

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 615.072

<https://doi.org/10.17021/2712-8164-2025-2-6-15>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ КАК КОМПОНЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ И ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Марина Владимировна Мажитова, Алла Андреевна Старикова,

Валерия Валерьевна Уранова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Сегодня практика фармацевтического, биофармацевтического анализа и экологического мониторинга предполагает использование широкого спектра физических, физико-химических и микробиологических методов определения антибиотиков как в фармацевтических субстанциях, лекарственных формах, биологических образцах, так и в объектах окружающей среды. Однако необходимость разработки новых и усовершенствования применяемых методов установления количественного содержания активного ингредиента в антибиотике является критической. Повышение точности, чувствительности, селективности методов представляется как способ повышения эффективности и безопасности используемых антбактериальных агентов. Обзор литературных данных позволяет отметить непрерывность работы исследователей, направленной на усовершенствование характеристик существующих методов анализа. Особенностью современного направления аналитической практики является её сопряжение с информационным технологическим обеспечением профессиональным оборудованием, а также предметами общедоступного пользования (смартфонами). Такой подход способствует повышению экспрессности контроля качества и удобства его реализации в различных условиях, в том числе в лабораториях, не имеющих специального дорогостоящего оснащения.

Ключевые слова: антибиотик, резистентность, фармацевтический анализ, чувствительность, предел обнаружения, точность, селективность, спектрофотометрический анализ, хроматографический метод, флуориметрия, фармполигонант

Для цитирования: Мажитова М. В., Старикова А. А., Уранова В. В. Методы определения антибиотиков как компонентов фармацевтических субстанций и лекарственных форм, биологических жидкостей и объектов окружающей среды // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2025. Т. 6, № 2. С. 6–15.
<https://doi.org/10.17021/2712-8164-2025-2-6-15>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

METHODS FOR DETERMINING ANTIBIOTICS AS COMPONENTS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES AND DOSAGE FORMS, BIOLOGICAL FLUIDS AND ENVIRONMENTAL OBJECTS

Marina V. Mazhitova, Alla A. Starikova,

Valeria V. Uranova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Today, the practice of pharmaceutical, biopharmaceutical analysis and environmental monitoring involves the use of a wide range of physical, physicochemical and microbiological methods for determining antibiotics in pharmaceutical substances, dosage forms, biological samples, and environmental objects. However, the need to develop new and improve the applied methods for determining the quantitative content of the active ingredient in an antibiotic is critical. Increasing the accuracy, sensitivity, and selectivity of methods is presented as a way to increase the effectiveness

and safety of the antibacterial agents used. A review of the literature data allows us to note the continuity of the work of researchers aimed at improving the characteristics of existing analysis methods. A distinctive feature of the modern direction of analytical practice is its interface with information technological support of both a professional level and publicly available items (smartphones), which helps to increase the speed of quality control, as well as the convenience of its implementation in various conditions, including laboratories that do not have expensive laboratory equipment.

Key words: antibiotic, resistance, pharmaceutical analysis, sensitivity, detection limit, accuracy, selectivity, spectrophotometric analysis, chromatographic method, fluorimetry, pharmaceutical pollutant

For citation: Mazhitova M. V., Starikova A. A., Uranova V. V. Methods for determining antibiotics as components of pharmaceutical substances and dosage forms, as well as biological fluids and environmental objects // Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2025: 6 (2): 6–15: <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2025-2-6-15>.

Введение. Мультирезистентность микроорганизмов к действию антибиотиков является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Необходимость разработки новых и усовершенствования применяемых в современной практике фармацевтического анализа методов установления количественного содержания активного ингредиента в антибиотике является критической. Результаты статистических исследований говорят о том, что антибиотики считаются наиболее фальсифицированными фармацевтическими продуктами [1]. Обоснованным является повышение точности, чувствительности, селективности методов, используемых для определения антибиотиков в различных фармацевтических объектах, с целью повышения эффективности и безопасности их применения. Важность повышения характеристик аналитических методов также определена при достижении фармацевтической эквивалентности в процессе создания дженериков [1].

Доказана важность измерения концентрации антибиотиков в биологических образцах (плазме, сыворотке и др.). Возможность на основе данных мониторинга определять соотношение их фармакокинетических и фармакодинамических свойств для достижения целей терапевтической стратегии обосновывает необходимость повышения уровня аналитической методологии. Результаты количественного определения антибиотиков в биологических образцах могут быть использованы для корректировки режима дозирования и, как следствие, повышения эффективности, что позволит снизить вероятность передозировки и микробной резистентности [2].

Актуальной является проблема изменения состава микробных сообществ в водной и наземной среде вследствие поступления в неё антибиотиков [3]. Особый интерес представляют агроэкосистемы, присутствие в которых антибиотиков, а также продуктов их деградации (метаболитов) не является следствием реализации терапевтических стратегий, а усилия по предотвращению и устраниению последствий их воздействия ограничены или отсутствуют. Показано, что поступление антибиотиков в окружающую среду в более низких количествах, чем минимальные ингибитирующие концентрации, в которых они способны оказывать воздействие на патоген, способствует возникновению изменений в популяциях микроорганизмов и, как следствие, нарушению протекания критически важных процессов (например, преобразования углерода и питательных веществ в почве) [3]. Отмечается, что идентификация и количественное определение antimicrobных агентов в объектах окружающей среды, как правило, осложнено разнообразными факторами. Изменчивость и неоднородность экологических систем, особенно в отношении состава микробного сообщества, а также продукция бактериями и грибами соединений, имеющих структурное сходство с антибиотиками, являются некоторыми из них.

На сегодняшний день число методов фармацевтического и биофармацевтического анализа антибиотиков, а также способов их определения как фармполютантов в окружающей среде стремительно растет. Исследования, проводимые в области усовершенствования методологии анализа фармацевтических субстанций и определения активных ингредиентов в составе лекарственных форм, позволили повысить точность, чувствительность, избирательность, а также предел обнаружения исследуемых веществ. В настоящее время в практике анализа антибактериальных агентов находят применение как физические, физико-химические, так и микробиологические методы анализа. Использование последних достижений в сфере информационных технологий позволяет увеличить экспрессность проводимых исследований.

Интерес специалиста, занимающегося разработкой лекарственных средств, ко всем стадиям жизненного цикла лекарственного вещества, начиная от создания и заканчивая продуктом его метаболизма, с целью контроля его воздействия на здоровье человека определяет необходимость разработки методов анализа, позволяющих оценивать соотношение «эффективность – безопасность». Рассмотрим некоторые методы, применяемые для установления содержания антибиотиков в различных объектах.

Определение антибиотиков и противомикробных средств в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах. Несмотря на низкую токсичность цефалоспоринов, возникновение

аллергических реакций, гипопротромбинемии или дисульфирамовой реакции обуславливает усовершенствования методов контроля качества представителей данной группы в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах. В настоящее время описано применение высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и вольтамперометрии как основных методов анализа цефалоспоринов [4]. Однако долговременность анализа, сложность и дороговизна оборудования являются главным недостатком их применения в практике контроля качества антибиотиков цефалоспоринового ряда. В то же время спектрофотометрические методы могут рассматриваться как оптимальные при определении цефалоспоринов, учитывая простоту выполнения, высокую чувствительность, низкую стоимость и широкую доступность инструментального обеспечения в лабораториях контроля качества.

Сегодня методы флуориметрии как одни из наиболее чувствительных, приближающихся по чувствительности к биологическим широко используются при определении лекарственных веществ в разнообразных фармацевтических объектах [3]. Описаны методики экспрессного анализа цефиксими, цефалексина и цефотаксими натрия, осуществляющего спектрофлуориметрическим методом. Реакция основана на реакции определяемого вещества с флуорогенным реагентом – тринатриевой солью 1-гидрокси-3,6,8-пирентрисульфоновой кислоты (пиранином) (HPTS). Реакция сопровождается образованием флуоресцирующих производных, которые имеют отчетливую полосу поглощения в области видимого света (рис. 1) [4].

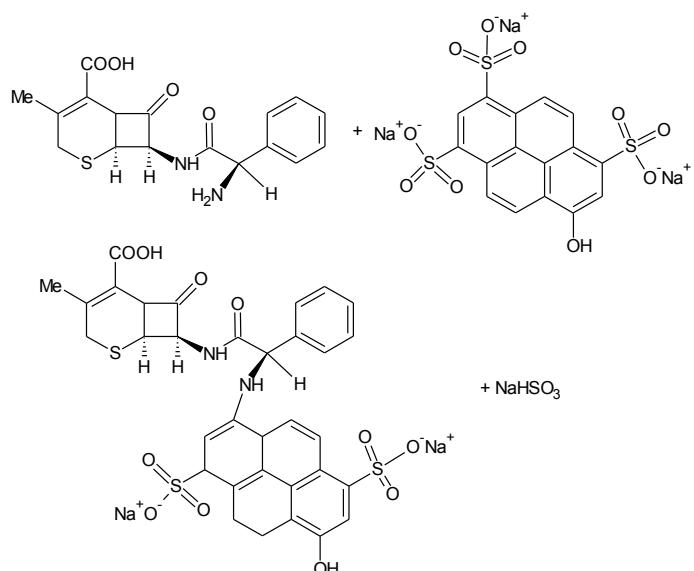


Рисунок 1. Схема взаимодействия цефалексина с тринатриевой солью 8-гидрокси-1,3,6-пирентрисульфоновой кислоты
 Figure 1. Scheme of interaction of cephallexin with trisodium salt of 8-hydroxy-1,3,6-pyrene trisulfonic acid

Изучение условий проведения испытания показало, что увеличение величины pH способствовало ускорению реакции нуклеофильного замещения, в связи с чем оптимальным представлялось проведение взаимодействия с участием цефиксими при pH 12 и цефалексина и цефотаксими натрия – pH 13. Показано, что наибольшее поглощение достигалось при концентрации HPTS, которая составляла 0,025 % при определении цефиксими и 0,02 % – при количественном определении цефалексина и цефотаксими натрия [4].

Описано использование флуориметрического метода для определения антибиотиков тетрациклического ряда, характерным признаком которых является наличие жёлтой флуоресценции в умеренной щелочной среде, а также ампициллина. Показано, что содержание последнего установлено с пределом обнаружения 0,05 мкг/мл [3].

Рассмотрена возможность идентификации и количественного спектрофотометрического определения цефазолина, являющегося цефалоспориновым антибиотиком I поколения, обладающего широким спектром антимикробного действия, методом, основанным на его взаимодействии с ионами меди (II), а также с ионами меди (II) в присутствии фталексона SA в щелочных средах. Отмечается, что возможность идентификации цефазолина определена контрастностью реакций в обоих случаях [5].

Применение антибиотиков аминогликозидного ряда, проявляющих активность в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний осложнено проявлением специфической ото- и нефротоксичности, а также возможностью возникновения угнетения дыхания. Способность представителей данной группы оказывать перечисленные побочные эффекты определяет необходимость строгого контроля их концентрации в крови. Показано, что практика современного фармацевтического анализа ориентирована на использование методов высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения аминогликозидов в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах. Однако экономическая нецелесообразность метода, заключающаяся в потребности использования дорогого инструментального обеспечения, ограничивает его применение при контроле качества аминогликозидов.

Электрохимические методы, отличающиеся доступностью, показаны для более широкого использования при анализе фармацевтических объектов на предмет содержания антибиотиков аминогликозидного ряда. Описана методика ионометрического и вольтамперометрического определения гентамицина и амикацина, основанная на реакции комплексообразования перечисленных веществ с солями меди (II) в качестве реакции дериватизации с дальнейшим определением полученных продуктов на границе раздела двух несмешивающихся растворов электролитов. Разработаны ионселективные электроды и методики для потенциометрического определения свободного гентамицина и амикацина в наносомальной лекарственной форме и гентамицина в ампульных лекарственных растворах [6].

Описано использование метода тонкослойной хроматографии при определении амикацина сульфата, относящегося к группе аминогликозидных антибиотиков, в лекарственных формах (инъекции, капсулы, глазные капли, растворы, мази и т. д.). Метод характеризуется линейностью, повторяемостью и характеризуется пределом обнаружения 60–200 нг [7].

Данные литературных источников демонстрируют применение жидкостной хроматографии гидроильных взаимодействий в сопряжении с электрораспылительной масс-спектрометрией для количественного определения гентамицина, канамицина, неомицина, паромомицина и тобрамицина. Метод представляет вариант нормально-фазовой жидкостной хроматографии, основанный на использовании гидроильной неподвижной фазы с элюентами обращенно-фазового типа. Показано, что предел обнаружения определяемых веществ при использовании метода жидкостной хроматографии гидроильных взаимодействий составляет 100 нг/мл [7].

Возникновение побочных эффектов при приеме тетрациклина (тошнота, рвота, головная боль и др.), появление резистентности к нему у бактерий обосновывает необходимость тщательного регламентирования его количественного содержания как в составе фармацевтических субстанций, так и в лекарственных формах. Известно, что спектрофотометрические и проточно-инжекционные методы, а также ВЭЖХ широко используются для количественного определения тетрациклина гидрохлорида в различных объектах в современной практике фармацевтического анализа [8]. Описан способ спектрофотометрического установления количественного определения препарата, основанный на его взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином в присутствии периода калия в щелочной среде (рН 12,9) при температуре 25 °C, протекающего с образованием продукта, имеющего оранжевую окраску, для которого определяют величину светопоглощения при длине волны 488 нм (рис. 2). Отличительными особенностями данного метода являются простота выполнения, точность, высокая чувствительность при сравнении с другими вариантами колориметрии, а также отсутствие необходимости контроля температурного режима и выполнения экстракции растворителем и др. [8].

Определение линкомицина и клиндамицина, относящихся к группе линкозамидов, которые имеют большую значимость при лечении инфекционных процессов, вызванных анаэробными бактериями, в том числе кожных инфекций, характеризуется некоторыми сложностями. Отсутствие в их структуре хромофора обусловливает неприменимость ультрафиолетовой (УФ)-спектрофотометрии как наиболее универсального метода, отличающегося простотой выполнения, для контроля их содержания в различных фармацевтических объектах. Показано, что применение амперометрии и вольтамперометрии, позволяющих вести определение с высокой чувствительностью, требует использования специализированных электродов и строгих экспериментальных настроек, что ограничивает их реализацию при контроле качества. Использование сложного оборудования и дорогостоящих реагентов при выполнении фармацевтического анализа методом электрохемилюминесценции и капиллярного электрофореза, обеспечивающих высокие пределы обнаружения линкозамидов, также является главным недостатком данной аналитической стратегии [9]. Высокая гидроильность определяемых веществ усложняет выполнение анализа хроматографическими методами. Невозможность удержания линкозамидов на колонках без использования специального дорогостоящего оснащения показывает

несостоятельность данного подхода при определении антибиотиков, относящихся к группе линкозамидов [9]. Разработан метод определения линкомицина и клиндомицина, основанный на визуальном и инструментальном, в том числе при использовании камеры смартфона, определении спектра окрашенного продукта реакции антибиотика с солями меди (II) в присутствии щелочи при соотношении NaOH и CuSO₄ 1:1. Основным его преимуществом является возможность проведения анализа в полевых условиях, а также пунктах оказания медицинской помощи при наличии портативной мобильной камеры и мобильного приложения в качестве системы для количественного анализа. Установлен предел обнаружения линкомицина в концентрациях 0,1–1,0 мг/мл и клиндомицина – 0,1–0,45 мг/мл [9].

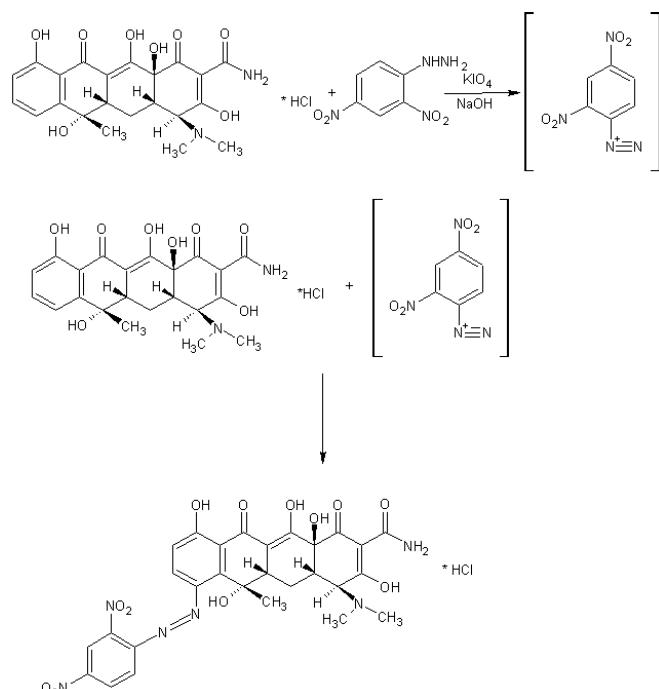


Рисунок 2. Схема реакции тетрациклина гидрохлорида с 2,4-динитрофенилгидразином в присутствии периодата калия в щелочной среде (рН 12,9)

Figure 2. Scheme of the reaction of tetracycline hydrochloride with 2,4-dinitrophenylhydrazine in the presence of potassium periodate in an alkaline medium (pH 12.9)

Использование ванкомицина, относящегося к группе гликопептидных антибиотиков, как препарата, используемого для лечения тяжелых или резистентных стафилококковых и энтерококковых инфекций, а также патологических процессов у пациентов, страдающих аллергией на антибиотики первой линии (пенициллины), предполагает тщательное соблюдение процедуры его дозирования и последующего контроля его содержания в крови и других жидкостях организма [10]. Современная практика фармацевтического анализа предполагает использование большого количества аналитических методов для определения ванкомицина (хроматографических, микробиологических, спектрофотометрических, спектрофлуориметрических и электрохимических), характеризующихся различной степенью сложности выполнения. Показано, что ВЭЖХ регламентирована Британской и Европейской фармакопеями, а также фармакопеей США для количественного определения антибиотика в лекарственных средствах. Спектрофотометрия с УФ-детектированием является методом, рекомендуемым к использованию Японской Фармакопеей [10]. Показано, что хроматографические методы, как и микробиологические, как правило, обеспечивают хорошую аналитическую производительность, хотя требуют применения специализированной аппаратуры и зачастую дорогих реагентов, используемых в значительных количествах. Наиболее приемлемым считается спектрофотометрический метод, основанный на измерении поглощения окрашенных комплексов, которые аналит образует с различными реагентами. Согласно методологии Фукса [10], спектрометрическое определение ванкомицина предполагает его предварительное взаимодействие с реагентом Фолина – Чокальте в щелочной среде, продуктом которого является сине-серый комплекс с максимумом поглощения при 725 нм. Разработана методика спектрофотометрического метода контроля количественного содержания ванкомицина, основанная на его реакции с бензокаином в щелочной среде, которая сопровождается образованием оранжево-желтого соединения, имеющего максимум поглощения при 442 нм. К. С. П. Састири и др. [10] разработаны методы

определения ванкомицина, предполагающие окисление аналита избытком метапериодата натрия, продукт которого впоследствии вовлекался в реакцию комплексообразования с образованием окрашенных комплексов, имеющих максимумы поглощения при 620, 520 и 540 нм соответственно. Несмотря на то, что методы характеризовались оптимальными аналитическими характеристиками, использование токсичных реагентов, а также долговременность их выполнения определили нерациональность их применения в практике фармацевтического анализа [10]. Экспрессность, простота, экономическая целесообразность и экологичность метода, предложенного А. Р. Джунiorом и др. [10]. Метод предусматривает взаимодействие ванкомицина с солями меди (Π) в среде этанола и воды с pH 4,3, сопровождающееся образованием комплекса сине-серого цвета. Максимум поглощения комплекса фиксируется при 555 нм. Способность комплексного продукта приобретать характерную окраску в зависимости от концентрации ванкомицина делает данный метод применимым при использовании цифровой визуализации [10].

Известно, что на сегодняшний день технологии смартфонов при наличии специальных приложений предоставляют инновационные возможности в качестве систем обнаружения в разработке новых аналитических методов, позволяя осуществлять цифровую визуализацию при проведении испытаний методами колориметрии, флуоресцентного, хемилюминесцентного и электрохимического анализа. Сравнительно с лабораторным оснащением низкая стоимость, высокая доступность и простота использования смартфонов сделали их инструментами, используемыми в разработке новых аналитических методов [10]. Данные литературных источников свидетельствуют о применении мобильных инструментов приложения «PhotoMetrix» с дальнейшими расширениями «PhotoMetrix PRO®» и «PhotoMetrix UVC®» для колориметрического анализа. Показано, что их использование позволяет разлагать цифровые изображения, записанные камерой смартфона, и обрабатывать их на том же устройстве, что отменяет необходимость применения дополнительного компьютерного оборудования [10]. Показано, что полученные для метода линейные диапазоны, использующего приложения смартфона 0,049–1,500 г/дм⁻³, оказались сопоставимыми со спектрофотометрическим диапазоном 0,044–1,500 г/дм⁻³ [10].

Охарактеризовано использование спектрофотометрического метода трехкомпонентной лекарственной формы «Окуфеникол-Д®», содержащей хлорамфеникол. Последний относится к группе амфениколов, используемой при лечении бактериальных инфекций (конъюнктивита и кератита) [11]. Учитывая сильное перекрывание спектров поглощения нулевого порядка трех веществ – хлорамфеникола, а также двух компонентов, совместно с ним присутствующих в глазных каплях (дексаметазона натрия фосфата и тетрагидрозолина гидрохлорида), применен УФ-спектрофотометрический метод определения перечисленных компонентов в области 215,0–350,0 нм. Исследование предполагало непосредственное установление хлорамфеникола при 284,0 нм в диапазоне концентраций 4,0–36,0 мкг/мл, а также остальных компонентов методом отношения производных с одним или двумя делителями. Показано, что представленный способ контроля количественного содержания ингредиентов отличался быстрой выполнения, высокой чувствительностью, точностью и специфичностью [11].

Описаны методы исследования систем, содержащих антибактериальный агент. Изучение равновесия в системе «парацетамол – нитразиновый желтый» в присутствии хлорида цетилпиридиния, являющегося антисептическим, противомикробным, противогрибковым средством, позволило получить спектры светопоглощения нитразинового желтого, в том числе в присутствии парацетамола, а также в тройной системе «парацетамол – нитразиновый желтый – хлорид цетилпиридиния». Проведен анализ спектрофотометрических характеристик двойной и тройной систем. Установлено, что порядок смешения компонентов аналитической системы влияет на результаты анализа. Результаты проведенных исследований позволили разработать методики идентификации парацетамола и хлорида цетилпиридиния по реакции с нитразиновым желтым, а также создать тестиндикаторы на хлорид цетилпиридиния и парацетамол [12].

Данные литературных источников демонстрируют результаты исследования, проведенного М. А. Карибянц с соавторами [13], в котором рассмотрены условия комплексообразования ионов цинка с органическим реагентом м-крезолфталексоном S. Показана возможность использования изученной двойной системы для спектрофотометрического определения хлорида цетилпиридиния.

Оценка возможностей методов, используемых в фармацевтическом анализе, показала, что применение физико-химических методов, позволяющих проводить идентификацию, определение количественного содержания, доброкачественности с установлением количества и типов примесей в антибиотиках ограничено недопустимостью установления ими степени биологической активности [16]. Методы микробиологического анализа, не требующие использования специализированного оборудования или токсичных растворителей, направлены на определение фактической концентрации активного

ингредиента в антибиотическом препарате без учета влияния на него содержания в исследуемом образце сопутствующих примесей [1].

Биофармацевтический анализ антибиотиков и противомикробных средств в биологических жидкостях. Низкая концентрация антибактериального агента в биологическом образце, а также присутствие большого избытка посторонних веществ, мешающих его определению, составляет основную сложность для установления их количественного содержания в данных объектах. Очевидной является недостаточная чувствительность и селективность большинства методов, используемых для обнаружения антибиотиков в биологических системах [3].

Известно, что антибактериальная активность меропенема, относящегося к числу антибиотиков группы карбапенемов, связана с длительностью поддержания его свободной концентрации выше минимальной ингибирующей концентрации в течение каждого интервала дозирования. Поддержание концентрации антибиотиков в плазме на определенном уровне обеспечивает эффективность терапии, предотвращение возникновения побочных процессов, а снижение риска возникновения резистентности патогена к его действию [14].

Сегодня хроматографические методы (ВЭЖХ, жидкостная хроматография в комбинации с масс-спектрометрией и др.) широко используют для определения антибиотиков различных групп в биологических объектах. Описаны различные типы обнаружения при использовании ВЭЖХ: электрохимическое, флуоресцентное, ультрафиолетовое и масс-спектрометрическое [14]. Отмечается, что проведение жидкостно-жидкостной экстракции (воздушно-дисперсионной жидкостно-жидкостной микроэкстракции с затвердеванием плавающей органической капли и гомогенной жидкостно-жидкостной микроэкстракции) является обязательным этапом при подготовке испытуемых образцов меропенема при его определении методом ВЭЖХ [14]. Выполнение твердофазной экстракции и осаждение белков органическими растворителями являются наиболее распространенными методами подготовки образцов для анализа хроматографическими методами. Данный метод характеризуется рядом преимуществ: высокой степенью извлечения аналита, возможностью получения экстрактов высокой степени чистоты и др. Однако он не лишен и недостатков, основным из которых является длительность подготовки образца из-за необходимости испарения органической фазы после экстракции для обеспечения концентрации аналита и повышения чувствительности метода [14].

Методы ВЭЖХ также являются распространенными при установлении содержания антибиотиков пенициллинового ряда в биологических объектах. Доказано, что, как и в случае определения меропенема, подготовка образцов представляется важным этапом анализа, оказывая влияние на конечный результат. Разработано множество инновационных методов микроэкстракции, которые могут быть объединены с хроматографическим определением биологических жидкостей, обеспечивающих высокую точность определения, прецизионность, надежность, селективность и чувствительность анализа. Показано, что они совместимы с принципами зеленой аналитической химии, которая является крайней необходимостью нашей эпохи как по экологическим, так и по экономическим причинам [14]. Одним из них является метод твердофазной микроэкстракции, разработанный Я. Б. Павлишиным и его коллегами [14]. Данная технология обладает доказанным рядом преимуществ: короткое время экстракции, простое оборудование, сопряжение с различными инструментальными методами (обычно с жидкостной, газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографией), эффективность, минимизация затрат, высокая чувствительность и др. Основными этапами метода являются: диффузия анализаторов из матрицы образца в твердые сорбенты, сопровождающаяся их адсорбцией в фазу сорбента; десорбция анализаторов из твердой фазы перед их введением в ВЭЖХ.

Описано использование электроаналитического метода на основе прямоугольной вольтамперометрии для определения амоксициллина в моче. Продемонстрирована возможность одновременного обнаружения антибиотика в присутствии нестероидного противовоспалительного препарата нимесулида [3].

Обоснована перспективность применения биосенсорных систем с целью идентификации и количественного определения антибиотиков в биологических образцах. Высокая чувствительность и селективность, оперативность получения результата и возможность работы вне лабораторных условий составляет главное преимущество реализации аналитических методов с их использованием [15]. Одним из вариантов является применение иммуносенсоров, работа которых основана на протекании иммунохимических реакций биораспознавания. Показано, что электрохимический и оптический иммуносенсоры наиболее часто применяются в практике биофармацевтического анализа. Выделяют четыре основных типа датчиков как необходимых компонентов иммуносенсора: измерители электрохимических

процессов, измерители массы, измерители тепла, измерители оптических свойств. Использование иммуносенсоров с определенным типом датчика позволяет проводить определение антибиотиков методами потенциометрии, амперометрии, колориметрии и др. [3].

Определение антибиотиков как фармполютантов в объектах окружающей среды. Применение антибиотиков не только при лечении инфекционных процессов, протекающих в организме человека, но и в ветеринарной практике, а также в сельском хозяйстве способствует поступлению веществ либо в неизменном виде, либо в форме неактивных метаболитов в окружающую среду (сточные воды, почву) или на очистные сооружения [15]. Известно, что технология очистки муниципальных сточных вод, ориентированная на снижение концентрации взвешенных веществ, органического углерода, тяжелых металлов и других азот- и фосфорсодержащих веществ предполагает использование комбинации механических, химических и биологических процессов, не позволяющих проводить очистку от антибиотиков. Присутствие последних, в свою очередь, может оказывать влияние на микроорганизмы, применяемые при биологических методах очистки, и впоследствии – на жизнедеятельность водных организмов (пресноводных рыб и беспозвоночных) и качество питьевой воды, употребление которой способствует возникновению резистентности к применяемым в медицинской практике антибактериальным средствам. Приведенные факты обосновывают необходимость повышения точности, чувствительности и селективности методов их определения [15].

Описано применение ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией с электрораспылительной ионизацией при определении макролидных антибиотиков в сточных водах. Метод предполагает предварительную подготовку образца, содержащего определяемое вещество в низких концентрациях. Анализ реализуется проведением твердофазной экстракции, что позволяет не только предварительно концентрировать целевые аналиты, но и выполнять очистку испытуемого образца. Показано, что описанный метод, отличаясь быстротой и высокой чувствительностью, позволяет вести количественное определение в диапазоне $2,03\text{--}7,59 \text{ нг л}^{-1}$. Эффективность удаления при использовании данного метода составляла от 13 до 100 % [15].

Широта диапазона показателей полярности, растворимости, стабильности в кислых и щелочных средах азитромицина и эритромицина создает сложности при разработке методов, позволяющих проводить их одновременное определение как фармполютантов в сточных водах. Решение данной проблемы стало возможным при использовании сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC) в сочетании с масс-спектроскопией (MSn), определившей возможность установления количественного содержания смеси антибиотиков с флуоксетином и сotalолом. Показано, что использование оптимизированного комбинированного метода разделения (с точки зрения природы колонки и элюента, градиента элюирования и масс-спектрометрических параметров) позволяет достичь пределов обнаружения в диапазоне от 2 до 7 нг л^{-1} и пределов количественного определения в диапазоне от 7 до 23 нг л^{-1} [16].

Заключение. Рассмотрение методов определения антибиотиков как активных компонентов фармацевтических субстанций и лекарственных форм, биологических образцов, а также фармполютантов в окружающей среде позволило выявить широкий спектр аналитических методов, используемых в современной практике фармацевтического, биофармацевтического анализа и экологического мониторинга. Оценка данных, представленных в литературных источниках, показала непрерывность работы исследователей, направленной на усовершенствование характеристик существующих методов анализа. Особенностью современного направления аналитической практики является её сопряжение с информационным технологическим обеспечением профессиональным оборудованием, а также предметами общедоступного пользования (смартфонами). Достигнутые успехи способствуют повышению экспрессности анализа и удобству его проведения в разнообразных условиях, включая лаборатории с ограниченным оснащением.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Author's contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования статьи.

Funding source. The authors declare that there is not external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Dafale N. A., Semwal U. P., Rajput R. K., Singh G. N. Selection of appropriate analytical tools to determine the potency and bioactivity of antibiotics and antibiotic resistance // Journal of pharmaceutical analysis. 2016. Vol. 6, № 4. P. 207–213.
2. Eltanany B. M., El-Hadi H. A., Zaazaa H. E., Eissa M. S. Spectrophotometric methods for the determination of chloramphenicol, dexamethasone sodium phosphate, and tetrahydrozoline HCL in their pure and ophthalmic dosage forms // Journal of Applied Spectroscopy. 2021. Vol. 88. P. 1081–1087.
3. Alampanos V., Samanidou V., Papadoyannis I. Trends in sample preparation for the hplc determination of penicillins in biofluids // Journal of Applied Bioanalysis. 2019. Vol. 5, № 1. P. 9–17.
4. Ali Ahmed S. M., Elbashir A. A., Suliman F. E., Aboul-Enein H. Y. New spectrofluorimetric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations // Luminescence. 2013. Vol. 28, № 5. P. 734–741.
5. Карабянц М. А., Мажитова М. В. Исследование возможностей идентификации и количественного спектрофотометрического определения цефазолина по реакции с ионами меди (II) и системой медь (II)-фталексон SA // Естественные науки. 2011. № 2. С. 182–188.
6. Петрухин О. М., Костицына М. В., Джераян Т. Г., Шипуло Е. В., Владимирова Е. В., Дунаева А. А. Применение комплексообразования аминогликозидных антибиотиков с катионами металлов как реакции дериватизации. Определение гентамицина равновесными электрохимическими и спектрофотометрическим методами // Журнал аналитической химии. 2009. Т. 64, № 9. Р. 975–981.
7. Usmani M., Ahmed S., Sheraz M., Ahmad I. Analytical methods for the determination of amikacin in pharmaceutical preparations and biological fluids: A review // Iranian Journal of Analytical Chemistry. 2018. Vol. 5, № 2. P. 39–55.
8. Hameedi I. T. Determination of tetracycline hydrochloride in pure and pharmaceutical samples via oxidative coupling reaction // Materials Today: Proceedings. 2021. Vol. 42. P. 2953–2958.
9. Mohamed R. E., Elkady E., Farouk F. Eco-Friendly Spectrophotometric Quantification of Lincosamides: Spectral Derivatization and Smartphone Sensing for In-field Applications. URL: https://www.researchgate.net/publication/391892216_Eco-Friendly_Spectrophotometric_Quantification_of_Lincosamides_Spectral_Derivatization_and_Smartphone_Sensing_for_In-field_Applications.
10. Mermer K., Paluch J., Kozak J. Smartphone-based digital image colorimetry for the determination of vancomycin in drugs // Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly. 2022. Vol. 153, № 9. P. 801–809.
11. Eltanany B. M., El-Hadi H. A., Zaazaa H. E., Eissa, M. S. Spectrophotometric methods for the determination of chloramphenicol, dexamethasone sodium phosphate, and tetrahydrozoline HCL in their pure and ophthalmic dosage forms // Journal of Applied Spectroscopy. 2021. Vol. 88. P. 1081–1087.
12. Карабянц М. А., Мажитова М. В., Сергалиева М. У., Микаилова В. Ш., Митрофанова А. О. Исследование влияния парацетамола и хлорида цетилпиридиния на равновесия в растворах нитразинового желтого с целью разработки методик идентификации // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10, № 4. Р. 56–61.
13. Мажитова М. В., Кутлалиева Э. Н., Карабянц М. А. Система м-крезолфталексон S-цинк как реагент для идентификации цетилпиридиния хлорида // Фармацевтические науки: от теории к практике. Астрахань: Астраханский гос. мед. ун-т, 2016. Р. 189–190.
14. Rancic A. Methods for determination of meropenem concentration in biological samples. URL: https://www.researchgate.net/publication/359880890_Methods_for_Determination_of_Meropenem_Concentration_in_Biological_Samples.
15. Landová P., Vávrová M. A new method for macrolide antibiotics determination in wastewater from three different wastewater treatment plants // Acta Chimica Slovaca. 2017. Vol. 10, № 1. P. 47.
16. Azzi M., Ravier S., Elkak A., Coulomb B., Boudenne J. L. Fast UHPLC-MS/MS for the simultaneous determination of azithromycin, erythromycin, fluoxetine and sotalol in surface water samples // Applied Sciences. 2021. Vol. 11, № 18. P. 8316.

References

1. Dafale N. A., Semwal U. P., Rajput R. K., Singh G. N. Selection of appropriate analytical tools to determine the potency and bioactivity of antibiotics and antibiotic resistance. Journal of pharmaceutical analysis. 2016; 6 (4): 207–213. doi: 10.1016/j.jpha.2016.05.006. PMID: 29403984; PMCID: PMC5762606.
2. Eltanany B. M., El-Hadi H. A., Zaazaa H. E., Eissa M. S. Spectrophotometric methods for the determination of chloramphenicol, dexamethasone sodium phosphate, and tetrahydrozoline HCL in their pure and ophthalmic dosage forms. Journal of Applied Spectroscopy. 2021; 88: 1081–1087.
3. Alampanos V., Samanidou, V., Papadoyannis I. Trends in sample preparation for the hplc determination of penicillins in biofluids. Journal of Applied Bioanalysis. 2019; 5 (1): 9–17.

4. Ali Ahmed S. M., Elbashir A. A., Suliman F. E., Aboul-Enein H. Y. New spectrofluorimetric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *Luminescence*. 2013; 28 (5): 734–41. doi: 10.1002/bio.2425. PMID: 22991324.
5. Karibyants M. A., Mazhitova M. V. Study of the possibilities of identification and quantitative spectrophotometric determination of cefazolin by reaction with copper (II) ions and the copper (II)-phthalexone SA system. *Estestvennye nauki = Natural sciences*. 2011; (2): 182–188 (In Russ.).
6. Petrukhin O. M., Kostitsyna M. V., Dzherayan T. G., Shipulo E. V., Vladimirova E. V., Dunaeva A. A. Application of complexation of aminoglycoside antibiotics with metal cations as a derivatization reaction. Determination of gentamicin by equilibrium electrochemical and spectrophotometric methods. *Zhurnal analiticheskoy khimii = Journal of Analytical Chemistry*. 2009; 64 (9): 975–981 (In Russ.).
7. Usmani M., Ahmed S., Sheraz M., Ahmad I. Analytical methods for the determination of amikacin in pharmaceutical preparations and biological fluids: A review. *Iranian Journal of Analytical Chemistry*. 2018; 5 (2): 39–55.
8. Hameedi I. T. Determination of tetracycline hydrochloride in pure and pharmaceutical samples via oxidative coupling reaction. *Materials Today: Proceedings*. 2021; 42: 2953–2958.
9. Mohamed R. E., Elkady E., Farouk F. Eco-Friendly Spectrophotometric Quantification of Lincosamides: Spectral Derivatization and Smartphone Sensing for In-field Applications. URL: https://www.researchgate.net/publication/391892216_Eco-Friendly_Spectrophotometric_Quantification_of_Lincosamides_Spectral_Derivatization_and_Smartphone_Sensing_for_In-field_Applications.
10. Mermer K., Paluch J., Kozak J. Smartphone-based digital image colorimetry for the determination of vancomycin in drugs. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 2022; 153 (9): 801–809.
11. Eltanany B. M., El-Hadi H. A., Zaaza H. E., Eissa, M. S. Spectrophotometric methods for the determination of chloramphenicol, dexamethasone sodium phosphate, and tetrahydrozoline HCL in their pure and ophthalmic dosage forms. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2021; 88: 1081–1087.
12. Karibyants M. A., Mazhitova M. V., Sergalieva M. U., Mikailova V. Sh., Mitrofanova A. O. Study of the effect of paracetamol and cetylpyridinium chloride on equilibria in nitrazine yellow solutions with the aim of developing identification methods. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2015; 10 (4): 56–61 (In Russ.).
13. Mazhitova M. V., Kutlalieva E. N., Karibyants M. A. The m-cresolphthalexone S-zinc system as a reagent for the identification of cetylpyridinium chloride. *Farmacevticheskie nauki: ot teorii k praktike = Pharmaceutical Sciences: From Theory to Practice*. Astrakhan: Astrakhan State Medical University; 2016: 189–190 (In Russ.).
14. Rancic A. Methods for determination of meropenem concentration in biological samples. URL: https://www.researchgate.net/publication/359880890_Methods_for_Determination_of_Meropenem_Concentration_in_Biological_Samples.
15. Landová P., Vávrová M. A new method for macrolide antibiotics determination in wastewater from three different wastewater treatment plants. *Acta Chimica Slovaca*. 2017; 10 (1): 47.
16. Azzi M., Ravier S., Elkak A., Coulomb B., Boudenne J.L. Fast UHPLC-MS/MS for the simultaneous determination of azithromycin, erythromycin, fluoxetine and sotalol in surface water samples. *Applied Sciences*. 2021; 11 (18): 8316. <https://doi.org/10.3390/app11188316>.

Информация об авторах

M. V. Мажитова, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-1822-6652, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru;

A. A. Старикова, старший преподаватель кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru;

B. V. Уранова, ассистент кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-2114-1286, e-mail: fibi_cool@list.ru.

Information about authors

M. V. Mazhitova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-1822-6652, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru;

A. A. Starikova, Senior Lecturer, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru;

V. V. Uranova, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-2114-1286, e-mail: fibi_cool@list.ru.

Статья поступила в редакцию 01.07.2025; одобрена после рецензирования 14.07.2025; принятая к публикации 29.07.2025.

The article was submitted 01.07.2025; approved after reviewing 14.07.2025; accepted for publication 29.07.2025.