

УДК 577.182.46:542.61:543.544.5.068.7:543.51

ЭКСТРАКЦИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛА ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

А. Г. ПОЛОНЕВИЧ¹⁾, С. М. ЛЕЩЁВ²⁾, Е. И. ПОЛЯНСКИХ¹⁾, Л. Л. БЕЛЫШЕВА¹⁾

¹⁾Научно-практический центр гигиены, ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Определены константы распределения хлорамфеникола в экстракционных системах водная фаза – органический растворитель. Проанализирована взаимосвязь полученных значений констант с природой фаз экстракционных систем. Предложен способ пробоподготовки объектов пищевой продукции, основанный на высаливательной жидкость-жидкостной экстракции дихлорметаном, для последующего определения микроколичеств хлорамфеникола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

Ключевые слова: хлорамфеникол; жидкость-жидкостная экстракция; константы распределения; высокоэффективная жидкостная хроматография; тандемная масс-спектрометрия; пищевая продукция.

EXTRACTION OF CHLORAMPHENICOL WITH ORGANIC SOLVENTS

A. G. POLONEVICH^a, S. M. LESCHEV^b, A. I. PALIANSKIKH^a, L. L. BELYSHEVA^a

^aScientific Practical Centre of Hygiene, 8 Akademichnaja Street, Minsk 220012, Belarus

^bBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: A. G. Polonevich (gannapalanevich@gmail.com)

The distribution constants of chloramphenicol in the aqueous phase – organic solvent extraction systems have been experimentally determined. The relationship between the obtained values of the constants and the nature of the extraction systems phases was analysed. It has been shown that for the extraction of chloramphenicol from food products of

Образец цитирования:

Полоневич АГ, Лещёв СМ, Полянских ЕИ, Бельшева ЛЛ. Экстракция хлорамфеникола органическими растворителями. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2023;2:35–41.
EDN: VUBMEM

For citation:

Polonevich AG, Leschev SM, Palianskikh AI, Belysheva LL. Extraction of chloramphenicol with organic solvents. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2023;2:35–41. Russian.
EDN: VUBMEM

Авторы:

Анна Геннадьевна Полоневич – ведущий химик лаборатории химии пищевых продуктов.

Сергей Михайлович Лещёв – доктор химических наук, профессор; профессор кафедры аналитической химии химического факультета.

Елена Ильинична Полянских – кандидат химических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов.

Людмила Леонидовна Бельшева – заведующий лабораторией химии пищевых продуктов.

Authors:

Anna G. Polonevich, leading chemist at the laboratory of food chemistry.

gannapalanevich@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-9146-3102>

Sergey M. Leschev, doctor of science (chemistry), full professor; professor at the department of analytical chemistry, faculty of chemistry.

leschev.sergey54@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5378-1718>

Alena I. Palianskikh, PhD (chemistry); leading researcher at the laboratory of food chemistry.

alena.ip@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1305-8837>

Liudmila L. Belysheva, head of the laboratory of food chemistry.

lbelysheva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7245-3776>

animal origin, it is appropriate to use dichloromethane combined with salting out with ammonium sulfate. The sample preparation technique for chloramphenicol trace amounts determination with high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry based on salting-out liquid-liquid extraction with dichloromethane has been developed.

Keywords: chloramphenicol; liquid-liquid extraction; distribution constants; high-performance liquid chromatography; tandem mass spectrometry; foodstuffs.

Введение

Хлорамфеникол (рис. 1) является антимикробным препаратом широкого спектра действия: он подавляет развитие многих видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, спирохет, хламидий [1]. В связи со способностью данного антибиотика вызывать заболевание кроветворной системы – апластическую анемию – его стараются заменять аналогами, не вызывающими таких тяжелых осложнений [1]. Установленный на территории Беларуси и стран Евразийского экономического союза максимально допустимый уровень остаточного содержания хлорамфеникола для пищевой продукции животного происхождения составляет 0,3 мкг/кг¹.

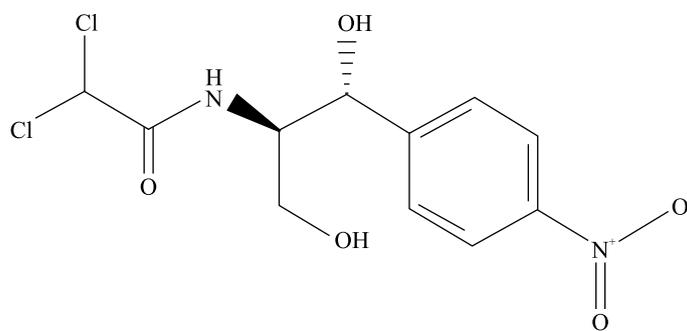


Рис. 1. Структурная формула хлорамфеникола
Fig. 1. Structural formula of chloramphenicol

В процессе пробоподготовки пищевой продукции для определения в ней хлорамфеникола широко используют твердофазную экстракцию (ТФЭ) [2–9]. Распространен и метод QuEChERS (*quick, easy, cheap, effective, rugged, safe*), включающий высаливательную экстракцию и очистку дисперсионной ТФЭ [10–12]. Однако данные подходы требуют наличия импортных расходных материалов и наборов, дорогостоящих сорбентов, что определяет актуальность применения методик, основанных на жидкость-жидкостной экстракции. Для исключения стадии очистки экстрактов методами ТФЭ и дисперсионной ТФЭ необходимо использовать наиболее селективный экстрагент, обеспечивающий достаточно эффективное извлечение хлорамфеникола, но не большинства сопутствующих компонентов анализируемых матриц.

Таким образом, цель работы – оценить константы распределения хлорамфеникола в экстракционных системах водная фаза – органический растворитель и предложить на основе полученных данных способ пробоподготовки пищевой продукции для определения в ней микроколичеств антибиотика, базирующийся только на жидкость-жидкостной экстракции.

Материалы и методы исследования

Реактивы. В ходе исследования использовали следующие реактивы: хлорамфеникол с чистотой $\geq 99\%$ (*Sigma-Aldrich*, Германия), хлорамфеникол-D₅ с чистотой $\geq 99\%$ (*Sigma-Aldrich*), дихлорметан для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с чистотой $\geq 99,9\%$ (*Carlo Erba Reagents*, Франция), дихлорэтан марки «х. ч.» (АО «Вектон», Россия), хлороформ марки «х. ч.» (АО «База № 1 химреактивов», Россия), ацетонитрил для ВЭЖХ с чистотой $\geq 99,9\%$ (*Carlo Erba Reagents*), сульфат аммония с чистотой $\geq 99\%$ (АО «База № 1 химреактивов»).

Оборудование и расходные материалы. При проведении исследования применяли жидкостный хроматограф с трехквadrupольным масс-спектрометрическим детектором LC-20 Prominence LCMS-8040 (*Shimadzu*, Германия), хроматографическую колонку Zorbax SB-C18, заполненную сорбентом на основе

¹ТР ТС 021/201. О безопасности пищевой продукции : принят 09.12.2011 : вступ. в силу 01.07.2013 / Совет Евраз. экон. комис. Минск : Энергопресс, 2021. 144 с.

силикагеля с привитыми углеводородными радикалами типа C18, длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, с размером частиц сорбента 3,5 мкм (*Agilent Technologies*, США), аналитические весы AS 220/C/2/N (*Radwag Wagi Elektroniczne*, Польша), электровстряхиватель Multi Reax (*Heidolph Instruments*, Германия), охлаждаемую центрифугу Sigma 3-18K (*Sigma Laborzentrifugen*, Германия), систему упаривания растворителей TurboVar (*Biotage*, Великобритания), шприцевые фильтры из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,2 мкм и диаметром 13 мм (*Macherey-Nagel*, Германия). Деионизированную воду получали с помощью системы очистки воды EasyPure II RF/UV (*Thermo Scientific*, США).

Условия хроматографического разделения. Разделение веществ осуществляли на хроматографической колонке, заполненной обращенной фазой C18. Компонентами подвижной фазы являлись вода и ацетонитрил. Условия разделения были следующие: режим элюирования – градиентный (объемное содержание ацетонитрила изменялось от 30 до 100 %); скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин; температура термостата колонки – 40 °С; объем вводимой пробы – 20 мкл (подробнее см. [9]).

Параметры масс-спектрометрического детектирования. Выполняли ионизацию электрораспылением в режиме мониторинга множественных реакций отрицательно заряженных ионов (подробнее см. [9]). Отношение массы к заряду (m/z) родительских и дочерних ионов было следующее: 321 → 152 и 321 → 257 (для хлорамфеникола), 326 → 157 (для хлорамфеникола-D₅).

Определение констант распределения. Величины констант распределения хлорамфеникола определяли при температуре (20 ± 1) °С и числе измерений $n = 5$ или $n = 6$.

В качестве органической фазы выступали хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, толуол, в качестве водной фазы – водный раствор хлорамфеникола с концентрацией 10 нг/мл. Исходное соотношение объемов водной и органической фаз составляло 1 : 2 (для хлороформа, дихлорметана, дихлорэтана), 1 : 8 и 1 : 10 (для толуола). Экстракцию проводили интенсивным встряхиванием на протяжении 4 мин с последующим центрифугированием в течение 20 мин при скорости 10 000 об/мин и температуре 20 °С. Анализировали равновесную водную фазу методом ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), количественное определение антибиотика проводили с использованием абсолютной градуировки. Концентрацию хлорамфеникола в равновесной органической фазе определяли как разность концентраций в исходном растворе и в равновесной водной фазе. Расчет значений константы распределения P проводили по уравнению

$$P = \frac{(C_{\text{исх}} V_{\text{исх}} - [\text{CAP}]_{\text{водн}} V_{\text{водн}}) \frac{V_{\text{водн}}}{V_{\text{орг}}}}{[\text{CAP}]_{\text{водн}}},$$

где $C_{\text{исх}}$ – концентрация хлорамфеникола в исходном водном растворе, нг/мл; $[\text{CAP}]_{\text{водн}}$ – концентрация хлорамфеникола в равновесной водной фазе, нг/мл; $V_{\text{исх}}$, $V_{\text{водн}}$, $V_{\text{орг}}$ – объемы исходного водного раствора, равновесных водной и органической фаз соответственно, мл.

Аналогично определяли константы распределения хлорамфеникола в системах водные растворы сульфата аммония – дихлорметан. Молярная концентрация сульфата аммония составляла от 0,5 до 4,0 моль/л, концентрация хлорамфеникола – 10 нг/мл. Исходное соотношение объемов водной и органической фаз составляло 1 : 1 либо 1 : 2. Измеряли содержание хлорамфеникола в органической фазе, для чего аликвоты дихлорметановой фазы упаривали досуха в токе азота, а сухой остаток растворяли в смеси метанола и деионизированной воды (3 : 7 по объему), при этом объем смеси был равен объему упаренной аликвоты. Концентрацию хлорамфеникола в равновесной водной фазе определяли как разность концентраций в исходном водном растворе и в равновесной органической фазе. Расчет значений константы распределения P проводили по уравнению

$$P = \frac{[\text{CAP}]_{\text{орг}}}{C_{\text{исх}} - [\text{CAP}]_{\text{орг}} \frac{V_{\text{орг}}}{V_{\text{водн}}}},$$

где $[\text{CAP}]_{\text{орг}}$ – концентрация хлорамфеникола в равновесной органической фазе, нг/мл.

Степень извлечения R (в %) рассчитывали следующим образом:

$$R = \frac{P}{P + r} \cdot 100,$$

где r – отношение объемов водной и органической фаз.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены логарифмы оцененных констант распределения хлорамфеникола ($\lg P$) в экстракционных системах вода – органический растворитель и соответствующие значения степени извлечения (R) для отношения объема водной фазы к объему органической фазы, равного единице ($r = 1$). Значения относительного стандартного отклонения среднего для оценок констант распределения не превышали 7 %.

Таблица 1

Логарифмы констант распределения хлорамфеникола
в экстракционных системах вода – органический растворитель
и значения степени извлечения

Table 1

Logarithms of distribution constants
of chloramphenicol in water – organic solvent extraction systems
and recovery values

Органический растворитель	$\lg P$	R , %
<i>n</i> -Гексан	–1,82*	1,5
Толуол	–1,49	3,2
Хлороформ	–0,58	21,0
Дихлорэтан	–0,27	35,0
Дихлорметан	–0,26	36,0
Смесь хлороформа и ацетона (2 : 1 по объему)	0,80*	86,0
<i>n</i> -Бутанол	0,83*	87,0
Этилацетат	1,62*	98,0

*Значения взяты из работы [9].

Величины $\lg P$ растут в ряду *n*-гексан < толуол < хлороформ < дихлорэтан \approx дихлорметан < смесь хлороформа и ацетона (2 : 1 по объему) \approx *n*-бутанол < этилацетат, что соответствует увеличению полярности органических растворителей. Хуже всего хлорамфеникол извлекается *n*-гексаном ($\lg P = -1,82$; $R = 1,5$ %), поскольку реализуются лишь вандерваальсовы взаимодействия. Несколько большее извлечение толуолом ($\lg P = -1,49$; $R = 3,2$ %) обусловлено $\pi - \pi$ -взаимодействием молекул растворителя с бензольным кольцом антибиотика. Следующими по экстрагирующей способности являются хлоралканы благодаря кислотно-основным взаимодействиям с функциональными группами хлорамфеникола. Меньшую экстрагирующую способность хлороформа ($\lg P = -0,58$; $R = 21,0$ %) по сравнению с таковой дихлорметана ($\lg P = -0,26$; $R = 36,0$ %) и дихлорэтана ($\lg P = -0,27$; $R = 35,0$ %) можно объяснить относительно меньшей полярностью хлороформа. Добавление к хлороформу полярного электронодонорного ацетона предсказуемо увеличивает значение константы распределения ($\lg P = 0,80$; $R = 86,0$ %). Такой же экстрагирующей способностью характеризуется *n*-бутанол ($\lg P = 0,83$; $R = 87,0$ %), обеспечивающий специфическую донорно-акцепторную сольватацию антибиотика. Наибольшее извлечение достигается при использовании самого полярного из изученных растворителей (также электронодонорного) – этилацетата ($\lg P = 1,62$; $R = 98,0$ %).

Таким образом, для извлечения хлорамфеникола наиболее эффективен этилацетат, однако он соэкстрагирует многочисленные сопутствующие компоненты матрицы, что предполагает обязательную очистку полученных экстрактов, например, методом ТФЭ. *n*-Гексан, напротив, является наименее эффективным экстрагентом, благодаря чему может быть успешно применен для обезжиривания проб пищевой продукции. Для достаточного извлечения хлорамфеникола и в то же время относительно незначительного экстрагирования сопутствующих нецелевых компонентов наилучшим вариантом из изученных растворителей представляется дихлорметан. Преимущество дихлорметана для последующего концентрирования упариванием заключается в том, что он имеет наименьшую температуру кипения среди использованных хлоралканов. Однако количественное извлечение хлорамфеникола из водного раствора ($R = 95$ %) может быть достигнуто либо однократной экстракцией дихлорметаном при его большом избытке ($r = 0,03$), что

неэкономно и приводит к чрезмерному разбавлению, либо двукратной экстракцией при $r = 5$, что более времязатратно и менее удобно для рутинных исследований. Наилучшим способом повысить извлечение хлорамфеникола является использование высаливателя, которым может выступать сульфат аммония.

В табл. 2 приведены логарифмы констант распределения хлорамфеникола ($\lg P$) в экстракционных системах водные растворы сульфата аммония – дихлорметан и соответствующие значения степени извлечения (R) для отношения объема водной фазы к объему органической фазы, равного единице ($r = 1$). Значения относительного стандартного отклонения среднего для оценок констант распределения не превышали 8 %.

Таблица 2

Логарифмы констант распределения хлорамфеникола в экстракционных системах водные растворы сульфата аммония – дихлорметан и значения степени извлечения

Table 2

Logarithms of distribution constants of chloramphenicol in aqueous solutions of ammonium sulfate – dichloromethane extraction systems and recovery values

Концентрация $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, моль/л	$\lg P$	R , %
0,5	-0,140	42
1,0	-0,037	48
2,0	0,430	73
3,0	0,790	86
4,0	1,090	92

Согласно полученным данным рост концентрации сульфата аммония на 1 моль/л приводит к увеличению логарифма константы распределения хлорамфеникола более чем на одну треть логарифмической единицы. Так, добавление сульфата аммония в водную фазу в количестве 3 моль/л позволяет добиться 95 % извлечения антибиотика при $r = 0,3$.

Таким образом, использование дихлорметана в сочетании с высаливанием дает возможность получения достаточно чистых экстрактов из проб пищевой продукции, не требующих очистки ТФЭ. Данный факт положен в основу способа извлечения хлорамфеникола дихлорметаном из предварительно обезжиренного *n*-гексаном водного раствора пробы с концентрацией сульфата аммония не менее 3 моль/л с последующими концентрированием анализита путем удаления дихлорметана упариванием в токе азота и растворением полученного сухого остатка.

Схема пробоподготовки образцов пищевой продукции. К навеске образца пищевой продукции массой 1,0 г, помещенной в полипропиленовую центрифужную пробирку, вносят аликвоту раствора хлорамфеникола- D_5 в качестве внутреннего стандарта, приливают 3 мл 4 моль/л сульфата аммония, перемешивают, добавляют 3 мл *n*-гексана, встряхивают в течение 5 мин, затем центрифугируют 10 мин при 10 000 об/мин и 20 °С, гексановый слой отбрасывают. К обезжиренной водной фазе приливают 12 мл дихлорметана, встряхивают при умеренной интенсивности в течение 5 мин. Далее пробу центрифугируют 10 мин при 10 000 об/мин и 20 °С, после чего дихлорметановый слой переносят в новую полипропиленовую пробирку для удаления растворителя упариванием в токе азота при 35–40 °С. Остаток растворяют в 1 мл смеси метанола и деионизированной воды (3 : 7 по объему). Полученный раствор фильтруют через мембранный шприцевый фильтр из регенерированной целлюлозы для последующего исследования методом ВЭЖХ-МС/МС. Расчет содержания антибиотика проводят с использованием внешней градуировки методом внутреннего стандарта в диапазоне концентраций хлорамфеникола от 0,1 до 1,0 нг/мл, что соответствует массовой доле в образце от 0,1 до 1,0 мкг/кг.

Описанная процедура проверена на нескольких образцах молочной продукции (молоке питьевом ультрапастеризованном, молоке сыром коровьем, сливках-сырье пастеризованных, молочном коктейле стерилизованном для детского питания) с внесением хлорамфеникола в количестве 0,2 мкг/кг. Относительное стандартное отклонение результатов определения антибиотика не превышало 6 %. На рис. 2 представлена хроматограмма, полученная для молочного коктейля с внесением хлорамфеникола в количестве 0,2 мкг/кг.

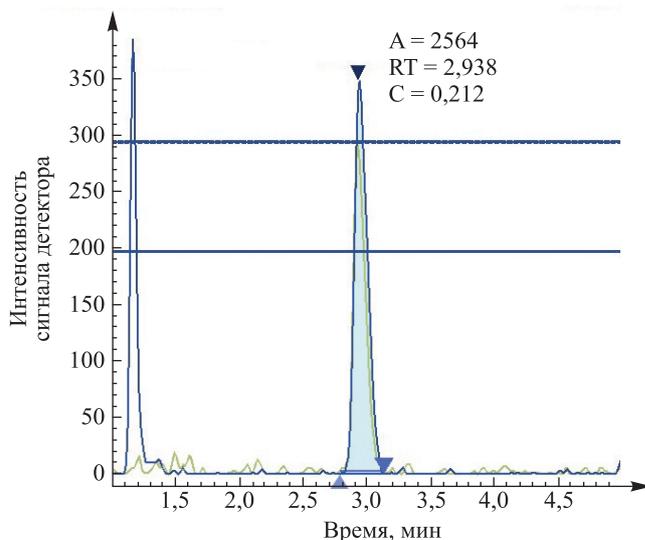


Рис. 2. Хроматограмма экстракта молочного коктейля с добавлением хлорамфеникола
(A – площадь хроматографического пика; RT – время удерживания, мин;
C – концентрация хлорамфеникола, мкг/кг)

Fig. 2. Chromatogram of milkshake extract with chloramphenicol additive
(A – chromatographic peak area; RT – retention time, min;
C – chloramphenicol concentration, $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Заключение

Оценены константы распределения хлорамфеникола в экстракционных системах вода – органический растворитель и водные растворы сульфата аммония – дихлорметан. Проанализирована взаимосвязь полученных значений с природой органических растворителей. На основании этих данных разработан способ пробоподготовки пищевой продукции животного происхождения для количественного определения остаточного содержания хлорамфеникола методом ВЭЖХ-МС/МС, базирующийся на применении высаливательной жидкость-жидкостной экстракции и не требующий очистки ТФЭ.

Библиографические ссылки

1. Егоров НС. *Основы учения об антибиотиках*. 6-е издание. Москва: Издательство МГУ имени М. В. Ломоносова; 2004. 528 с. Совместно с издательством «Наука».
2. Veach BT, Bandara N, Broadway B, Casey C, Fong A, Karmakar A, et al. Determination of chloramphenicol and nitrofurans metabolites in cobia, croaker, and shrimp using microwave-assisted derivatization, automated SPE, and LC-MS/MS – results from a U. S. Food and Drug Administration level three inter-laboratory study. *Journal of AOAC International*. 2020;103(4):1043–1051. DOI: 10.1093/jaoacint/qsaa019.
3. Feng Yao, Zhang Wen-Juan, Liu Yuan-Wang, Xue Jian-Ming, Zhang Shu-Qing, Li Zhao-Jun. A simple, sensitive, and reliable method for the simultaneous determination of multiple antibiotics in vegetables through SPE-HPLC-MS/MS. *Molecules*. 2018; 23(8):1953. DOI: 10.3390/molecules23081953.
4. Ramos M, Muñoz P, Aranda A, Rodriguez I, Diaz R, Blanca J. Determination of chloramphenicol residues in shrimps by liquid chromatography – mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2003;791(1–2):31–38. DOI: 10.1016/s1570-0232(03)00186-7.
5. Tian Hongzhe. Determination of chloramphenicol, enrofloxacin and 29 pesticides residues in bovine milk by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Chemosphere*. 2011;83(3):349–355. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.12.016.
6. Mohamed R, Richoz-Payot J, Gremaud E, Mottier P, Yilmaz E, Tabet J-C, et al. Advantages of molecularly imprinted polymers LC-ESI-MS/MS for the selective extraction and quantification of chloramphenicol in milk-based matrixes. Comparison with a classical sample preparation. *Analytical Chemistry*. 2007;79(24):9557–9565. DOI: 10.1021/ac7019859.
7. Lu Yanbin, Shen Qing, Dai Zhiyuan, Zhang Hong. Multi-walled carbon nanotubes as solid-phase extraction adsorbent for the ultra-fast determination of chloramphenicol in egg, honey, and milk by fused-core C18-based high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;398(4):1819–1826. DOI: 10.1007/s00216-010-4095-8.
8. Mehl A, Schmidt LJ, Schmidt L, Morlock GE. 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;351:129211. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129211.
9. Polyanskikh EI, Polonevich AG, Belysheva LL, Rakhman'ko EM, Leshchev SM. A procedure for the control of the residual chloramphenicol (laevomycetin) in food products of animal origin. *Journal of Analytical Chemistry*. 2019;74(6):601–608. DOI: 10.1134/S1061934819060108.

10. Shin Dasom, Kang Hui-Seung, Jeong Jiyeon, Kim Joohye, Choe Won Jo, Lee Kwang Soo, et al. Multi-residue determination of veterinary drugs in fishery products using liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Food Analytical Methods*. 2018; 11(6):1815–1831. DOI: 10.1007/s12161-018-1179-0.
11. Dinh QT, Munoz G, Duy SV, Do DT, Bayen S, Sauv e S. Analysis of sulfonamides, fluoroquinolones, tetracyclines, triphenylmethane dyes and other veterinary drug residues in cultured and wild seafood sold in Montreal, Canada. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2020;94:103630. DOI: 10.1016/j.jfca.2020.103630.
12. Sniogocki T, Sell B, Giergiel M, Posyniak A. QuEChERS and HPLC-MS/MS combination for the determination of chloramphenicol in twenty two different matrices. *Molecules*. 2019;24(3):384. DOI: 10.3390/molecules24030384.

References

1. Egorov NS. *Osnovy ucheniya ob antibiotikakh* [Fundamentals of antibiotic science]. 6th edition. Moscow: Publishing House of the Lomonosov Moscow State University; 2004. 528 p. Co-published by the «Nauka». Russian.
2. Veach BT, Bandara N, Broadaway B, Casey C, Fong A, Karmakar A, et al. Determination of chloramphenicol and nitrofurantoin metabolites in cobia, croaker, and shrimp using microwave-assisted derivatization, automated SPE, and LC-MS/MS – results from a U. S. Food and Drug Administration level three inter-laboratory study. *Journal of AOAC International*. 2020;103(4):1043–1051. DOI: 10.1093/jaoacint/qsaa019.
3. Feng Yao, Zhang Wen-Juan, Liu Yuan-Wang, Xue Jian-Ming, Zhang Shu-Qing, Li Zhao-Jun. A simple, sensitive, and reliable method for the simultaneous determination of multiple antibiotics in vegetables through SPE-HPLC-MS/MS. *Molecules*. 2018; 23(8):1953. DOI: 10.3390/molecules23081953.
4. Ramos M, Muñoz P, Aranda A, Rodríguez I, Diaz R, Blanca J. Determination of chloramphenicol residues in shrimps by liquid chromatography – mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2003;791(1–2):31–38. DOI: 10.1016/s1570-0232(03)00186-7.
5. Tian Hongzhe. Determination of chloramphenicol, enrofloxacin and 29 pesticides residues in bovine milk by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Chemosphere*. 2011;83(3):349–355. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.12.016.
6. Mohamed R, Richoz-Payot J, Gremaud E, Mottier P, Yilmaz E, Tabet J-C, et al. Advantages of molecularly imprinted polymers LC-ESI-MS/MS for the selective extraction and quantification of chloramphenicol in milk-based matrices. Comparison with a classical sample preparation. *Analytical Chemistry*. 2007;79(24):9557–9565. DOI: 10.1021/ac7019859.
7. Lu Yanbin, Shen Qing, Dai Zhiyuan, Zhang Hong. Multi-walled carbon nanotubes as solid-phase extraction adsorbent for the ultra-fast determination of chloramphenicol in egg, honey, and milk by fused-core C18-based high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;398(4):1819–1826. DOI: 10.1007/s00216-010-4095-8.
8. Mehl A, Schmidt LJ, Schmidt L, Morlock GE. 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;351:129211. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129211.
9. Polyanskikh EI, Polonevich AG, Belysheva LL, Rakhman'ko EM, Leshchev SM. A procedure for the control of the residual chloramphenicol (laevomycesin) in food products of animal origin. *Journal of Analytical Chemistry*. 2019;74(6):601–608. DOI: 10.1134/S1061934819060108.
10. Shin Dasom, Kang Hui-Seung, Jeong Jiyeon, Kim Joohye, Choe Won Jo, Lee Kwang Soo, et al. Multi-residue determination of veterinary drugs in fishery products using liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Food Analytical Methods*. 2018;11(6):1815–1831. DOI: 10.1007/s12161-018-1179-0.
11. Dinh QT, Munoz G, Duy SV, Do DT, Bayen S, Sauv e S. Analysis of sulfonamides, fluoroquinolones, tetracyclines, triphenylmethane dyes and other veterinary drug residues in cultured and wild seafood sold in Montreal, Canada. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2020;94:103630. DOI: 10.1016/j.jfca.2020.103630.
12. Sniogocki T, Sell B, Giergiel M, Posyniak A. QuEChERS and HPLC-MS/MS combination for the determination of chloramphenicol in twenty two different matrices. *Molecules*. 2019;24(3):384. DOI: 10.3390/molecules24030384.

Получена 28.04.2023 / исправлена 27.06.2023 / принята 04.07.2023.
Received 28.04.2023 / revised 27.06.2023 / accepted 04.07.2023.