молоке и продуктах его переработки. Основной документ, регламентирующий показатели безопасности пищевых продуктов и продовольственного сырья в Украине, лимитирующий содержание антибио-

тиков, – «Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов» [9].

Имея экспрессные и достоверные способы тестирования на наличие антибиотиков, предприятия могут отказываться в приеме заготавливаемого молока уже на стадии приемного отделения, тем самым не подвергая производственный процесс угрозе. Молоко, содержащее остаточные количества антибиотиков, может использоваться в качестве дополнительного кормового средства при откорме молодняка сельскохозяйственных животных. Творог, сметана, яйца, содержащие остаточные количества антибиотиков, рекомендуются направлять на изготовление хлебобулочных изделий с расчетом, чтобы соотношение «загрязненных продуктов» с другими компонентами изделий было не меньше чем 1:4. Мясо и субпродукты, содержащие остаточные количества антибиотиков, должны направляться на изготовление мясных, мясорастительных консервов, за исключением консервов для детского питания, пищевых концентратов, варенных и варенокопченых колбас при условии обязательной подсортировки к мясу компонентов, не содержащих остаточных количеств антибиотиков.

Согласно существующему официальному «Перечню продукции, подлежащей обязательной сертификации в Украине» (утвержден 01.02.2005 № 28) на содержание антибиотиков обязательной сертификации подлежат также следующие виды пищевой продукции и продовольственного сырья: смеси на основе сухого молока, предназначенные для детского и диетического питания; консервы мясные для детского питания; продукты молочные сухие, продукты молочные сгущенные; сыры сычужные; масло сливочное, сливочно-растительное [10].

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, химические и физико-химические.

Иммунологические и микробиологические методы

Для определения антибиотиков в молочной промышленности нашли применение иммунологические и микробиологические тесты производства датской компании «Христиан Хансен», – «Beta Star[®]», «Tetra Star[®]», «Beta Star[®] Combo», «Copan Test[®]» [11].

«Beta Star[®]» – экспресс-тест, основанный на анализе специфических рецепторов бета-лактамов: белков, связанных с частицами золота. Для проведения одного определения требуется 5 мин, тест чувствителен к антибиотикам группы

бета-лактамов. Чувствительность определения в зависимости от вида антибиотика составляет в основном от 2 до 20 мкг/кг.

«Tetra Star®» – экспресс-тест, основанный на анализе специфического рецептора тетрациклиновой группы, имеет высокую чувствительность к антибиотикам группы тетрациклина. Чувствительность составляет 60-80 мкг/кг.

«Beta Star® Combo» – экспресс-тест, обладающий чувствительностью к антибиотикам двух групп: бета-лактамов и тетрациклинов. Чувствительность теста – от 2 до 50 мкг/кг.

Экспресс-тесты удобны и просты в применении, не требуют дополнительного оборудования или считывающего устройства, позволяют проводить анализ в полевых условиях. Тестовые полоски с результатами анализа долго сохраняются и могут быть использованы для сравнительной оценки определений достаточно длительный срок.

Широкое применение в производстве нашли также микробиологические методы, основанные на непосредственном биологическом действии антибиотиков на чувствительные штаммы микроорганизмов. Содержание антибиотиков выявляют при их диффузии в агар по величине торможения роста различных тест-культур, внесенных в питательные среды.

Микробиологический тест «Copan Test®» – включает споры *Bacillus stearothermophilus calidolactis*, с высокой чувствительностью определяет антибиотики группы бета-лактамов, тетрациклинов, аминогликозидов, макролидов и других антибиотиков. Возможность определения полного спектра антибиотиков в молоке, сравнительно невысокая стоимость, большой срок хранения и простота в использовании обеспечили тесту широкое применение на предприятиях молочной промышленности, а также в ветеринарных лабораториях, выдающих ветсвидетельства и осуществляющих государственный контроль заготавливаемого молока [8].

Тест, включающий микроорганизмы вида *Streptococcus thermophilus* предложен в [12] для определения пенициллина, стрептомицина и тетрациклина в молоке. Пределы обнаружения составляют 0.01 МЕ/мл, 10 мкг/мл и 1 мкг/мл соответственно.

Микробиологический тест, включающий диффузию антибиотика в агар (питательную среду) и сравнение угнетения роста тест-микроорганизма определенными концентрациями испытуемого препарата со стандартами антибиотика предложен в [13]. Минимально определяемая концентрация составляет 0.05 мкг/мл. Основными недостатками метода являются низкая избирательность, продолжительность (термостатирование образцов проводят в течение 18-24 часов) и трудность определения.

Для быстрого определения в молоке бета-лактамовых антибиотиков (пенициллина, ампициллина и др.) применяется также ферментатив-

ный колориметрический тест Penzym-100 [11]. Тест содержит энзим DD-карбоксилазу, которая гидролизует синтетические субстраты типа R-D-Ala-D-Ala, и которая в то же время быстро реагирует с антибиотиками бета-лактамового типа с образованием окрашенного комплекса. Предел обнаружения составляет 0,008 УС/мл.

С помощью биосенсора проводят [14] определение пенициллина в молоке, основанное на образовании устойчивого комплекса между белком рецептора и антибиотиком, что приводит к ингибированию ферментативной активности белка. Предел обнаружения пенициллина G составляет 2.6 мг/кг молочного продукта.

Предложена [15] методика определения антибактериального препарата хлорамфеникола методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа. Выбраны оптимальные пары антител и антигена, меченого флуоресцеином, и определены аналитические характеристики методики. Оптимизирована экспрессная методика подготовки проб молока с использованием насыщенного раствора сульфата аммония. Общее время пробоподготовки и определения хлорамфеникола в молоке не превышает 10 мин. Пределы обнаружения в воде и молоке составили 10 нг/мл и 20 мкг/кг соответственно. Разработанная методика апробирована на модельных и реальных образцах молока. Показано, что некоторые образцы молока содержат хлорамфеникола в концентрациях 38-41 мкг/кг, что в несколько раз превышает ПДК (10 мкг/кг).

Новый вариант иммуноферментного анализа с помощью амперометрического иммуносенсора предложен для определения аминогликозидного антибиотика гентамицина. Биочувствительная часть иммуноферментного сенсора включает совместно иммобилизованные фермент холинэстеразу и антитела против гентамицина. Нижняя граница определяемых концентраций антибиотика данным методом составляет $1 \cdot 10^{-9}$ мг/мл, время определения 20 мин. Наибольшее количество гентамицина обнаружено в образцах молока, предназначенного для перевозки и реализации в течение достаточно длительного времени (2 мес.), например, молоко «Домик в деревне» содержит 7.5 мг/мл гентамицина, а «Милая мила» – 5.8 мг/мл [16].

Иммунофлуоресцентный сенсор для определения гентамицина в молоке, использующий в качестве метки глюкозооксидазу описан в [17]. Диапазон рабочих концентраций гентамицина 10-200 мкг/кг, время анализа 10 мин.

Для определения остаточных количеств антибиотиков стрептомицина и дигидрострептомицина в пробах цельного молока, меда, почках и мясе свиней применен оптический иммунологический метод, основанный на ингибировании эффекта поверхностного резонанса.

Пределы обнаружения в молоке, меде, почках и мясе свинины составляют 30, 15, 50 и 70 мкг/л соответственно [18]. Электрохимический магне-

то–иммуноло-гический метод определения остатков антибиотиков в молоке описан в [19].

Люминесцентные методы

Определению антибиотиков в пищевых продуктах посвящено большое число исследований, основанных на использовании сенсibilизированной люминесценции ионов Eu (III) и Tb (III) (табл. 1). Эти работы относятся, в основном к антибиотикам тетрациклинового и хинолонового ряда, которые наиболее широко применяются в животноводстве.

Обладая высокими значениями молярных коэффициентов поглощения, органические лиганды в том числе и антибиотики, эффективно поглощают энергию возбуждения. Если при этом энергия триплетного состояния лиганда больше энергии резонансного уровня иона лантанида, то она может передаваться ему. Ион переходит в возбужденное состояние, а затем высвечивает, выделяя кванты света [20].

Антибиотики тетрациклинового и фторхинолонового ряда образуют с ионами лантанидов комплексные соединения, в которых ионы Eu (III) и Tb (III) обнаруживают интенсивную люминесценцию при $\lambda=615$ нм (переход ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$) и при $\lambda=545$ нм (переход ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$) соответственно [22].

Для снижения предела обнаружения при люминесцентном определении антибиотиков в качестве аналитических форм часто используют разнолигандные комплексы, в которых в качестве второго лиганда вводятся органические основания или донорно-активные вещества, такие как 1,10-фенантролин (Фен), триоктилфосфиноксид (ТОФО), β -дикетоны, этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), β -циклодекстрин, оксикарбоновые кислоты и другие лиганды [25, 26, 27].

Введение в образующийся бинарный хелат второго лиганда, участвующего в переносе энергии, позволяет реализовываться эффекту «антенны», способствует возрастанию микропорядочности и жесткости структуры образующихся соединений, вытеснению молекул воды из внутренней сферы комплекса и снижению безызлучательных потерь энергии возбуждения, что и обуславливает повышение интенсивности сенсibilизированной люминесценции лантанидов.

Сочетание разнолигандного комплексобразования с использованием мицеллярных сред позволяет в ряде случаев снизить пределы обнаружения таких антибиотиков как флуменквин, хлортетрациклин, а также антибактериального ветеринального препарата лазолацида [29, 30, 31]. Для определения ветеринарных антибиотиков энрофлоксацина и ципрофлоксацина в мышечных тканях животных и рыб также используется сенсibilизированная антибиотиками люминесценция ионов Tb (III) в мицеллярной среде – в присутствии додецилсульфата натрия (ДДС).

Интенсивность люминесценции ионов Tb (III) при этом значительно возрастает, что является результатом не только вхождения анионного ПАВ

во внутреннюю сферу комплекса и вытеснения молекул воды, но и защитного действия мицелл от процессов дезактивации ионов лантанида [23].

В ряде исследований для снижения пределов обнаружения, повышения селективности, либо уменьшения времени проведения анализа применяется твердофазная спектрофлуориметрия [21, 32, 33].

Методика [33] предусматривает определение тетрациклина в курином мясе непосредственно в фазе сорбента по люминесценции его комплекса с ионом Eu (III), в присутствии цитрат–ионов и катионного ПАВ – цетилтриметиламмоний хлорида (ЦТА). Для определения норфлоксацина и ципрофлоксацина после предварительного экстракционного выделения предложена твердофазная люминесценция ионов Tb(III), которые использованы в качестве проявляющих на пластинках для ТСХ. В проявляющий раствор входит также тетрадецилсульфат натрия [21, 32] и триоктилфосфиноксид [32].

В некоторых случаях [24,28] проводят постколочное детектирование антибиотика по сенсibilизированной люминесценции ионов Tb(III) или Eu(III), что позволяет благодаря предварительному выделению, повысить не только чувствительность, но и селективность определения. При этом ионы Ln(III) вводятся в раствор после колочного выделения антибиотика.

Использование кинетической спектрофлуориметрии и разрешенной во времени люминесценции иона Eu (III) дает возможность существенно повысить избирательность при определении ампициллина и тетрациклина [34]. При этом в качестве второго лиганда применяют теноилтрифтороацетон в присутствии тритона X–100, что позволяет определять антибиотики в молоке с пределом обнаружения 0.04 и 0.125 мкг/мл соответственно без предварительного разделения.

Хемилюминесцентное определение тетрациклина в меде основано на сенсibilизированной люминесценции ионов европия (III) в системе тетрациклин – H_2O_2 – Fe (II)/ Fe (III). Предел обнаружения – $5.0 \cdot 10^{-8}$ моль/л [35].

В некоторых исследованиях в качестве аналитического сигнала используют собственную молекулярную люминесценцию антибиотиков.

Для быстрого флуориметрического определения хлортетрациклина, окситетрациклина и тетрациклина в мышечной ткани и почках свиней антибиотики предварительно экстрагируют этилацетатом. Методом твердофазной экстракции на катионообменной колонке проводят концентрирование и очищение экстракта, после чего регистрируют собственную люминесценцию аналита.

Чувствительность метода составляет 0.1, 0.05, 0.2 мг/кг соответственно [36]. В работе [37] предложена мембрана для предварительного концентрирования и фосфориметрического определения флюмехина в молоке. Мембрана имеет кольцевую зону, закрепленную на поверхности полимембранной ленты на основе сложных поли-

эфиров, которая представляет собой область предварительного концентрирования. Интенсивность фосфоресценции флюомехина регистрируется непосредственно на твердой фазе при $\lambda_{\text{возб}} = 358$ нм и $\lambda_{\text{излуч}} = 459$ нм. Градуировочный график линеен в интервале концентраций 0.1 – 2.0 мг/л, предел обнаружения – 0.03 мг.

Описано [38] определение налидиксовой кислоты в грудном молоке с применением фосфориметрического сенсора при $\lambda_{\text{возб}} = 332$ нм, $\lambda_{\text{излуч}} = 412$ нм, градуировочный график линеен в интервале 0.06–1.5 мкг/мл, с пределом обнаружения 0.02 мкг/мл.

Разработана экстракционно-флуориметрическая методика косвенного определения пятнадцати аминогликозидных антибиотиков в биологических жидкостях (кровь, молоко, моча), основанная на образовании трехкомпонентных комплексов антибиотиков с параэодимом и флуоресцеинкомплексом в водном растворе при pH 5.8–6.2, экстракции этих нефлуоресцирующих комплексов смесью (1:1) изоамилового спирта с бензолом, реэкстракции флуоресцеинкомплекса раствором фторида натрия и измерении интенсивности свечения красителя. Предел обнаружения от 0.01 до 10 мкг антибиотиков [39].

Таблица 1. Определение антибиотиков по сенсibiliзированной люминесценции ионов лантанидов (III)

Антибиотик	Ион Ln(III)	Условия эксперимента	Предел обнаружения	Объект анализа	Лит-ра
1	2	3	4	5	6
Ципрофлоксацин Энрофлоксацин	Tb	ДДС, pH 7.4	3.5 мкг/кг	мясо цыплят	[23]
Флумеквин	Tb	ВЭЖХ, постколон. Детектир., pH 6.7	0.18 нг/мл	молоко	[24]
Окситетрациклин	Eu	pH 7.4, цитрат-ион, β -циклодек-стрин	5.0 нг/мл $6.7 \cdot 10^{-9}$ моль/л	молоко	[25] [26]
Окситетрациклин	Eu	ЭДТА, pH 9.0	3.0 нг/г	корм для животных	[27]
Тетрациклин Окситетрациклин Хлортетрациклин Доксициклин	Eu	метанол, pH 9.0, Amberlite XAD-4,	$2.3 \cdot 10^{-9}$ моль/л	молоко	[28]
Флумеквин	Tb	Фен, ДДС, pH 7.0	$1.3 \cdot 10^{-9}$ г/мл	куриное мясо	[29]
Лазалоцид	Tb	pH 6.5, Тритон X-100, ТОФО	2 нг/г	мясо птицы куриная печень	[30]
Хлортетрациклин	Eu	мицеллярные среды, ТОФО, pH 6.7	$2.0 \cdot 10^{-9}$ моль/л	грудное молоко	[31]
Хлортетрациклин	Eu	ТФ люм. ЭДТА, цитрат, ЦТА, сорбент – картридж для ВЭЖХ	19.0 нг/г	куриное мясо	[33]
Норфлоксацин	Tb	ТСХ, ТДС, pH 7.1	0.001 мкг	мясо, рыба	[21]
Ципрфлоксацин	Tb	ТСХ, ТДС, ТОФО	0.005 мкг	молоко	[32]
Ампициллин Тетрациклин	Eu	Кинетич. метод, pH 7.4, ТТА, Тритон X-100	0.01 нг/мл 0.04 нг/мл	молоко	[34]

Электрохимические методы

Разработаны методики электрохимического определения антибиотиков тетрациклинового ряда (окситетрациклина, метациклина и тетрациклина) в молоке с использованием амперометрического титрования и ионометрии [40–42]. При этом в качестве электродно-активного вещества мембран ионселективных электродов используются ионные ассоциаты антибиотиков тетрациклинового ряда с гетерополианионами структуры Кеггина. В случае амперометрического определения в качестве титранта применяют 12-молибдофосфорную кислоту. Методики отлича-

ются высокой чувствительностью, простотой и селективностью. Пределы обнаружения составляют $7 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Предложены ионселективные электроды с мембраной на основе электродно-активных соединений из аниообменников, азосоединений и фталоцианатов металлов для определения антибиотиков. Дана сравнительная оценка электрохимических и эксплуатационных характеристик датчиков. Определены пределы обнаружения для бензпенициллина – $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, ампициллина – $3.1 \cdot 10^{-5}$ моль/л и оксалиновой натриевой соли – $8.0 \cdot 10^{-6}$ моль/л [43].

Метод дифференциальной импульсной вольт-амперометрии использован для одновременного определения окситетрациклина, тетрациклина и хлортетрациклина. В качестве стационарного применяется ртутный электрод (висящая ртутная капля). Методика позволяет определять содержание перечисленных антибиотиков в кормах для животных, мышечной ткани рыб в интервале концентраций 0.02–0.18 мг/мл [44].

Разработаны методики вольтамперометрического определения стрептомицина и азитромицина в лекарственных препаратах и стрептомицина в молоке на уровне наноконцентраций [45].

Метод капиллярного электрофореза со спектрофотометрическим детектированием предложен для одновременного определения спарфлоксацина, ципрофлоксацина, энрофлоксацина и флуомехина в молоке [46]. Предел обнаружения

составляет 19.8, 15.2, 13.3 и 15.9 мг/кг соответственно.

Методика одновременного определения оксалиновой кислоты и флуомехина методом капиллярного электрофореза с использованием диодно-матричного детектора описана в [47]. Аналит экстрагируют дихлорметаном и гидроксидом натрия и проводят предварительное концентрирование с помощью твердофазной экстракции. Предел обнаружения составляет 15 мкг/кг и 10 мкг/кг для оксалиновой кислоты и флуомехина соответственно. Методика позволяет определять антибиотики ниже предела, установленного Европейским Союзом. Метод капиллярного электрофореза является альтернативным по пределу обнаружения методу жидкостной хроматографии при определении антибиотиков в пищевых продуктах животного происхождения [48].

Таблица 2. Хроматографические методы определения антибиотиков в пищевых продуктах

Антибиотик	Метод	Условия определения	Предел обнаружения	Объект	Лит-ра
1	2	3	4	5	6
Окситетрациклин	ВЭЖХ	ФЛ детектор. $\lambda_{\text{изл.ч.}} = 335 \text{ нм}$	20 нг/г	рыбное филе	[49]
Окситетрациклин	ВЭЖХ	ФЛ детектор. $\lambda_{\text{возб.}} = 380 \text{ нм}$ $\lambda_{\text{изл.ч.}} = 520 \text{ нм}$	0.04 мкг/г	ткани свиней	[50]
Окситетрациклин Тетрациклин Хлортетрациклин	ВЭЖХ	Постколон. ФЛ детектир.	1 нг/мл 2 нг/мл 4 нг/мл	коровье молоко	[51, 52]
Тетрациклин	Иммуно-аффинная хроматография	ФЛ детектир. рН 8.0, $\lambda_{\text{возб.}} = 394 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{изл.ч.}} = 616 \text{ нм}$	19 нг/мл	молоко	[53]
Тетрациклин Окситетрациклин Хлортетрациклин Демеклоциклин	аффинная хроматография	УФ детектир. $\lambda_{\text{возб.}} = 350 \text{ нм}$	3-6 мкг/кг	яйца, мышечная ткань, печень цып-ленка, оленины, лосося форели	[54]
Тетрациклиновые антибиотики	Твердо-фазная экстракция Sephadex SP-C-25	УФ детектир. $\lambda_{\text{возб.}} = 350 \text{ нм}$	1-2 мкг/кг	ткани живот-ных	[55]
Флюомехин Налидиксовая и оксалиновые кислоты, Норфлоксацин, β - лактамные антибиотики	ВЭЖХ	ФЛ детектир. $\lambda_{\text{возб.}} = 318 - 325 \text{ нм}$ $\lambda_{\text{изл.ч.}} = 365 \text{ нм}$	5 нг/г	Анчоус, тунец, лосось, креветки, ткани цыплят молоко	[58-62, 65, 72-78]
Антибиотики хинолонового ряда	Жидко-стная хроматография	Масс-спектрометрическое детектирование	20 нг/л	морская рыба, коровье молоко, продук-ты животного происхождения	[63, 64, 66-70]
Хлорамфеникол	ТСХ	УФ-детектир.	1 мг/кг	мясо живот-ных, молоко	[79]

Хроматографические методы

Хроматографические методы нашли более широкое применение при определении антибиотиков в пищевых продуктах (табл. 2). Наиболее эффективным при этом является метод ВЭЖХ с флуоресцентным или УФ-детектированием.

Большое число работ посвящено определению антибиотиков тетрациклинового ряда, которые широко применяются в животноводстве. Определение окситетрациклина в рыбном филе методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием при 335 нм, с пределом обнаружения 20 нг/г предложено в [49]. При определении окситетрациклина в тканях свиней [50] после ВЭЖХ отделения также используют флуориметрическое детектирование ($\lambda_{\text{возб}} = 380$ нм, $\lambda_{\text{излуч}} = 520$ нм). Градуировочный график при этом линеен в интервале концентраций 1.25 – 200 нг, предел обнаружения – 0.04 мкг/г. Чувствительные методики определения тетрациклинов (окситетрациклина, тетрациклина и хлортетрациклина) в продуктах животного происхождения предусматривают измерение постколониальной молекулярной люминесценции антибиотиков, усиленной при комплексообразовании с катионами циркония (IV) [51] или алюминия (III) [52]. Пределы обнаружения составляют 1 – 4 нг/мл.

Сочетание иммуноаффинной хроматографии и сенсibilизированной люминесценции европия (III) в комплексе с тетрациклином и N, N – бис (2 – гидроксипропил) глицином использовано для определения тетрациклина в молоке с пределом обнаружения 19 нг/мл [53]. Методика является дорогостоящей, т.к. требует наличия моноклональных антител к тетрациклину.

Методика [54] определения тетрациклина, окситетрациклина, хлортетрациклина и демеклоциклина в яйцах, мышечной ткани и печени цыпленка, мышечной ткани оленины, лосося и форели, основанная на экстракции антибиотиков, упаривании экстракта досуха, растворении остатка в метаноле, очистке методом аффинной хроматографии с хелатами металлов, элюировании и разделении с последующим УФ-детектированием при 350 нм. Градуировочные графики линейны в диапазоне 0-100 мкг/л. Предел обнаружения для описанных антибиотиков – 5; 3; 6 и 5 мкг/кг соответственно.

Определение антибиотиков тетрациклинового ряда в пищевых продуктах методом ВЭЖХ описано также в работах [55–57].

Большое число публикаций посвящено определению антибиотиков хинолонового ряда [58–65]. Описаны методики определения остаточных количеств хинолоновых соединений (флюмексин, налидиксовая, оксалиниевая кислота, норфлоксацин), применяемых в качестве бактерицидных средств на рыбных фермах для обработки анчоуса, тунца, лосося и креветок [58, 59, 62, 65], а также в тканях цыплят [61]. В ходе анализа пробы мышечной ткани гомогенизируют, подвергают

многоступенчатой экстракции и экстракт анализируют методом ВЭЖХ с флуоресцентным (318–325/365 нм) или УФ-фотометрическим (289 нм) детектированием.

Чувствительное и селективное определение остаточных количеств антибиотиков хинолонового ряда в морской рыбе, коровьем молоке и других продуктах животного происхождения предложено методом жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [63, 64, 66–70], что позволяет снизить пределы обнаружения.

Одновременное экспресс-обнаружение в мясопродуктах нескольких β -лактамов, распространенных в ветеринарной практике [71], предусматривает экстракцию водных вытяжек из мясопродуктов хлороформом с последующей регистрацией масс-спектров твердофазных образцов, полученных высушиванием многокомпонентных биоматриц (хлороформных экстрактов) на золотой подложке. Метод наиболее чувствителен к триметропиму, нижний предел обнаружения которого составляет 0.1 – 0.2 мкг, 4–5 мкг для других антибиотиков.

Определению β -лактамов антибиотиков методом ВЭЖХ в пищевых продуктах, молоке, мясе курицы, тканях лосося посвящены работы [72–78].

Для определения хлорамфеникола в молоке и мясе животных предложено использовать метод ТСХ с УФ-детектированием. Предел обнаружения составляет 1 мг/кг, методика по чувствительности альтернативна ВЭЖХ [79].

Анализ литературных данных показывает, что на предприятиях молочной промышленности нашли применение в основном иммунологические и микробиологические тесты импортного производства. При этом микробиологические тесты требуют временных затрат, достаточно трудоемки, дорогостоящие, имеют невысокую селективность и чувствительность.

Спектрофотометрические методы, также 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 [80].

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуброва Г.Б. Применение антибиотиков для сохранения пищевых продуктов. Москва: Госторгиздат, 1961. С.83.
2. Білоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Взаємодія лікарських препаратів з їжею. *Фармацевтичний журнал*. 2002, 6, 42–45.
3. Чекман І.С. Клініко–фармакологічні властивості антибіотиків. *Сучасні інфекції*. 2001, №2, 76–89.
4. Рубенчик Б.Л., Костюковский Я.Л., Меламед Д.Б. Профилактика загрязнения пищевых продуктов канцерогенными веществами. Киев: *Здоров'я*, 1983. С.160.
5. Габович Р.Д. Припутина Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ. Киев: *Здоров'я*, 1987. С.248.
6. Понаморьев, П.Х., Сирохман І.В. Безпека харчових продуктів та продовольчої сировини. Киев: *Наук. Думка*, 1998. С.435.
7. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. Москва: *Высшая школа*, 1982. С.478.
8. Доротова А., Хрущева Е. Практическая реализация методов определения антибиотиков в молоке. *Молочна промисловість*. 2009, 9, 46–48.
9. Лебедева Т.Л. Некоторые вопросы регламентации безопасности продуктов питания и продовольственного сырья. Матеріали науково-практичної конференції «Якість та безпека. Питання методології і метрології хімічного аналізу». Одеса: *Астропринт*. 2004, 39–43.
10. Купинец Л.Е., Харичков С.К. Проблемы производства экологически чистой продукции в АПК: международный и национальный аспекты. Нац. Акад. наук Украины, Ин-т проблем рынка и экон.-эко. исслед. Одесса: *ИПРЭЭИ*, 2007. С.676.
11. Кальницкая, О.И. Методы определения антибиотиков. *Молочная промышленность*. 2008, 6, 82–83.
12. ГОСТ 23454 – 79. Молоко. Методы определения ингибирующих веществ. Введен. 01.01.1990. Изменен 01.01.1998. С.5
13. Фирсов, А.А. Алексеева М.Е., Кулешов С.У., Каденаци И.Б., Гагаева Е.В., Агапитова И.А., Кулешова Е.Э., Домбровский В.С., Назаров А.Д. Ципрофлоксацин: ВЭЖХ и микробиологический метод при оценке биоэквивалентности лекарственных форм. *Хим. фарм. журн.* 1995, 3, 24–27.
14. Gustavsson E., Bjurling P., Sternesjo A. Biosensor analysis of penicillin G in milk based on the inhibition of carboxypeptidase activity. *Anal. Chim. Acta*. 2002, 468, 153 – 159.
15. Гасимова Н.В., Еремин С.А. Определение хлорамфеникола в молоке методом поляризации одного иммуноанализа. *Журн. аналит. хим.* 2010, 65(3), 261 – 265.
16. Халдеева Е.В., Медянцева Э.П., Иманаева Н.А., Будников Г.К. Определение гентамицина с помощью амперометрического иммуноферментативного сенсора. *Журн. аналит. хим.* 2002, 57(12), 1284 – 1289.
17. Van E.R.M., Setford S.J., Blankwater Y.I., Meijer D. Detection of gentamicin in milk by immunoassay and flow injection analysis with electrochemical measurement. *Anal. Chim. Acta*. 2001, 429(1–3), 37– 47.
18. Ferguson J.P., Baxter G. A., McEvoy J. D. G., Stead S., Rawlings E., Sharman M. Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical biosensor. *Analyst*. 2002, 127(7), 951–956.
19. Zacco E., Adrian J., Galve R., Marco M., Alegret S., Pividori M.I. Electrochemical magneto immunosensing of antibiotic residues in milk. *Biosens. And Bioelectron*. 2007, 22(9–10), 2184 – 2191.
20. Полуэтов Н.С., Кононенко Л.И., Ефрюшина Н.П., Бельтюкова С.В. Спектрофотометрические и люминесцентные методы определения лантанидов. Киев: *Наукова Думка*. 1989. С.254.
21. Бельтюкова С.В., Малинка Е.В., Бойченко В.Д., Теслюк О.И., Ливенцова Е.О. Определение норфлоксацина в мясных и рыбных продуктах методом тонкослойной хроматографии. *Журн. хроматограф. товариства*. 2005, 5(1), 14–19.
22. Бельтюкова С.В., Егорова А.В., Теслюк О.И. Использование f-люминесценции ионов Eu (III) и Tb(III) в анализе лекарственных препаратов. *Укр. хим. журн.* 2000, 66(10), 115–121
23. Hernandez-Arteseros J.A., Compano R., Prat M.D. Determination of ciprofloxacin and enrofloxacin in edible animal tissues by terbium-sensitized luminescence. *Analyst*. 1998, 123, 2729 – 2732.
24. Rodriguez–Diaz C., Fernandez-Romero M., Aguilar–Caballos P., Gomez-Hens A. Chromatographic determination of flumequine in food samples by post-column derivatisation with terbium (III). *Anal.Chim. Acta*. 2006, 578,220-226.
25. Витюкова Е.О., Егорова А.В., Бельтюкова С.В., Малинка Е.В. Определение окситетрациклина в молоке с использованием сенсibilизированной люминесценции ионов Eu (III). *Вісник Од. ун-ту*. 2004, 9(6), 97 – 105.
26. Wang M., Hou F., Jiang C. Ethyl substituted fluorimetric method for the determination of trace amounts of oxytetracycline in rine, sernm, feed of chook and milk. *J. Luminescence*. 2005, 113, 94 – 99.
27. Chena G., Schneider M.J., Darwish A.M., Lehotay S.J., Freeman D.W. Europium-sensitized

luminescence determination of oxytetracycline in catfish muscle. *Talanta*. 2004, 64, 252–257.

28. Traviesa–Alvares Y.V., Costa-Fernandez J.M., Pereiro R., Sanz-Medel A. Direct screening of tetracyclines in water and bovine milk using room temperature phosphorescence detection. *Anal. Chim. Acta*. 2007, 589(1), 51–58.

29. Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Неврюева Н.В., Жемеричкин Д.А., Паращенко И.И. Флуориметрическое определение флуменквилина с помощью сенсibilизированной флуоресценции тербия в организованных средах. *Химико-фарм. журнал*. 2010, 44(11), 49–52.

30. Aguilar –Caballos M.P., Gomez–Hends A., Perez–Bendito D. Determination of lasalocid with sensitized terbium (III) luminescence detection. *Talanta*. 1999, 48, 209–217.

31. Feng, P., Li Y.F., Huang C.Z. Determination of chlortetracycline in body fluids with the complexation of chlortetracycline-europium(III)-trioctylphosphine oxide by total internal reflected fluorescence at a water/tetrachloromethane interface. *Analyt. Chim. Acta*. 2001, 442(1), 89–95.

32. Бельтюкова С.В., Малинка Е.В., Ливенцова Е.О. определение ципрофлоксацина в молоке с помощью люминесцентной спектроскопии в тонком слое. *Труды Одес. политех. универ.*, 2008, 2(30), 238–241.

33. Schneider M.J., Chen G. Time-resolved luminescence screening assay for tetracyclines in chicken muscle. *Anal. Lett*. 2004, 37(10), 2067–2078.

34. Gala B. A., Gomez – Hens, Perez – Bendito D. Simultaneous determination of ampicillin and tetracycline in milk by using a stopped-flow. T – fonuat spectrofluorimeter. *Talanta*. 1997, 44, 1883 – 1889.

35. Kaczmarek M., Idzikowska A., Lis S. Europium-sensitized chemiluminescence of system tetracycline–H₂O₂–Fe(II)/(III) and its application to the determination of tetracycline. *J. of Fluorescence*. 2008, 18(6), 1193–1197.

36. Haagsma N., Mengelers M.J.B. A rapid fluorimetric screening method for chlortetracycline, oxytetracycline and tetracycline in pig meat and kidney tissues. *Z. Lebensmittel Unters Forsch*. 1989, 189(3), 227–237.

37. Капинан-Валвей Л.Ф., Аль-Барбарави О.М.А., Фернандес-Рамос М.Д., Авидад Р. Использование оптически прозрачных мембран для предварительного концентрирования и прямого фосфориметрического определения фармацевтического препарата флуменхинона. *Журн. аналит. химии*. 2005, 60(11), 1135–1140

38. Capitan – Vallvey R.F., Al-Barbarawi Osama M.A., Fernandes-Ramos M.D., Avidad R., Ramirez G. V. Singleuse phosphorimetric sensor for the determination of nalidixic acid in human urine and milk. *Analist*. 2000, 125(11), 2000–2005.

39. Алыков Н.М., Экстракционно-флуориметрическое определение аминоклико-

зидных антибиотиков. *Журн. аналит. хим.* 1981, 36(7), 1387–1389.

40. Толстенко Ю.В., Деркач Т.М. Прямое потенциометрическое определение окситетрациклина гидрохлорида в молочных продуктах. *Вісник Чернівецького нац. у-ту. Хімія*. 2008, 401, 167–169.

41. Толстенко Ю.В., Деркач Т.М., Ткач В.І. Аналітичний моніторинг вмісту окситетрациклина гідрохлориду в продуктах електрохімічними методами. *Методи та об'єкти хімічного аналізу*. м. Київ. КНУ, 2008, 3(2), 192–201.

42. Толстенко Ю.В., Смирнова Т.Д., Ткач В.І. Визначення вмісту окситетрацикліна гідрохлориду в молочних продуктах електрохімічними методами. *Вопросы химии и хим. технологии*. 2010, 5, 84–87.

43. Шведен Н.В., Боровская С.В. Ионметрическое определение β – лактамных антибиотиков. *Журн. аналит. хим.* 2003, 58(11), 1208–1213.

44. Ni Y., Li S., Kokot S. Simultaneous voltammetric analysis of tetracycline antibiotics in foods. *Food Chemistry*. 2011, 124(3), 1157–1163.

45. Федорчук, В.А., Пучковская Е.С., Анисимова Л.С., Слепченко Г.Б. Применение вольтамперометрии для определения антибиотиков стрептомицина и азитромицина. *Журн. аналит. хим.* 2005, 60(6), 586–591.

46. Hanwen Sun, Wei Zhao, Pan He Effective separation and simultaneous determination of four fluoroquinolones in milk by CE with SPE. *J. of Chromatogr*. 2008, 68, 425–429.

47. Barron D., Jimenez–Lozano E., Bailac S., Barbosa J. Simultaneous determination of flumequine and oxolinic acid in chicken tissues by solid phase extraction and capillary electrophoresis. *Anal. Chim. Acta*. 2003, 477(1), 21–27.

48. Garcia–Campana A.V., Carson V.C., Gamiz–Gracia L., Lara F. J., del Olmo Iruela M., Cruces–Blanco C. Applications of capillary electrophoresis to the determination of antibiotics in food and environmental samples. *Anal. Bioanal. Chem*. 2009, 395, 967–986.

49. Harikkhan R., Moats W.A. Identification and measurement of beta-lactams antibiotic residues in milk. Integration of screening kits liquid-chromatography. *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]*. 1995, 78(4), 978–986.

50. Kawata S., Sato K., Nishikawa Y., Iwama K. Liquid-chromatographic determination of oxytetracycline in swine tissues. *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]*. 1996, 79(6), 1463–1465.

51. Croubels S., Baeyen W., Van-Peteghem C. Sensitive spectrofluorimetric determination of tetracycline residues in bovine milk. *Analist*. 1994, 119(12), 2713–2716.

52. McCracken R.J., Blanchflower W.J., Haggan S.A., Kennedy D.G. Simultaneous determination of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline in animal tissues using liquid chromatography, post-

column derivatization with aluminium, and fluorescence detection. *Analyst*. 1995, 120, 1763–1766.

53. Savage A.L., Siti H.S., Baird Y. A novel screening method for tetracycline in milk combining sensitized – Eu (III) fluorescence and immunoaffinity techniques. *Anal. Chim. Acta*. 1998, 375, 1–4.

54. Cooper A.D., Stubbings G.W.E., Kelly M., Tarbin J.A., Farrington W.H.H., Shearer G. Improved method for the on-line chelate affinity chromatography – high-performance liquid chromatographic determination of tetracycline antibiotics in animal products. *J. Chromatogr. A*. 1998, 812, 1–2, 321–326.

55. Wrightson W.R., Myers S.R., Galandiuk S. Analysis of minocycline by high-performance liquid chromatography in tissue and serum. *J. Chromatogr. B*. 1998, 706(2), 358–361.

56. Moats W.A., Harik-Khan R. Rapid HPLC determination of tetracycline antibiotics in milk. *J. Agric. Food. Chem.* 1995, 43, 931–934.

57. Rogstad A., Hormazadal V., Yndestad M. Optimization of solid phase extraction of oxytetracycline from fish tissue and its determination by HPLC. *J. Liquid Chromatogr.* 1988, 11(3), 2337–2347.

58. Schilling J.B., Cepa S.P., Menacherry S.D., Bavda L.T., Heard B.M., Stockwell B.L. Liquid-chromatography combined with tandem mass spectrometry for the confirmation of sarafloxacin in catfish tissue. *Anal. Chem.* 1996, 68(11), 1905–1909.

59. Horie M., Saito K., Hoshino Y., Nose N., Mochizuki E., Nakazawa H. Simultaneous determination of nalidixic acid, oxolinic acid and piromidic with fluorescence and UV detection. *J. Chromatogr.* 1987, 402, 301–308.

60. Boubakar B.B., Dominique D., Mathieu F., Marie-Claude S. Fully automated high-performance liquid chromatography of ciprofloxacin with direct injection of plasma and Mueller-Hinton broth for pharmacokinetic / pharmacodynamic studies. *J. of Chromatogr. B*. 1998, 714, 317–324.

61. Enq G.Y., Maxwell R.I., Cohen E., Piotrowski E.O., Fiddler W. Determination of flumequine and oxolinic acid in fortified chicken tissue using liquid chromatography with fluorescent. *J. Chromatogr. A*. 1998, 799(1–2), 349–354.

62. Pfenning A.P., Munns R.K., Turnipseed S.B., Roybal J.E., Holland D.C., Long A.R., Plakas S.V. Determination and confirmation of identities of flumequine and nalidixic, oxolinic and piromidic acids in salmon and shrimp. *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]* 1996, 79(5), 1227–1235.

63. Samanidou V., Evaggelopoulou E., Trotsmuller M., Guo X., Lankmayr E. Multi-residue determination of seven quinolones antibiotics in gilt-head sea bream using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. of Chromatogr. A*, 2008, 1203(2), 115–123.

64. Bogialli S., D'Ascenzo G., Di Corcia A., Lagana A., Nicolardi S. A simple and rapid assay based on hot water extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for monitoring quinolone residues in bovine milk. *Food Chem.* 2008, 108(1), 354–360.

65. McComish M., Marenchic I., Ehntholt D. Validation of a method to determine flumequine, nalidixic, oxolinic and piromidic acid residues in catfish, salmon and shrimp by HPLC-Fluorescence/UV detection. *Pittsburgh Conf. Anal. Chem. And Appl. Spectrosc., New Orleans, La, March 1-5, 1998, Book Abstr.*, 1998. P. 727.

66. Delepin B., Hurtaudpessel D., Sanders P. Multiresidue method for confirmation of macrolide antibiotics in bovine muscle by liquid-chromatography mass-spectrometry. *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]* 1996, 79(2), 397–404.

67. Hernandez-Arteseros J.A., Compano R., Ferrer R., Prat M.D. Application principal component regression to of luminescence data for the screening of ciprofloxacin and enrofloxacin in animal tissues. *Analyst*. 2000, 125, 1155–1158.

68. Di C.A., Nazzari M. Liquid chromatographic – mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents food products. *J. Chromatogr. A*. 2002, 974(1–2), 53–89.

69. Hornish R.E., Cazars A.R., Chester S.T., Roof Jr. D., Roof R.D. Identification and determination of pirilimycin residue in bovine milk and liver by high-performance liquid chromatography-thermospray mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*. 1995, 674(2), 219–235.

70. Niessen W.M.A. Analysis of antibiotics by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 1998, 812(1–2), 53–75.

71. Чиванов В.Д., Гребник Л.И., Баранова В.М., Еременко В.И., Аксенов С.А., Кураев В.В., Книш А.Н., Бордунова О.Г., Чиванова С.В., Мишнев А.К. Экспресс-обнаружение антибиотиков в мясopодуктах методом времяпролетной плазменносорбционной масс-спектрометрии. *Журн. аналит. Хим.* 1997, 52(10), 1105–1109.

72. Соколов Л.И., Черняев А.П. Определение бензпенициллина, левомицетина и тетрациклина в пищевых продуктах методом ВЭЖХ. *Журнал аналит. Хим.* 2001, 56(11), 1177 – 1180.

73. Campana M. del Olmo-Iruela, Gamiz-Gracia, C. Cruces-Blanco Trace determination of 10 β -lactam antibiotics in environmental and food samples by capillary liquid chromatography. *J. of Chromatogr. A* 2009, 1216(47), 8355–8361.

74. Luo W.H., Hansen E.B, Ang C.Y.W., Thompson H.C. Determination of lincomycin residue in salmon tissues by ion – pair reversed – phase liquid – chromatography with electrochemical detection. *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]* 1996, 79(4), 839–843.