

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Факультет хімії та фармації  
Кафедра аналітичної та токсикологічної хімії

## Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: «Дослідження взаємодії антибіотиків класів  
тетрациклінів та фторхінолонів з ферумом (III)»

« Investigation of the interaction of antibiotics of the tetracycline and fluoroquinolone classes  
with iron (III)»

Виконала: студентка денної форми навчання  
спеціальності 102 Хімія

**Кулатова Анастасія Віталіївна**

Керівник: к. х. н., доц. Щербакова Т. М. \_\_\_\_\_

Рецензент: к. х. н., доц. Кіосе Т. О. \_\_\_\_\_

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_ від \_\_\_ грудня 2021 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № \_\_\_  
протокол № \_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 р.  
Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри  
\_\_\_\_\_ к. х. н., доц. Щербакова Т. М.  
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії  
\_\_\_\_\_ д.х.н., проф. Марцинко О. Е.  
(підпис)

**Одеса – 2021**

## РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І. І. Мечникова і присвячена дослідженню комплексоутворення антибіотиків (окситетрацикліну та левофлоксацину) з ферумом (III). Робота являється частиною та логічним продовженням досліджень, які проводяться за тематикою кафедри «Раціональне поєднання методів концентрування, розділення і виявлення малих кількостей речовин різної природи».

Мета роботи: вивчення комплексоутворення антибіотиків класу фторхінолонів – левофлоксацину та класу тетрациклінів – окситетрацикліну з ферумом (III).

В роботі описано сучасний стан дослідження фізико-хімічних властивостей антибіотиків класів тетрациклінів та фторхінолонів, окреслені основні галузі використання антибіотиків, висвітлені основні підходи та методи визначення окситетрацикліну та левофлоксацину.

Можлива область застосування: спектрофотометричне визначення антибіотиків в різноманітних об'єктах .

*Ключові слова:* окситетрациклін, левофлоксацин, комплексоутворення, спектрофотометричне визначення.

Кваліфікаційна робота складається з: 63 стор. машинописного тексту, 22 рисунків, 2 табл., 91 використаних джерел літератури.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	7
<b>1.1.</b> Хіміко-фармакологічна характеристика окситетрацикліну – антибіотику класу тетрациклінів.....	7
<b>1.2.</b> Хіміко-фармакологічна характеристика левофлоксацину – антибіотику класу фторхінолонів.....	9
<b>1.3.</b> Методи визначення антибіотиків.....	12
<b>1.3.1.</b> Методи фармацевтичного аналізу окситетрацикліну.....	19
<b>1.3.2.</b> Методи фармацевтичного аналізу левофлоксацину.....	24
<b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b> .....	30
<b>2.1.</b> Використані реактиви, матеріали та апаратура.....	30
<b>2.2.</b> Методики проведення експерименту.....	31
<i>2.2.1. Методики дослідження спектру світлопоглинання розчинів антибіотиків, ферум (III) сульфату та їх сполук.....</i>	31
<i>2.2.2. Методики дослідження оптимальних умов взаємодії антибіотиків з ферумом(III).....</i>	31
<i>2.2.3. Методика визначення складу забарвленої сполуки АБ- Fe(III) методом ізомолярних серій Остромисленського-Жоба....</i>	32
<i>2.2.4. Методика визначення складу сполук АБ-Fe(III) методом молярних відношень.....</i>	32
<i>2.2.5. Методика визначення діапазону лінійних залежностей світлопоглинання комплексних сполук від їх концентрацій .....</i>	33
<i>2.2.6. Методика кондуктометричного титрування.....</i>	33
<b>2.3.</b> Обговорення результатів експерименту.....	35
<i>2.3.1. Побудова спектрів світлопоглинання розчинів антибіотиків (левофлоксацину та окситетрацикліну), ферум (III) сульфату та їх сполук.....</i>	35
<i>2.3.2. Дослідження оптимальних умов взаємодії антибіотиків з ферумом(III).....</i>	37
<i>2.3.3. Визначення складу забарвленої сполуки методом ізомолярних серій Остромисленського-Жоба.....</i>	41
<i>2.3.4. Встановлення складу комплексних сполук ЛОФЛ– Fe(III)</i>	

	4
<i>та ОТЦ–Fe(III) методом молярних відношень.....</i>	43
<b>2.3.5. Визначення діапазону лінійних залежностей</b>	
<i>світлопоглинання комплексних сполук від їх концентрацій .....</i>	47
<b>2.3.6. Кондуктометричне титрування.....</b>	49
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	52
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	53
<b>ДОДАТОК</b>	

## ВСТУП

Пріоритетним напрямком розвитку сучасної аналітичної хімії є дослідження біологічно активних сполук, які внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей мають специфічну активність і впливають на деякі функції організму. Серед таких груп біологічно активних речовин виділяються антибіотики (АБ) – хіміотерапевтичні засоби, які утворюються мікроорганізмами або одержуються з інших природних джерел та здатні вибірково пригнічувати в організмі хворого збудники захворювань.

Антибіотики досить обширно використовуються для лікування інфекційних хвороб, які раніше вважались невиліковними та призводили до смерті. Також вони корисні в сільському господарстві в якості лікувальних препаратів для птахів, тварин, рослин та бджіл, а деякі антибіотики ще і як стимулятори росту тварин. АБ використовуються у консервній промисловості як консерванти продуктів, що швидко псуються (свіжої риби, м'яса, різних овочів, сира).

При широкому використанні антибіотиків виникають резистентні мікроорганізми до цих препаратів. Дана проблема вимагає від вчених виготовлення нових антибіотиків шляхом заміни одних антибіотиків іншими.

У зв'язку з усе зростаючою кількістю нових фармацевтичних препаратів та їх використанням у різних галузях життя людей, виникає необхідність визначення антибіотиків як в окремих пробах, так і в живих організмах. Визначення антибіотиків являється важливим завданням медицини, фармацевтичної і харчової промисловості.

Метою даного дослідження є вивчення комплексоутворення антибіотиків класу фторхінолонів – левофлоксацину та класу тетрациклінів – окситетрацикліну з ферумом (III).

Основні задачі:

- визначити оптимальне рН взаємодії антибіотиків левофлоксацину та окситетрацикліну з ферумом (III);

- встановити оптимальний час та температуру утворення сполук левофлорсацину та окситетрацикліну з ферумом (III);
- побудувати спектри світлопоглинання даних сполук та визначити діапазон лінійних залежностей оптичної густини від їх концентрацій;
- визначити склад та стійкість комплексних сполук левофлорсацину та окситетрацикліну з ферумом (III) спектрофотометричним та кондуктометричним методами.

## ВИСНОВКИ

1. Побудовано спектри світлопоглинання розчинів левофлоксацину, окситетрацикліну і Fe(III) в інтервалі довжин хвиль 220 – 600 нм. Встановлено, що розчини антибіотиків, іону металу та їх сполук максимально поглинають в УФ-області спектру. Інтенсивне забарвлення комплексних сполук дає можливість працювати в видимій області спектра, де світлопоглинання розчинів антибіотиків та ферума (III) мінімальне і немає накладання полос світлопоглинання, тому оптимальною для обох систем була вибрана довжина хвилі 440 нм.

2. Встановлено оптимальні умови утворення сполук ЛОФЛ – Fe(III) (рН=3; співвідношення ЛОФЛ:Fe(III)=4:1; час розвитку інтенсивності забарвлення сполуки – 10 хвилин та стійкий більше 90 хвилин;  $T_{\text{опт.}} = 20^{\circ}\text{C}$ ) та ОТЦ – Fe(III) (рН=3; співвідношення ОТЦ:Fe(III)=2:1; інтенсивність забарвлення сполуки розвивається відразу та стійке до 40 хвилин;  $T_{\text{опт.}} = 20^{\circ}\text{C}$ ).

3. Методом ізомолярних серій Остромисленського-Жоба встановлено склад комплексних сполук ЛОФЛ:Fe(III)=4:1, а для системи ОТЦ:Fe(III)=2:1.

4. Методом молярних співвідношень, як у варіанті насичення антибіотиком, так і у варіанті насичення Fe(III) встановлено утворення комплексу ЛОФЛ–Fe(III) у співвідношені 4:1 та за допомогою метода Бента-Френча розраховано константу стійкості  $K_{\text{ст}} = 1,27 \cdot 10^6$ , яка характеризує комплекс середньої стійкості. Для комплексної сполуки ОТЦ–Fe(III) встановлено співвідношення компонентів 2:1 та розраховано  $K_{\text{ст}} = 1,12 \cdot 10^{10}$ , яка характеризує комплекс високої стійкості.

5. Визначено діапазон лінійних залежностей світлопоглинання комплексних сполук ЛОФЛ– Fe(III) та ОТЦ–Fe(III) від їх концентрацій, який складає  $0,5 \div 4,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л.

6. За допомогою метода кондуктометричного титрування підтверджено склад досліджуваних комплексів ЛОФЛ:Fe(III)=4:1 та ОТЦ:Fe(III)=2:1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson M. L., Levy S. B. The history of the tetracyclines. // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2011. V. 1241. P. 17 – 32.
2. Dagherir R., Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review. // *Environ. Chem. Lett.* 2013. V. 11. P. 209 – 227.
3. Егоров Н. С. Основы учения про антибиотиков / Н.С. Егоров // М.: Высшая школа. 2004. – 528 с.
4. Воробьев А. А. Медицинская и санитарная микробиология / А. А. Воробьев – М : Академия, 2003. – С. 35-47.
5. Удалова А. И. Сорбционное концентрирование антибиотиков тетрациклиновой группы для последующего определения. Аналитическая химия Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Научный руководитель: д. х. н., проф. Дмитриенко С. Г., Москва – 2015.– 153 с.
6. Anderson C. R., Rupp H.S., Wu W. H. Complexities in tetracycline analysis chemistry, matrix extraction, cleanup, and liquid chromatography. // *J. Chromatogr. A.* 2005. V. 1075. P. 23 – 32.
7. Zakeri B., Wright G. D. Chemical biology of tetracycline antibiotics. // *Biochem. Cell Biol.* 2008. V. 86. P. 124 – 136.
8. Companyó R., Granados M., Guiteras J., Prat M. D. Antibiotics in food: Legislation and validation of analytical methodologies. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2009. V. 395. P. 877–891.
9. Седова М. К. Разработка состава и методов контроля качества твердой лекарственной формы левофлоксацина 14.04.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия 14.04.01 – Технология получения лекарств Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ доктор фармацевтических наук, Л.Н.Грушевская кандидат фармацевтических наук Е. В. Блынская. МОСКВА – 2016. – 176 с.



10. *Walter Sneader. Drug Discovery: A History.* — John Wiley & Sons, 31 October 2005. — P. 295. — ISBN 978-0-470-01552-0.
11. Une T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1988. – № 32. – P. 1336–1340.
12. Hayakawa, I., Atarshi, S., Yokohama, S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1986. – № 29. – P. 163–164
13. Mouzam, M. I.; Dehghan, M. H. G.; Asif, S.; Sahuji, T.; Chudiwal, P. Preparation of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach specific delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2011, 19, С. 85-93.
14. Яковлев В. П. Левофлоксацин - новый антимикробный препарат группы фторхинолонов / В. П. Яковлев, К. В. Литовченко // *Инфекция и антимикробная терапия.* 2001. – Т.3, №5. – С. 132–140 .
15. Падейская Е.Н. Левофлоксацин (Таваник®) - препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению / Е.Н. Падейская // *Качественная клиническая практика.* – 2002. – № 2. – С. 80–95.
16. Abulkibash A. M., Sultan S. M., Al-Olyan A. M., Al-Ghannam S. M. Differential electrolytic titration method for the determination of ciprofloxacin in drug formulations // *Talanta.* – 2003. – V. 61, № 2. – P. 239–244.
17. Дуброва Г. Б. Применение антибиотиков для сохранения пищевых продуктов / Дуброва Г. Б. - М. : Госторгиздат. –1961. – 83 с.
18. Чекман І. С. Клініко–фармакологічні властивості антибіотиків / І. С. Чекман // *Сучасні інфекції.* – 2001. –№2. – С. 76–89.
19. Определение остаточных количеств антибиотиков и антимикробных препаратов в продуктах животного происхождения: Методические

- указания.— М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 224 с.
20. Лебедева Т. Л. Некоторые вопросы регламентации безопасности продуктов питания и продовольственного сырья / Материалы научно-практичної Хімія харчових продуктів і матеріалів. Нові види сировини . Харчова наука і технологія № 3(20)\*2012 конференції «Якість та безпека. Питання методології і метрології хімічного аналізу». – Одеса, Астропринт. – 2004. – С. 39–43.
21. Медико-біологічні вимоги і санітарні норми якості продовольчої сировини і продуктів харчування Документ v5061400-89, поточна редакція — Редакція від 06.09.2016, підстава - z1364-13.
22. Закон України. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів.
23. Кулапина Е. Г., Барінова О. В., Кулапина О. И., Утц И. А., Снесарев С. В. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах (обзор). *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2009.– 54(9-10). С. 53-60.
24. Бельтюкова С. В., Ливенцова Е. О., Методы определения антибиотиков в молоке. Харчова наука і технологія № 3(20) – 2012.– С. 42-47.
25. Кальницкая О. И. Методы определения антибиотиков / О.И. Кальницкая // Молочная промышленность. – 2008. –№6 – С. 82–83.
26. Adelglas, J., Abate, C. A de., McElevaine, P. et al. Comparison of levofloxacin qd and amoxicillin-clavulonate tid for the treatment of acute bacterial sinusitis // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – №23. – P. 913
27. Le T., Yu H., Zhao Z., Wei W. Development of a Monoclonal Antibody-Based ELISA for the Detection of Oxytetracycline and 4-Epi-Oxytetracycline Residues in Chicken Tissues. // *Anal. Lett.* 2012. V. 45. P. 386–394.
28. Cháfer-Pericás C., Maquieira A., Puchades R., Miralles J., Moreno A., PastorNavarro N., Espinós F. Immunochemical determination of oxytetracycline in fish: Comparison between enzymatic and time-resolved

- fluorometric assays. // *Anal. Chim. Acta*. 2010. V. 662. P. 177–185. 31. Ni Y., Li S., Kokot S. Simultaneous
29. Gao F., Zhao G.X., Zhang H.C., Wang P., Wang J.P. Production of monoclonal antibody against doxycycline for immunoassay of seven tetracyclines in bovine muscle and milk. // *J. Environ. Sci. Heal. B*. 2013. V. 48. P. 92–100.
30. Liu B., Zhang B., Chen G, Tang D. Biotin-avidin-conjugated metal sulfide nanoclusters for simultaneous electrochemical immunoassay of tetracycline and chloramphenicol. // *Microchim. Acta*. 2014. V. 181. P. 257–262.
31. Zhang Y.D., Zheng N., Han R.W., Zheng B.Q., Yu Z.N., Li S.L., Zheng S.S., Wang J.Q. Occurrence of tetracyclines, sulfonamides, sulfamethazine and quinolones in pasteurized milk and UHT milk in China's market. // *Food Control*. 2014. V. 36. P. 238–242
32. Al-Mazeedi H.M., Abbas A.B., Alomirah H.F., Al-Jouhar W.Y., Al-Muftly S.A., Ezzelregal M.M., Al-Owaish R.A. Screening for tetracycline residues in food products of animal origin in the State of Kuwait using Charm II radioimmunoassay and LC/MS/MS methods. // *Food Addit. Contam.* 2010. V. 27. P. 291–301.
33. Pastor-Navarro N., Maquieira Á., Puchades R. Immunoanalytical determination of tetracycline and sulfonamide residues in edible products: a review. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2009. V. 395. P. 907–920.
34. Cháfer-Pericás C., Maquieira Á., Puchades R. Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. // *Trend. Anal. Chem.* 2010. V. 29. P. 1038 – 1049.
35. Соколова Л. И., Черняев А. П. Определение бензилпенициллина, левомецетина и тетрациклина в пищевых продуктах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Журн аналит химии* 2001.–11. – С. 1177-1180.

36. Santoro M. I. R. M., Kassab N. M., Singh A. K., Kedor-Hackmam E. R. M. Quantitative determination of gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin and 163 pefloxacin fluoroquinolonic antibiotics in pharmaceutical preparations by high-performance liquid chromatography // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2006. – V. 40, № 1. – P. 179–184.
37. Deng X-J., Yang H-Q., Li J-Z., Song Y., Guo D-H., Luo Y., Du X-N., Bo T. Multiclass residues screening of 105 veterinary drugs in meat, milk, and egg using ultra high performance liquid chromatography tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry. // *J. Liq. Chromatogr. Rel. Technol.* 2011. V. 34. P. 2286– 2303.
38. Gan T., Shi Z., Sun J., Liu Y. Simple and novel electrochemical sensor for the determination of tetracycline based on iron/zinc cations – exchanged montmorillonite catalyst. // *Talanta.* 2014. V. 121. P. 187–193.
39. Škrášková K., Santos L., Šatínský D., Pena A., Montenegro C.M.B.S.M., Solich P., Nováková L. Fast and sensitive UHPLC methods with fluorescence and tandem mass spectrometry detection for the determination of tetracycline antibiotics in surface waters. // *J. Chromatogr. B.* 2013. V. 927. P. 201–208.
40. Zheng W., Zhang L., Zhang K., Wang X., Xue F. Determination of tetracyclines and their epimers in agricultural soil fertilized with swine manure by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. // *J. Integr. Agr.* 2012. V. 11. P. 1189–1198.
41. Tylová T., Olšovsk J., Novák P., Flieger M. High-throughput analysis of tetracycline antibiotics and their epimers in liquid hog manure using Ultra Performance Liquid Chromatography with UV detection. // *Chemosphere.* 2010. V. 78. P. 353–359.
42. Seifrtova M., Novakova L., Lino C., Pena A., Solich P. An overview of analytical methodologies for the determination of antibiotics in environmental waters. // *Anal. Chim. Acta.* 2009. V 649. P. 158 – 179.
43. Capriotti A.L., Cavaliere C., Piovesana S., Samperi R., Laganà A. Multiclass screening method based on solvent extraction and liquid chromatography–

- tandem mass spectrometry for the determination of antimicrobials and mycotoxins in egg. // *J. Chromatogr. A*. 2012. V. 1268. P. 84–90.
44. Hu F.Y., He L.M., Yang J.W., Bian K., Wang Z.N., Yang H.C., Liu Y.H. Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC–MS/MS. // *J. Chromatogr. B*. 2014. V. 949–950. P. 79–86.
45. Hu W., Ma L., Guo C., Sha J., Zhu X., Wang Y. Simultaneous extraction and determination of fluoroquinolones, tetracyclines and sulfonamides antibiotics in soils using optimised solid phase extraction chromatography tandem mass spectrometry. // *Int. J. Environ. An. Ch.* 2012. V. 92. P. 698–713.
46. Jiménez V., Rubies A., Centrich F., Companyó R., Guiteras J. Development and validation of a multiclass method for the analysis of antibiotic residues in eggs 135 by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. // *J. Chromatogr. A*. 2011. V. 1218. P. 1443–1451.
47. Robert C., Gillard N., Brasseur P.-Y., Pierret G., Ralet N., Dubois M., Delahaut P. Rapid multi-residue and multi-class qualitative screening for veterinary drugs in foods of animal origin by UHPLC-MS/MS. // *Food Addit. Contam.* 2013. V. 30. № 3. P. 443–457.
48. Ma T.-Y., Vickroy T.W., Shien J.-H., Chou C.-C. Improved nonaqueous capillary electrophoresis for tetracyclines at subparts per billion level. // *Electrophoresis*. 2012. V. 33. P. 1679–1682.
49. Mu G., Liu H., Xu L., Tian L., Luan F. Matrix solid-phase dispersion extraction and capillary electrophoresis determination of tetracycline residues in milk. // *Food Anal. Methods*. 2012. V. 5. P. 148–153.
50. Guo Y., Meng L., Zhang Y., Tang W., Zhang W., Xia Y., Ban F., Wu N., Zhang S. Sensitive determination of four tetracycline antibiotics in pig plasma by fieldamplified sample stacking open-tubular capillary electrochromatography with dimethylethanolamine aminated polychloromethyl styrene nano-latex coated capillary column. // *J. Chromatogr. B*. 2013. V. 942–943. P. 151–157.

51. Kitazono Y., Ihara I., Yoshida G., Toyoda K., Umetsu K. Selective degradation of tetracycline antibiotics present in raw milk by electrochemical method. // *J. Hazard. Mater.* 2012. V. 243. P. 112–116.
52. Gholivand M.B., Khani H. Determination of tetracycline at a UV-irradiated DNA film modified glassy carbon electrode. // *Electroanalysis.* 2013. V. 25. P. 461–467.
53. Gürler B., Özkorucuklu S.P., Kır E. Voltammetric behavior and determination of doxycycline in pharmaceuticals at molecularly imprinted and non-imprinted overoxidized polypyrrole electrodes. // *J. Pharmaceut. Biomed.* 2013. V. 84. P. 263–268.
54. Gan T., Shi Z., Sun J., Liu Y. Simple and novel electrochemical sensor for the determination of tetracycline based on iron/zinc cations – exchanged montmorillonite catalyst. // *Talanta.* 2014. V. 121. P. 187–193.
55. Ni Y., Li S., Kokot S. Simultaneous voltammetric analysis of tetracycline antibiotics in foods. // *Food Chem.* 2011. V. 124. P. 1157–1163.
56. Calixto C.M.F., Cervini P., Cavalheiro É.T.G. Determination of tetracycline in environmental water samples at a graphite-polyurethane composite electrode. // *J. Brazil. Chem. Soc.* 2012. V. 23. P. 938–943.
57. Толстенко Ю.В., Деркач Т.М. Пряме потенціометричне визначення окситетрацикліну гідрохлориду в молочних продуктах. Вісник Чернівецького нац. у-ту. Хімія. 2008.– 401, 167-169 с.
58. Толстенко Ю. В., Деркач Т. М., Ткач В. І. Аналітичний моніторинг вмісту окситетрацикліну гідрохлориду в продуктах електрохімічними методами. Методи та об'єкти хімічного аналізу. – Київ. КНУ, 2008.– 3(2), С. 192–201.
59. 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, С. 84–87.

60. Divya M.P., Rajput Y.S., Sharma R. Synthesis and application of tetracycline imprinted polymer. // *Anal. Lett.* 2010. V. 43. P. 919–928.
61. Wang Y., Xu X.H., Han J., Yan Y.S. Separation/enrichment of trace tetracycline antibiotics in water by [Bmim] BF<sub>4</sub>–(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aqueous two-phase solvent sublation. // *Desalination.* 2011. V. 266. P. 114–118.
62. Yang X., Luo Y., Zhu S., Feng Y., Zhuo Y., Dou Y. One-pot synthesis of high fluorescent carbon nanoparticles and their applications as probes for detection of tetracyclines. // *Biosens. Bioelectron.* 2014. V. 56. P. 6–11.
63. Leng F., Zhao X.J., Wang J., Li Y.F. Visual detection of tetracycline antibiotics with the turned on fluorescence induced by a metal–organic coordination polymer. // *Talanta.* 2013. V. 107. P. 396–401.
64. Yang X., Zhu S., Dou Y., Zhuo Y., Luo Y., Feng Y. Novel and remarkable enhanced-fluorescence system based on gold nanoclusters for detection of tetracycline. // *Talanta.* 2014. V. 122. P. 36–42.
65. Паращенко И.И., Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Кочубей В.И., Жукова Н.Н. Твердофазная, сенсibilизированная доксициклином, флуоресценция европия на силикагеле в присутствии ПАВ. // *Журн. аналит. химии.* 2013.– Т. 68. № 2. 125 с.
66. Tan H., Chen Y. Silver nanoparticle enhanced fluorescence of europium (III) for detection of tetracycline in milk. // *Sensor. Actuat. B.* 2012. V. 173. P. 262–267.
67. 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, V. 22( 9–10). P. 2184 –2191.
68. 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), С. 14–19.
69. Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Неврюева Н.В., Жемеричкин Д.А., Паращенко И.И. Флуориметрическое определение флумеквина с

- помощью сенсibilизированной флуоресценции тербия в организованных средах. Химико-фарм. журнал. 2010 – 44( 11). – С. 49 – 52.
70. Ni Y., Deng N., Kokot S. A simple kinetic spectrophotometric method for simultaneous determination of tetracyclines by use of chemometrics. // *Anal. Methods*. 2010. V. 2. P. 1302–1309.
71. Thanasarakhan W., Kruanetr S., Deming R.L., Liawruangrath B., Wangkarn S., Liawruangrath S. Sequential injection spectrophotometric determination of tetracycline antibiotics in pharmaceutical preparations and their residues in honey and milk samples using yttrium (III) and cationic surfactant. // *Talanta*. 2011. V. 84. P. 1401–1409.
72. Rodriguez J.A., Espinosa J., Aguilar-Arteaga K., Ibarra I.S., Miranda J.M. Determination of tetracyclines in milk samples by magnetic solid phase extraction flow injection analysis. // *Microchim. Acta*. 2010. V. 171. P. 407–413.
73. Luo Y., He L., Zhan S., Wu Y., Liu L., Zhi W., Zhou P. Ultrasensitive resonance scattering (RS) spectral detection for trace tetracycline in milk using aptamer-coated nanogold (ACNG) as a catalyst. // *J. Agric. Food Chem.* 2014. V. 62. P. 1032–1037.
74. Zhu J., Liu S., Liu Z., Li Y., Tian J., Hu X. A highly sensitive and selective assay of doxycycline by dualwavelength overlapping resonance Rayleigh scattering. // *Spectrochim. Acta A*. 2014. V. 124. P. 237–242.
75. Чернецова Е.С., Абрамович Р.А., Ревельский И.А. Масс-спектрометрия DART, быстрый скрининг лекарственных средств на фальсификаты. // *Хим. Фарм. Журн.* 2011.– Т. 45. С. 49–51.
76. Liu J., Liu Y., Gao M., Zhang X. High throughput detection of tetracycline residues in milk using graphene or graphene oxide as MALDI-TOF MS matrix. // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2012. V. 23. P. 1424–1427.
77. Imani-Nabiyyi A., Sorouraddin M.H., Amjadi M., Naseri A. Luminol/CdTe quantum dots/sodium periodate system in conjunction with response-surface



- methodology for chemiluminometric determination of some tetracyclines. // *J. Lumin.* 2014. V. 151. P. 57–65.
78. Levofloxacin [Electronic resource]. – Electron. dat. [Rockville] : U. S. P., cop. 2014. – режим доступа: <http://www.usp.org/pdf/EN/pendingStandards/levofloxacin>.
79. Arayne M. S., Sultana N., Siddiqui F. A. Optimization of levofloxacin analysis by RP-HPLC using multivariate calibration technique // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2007. – V. 20, №2. – P. 100–106.
80. Canada-Canada F., Espinosa-Mansilla A., Munoz P. A de la. Separation of fifteen quinolones by high performance liquid chromatography : application to pharmaceuticals and ofloxacin determination in urine // *J. Sep. Sci.* – 2007. – Vol. 30. – № 9. – P. 1242–1249.
81. Krupa M. K., Balasandaram J., Amit P. K., Rajnish K. M. Quantitative determination of levofloxacin and ambroxol hydrochloride in pharmaceutical dosage form by reversed-phase high-performance liquid chromatography // *Eurasian Journal of Analytical Chemistry* – 2007 – V.2, № 1. – P. 21–31.
82. Venugopal K., Saha R .N. New simple and validated UV spectrophotometric methods for the estimation of gatifloxacin in bulk and formulations // *Farmaco.* – 2005. – V. 60, № 11-12. – P. 906–912.
83. Curman D., Zivec P., Leban I., Turel I., Polishchuk A., Klika K.D., Karaseva E., Karasev V. Spectral properties of EU (III) compound with antibacterial agent ciprofloxacin (cfqH). Crystal structure of [Eu(cfqH)(cfq)(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [ 4,55 H<sub>2</sub>O] // *Polyhedron.* – 2008. – V. 27, №5. – P. 1489–1496.
84. Yan H., Row K. H. Rapid chiral separation and impurity determination of levofloxacin by ligand-exchange chromatography // *Anal. Chim Acta.* – 2007. – V. 584, - №1. – P. 160 –165.
85. Chepurwar S. B., Shirkhedkar A. A., Bari S. B. et al. Validated HPTLC method for simultaneous estimation of levofloxacin hemihydrate and ornidazole in pharmaceutical dosage form // *J. Chromatogr. Sci.* – 2007. – V. 45, № 8. – P. 531–536

86. Richard G. A., Klimberg I. N., Flower C. et al . A combined analysis of two studies comparing levofloxacin with two other fluoroquinolones for the treatment of acute pyelonephritis. 36th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., // New Orlean. – 1996.
87. Ashour S., Al-Khalil R. Simple extractive colorimetric determination of levofloxacin by acid-dye complexation methods in pharmaceutical preparations. // *Il Farmaco*. – 2005. – V. 60, № 9. – P. 771–775
88. Sivasubramanian L., Shankar V. K., Sivaraman V. et al. Visible spectrophotometric determination of levofloxacin in tablet dosage forms// *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2004. – V. 66, № 6. – P. 799–802.
89. Ni Y., Wang Y., Kokot S. Multicomponent kinetic spectrophotometric determination of pefloxacin and norfloxacin in pharmaceutical preparations 159 and human plasma samples with aid of chemometrics // *Spectrochim. Acta, Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2008. – V. 70, № 5. – P. 1049–1059.
90. Ocana J. A., Callejon M., Barragan F. J. Terbium-sensitized luminiscence determination of levofloxacin in tablets and human urine and serum // *Analyst*. – 2000. – № 125. – P. 1851–1854.
91. Adelglas J., Abate C.A de., McElevaine P. et al. Comparison of levofloxacin qd and amoxicillin-clavulonate tid for the treatment of acute bacterial sinusitis // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – №23. – P. 913