




Определение остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения

| | | | |
|-----------------------|--------------|--|---|
| Ольга С. Чаплыгина | ¹ | chaplygina_95@mail.ru |  0000-0003-3193-858X |
| Александр Ю. Просеков | ¹ | aprosekov@rambler.ru |  0000-0002-5630-3196 |
| Дарья Д. Белова | ² | antonina-daria@mail.ru |  0000-0002-0630-7658 |




¹ Кемеровский государственный университет, ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Россия

² Кузбасская сельскохозяйственная академия, ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, 650056, Россия

Аннотация. Антибиотики широко используются для профилактики и лечения инфекционных заболеваний в медицине и ветеринарии, а также в качестве стимуляторов роста в животноводстве. Присутствие остаточных следов антибиотиков в животноводческой продукции, а далее и в пищевых продуктах, полученных на ее основе, представляет опасность как для человека, так и для окружающей среды в целом. Нерациональное использование антибиотиков в сельском хозяйстве стимулирует появление антибиотикорезистентных бактерий, способных вызывать инфекционные заболевания у человека и животных, не поддающиеся лечению современными лекарственными препаратами. В связи с потенциальным риском для здоровья человека во многих странах регламентированы максимально допустимые пределы содержания остаточных следов антибиотиков. Поэтому актуальной задачей остается разработка новых высокочувствительных, точных, простых и экономически выгодных методов их определения. Данный обзор направлен на анализ последних работ в области идентификации остаточных следов антибиотиков в пищевых продуктах.

Ключевые слова: антибиотики, экстракция, животноводство, продукты питания, хроматография, антибиотикорезистентность

Определение остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения

| | | | |
|------------------------|--------------|--|---|
| Olga S. Chaplygina | ¹ | chaplygina_95@mail.ru |  0000-0003-3193-858X |
| Alexander Yu. Prosekov | ¹ | aprosekov@rambler.ru |  0000-0002-5630-3196 |
| Daria D. Belova | ² | antonina-daria@mail.ru |  0000-0002-0630-7658 |

¹ Kemerovo State University, Krasnaya str., 6, Kemerovo, 650000, Russia

² Kuzbass Agricultural Academy, 5 Markovtseva str., Kemerovo, 650056, Russia

Abstract. Antibiotics are widely used for the prevention and treatment of infectious diseases in medicine and veterinary medicine, as well as growth stimulants in animal husbandry. The presence of residual traces of antibiotics in animal products, and further in food products derived from it, poses a danger to both humans and the environment as a whole. The irrational use of antibiotics in agriculture stimulates the emergence of antibiotic-resistant bacteria that can cause infectious diseases in humans and animals that cannot be treated with modern medicines. Due to the potential risk to human health in many countries, the maximum permissible limits for the content of residual traces of antibiotics are regulated. Therefore, the development of new highly sensitive, accurate, simple and cost-effective methods for their determination remains an urgent task. This review is aimed at analyzing recent work in the field of identification of residual traces of antibiotics in food products.

Keywords: antibiotics, extraction, animal husbandry, food, chromatography, antibiotic resistance

Введение

Термин «антибиотики» охватывает широкий спектр химических веществ, которые производятся естественным, полусинтетическим и синтетическим путем и используются для подавления (бактериостатического) роста бактерий или их уничтожения (бактерицидные). В зависимости от их действия они классифицируются как бактериостатические (бактерицидные), а также по серии эффективности как антибиотики узкого или широкого спектра действия [1].

В связи с широким использованием ветеринарных препаратов и антибиотиков в животноводстве одной из серьезных проблем обеспечения безопасности пищевых продуктов является наличие остаточных следов антибиотиков в продуктах животного происхождения. Данные препараты применяют для предотвращения быстрого распространения инфекционных заболеваний. Помимо лечебных и профилактических целей антибиотики могут использоваться в качестве кормовых добавок для увеличения массы тела и в качестве консервантов кормов [2, 3].

Для цитирования

Чаплыгина О.С., Просеков А.Ю., Белова Д.Д. Определение остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения // Вестник ВГУИТ. 2022. Т. 84. № 1. С. 140–148. doi:10.20914/2310-1202-2022-1-140-148

For citation

Chaplygina O.S., Prosekov A.Yu., Belova D.D. Определение остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения. *Vestnik VGUIT* [Proceedings of VSUET]. 2022. vol. 84. no. 1. pp. 140–148. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2022-1-140-148

Установлено, что при добавлении антибиотиков в корм происходит снижение падежа молодняка, ускорение процессов роста и развития и сокращение объема потребления кормов на 5–10% [4]. Однако необходимо учитывать, что антибиотики попадая в организм животных способны длительное время циркулировать в нем, а их остатки попадают в продукты животного происхождения (молоко, мясо, яйца и др.). Также следы антибиотиков могут находиться в сельскохозяйственных культурах и овощах из-за использования фекальных удобрений [2, 5, 6].

Остаточные следы антибиотиков могут вызывать различные побочные эффекты, такие как перенос устойчивых к антибиотикам бактерий человеку, иммунопатологические эффекты, аллергия, мутагенность, нефропатия (гентамицин), гепатотоксичность, репродуктивные расстройства, токсичность для костного мозга (хлорамфеникол) и даже канцерогенность (сульфаметазин, окситетрациклин), фуразолидон). Наиболее важным побочным эффектом остатков антибиотиков является перенос бактерий, устойчивых к антибиотикам, на человека благодаря мобильным свойствам устойчивости [7–9].

Цель работы – проведение анализа публикаций, в которых отражены последние разработки и достижения в области идентификации остаточных следов антибиотиков в пищевых продуктах.

Объекты и методы

Объектом исследования стала общедоступная научная литература, посвященная способам идентификации остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения. Поиск научной литературы осуществлялся в следующих информационных базах данных: PubMed от National Center for Biotechnology Information (США), Scopus и ScienceDirect от Elsevier, на платформе Web of Science и в отечественной электронной библиотеке eLibrary.ru. Ограничениями поиска стал язык: русский и английский. Глубина поиска составила 5 лет. В рамках данной работы проведен аналитический обзор _ зарубежных и отечественных научных литературных источников.

Результаты

Амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол, и флорфеникол) – это антибактериальные препараты широкого спектра действия, бактериостатические с близкородственными химическими структурами.

Первое соединение в этом классе – хлорамфеникол выделено в 1947 г. из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*.

Он эффективен против многих патогенных бактерий, риккетсий и микоплазм и проявляет этот эффект, нарушая синтез белка у микроорганизмов [7]. Применение хлорамфеникола способствует возникновению многих побочных эффектов. Его используют при лечении смертельных инфекций, таких как холера, брюшной тиф и лихорадка. Хлорамфеникол используется для уничтожения вибрионов, особенно устойчивых к тетрациклину. По этой причине хлорамфеникол и антибиотики, производные тетрациклина, используются вместе в лечебных целях [11].

В. Vuran et al. для определения остаточного количества хлорамфеникола, разработали методику магнитной твердофазной экстракции (MSPE) в сочетании с методикой высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодной матрицей (HPLC-DAD). В качестве твердофазного сорбента были синтезированы магнитные наночастицы, покрытые нановолокном, и подробно охарактеризованы с использованием полевой эмиссионной сканирующей электронной микроскопии (FE-SEM), рамановской спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (XRD). Экспериментальные параметры метода были систематически исследованы и оптимизированы. Разработанный метод был применен к образцам настоящего молока для количественного определения остатков антибиотиков. Значения восстановления для хлорамфеникола были найдены в диапазоне 94,6–105,4% (n = 3) при использовании модельного раствора с добавками [12].

Метод определения хлорамфеникола как в прополисе, так и в пищевых добавках на основе прополиса был разработан J. Wen et al. с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (HPLC-MS/MS). Флавоны в образцах были удалены с помощью раствора ацетата свинца и аммиака, а жирорастворимые вещества, такие как пчелиный воск и растительные масла, были удалены с помощью n-гексан после растворения образца в этаноле. Трет-бутилметилловый эфир использовали в качестве растворителя для обратной экстракции для уменьшения соэкстракционных соединений, таких как полиэтиленгликоль 400 (PEG 400) и глицерин, которые являются обычными адъювантами пищевых добавок, и некоторых полярных помех. Хлорамфеникол обнаруживали с помощью ВЭЖХ-МС/МС и количественно определяли методом внутреннего стандарта. Калибровочная кривая показала хорошую линейность в диапазоне 0,20–50,0 мкг/л.

Пределы обнаружения и пределы количественного определения составили 0,03 и 0,1 мкг/кг соответственно. Извлечение в четырех различных матрицах на трех уровнях добавок находилось в диапазоне 86,0–114,4% с относительными стандартными отклонениями от 0,3% до 4,9%. Разработанный метод обладает преимуществами превосходной универсальности, простоты эксплуатации, высокой чувствительности и сильной защиты от помех [13].

Сульфаниламиды представляют собой класс синтетических антибактериальных препаратов, производные пара (π) – аминобензолсульфамида. Они способны быстро усваиваться, благодаря чему находят широкое применение в животноводстве в качестве лекарственных средств и стимуляторов роста. В последние годы остатки сульфаниламидов и их метаболитов постоянно попадают в почву и воду, создавая потенциальную опасность для окружающей среды.

В статье [14] синтезировали сферический мезопористый ковалентный органический каркас, как адсорбент твердофазной экстракции для сверхчувствительного определения сульфонамидов в образцах пищевых продуктов и воды методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Разработанный метод обеспечивает низкие пределы обнаружения (0,5–1,0 нг/л) и широкий диапазон измерения сульфаниламидов (5–1000 нг/л).

Тилозин – макролидный антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый штаммов *Streptomyces fradiae*. Он относится к группе антибактериальных препаратов для лечения болезней бактериальной этиологии. Тилозин тартрат гранулят используется в качестве стимулятора роста (кормового антибиотика) для свиней, малого и крупного рогатого скота, и птиц. Остаточные следы тилозина способны вызывать аллергические реакции, нарушение кишечной микрофлоры и оказывать канцерогенное, мутагенное и гепатотоксичное воздействие [15].

Способ определения остатков тилозина в молоке с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR) в сочетании с хемометрикой представлен в работе [16]. Авторы работы использовали инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье с ослабленным полным отражением (ATR-FTIR), связанную с многослойной сетью перцептронов (MLP) и методом частичных наименьших квадратов (PLS). При анализе данных FTIR-спектров MLP позволяет распознать образцы молока, загрязненные тилозином, а PLS спрогнозировать очень низких концентраций (0,1–100 мкг/л) остатков тилозина

в молоке. Данный метод позиционируют, как эффективный и не дорогой количественный метод анализа остатков тилозина в молоке.

При совместной работе российских, болгарских и китайских ученых разработана двойная иммунохроматографическая тест-система для одновременного определения антибиотиков линкомицина и тилозина в пищевых продуктах. Иммунохроматографический анализ осуществлялся в непрямом конкурентном формате с использованием в качестве метки антивидовых антител, конъюгированных с наночастицами золота. При оптимальных условиях пределы обнаружения для тилозина и линкомицина составили 0,090 нг/мл и 0,008 нг/мл соответственно, а продолжительность анализа занимала 10 мин. Разработанная тест-система позволила определить остатки тилозина и линкомицина в молоке, меде и яйцах [17].

В статье [18] описан метод определения следов тилозина с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR). Авторы отмечают, что предложенная методика отличается высокой эффективностью, быстротой анализа и низкой стоимостью.

Тетрациклины относятся к недорогим антибиотикам широкого спектра действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, поэтому широко используются в медицине и ветеринарии. Однако в последнее время их остаточные следы в продуктах питания и окружающей среде вызывают серьезные опасения. В связи с этим разрабатываются различные методы идентификации и подготовки проб для анализа остатков тетрациклина в пищевых продуктах [22, 23].

Высокоселективный метод определения следов тетрациклина в пищевых продуктах представлен в статье [21]. Авторы статьи изготовили аптамер, закрепленный на тетраэдрических наноструктурно-функционализированных магнитных шариках ДНК (Apt-tet MB) в качестве зонда для обнаружения тетрациклина. В присутствии следов тетрациклина праймер ДНК высвобождается из Apt-tet MB, далее отделенный праймер ДНК вызывает реакцию амплификации по типу катящегося круга (RCA) и генерирует длинную тандемную одноцепочечную последовательность. Затем с помощью флуоресцентного красителя SYBR Green I сигнал флуоресценции фиксируется зондами обнаружения посредством гибридизации продукта RCA. Данный метод позволяет определить концентрацию тетрациклина в диапазоне от 0,001 до 10 нг/мл.

Н. Sereshti et al. разработал метод электрохимически контролируемой твердофазной микроэкстракции на основе модифицированного медного электрода с проводящим наноккомпозитом полианилин / оксид графена для экстракции окситетрациклина, тетрациклина и доксициклина и дальнейшего их количественного определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ детектором. При оптимальных условиях разработанный метод позволяет определить целевые аналиты в пределах обнаружения 0,32–1,01 и 2,42–7,59 мкг/л в пробах воды и молока соответственно [19].

В работе [20] предложили способ получения металлоорганических каркасов для дисперсионной твердофазной экстракции с целью определения следов тетрациклина в меде. Наиболее эффективной адсорбция-экстракция оказалась при комбинации MIL-101 (Cr), MIL-100 (Fe) и MIL-53 (Al) и соотношении компонентов 7:1:2. Данный метод позволял определить концентрацию окситетрациклина, тетрациклина, хлортетрациклина и доксициклин в диапазоне от 0,239 до 1,449 нг/г.

A. Kumar et al. предложили способ определения остаточных количеств окситетрациклина и амоксициллина в коровьем молоке с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором. Пределы обнаружения искомых аналитов составили 1,4 и 0,9 мкг/кг для окситетрациклина и 2,5 и 1,5 мкг/кг для амоксициллина [22].

Хинолоны представляют собой группу широко используемых синтетических антимикробных препаратов, также включающую фторхинолоны. За счет подавления бактериальных ферментов ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV хинолоны оказывают угнетающее воздействие. Гибель клеток бактерий происходит за счет подавления ДНК-гиразы. Хинолоны часто используются в качестве первостепенных препаратов для лечения острых желудочно-кишечных инфекций у людей, так как обладают высокой активностью против кишечных патогенов, а также в тех случаях, когда патоген, вызвавший заболевания еще не известен. Благодаря широкому спектру действия хинолоны также используются в ветеринарии. Однако было отмечено, что внедрение хинолонов в ветеринарную практику способствовало значительному росту устойчивости бактерий к антибиотикам данной группы.

Энрофлоксацин относится к группе фторхинолонов. Он эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и всех видов микоплазмы.

В работе [23] аргентинские ученые предложили метод определения остаточных следов энрофлоксацина в куриных яйцах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с быстросканирующим флуоресцентным детектором.

Литовскими учеными разработан быстрый и надежный аналитический метод обнаружения хинолонов в мясе птицы с помощью масс-спектрометра ионно-циклотронного резонанса с Фурье-преобразованием. Пробоподготовка образца была упрощена и сокращена до стадии экстракции и замораживания. Также был исключен этап хроматографического разделения и оптимизированы масс-спектрометрические параметры. В результате общее время анализа составляло менее одного часа. Разработанный метод позволяет определить наличие десяти хинолоновых соединений в мясе птицы в том числе ципрофлоксацина и энрофлоксацина [24].

Аминогликозиды представляют собой группу антибиотиков природного и полусинтетического происхождения. Строение антибиотиков отличается присутствием аминсахара, соединённого гликозидной связью с аминоклическим кольцом. Они обладают широким спектром действия и бактерицидной активностью против аэробных бактериальных инфекций. При накоплении в организме человека способны оказывать негативное воздействие и обладать ототоксичностью и нефротоксичностью. В связи с потенциальным риском для здоровья во многих странах установлены максимальные пределы содержания остаточных следов аминогликозидов в продуктах животного происхождения [25, 26].

Канамицин – аминогликозидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces kanamyceticus* или другими родственными микроорганизмами. Он широко используется для лечения грамположительных и грамотрицательных бактериальных инфекций в медицине и ветеринарии. Механизм действия канамицина основан на взаимодействии с рибосомной РНК, препятствующей синтезу бактериального белка. Остаточные следы канамицин в избыточном количестве способны вызывать аллергические реакции, снижение слуха и оказывать нефротоксичность [26].

В работе [27] описан биосенсор на основе аптамеров для определения остатков канамицина в образцах сельскохозяйственной продукции. Он представляет из себя проточный аптамерный биосенсор, в котором изменения сигнала контролируются с помощью измерений поверхностного плазмонного резонанса (SPR) на основе специфического взаимодействия

аптамера с антибиотиком. Изменение сигнала пропорционально концентрации анализируемого вещества. Данный биосенсор позволяет определить концентрацию канамицина в диапазоне от 1 до 100 ммоль/л.

V. Yu et al. разработали высокочувствительный метод определения аминокликозидов в пищевых продуктах с помощью капиллярного электрофореза, ионизации и tandemной масс-спектрометрии с электрораспылением. Капиллярный электрофорез использовали для разделения аминокликозидов, а количественное определение проводили с помощью масс-спектрометрии. Предел обнаружения аминокликозидов составил 0,67 мкг/кг [25].

Y.R. Kim и H. – S Kang представили метод определения двадцати остатков аминокликозидов в продуктах животного происхождения с помощью жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии. Разделение проводили на колонке C 18 с обратной фазой и элюировали ацетонитрилом, содержащим ионно-парный реагент-гептафтормасляную кислоту. По сравнению с аналогами разработанный метод менее трудоемок и экономически выгоден из-за использования очистки d-SPE [26].

Полипептидные антибиотики – это группа противомикробных препаратов с широким спектром действия против многих грамотрицательных и грамположительных бактерий. Антибиотики данной группы обладают большой молекулярной массой и имеют общее структурное строение, состоящее из гептапептидного кольца с полипептидной боковой цепью.

В статье [28] описан метод ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии для идентификации остатков полипептидных антибиотиков (бацитрацина A, колистина A, колистина B, полимиксина B₁ и полимиксина B₂) в продуктах питания животного происхождения. Экстракцию проводили смесью ацетонитрила, воды и 25% раствора аммиака при объемном соотношении 80/10/10, далее проводили этапы выпаривания, восстановления и фильтрации. Хроматографическое разделение проводили на колонке C18 в режиме градиентного элюирования, а масс-спектральные измерения в режиме селективного мониторинга множественных реакций с помощью тройного квадрупольного масс-спектрометра. Данный метод позволяет определить концентрацию полипептидных антибиотиков в диапазоне от 10 до 1000 мкг/кг.

Колистин – антибиотик, продуцируемый некоторыми штаммами бактерии *Paenibacillus polymyxa*, оказывающий воздействие на большинство грамотрицательных бактерий. Токсичен для почек, отмечена также нейротоксичность,

является лекарством последнего резерва для лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [29].

Бацитрацин – антибиотик полипептидной группы, синтезируемый штаммами бактерии *Bacillus subtilis*. Действует на грамположительные микроорганизмы (бета-гемолитические стрептококки, стафилококки) и некоторых грамотрицательных патогены. Механизм действия заключается в ингибировании синтеза клеточной оболочки бактерий [29].

В работе [31] представлен метод портативного иммуоферментного анализа с латеральным потоком для идентификации следов колистина и бацитрацина в молоке. Модификация метода заключалась в замене наночастиц золота, используемых в традиционном иммуоферментном анализе с латеральным потоком, флуоресцентными микросферами для маркировки моноклональных антител. Основываясь на принципе конкурентного связывания с мечеными моноклональными антителами между аналитами в образцах и фиксированными антигенами на мембране. Предел обнаружения составил 100 и 50 нг/мл для бацитрацина и колистина соответственно.

H. Kumar et al. предложили способ определения колистина в яйцах и мясе птицы. Экстракцию колистина b проводили раствором подкисленного метанола и воды при соотношении 1:1, далее центрифугировали и фильтровали через мембранный фильтр. Анализ проводили с помощью ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрией. Предел количественного определения колистина разработанным методом составил для куриного мяса 10 мкг/кг, для яиц 5 мкг/кг. Данный метод является более экономически выгодным по сравнению с аналогами за счет снижения затрат на пробоподготовку [32].

В последние годы исследования ученых направлены на разработку методов, которые способны определять несколько классов антибиотиков одновременно. Так A. Mehl с соавторами разработали высокопроизводительный метод планарной твердофазной экстракции для быстрого скрининга 66 антибиотиков. Нажимая на различные участки изображения интерфейс autoTLC-MS автоматически выделяет целевые зоны анализа непосредственно в масс-спектрометр высокого разрешения с орбитальной ловушкой, работающий в режиме сбора данных, не зависящего от переменных. В работе анализировалось

наличие девяти различных классов антибиотиков (сульфонамиды, диаминопиримидины, линкозамиды, плевомутилины, макролиды, цефалоспорины, пенициллины, амфениколы и нитроимидазолы). В качестве объектов исследования использовалась мышечная ткань, коровье молоко и куриные яйца. Продолжительность анализа составила 7 мин на образец, что в 5 раз быстрее, чем обычные современные технологии. Метод проверки одобрен для одного антибиотика каждого класса в соответствии с Решением Европейской комиссии 2002/657/ЕС. Авторы предполагают, что разработанный ими метод анализа обеспечит более полное исследование образцов и соответственно повысит безопасность пищевых продуктов [6].

Метод идентификации остаточных следов антибиотиков в козьем молоке представлен в работе [33]. В основе метода лежит экстракция на колонке PriME HLB в сочинении с ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографией и квадрупольной / электростатической полевой орбитальной масс-спектрометрией высокого разрешения. Разработанный метод позволяет определить одновременно до 62 ветеринарных антибиотиков. В оптимальных условиях предел количественного определения антибиотиков составил от 0,5 до 100 мкг/л.

Одновременное определение восьми ветеринарных препаратов и трех остатков метаболитов из четырех категорий (хлорамфениколы, нитроимидазолы, линкозамиды и макролиды) в яйцах, молоке, курице и пресноводной рыбы предложено в статье [34]. Разработанный метод основан на ультраэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии в сочетании с твердофазной экстракцией. Целевые аналиты разделяли на хроматографической колонке ACQUITY UPLC BEH C18 (100 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм) при температуре колонки 40 °C и скорости потока 0,4 мл/мин. Объем инъекции составлял 10 мкл.

Градиентное элюирование проводили метанолом и 0,1% водным раствором муравьиной кислоты в качестве подвижных фаз. Разработанный метод обеспечивает низкие пределы обнаружения от 0,05 до 0,50 пг/кг и пределы количественного определения от 0,2 до 1,5 пг/кг.

Заключение

Во многих странах масштабы использования антибиотиков в сельском хозяйстве превышают их использование в медицине. Чрезмерное, неконтролируемое использование антибиотиков в ветеринарии в совокупности с несоблюдением правил приема препаратов, периодов отмены, а также строгого соблюдения правил безопасности пищевых продуктов представляет значительную угрозу для здоровья населения и экосистемы в целом. Помимо различных неблагоприятных последствий для здоровья, которые могут возникнуть в результате воздействия остаточных следов антибиотиков, антибиотикорезистентность микроорганизмов считается основной угрозой для здоровья человека в будущем.

Антибиотикорезистентность может передаваться людям через пищевые продукты, при непосредственном контакте с животным или через объекты окружающей среды. У антибиотикорезистентности нет экологических, географических, отраслевых или биологических границ. Так применение антибиотиков в одной стране или отрасли влияет на распространение антибиотикорезистентности в других странах и отраслях. Контроль и снижение негативного влияния остаточных следов антибиотиков на организм человека и окружающую среду является первоочередной задачей во всем мире. В соответствии со всем вышесказанным разработка методов идентификации остаточных следов антибиотиков в пищевых продуктах остается актуальной задачей и появляются все новые, более эффективные методы анализа.

Литература

- 1 Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Open Access Review Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications // *Molecules*. 2018. V. 23. № 4. doi: 10,3390/molecules23040795
- 2 Bacanlı M., Basaran N. Importance of antibiotic residues in animal food // *Food and Chemical Toxicology*. 2019. V. 125. P. 462–466. doi: 10,1016/j.fct.2019.01,033.
- 3 Baynes R.E., Dedonder K., Kissell L. Health concerns and management of select veterinary drug // *Food and Chemical Toxicology*. 2016. V. 88. P. 112–122. doi: 10,1016/j.fct.2015.12.020,
- 4 Галяутдинова Г.Г., Маланьев А.В., Мухамметшина А.Г. Балымова М.В. и др. Индикация антибиотика цинкбацитрацина в кормах методом ВЭЖХ // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2020. Т. 242. (2). С. 36–39. doi: 10,31588/2413–4201–1883–242–2–36–40
- 5 Шульга Н.Н., Шульга И.С., Плавшак Л.П. Антибиотики в животноводстве пути решения проблемы // *Тенденции развития науки и образования*. 2018. № 35–4. С. 52–55. doi: 10,18411/lj-28–02–2018–68

- 6 Mehl A., Schmidt L.J., Schmidt L. High-throughput planar solid-phase extraction coupled to orbitrap high-resolution mass spectrometry via the autoTLC-MS interface for screening of 66 multi-class antibiotic residues in food of animal origin // *Food Chemistry*. 2021. V. 351. P. 129211. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129211
- 7 Bacanlı M., Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food // *Food and Chemical Toxicology*. 2019. V. 2019. P. 462–466. doi: 10.1016/j.fct.2019.01.033
- 8 Галютдинова Г.Г., Босяков В.И., Хайруллин Д.Д., Егоров В.И. Хроматографические методы определения антибиотика цинкбацитрацина // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2018. Т. 236. № 4. С. 67–72. doi: 10.31588/2413-4201-1883-236-4-67-72
- 9 Potekhin A.V., Rusaleyev V.S. Monitoring of antibiotic resistance of *Acinobacillus pleuropneumoniae* isolated in the Russian Federation in 2012–2014 // *Veterinary Science Today*. 2016. № 1. P. 24–29.
- 10 Шульга Н.Н., Шульга И.С., Плавшак Л.П. Антибиотики против человека // *БИО*. 2019. Т. 7 (226). С. 6–12.
- 11 Jalili R., Khataee A. Application of molecularly imprinted polymers and dual-emission carbon dots hybrid for ratiometric determination of chloramphenicol in milk // *Food and Chemical Toxicology*. 2020, V. 146. doi: 10.1016/j.fct.2020.111806
- 12 Vuran B., Ulusoy H.I., Sarp G., Yilmaz E. Determination of chloramphenicol and tetracycline residues in milk samples by means of nanofiber coated magnetic particles prior to high-performance liquid chromatography-diode array detection // *Talanta*. 2021. V. 230. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122307
- 13 Wen J., Wu F., Cao Y., He J. et al. Determination of chloramphenicol in propolis and propolis-derived dietary supplements by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Chinese Journal of Chromatography*. 2018. V. 36. (12). P. 1284–1289. doi: 10.3724/SP.J.1123.2018.08012
- 14 Wen L., Liu L., Wang X. et al. Spherical mesoporous covalent organic framework as a solid-phase extraction adsorbent for the ultrasensitive determination of sulfonamides in food and water samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. 2020. V. 1625. P. 461275. doi: 10.1016/j.chroma.2020.461275
- 15 Moudgil P., Bedi J.S., Aulakh R.S., Wang M. – L. et al. Antibiotic residues and mycotoxins in raw milk in Punjab (India): A rising concern for food safety // *Journal of Food Science and Technology*. 2019. V. 56 (11). P. 5146–5151. doi: 10.1016/j.chroma.2020.461275
- 16 de Freitas A., de Magalhães B., Minho L., Leão D. FTIR spectroscopy with chemometrics for determination of tylosin residues in milk // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2021. V. 101. № 5. P. 1854–1860. doi: 10.1002/jsfa.10799
- 17 Hendrickson O.D., Zvereva E.A., Zherdev A.V. Godjevargova T. et al. Development of a double immunochromatographic test system for simultaneous determination of lincomycin and tylosin antibiotics in foodstuffs // *Food Chemistry*. 2020. V. 318. P. 126510. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126510
- 18 Gomes Marques de Freitas A., Almir Cavalcante Minho L., Elizabeth Alves de Magalhães B. et al. Infrared spectroscopy combined with random forest to determine tylosin residues in powdered milk // *Food Chemistry*. 2021. V. 365. P. 130477. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.130477
- 19 Sereshti H., Karami F., Nouri N., Farahani A. Electrochemically controlled solid phase microextraction based on a conductive polyaniline-graphene oxide nanocomposite for extraction of tetracyclines in milk and water // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2021. V. 101. № 7. P. 2304–2311. doi: 10.1002/jsfa.10851
- 20 Pang Y.-H., Lv Z.-Y., Sun J.-C. Collaborative compounding of metal-organic frameworks for dispersive solid-phase extraction HPLC–MS/MS determination of tetracyclines in honey // *Food Chemistry*. 2021. V. 355. P. 129411. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129411
- 21 Hong C., Zhang X., Ye S., Yang H. et al. Aptamer-Pendant DNA Tetrahedron Nanostructure Probe for Ultrasensitive Detection of Tetracycline by Coupling Target-Triggered Rolling Circle Amplification // *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2021, V. 13. (17). P. 19695–19700. doi: 10.1021/acsami.1c02612
- 22 Kumar A., Panda A.K., Sharma N. Determination of antibiotic residues in bovine milk by HPLC-DAD and assessment of human health risks in Northwestern Himalayan region, India // *Journal of Food Science and Technology*. 2021. P. 1–10. doi: 10.1007/s13197-021-04988-8
- 23 Teglia C.M., Guinez M., Culzoni M.J. Cerutti S. Determination of residual enrofloxacin in eggs due to long-term administration to laying hens. Analysis of the consumer exposure assessment to egg derivatives // *Food Chemistry*. 2021. V. 351. P. 129279. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129279.
- 24 Ikkere L.E., Perkons I., Pugajeva I., Gruzauskas R. et al. Direct injection Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometric method for high throughput quantification of quinolones in poultry // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020, V. 188. P. 113389. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113389
- 25 Yu Y., Liu Y., Wang W., Jia Y. et al. Highly sensitive determination of aminoglycoside residues in food by sheathless CE-ESI-MS/MS // *Analytical Methods*. 2019. V. 11. № 39. P. 5064–5069. doi: 10.1039/c9ay01728c.
- 26 Kim, Y.R., Kang H.-S. Multi-residue determination of twenty aminoglycoside antibiotics in various food matrices by dispersive solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Food Control*. 2021. V. 130. P. 108374. doi: 10.1016/j.foodcont.2021.108374
- 27 Ecija-Arenas A., Kirchner E. – M., Hirsch T. Development of an aptamer-based SPR-biosensor for the determination of kanamycin residues in foods // *Analytica Chimica Acta*. 2021. V. 1169. № 1. P. 338631. doi: 10.1016/j.aca.2021.338631
- 28 Bladdek T., Szymanek-Bany I., Posyniak A. Determination of polypeptide antibiotic residues in food of animal origin by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Molecules*. 2020. V. 25. № 14. P. 3261. doi: 10.3390/molecules25143261,


- 29 Ahmed M., Ahmed L.-L., Shen C., Yang Y. et al. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019) // *Emerging Microbes & Infections*. 2020. V. 9. № 1. doi: 10.1080/22221751.2020.1754133
- 30 Binhashim N.H., Alvi Iorcid S.N., Hammami M.M. LC-MS/MS Method for Determination of Colistin in Human Plasma: Validation and Stability Studies // *International Journal of Analytical Mass Spectrometry and Chromatography*. 2021. V. 9. № 1. doi: 10.4236/ijamsc.2021.91001
- 31 Li Y., Jin G., Liu L. et al. A portable fluorescent microsphere-based lateral flow immunosensor for the simultaneous detection of colistin and bacitracin in milk // *Analyst*. 2020. V. 145. (24). P. 7884–7892. doi: 10.1039/d0an01463j
- 32 Kumar H., Kumar D., Nepovimova E. Determination of colistin b in chicken muscle and egg using ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. V. 18. № 5. P. 2651. doi: 10.3390/ijerph18052651
- 33 Zhang L., Shi L., He Q., Li Y. A rapid multiclass method for antibiotic residues in goat dairy products by UPLC–quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry // *Journal of Analytical Science and Technology*. 2021. V. 12. № 1. P. 14. doi: 10.1186/s40543–021–00268–4
- 34 Liu B., Xie J., Zhao Z. Simultaneous determination of 11 prohibited and restricted veterinary drugs and their metabolites in animal-derived foods by ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry coupled with solid phase extraction // *Chinese Journal of Chromatography (Se Pu)*. 2021. V. 39. № 4. P. 406–414. doi: 10.3724/SP.J.1123.2020.05012


References


- 1 Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Open Access Review Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications // *Molecules*. 2018. vol. 23. № 4. doi: 10.3390/molecules23040795.
- 2 Bacanlı M., Basaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*. 2019. vol. 125. pp. 462–466. doi:10.1016/j.fct.2019.01.033
- 3 Baynes R.E., Dedonder K., Kissell L. Health concerns and management of select veterinary drug. *Food and Chemical Toxicology*. 2016. vol. 88. pp. 112–122. doi:10.1016/j.fct.2015.12.020
- 4 Galyautdinova G.G., Malanyev A.V., Mukhammetshina A.G., Balymova M.V., Egorova V.I. Indication of the antibiotic zincbacitracin in feed by HPLC method. *Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*. 2020. vol. 242. no. 2. pp. 36–39. doi:10.31588/2413–4201–1883–242–2–36–40 (in Russian).
- 5 Shulga N.N., Shulga I.S., Plavshak L.P. Antibiotics in animal husbandry ways to solve the problem. *Trends in the development of science and education*. 2018. no. 35–4. pp. 52–55. doi: 10.18411/lj-28–02–2018–68 (in Russian).
- 6 Mehl A., Schmidt L.J., Schmidt L. High-throughput planar solid-phase extraction coupled to orbitrap high-resolution mass spectrometry via the autoTLC-MS interface for screening of 66 multi-class antibiotic residues in food of animal origin. *Food Chemistry*. 2021. vol. 351. pp. 129211. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129211
- 7 Bacanlı M., Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*. 2019. vol. 2019. pp. 462–466. doi: 10.1016/j.fct.2019.01.033
- 8 Galyautdinova G.G., Bosyakov V.I., Khairullin D.D., Egorov V.I. Chromatographic methods for determining the antibiotic zinc-bacitracin. *Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*. 2018. vol. 236. no. 4. pp. 67–72. doi: 10.31588/2413–4201–1883–236–4–67–72 (in Russian).
- 9 Potekhin, A. Monitoring of antibiotic resistance of *Acinobacillus pleuropneumoniae* isolated in the Russian Federation in 2012–2014. *Veterinary Science Today*. 2016. no.1. pp. 24–29. (in Russian).
- 10 Shulga N.N., Shulga I.S., Plavshak L.P. Antibiotics against humans. *BIO*. 2019. no. 7 (226). pp. 6–12. (in Russian).
- 11 Jalili R., Khataee A. Application of molecularly imprinted polymers and dual-emission carbon dots hybrid for ratiometric determination of chloramphenicol in milk. *Food and Chemical Toxicology*. 2020. vol. 146. doi: 10.1016/j.fct.2020.111806
- 12 Vuran B., Ulusoy H.I., Sarp G., Yilmaz E. Determination of chloramphenicol and tetracycline residues in milk samples by means of nanofiber coated magnetic particles prior to high-performance liquid chromatography–diode array detection. *Talanta*. 2021. vol. 230. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122307
- 13 Wen J., Wu F., Cao Y., He J. et al. Determination of chloramphenicol in propolis and propolis-derived dietary supplements by high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Chinese Journal of Chromatography*. 2018. vol. 36. no. 12. pp. 1284–1289. doi: 10.3724/SP.J.1123.2018.08012
- 14 Wen L., Liu L., Wang X. et al. Spherical mesoporous covalent organic framework as a solid-phase extraction adsorbent for the ultrasensitive determination of sulfonamides in food and water samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2020. vol. 1625. pp. 461275. doi: 10.1016/j.chroma.2020.461275
- 15 Moudgil pp., Bedi J.S., Aulakh R.S., Wang M. – L. et al. Antibiotic residues and mycotoxins in raw milk in Punjab (India): A rising concern for food safety. *Journal of Food Science and Technology*. 2019. vol. 56(11). pp. 5146–5151. doi: 10.1016/j.chroma.2020.461275
- 16 de Freitas, B. de Magalhaes, L. Minho, Leão D. FTIR spectroscopy with chemometrics for determination of tylosin residues in milk. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2021. vol. 101. no. 5. pp. 1854–1860. doi: 10.1002/jsfa.10799
- 17 Hendrickson O.D., Zvereva E.A., Zherdev A. vol. Godjevargova T. et al. Development of a double immunochromatographic test system for simultaneous determination of lincomycin and tylosin antibiotics in foodstuffs. *Food Chemistry*. 2020. vol. 318. pp. 126510. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126510
- 18 Gomes Marques de Freitas, L. Almir Cavalcante Minho, B. Elizabeth Alves de Magalhães et al. Infrared spectroscopy combined with random forest to determine tylosin residues in powdered milk. *Food Chemistry*. 2021. vol. 365. pp. 130477. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.130477
- 19 Hong C., Zhang X., Ye S., Yang H. et al. Aptamer-Pendant DNA Tetrahedron Nanostructure Probe for Ultrasensitive Detection of Tetracycline by Coupling Target-Triggered Rolling Circle Amplification. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2021. vol. 13. no. 17. pp. 19695–19700. doi: 10.1021/acsami.1c02612

- 20 Sereshti H., Karami F., Nouri N., Farahani A. Electrochemically controlled solid phase microextraction based on a conductive polyaniline-graphene oxide nanocomposite for extraction of tetracyclines in milk and water. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2021. vol. 101. no. 7. pp. 2304–2311. doi: 10.1002/jsfa.10851
- 21 Pang Y.-H., Lv Z.-Y., Sun J.-C. Collaborative compounding of metal-organic frameworks for dispersive solid-phase extraction HPLC–MS/MS determination of tetracyclines in honey. *Food Chemistry*. 2021. vol. 355. pp. 129411. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129411
- 22 Kumar A., Panda A.K., Sharma N. Determination of antibiotic residues in bovine milk by HPLC-DAD and assessment of human health risks in Northwestern Himalayan region, India. *Journal of Food Science and Technology*. 2021. pp. 1–10. doi:10.1007/s13197-021-04988-8
- 23 Teglia C.M., Guinez M., Culzoni M.J., Cerutti S. Determination of residual enrofloxacin in eggs due to long-term administration to laying hens. Analysis of the consumer exposure assessment to egg derivatives. *Food Chemistry*. 2021. vol. 351. pp. 129279. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129279
- 24 Ikkere L.E., Perkons I., Pugajeva I., Gruzauskas R. et al. Direct injection Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometric method for high throughput quantification of quinolones in poultry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020, vol. 188. pp. 113389. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113389
- 25 Yu Y., Liu Y., Wang W., Jia Y. et al. Highly sensitive determination of aminoglycoside residues in food by sheathless CE-ESI-MS/MS. *Analytical Methods*. 2019. vol. 11. no. 39. pp. 5064–5069. doi: 10.1039/c9ay01728c
- 26 Kim, Y.R., Kang H.-S. Multi-residue determination of twenty aminoglycoside antibiotics in various food matrices by dispersive solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Control*. 2021. vol. 130. pp. 108374. doi:10.1016/j.foodcont.2021.108374
- 27 Eciya-Arenas A., Kirchner E. – M., Hirsch T. Development of an aptamer-based SPR-biosensor for the determination of kanamycin residues in foods. *Analytica Chimica Acta*. 2021. vol. 1169. no. 1. pp. 338631. doi:10.1016/j.aca.2021.338631
- 28 Bladdek T., Szymanek-Bany I., Posyniak A. Determination of polypeptide antibiotic residues in food of animal origin by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Molecules*. 2020. vol. 25. no. 14. pp. 3261. doi:10.3390/molecules25143261
- 29 Ahmed M., Ahmed L. – L., Shen C., Yang Y. et al. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerging Microbes & Infections*. 2020. vol. 9. no. 1. doi:10.1080/22221751.2020.1754133
- 30 Binhashim N.H., Alvilorcid S.N., Hammami M.M. LC-MS/MS Method for Determination of Colistin in Human Plasma: Validation and Stability Studies. *International Journal of Analytical Mass Spectrometry and Chromatography*. 2021. vol. 9. no. 1. doi: 10.4236/ijamsc.2021.91001
- 31 Li Y., Jin G., Liu L. et al. A portable fluorescent microsphere-based lateral flow immunosensor for the simultaneous detection of colistin and bacitracin in milk. *Analyst*. 2020. vol. 145. no. 24. pp. 7884–7892. doi:10.1039/d0an01463j
- 32 Kumar H., Kumar D., Nepovimova E. Determination of colistin b in chicken muscle and egg using ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. vol. 18. no. 5. pp. 2651. doi:10.3390/ijerph18052651
- 33 Zhang L., Shi L., He Q., Li Y. A rapid multiclass method for antibiotic residues in goat dairy products by UPLC-quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Journal of Analytical Science and Technology*. 2021. vol. 12. no. 1. pp. 14. doi: 10.1186/s40543-021-00268-4
- 34 Liu B., Xie J., Zhao Z. Simultaneous determination of 11 prohibited and restricted veterinary drugs and their metabolites in animal-derived foods by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with solid phase extraction. *Chinese Journal of Chromatography (Se Pu)*. 2021. vol. 39. no. 4. pp. 406–414. doi:10.3724/Spp. J.1123.2020.05012

Сведения об авторах

Ольга С. Чаплыгина аспирант, кафедра бионанотехнологии, Кемеровский государственный университет, ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Россия, chaplygina_95@mail.ru
 <https://orcid.org/0000-0003-3193-858X>

Александр Ю. Просеков д.т.н., профессор, кафедра бионанотехнологии, Кемеровский государственный университет, ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Россия, aprosekov@rambler.ru
 <https://orcid.org/0000-0002-5630-3196>

Дарья Д. Белова к.т.н., с.н.с., научно-исследовательская лаборатория «Агроэкология», Кузбасская государственная сельскохозяйственная академия, ул. Марковцева, 5, Кемерово, 650056, Россия, antonina-daria@mail.ru
 <https://orcid.org/0000-0002-0630-7658>


Вклад авторов


Все авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут ответственность за плагиат


Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about authors

Olga S. Chaplygina postgraduate student, bionanotechnology department, Kemerovo State University, Krasnaya str., 6, Kemerovo, 650000, Russia, chaplygina_95@mail.ru
 <https://orcid.org/0000-0003-3193-858X>

Alexander Yu. Prosekov Dr. Sci. (Engin.), professor, bionanotechnology department, Kemerovo State University, Krasnaya str., 6, Kemerovo, 650000, Russia, aprosekov@rambler.ru
 <https://orcid.org/0000-0002-5630-3196>

Daria D. Belova Cand. Sci. (Engin.), senior researcher, Agroecology Research Laboratory, Kuzbass State Agricultural Academy, 5 Markovtseva Str., Kemerovo, 650056, Russia, antonina-daria@mail.ru
 <https://orcid.org/0000-0002-0630-7658>

Contribution

All authors are equally involved in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

| | | |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Поступила 11/01/2022 | После редакции 09/02/2022 | Принята в печать 28/02/2022 |
| Received 11/01/2022 | Accepted in revised 09/02/2022 | Accepted 28/02/2022 |