

Анализ вещества

Substances analysis

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-8-5-11>ПРИМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ
ДЛЯ ТЕСТ-ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФОТАКСИМА© Екатерина Сергеевна Кожина, Анастасия Вячеславовна Тумская,
Ирина Владимировна Косырева*Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская,
д. 83, корпус 1; *e-mail: i_kosyreva@mail.ru*Статья поступила 5 апреля 2023 г. Поступила после доработки 9 июня 2023 г.**Принята к публикации 22 июня 2023 г.*

Для экспрессного и недорогого скринингового исследования лекарственных препаратов при оценке содержания в них основного вещества в целях исключения их фальсификации широко используют индикаторные бумаги на основе иммобилизованных реагентов с последующей цифровой обработкой изображений тест-средств. Предложены индикаторные бумаги на основе иммобилизованных на целлюлозную матрицу реагентов — 4-диметиламинокоричного альдегида (ДМАКА), 4-диметиламинобензальдегида (ДМАБ) и 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида (ванилина) для определения β -лактамного антибиотика цефотаксима. Для установления оптимальных условий иммобилизации реагентов на твердую матрицу регистрировали значения изменения интенсивности цветовых параметров при варьировании концентрации реагентов, присутствия и типа ПАВ, пористости бумаги. При визуально-колориметрическом определении цефотаксима предел обнаружения составил 1,0 мг/мл (ДМАКА), 0,12 мг/мл (ДМАБ) и 0,30 мг/мл (ванилин). Цветометрическую обработку изображений тест-средств проводили в программе GIMP (GNU Image Manipulation Program) 2.10 путем усреднения изображения индикаторных бумаг с помощью функции «размывание – резкость», определяя интенсивности цветовых параметров. Фотографии тест-средств регистрировали с помощью 48-мегапиксельной камеры смартфона POCO X3 pro в специализированном боксе размером $22 \times 23 \times 24$ см с двумя полосками светодиодного освещения (5 В, 1 А). Получены линейные зависимости интенсивностей цветовых параметров моделей RGB, HSV, CMYK от концентрации ($\lg c$) цефотаксима: $y = -15x + 45$ ($r^2 = 0,99$, цветовой параметр H для ДМАКА), $y = -51x + 130$ ($r^2 = 0,99$, параметр B для ДМАБ), $y = 36x + 30$ ($r^2 = 0,99$, параметр S для ванилина). Построены линейные зависимости площадей и периметров лепестковых диаграмм индикаторных бумаг для исследованных систем цефотаксим — иммобилизованный реагент от концентрации цефотаксима. Правильность результатов определения оценивали методом «введено – найдено», значение относительной погрешности не превышало 25 %. Разработанные тест-средства на основе иммобилизованных ароматических альдегидов рекомендованы для полуколичественного определения цефотаксима.

Ключевые слова: цефотаксим; тест-определение; индикаторные бумаги; *пара*-диметиламинокоричный альдегид; ванилин; *пара*-диметиламинобензальдегид.

THE USE OF AROMATIC ALDEHYDES FOR THE TEST DETERMINATION
OF CEFOTAXIME

© Ekaterina S. Kozhinova, Anastasiia V. Tumskaya, Irina V. Kosyreva*

Saratov State University, 83, Astrakhanskaya ul., Saratov, 410012, Russia; *e-mail: i_kosyreva@mail.ru

Received April 5, 2023. Revised June 9, 2023. Accepted June 22, 2023.

Indicator papers based on immobilized reagents with their subsequent digital image processing are widely used for the quick and cheap screening study of drugs when assessing the content of the main substance in drugs for the presence of counterfeits. Indicator papers based on reagents immobilized on a cellulose matrix 4-dimethylaminocinnamic aldehyde (DMACA), 4-dimethylaminobenzaldehyde (DMAB), and 3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde (vanillin) were proposed for the determination of β -lactam antibiotic cefotaxime. To specify optimal conditions for the immobilization of reagents on a solid matrix, the intensities

(changes in intensities) of color parameters were recorded at a different concentration of reagents, type of surfactants, and paper porosity. The detection limits of visual-colorimetric determination of cefotaxime were 1.0 mg/ml (DMACA), 0.12 mg/ml (DMAB), and 0.30 mg/ml (vanillin). Colorimetric processing of images of the test agents was carried out in the GIMP (GNU Image Manipulation Program) 2.10 program by averaging the images of indicator papers using the blur-sharp function, determining the intensity of color parameters. The photos were taken using a 48-megapixel camera of a POCO X3 pro smartphone in a specialized box measuring $22 \times 23 \times 24$ cm with two LED lighting strips (5 V, 1 A). Linear dependences of the intensities of color parameters of the RGB, HSV, and CMYK models on the cefotaxime concentration ($\log c$) were obtained: $y = -15x + 45$ ($r^2 = 0.99$, color parameter H for DMACA), $y = -51x + 130$ ($r^2 = 0.99$, parameter B for DMAB), $y = 36x + 30$ ($r^2 = 0.99$, S parameter for vanillin). Linear dependences of the areas and perimeters of the petal diagrams of indicator papers on the cefotaxime concentration have been plotted for the studied systems of cefotaxime — immobilized reagent. The correctness of the determination results was assessed using the analysis of spiked samples, the relative error did not exceed 25%. The developed test tools based on immobilized aromatic aldehydes are recommended for the semi-quantitative determination of cefotaxime.

Keywords: cefotaxime; test determination; indicator papers; *para*-dimethylaminocinnamic aldehyde; vanillin; *para*-dimethylaminobenzaldehyde.

Введение

Антибиотики — это биологически активные вещества, используемые в качестве лекарственных средств для профилактики и лечения бактериальных инфекций [1, 2]. По химической структуре выделяют основные классы антибиотиков: β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монолактамы), макролиды и группа линкомицина, стероиды, тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин), аминогликозиды, пептидные антибиотики (полимиксины, ванкомицин) и др. Для определения антибиотиков в различных объектах (лекарственных средствах, биологических средах, пищевых продуктах) в основном используют спектрофотометрические, хроматографические и электрохимические методы анализа, которые непригодны для быстрого и дешевого скринингового исследования лекарственных препаратов при оценке содержания в них основного вещества на предмет наличия фальсификатов и т.п. [3].

Актуальной задачей является разработка простых и эффективных способов определения антибиотиков в различных объектах, в том числе, в лекарственных препаратах [4–6]. Для этой цели широко используют индикаторные бумаги на основе иммобилизованных реагентов [7–10].

Цветометрические методики с цифровой обработкой изображений позволяют расширить область применения тест-средств и улучшить чувствительность определения [11–13]. К преимуществам метода цифровой цветометрии можно отнести простоту его реализации и возможность сохранения информации в электронном виде [14].

По химической природе цефотаксим (рис. 1) близок к цефалоспорином первого и второго поколений, однако особенности структуры обеспечивают его высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий и устойчивость к действию продуцируемых ими β -лактамаз. Цефотаксим обладает широким спектром действия [15, 16].

Цель настоящей работы — разработка тест-средств в виде индикаторных бумаг на основе иммобилизованных ароматических альдегидов — *пара*-диметиламинокоричного альдегида (ДМАКА), *пара*-диметиламинобензальдегида (ДМАБ) и 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида (ванилин) для определения β -лактаманного антибиотика цефотаксима.

Экспериментальная часть

Объекты исследования. Анализировали порошок цефотаксима (в виде цефотаксима натрия) для внутривенного введения («БИОХИМИК», Россия). Исходный раствор антибиотика с концентрацией 64 мг/мл готовили растворением точной навески препарата. Рабочие растворы с концентрацией 0,5 – 64 мг/мл готовили в день проведения эксперимента путем последовательного разбавления исходного.

Реактивы и материалы. В качестве основы для создания тест-средств применяли целлюлозную бумагу (фильтры обеззолненные «Синяя лента» ТУ 2642-001-13927158-2003). Для получения индикаторных бумаг фильтр размером 5×5 см

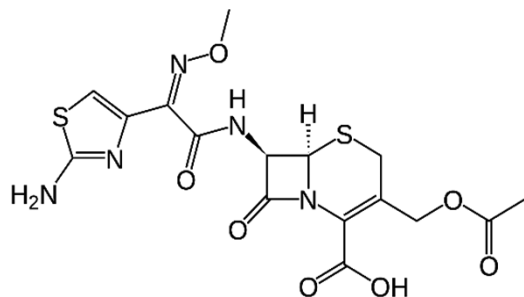


Рис. 1. Структурная формула цефотаксима

Fig. 1. Structural formula of cefotaxime

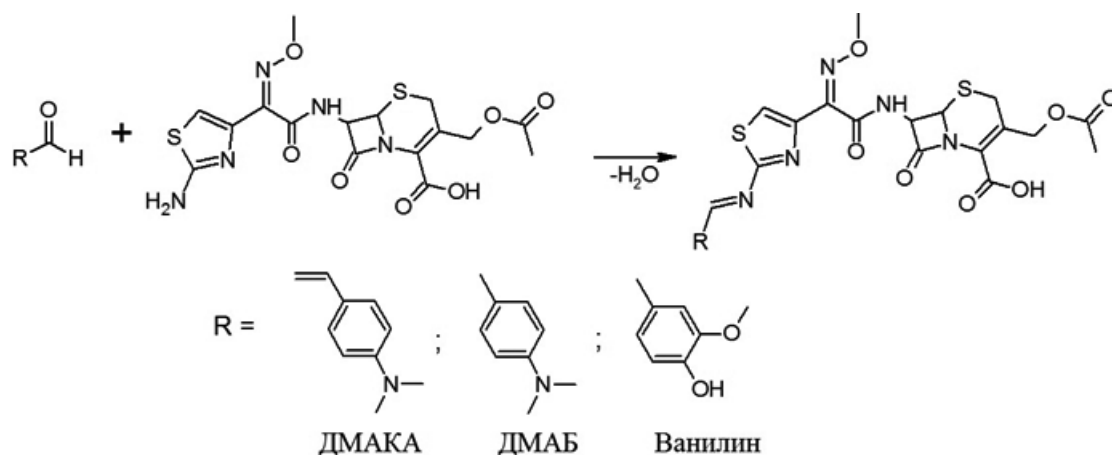


Рис. 2. Предполагаемая реакция цефотаксима с иммобилизованными реагентами

Fig. 2. Presumable reaction of cefotaxime with immobilized reagents

помещали в свежеприготовленный спиртовой раствор *пара*-диметиламинокоричного альдегида, *пара*-диметиламинобензальдегида или ванилина, высушивали при 20–25 °С в течение 10 мин.

Для оценки влияния ПАВ при иммобилизации применяли растворы трех типов: цетилпиридиния хлорида (ЦПХ) — катионного ПАВ, додецилсульфата натрия (ДДС) — анионного ПАВ и оксиэтилированного алкилфенола (ОП-10) — неионогенного ПАВ.

Оборудование и методы исследования. ИК-спектры образцов ДМАКА были получены с использованием пятилучевого ИК-Фурье спектрометра Nicolet 6700 Thermo Scientific (Intertech Corporation, США). Стандартный спектральный диапазон прибора составляет 7800–350 см⁻¹ при разрешении 0,09 см⁻¹.

Спектры поглощения регистрировали с использованием спектрофотометра UV-2550 (Shimadzu, Япония) с интервалом измерения 1 нм.

Значения pH среды контролировали с помощью pH-метра pH-150МА (Россия).

Для установления степени чистоты синтезированного образца применяли метод тонкослойной хроматографии с проявлением хроматограммы парами йода.

Фотографии тест-средств регистрировали с помощью 48-мегапиксельной камеры смартфона РОСО X3 pro в специализированном боксе размером 22 × 23 × 24 см с двумя полосками светодиодного освещения (5 В, 1 А).

Цветометрическую обработку изображений тест-средств проводили в программе GIMP (GNU Image Manipulation Program) 2.10 путем усреднения изображения индикаторных бумаг с помощью функции «размывание – резкость», определяя интенсивности цветовых параметров.

Обсуждение результатов

Получение тест-средств. Предложены тест-средства в виде индикаторных бумаг (ИБ) на основе иммобилизованных реагентов (ДМАКА, ДМАБ, ванилина) для определения цефотаксима. Предполагаемая реакция цефотаксима с ароматическими альдегидами представлена на рис. 2.

Условия иммобилизации реагентов на целлюлозную матрицу. Для установления оптимальных условий иммобилизации реагентов регистрировали значения изменения интенсивности цветовых параметров (ΔI_{Π}) при варьировании концентрации реагента ($1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л), pH (ацетатно-аммиачный буферный раствор, pH = 3, 4, 6), природы ПАВ (ЦПХ, ОП-10, ДДС), пористости бумаги («Синяя лента», «Красная лента», «Белая лента»). Для этого на индикаторную бумагу с иммобилизованным реагентом наносили анализируемый раствор антибиотика в среде буферного раствора в присутствии и в отсутствие ПАВ, через 15 мин фотографировали ИБ в боксе. Далее в программе GIMP определяли значения интенсивностей цветовых параметров. Установлено, что введение ПАВ в систему цефотаксим — иммобилизованный реагент ухудшает цветометрические характеристики: уменьшаются значения цветовых параметров и контрастность ИБ. Так, например, для ДМАКА при варьировании концентрации реагента получены следующие значения ΔI_{Π} : $\Delta I_G = 6$, $\Delta I_H = 13$ и $\Delta I_M = 7$ ($c(\text{ДМАКА}) = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л); $\Delta I_G = 22$, $\Delta I_H = 26$ и $\Delta I_M = 24$ ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л); $\Delta I_G = 2$, $\Delta I_H = 6$ и $\Delta I_M = 5$ ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л). Максимальные значения ΔI_{Π} ИБ наблюдались для $c(\text{ДМАКА}) = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л при pH 3 в отсутствие ПАВ (табл. 1). Установлено также, что фильтр «Синяя лента» с диаметром пор 2–5 мкм обеспечивает

Таблица 1. Зависимости $\Delta I_{\text{П}} - \text{pH}$ (ПАВ) ($c(\text{ДМАКА}) = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; фильтровальная бумага «Синяя лента»; 21 – 25 °С, $c(\text{цефотаксим}) = 32$ мг/мл; 15 мин)

Table 1. Dependences $\Delta I_{\text{P}} - \text{pH}$ (surfactant) ($c(\text{DMACA}) = 5 \times 10^{-3}$ M; “Blue Ribbon” filter paper; 21 – 25 °C, $c(\text{cefotaxime}) = 32$ mg/ml; 15 min)

$\Delta I_{\text{П}}$	pH* (без ПАВ)			ПАВ (pH 3*)		
	3	4	6	ЦПХ	ОП-10	ДДС
G	22 ± 4	8 ± 4	3 ± 5	12 ± 5	14 ± 3	6 ± 3
H	26 ± 5	9 ± 5	0 ± 4	15 ± 4	13 ± 5	7 ± 4
M	24 ± 5	11 ± 4	1 ± 4	15 ± 3	18 ± 4	3 ± 4

* Ацетатно-аммиачный буферный раствор.

Таблица 2. Метрологические характеристики визуального определения цефотаксима

Table 2. The metrological characteristics of the visual determination of cefotaxime

Реагент	Диапазон определяемых содержаний, мг/мл	Интервал ненадежности, мг/мл	ПО, мг/мл
ДМАКА	1,0 – 32	0,60 – 1,0	1,0
ДМАБ	0,13 – 16	0,05 – 0,12	0,12
Ванилин	0,50 – 32	0,05 – 0,30	0,30

наиболее однородную и равномерную окраску тест-средств. Оптимальные условия иммобилизации реагентов: $c = 0,05$ моль/л, $T = 23 - 25$ °С, «Синяя лента».

Условия взаимодействия цефотаксима с иммобилизованными на целлюлозной матрице реагентами. Оптимальные время и температуру проведения реакции цефотаксима с иммобилизованными реагентами устанавливали по зависимостям интенсивностей цветовых параметров от соответствующего параметра (рис. 3; $\tau = 15 - 25$ мин; $T = 90 - 100$ °С; переход окраски из белой в желто-оранжевую).

Визуально-колориметрическое определение цефотаксима. При визуально-колориметрическом определении цефотаксима раствор антибиотика наносили на поверхность ИБ, высушивали при температуре 20 – 25 °С и наблюдали измене-

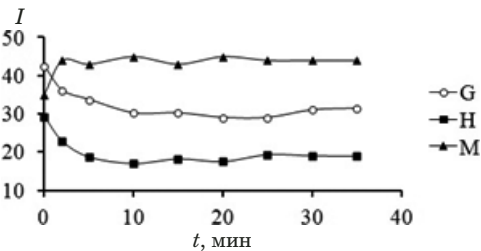


Рис. 3. Зависимости интенсивностей цветовых параметров от времени реакции

Fig. 3. Dependences of the intensities of color parameters on the reaction time

ние окраски, которую сравнивали со стандартной цветовой шкалой. Для получения цветовой шкалы концентрацию цефотаксима подбирали таким образом, чтобы ширина шага шкалы позволяла бы визуально распознавать изменение окраски двух ближайших концентраций.

Зависимости вероятности обнаружения цефотаксима от его концентрации $P(c)$ применяли для оценки достоверности методик с визуальной индикацией согласно работам [17 – 19].

Вероятность обнаружения вычисляли по формуле: $P(c_i) = n_i/N_i$, где n_i — число положительных наблюдений; N_i — общее число испытаний для концентрации c_i . Предел обнаружения (ПО) определяли как правую границу интервала ненадежности при $P(c) = 0,99$ (рис. 4). Некоторые метрологические характеристики визуального определения цефотаксима представлены в табл. 2.

Цветометрическое определение цефотаксима. Цветометрическую обработку изображений тест-средств проводили в программе GIMP 2.10, определяя значения интенсивностей параметров цвета (R, G, B, H, S, V, C, M, Y, K). Получены линейные зависимости интенсивностей цветовых параметров от логарифма концентрации антибиотика (рис. 5).

В программе Microsoft Office Excel® строили профили лепестковых диаграмм (ЛД) в координатах

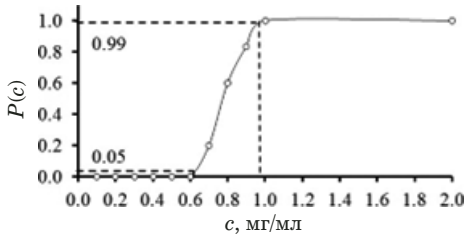


Рис. 4. Зависимость вероятности обнаружения цефотаксима от его концентрации в интервале ненадежности реакции с иммобилизованным ДМАКА

Fig. 4. Concentration dependence of the probabilities of cefotaxime detection in the interval of unreliability with DMACA

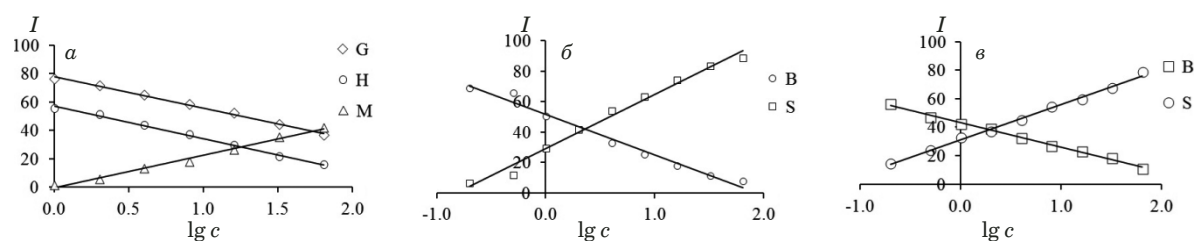


Рис. 5. Зависимости интенсивностей цветочных каналов от $\lg c$ цефотаксима для ДМАКА (а), ДМАБ (б) и ванилина (в)

Fig. 5. Dependences of color channel intensities on $\log c$ of cefotaxime for DMAKA (a), DMAAB (b), and vanillin (c)

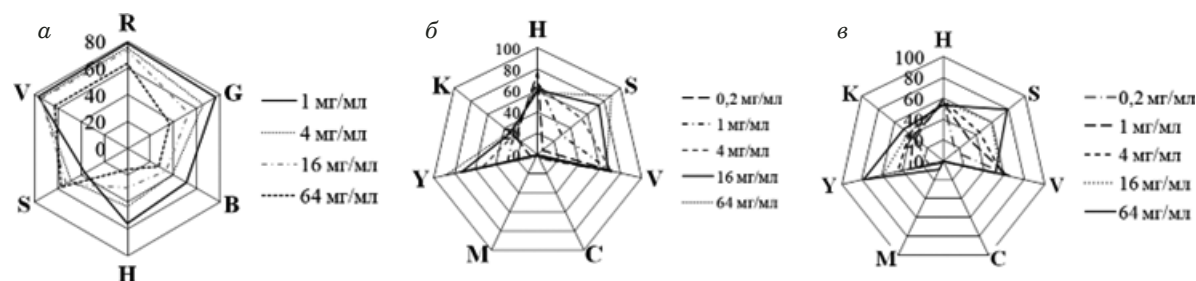


Рис. 6. Профили лепестковых диаграмм системы цефотаксим — иммобилизованный реагент в координатах RGBHSV: а — ДМАКА; б — ДМАБ; в — ванилин

Fig. 6. Radar diagram profiles of the cefotaxime — immobilized reagent system in RGBHSV coordinates: a — DMAKA; b — DMAAB; c — vanillin

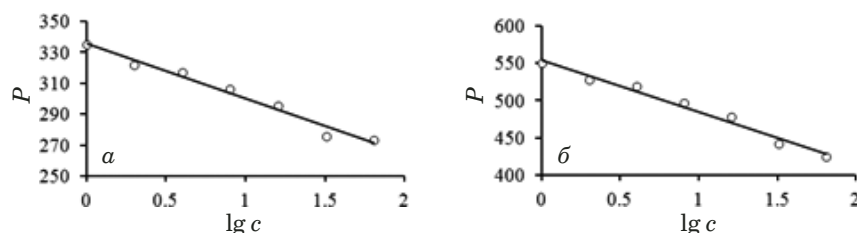


Рис. 7. Зависимость периметра (а) и площади (б) лепестковых диаграмм ИБ системы цефотаксим — иммобилизованный ДМАКА от $\lg c$

Fig. 7. Dependence of the perimeter (a) and area (b) of the petal diagrams of the IP of the cefotaxime — immobilized DMAKA system on $\log c$

натах цветочных параметров R, G, B, C, M, Y, K, H, S, V (рис. 6). Видно, что при уменьшении концентрации антибиотика площадь профиля диаграммы также уменьшается в случае ДМАКА и увеличивается в случае ДМАБ и ванилина.

Рассчитывали площади (S) и периметры (P) полученных лепестковых диаграмм в MS Excel по следующим формулам:

$$P = \sqrt{a^2 + b^2 - 2ab \cos(ab)},$$

$$S = \frac{1}{2} ab \sin(ab),$$

где a, b — стороны треугольника; $\cos(ab)$ — косинус угла между сторонами a, b ; $\sin(ab)$ — синус угла между сторонами a, b .

Получены линейные зависимости площадей и периметров ЛД ИБ от концентрации цефотаксима, что позволяет применять их для полук количественной оценки содержания цефотаксима. На рис. 7 представлены полученные зависимости на примере иммобилизованного ДМАКА.

В табл. 3 представлены некоторые метрологические характеристики разработанных методик цветометрического определения цефотаксима. Видно, что предложенные методики можно применять для цветометрического определения антибиотика, однако наибольшие значения $\lg a$ наблюдаются для иммобилизованного ДМАБ.

Для проверки правильности методики определения цефотаксима применяли способ «введено — найдено». Значения S_r не превышали 2,0 (табл. 4).

Таблица 3. Метрологические характеристики цветометрического определения цефотаксима**Table 3.** Metrological characteristics of the colorimetric determination of cefotaxime

Зависимость $I_{II}/S(P)$ от $\lg c$	Уравнение регрессии	ПО, мг/мл	r^2
ДМАКА			
I_G	$y = -13x + 63$	0,7	0,97
I_H	$y = -15x + 45$	0,6	0,99
I_M	$y = 14x + 9,4$	0,7	0,97
S	$y = -1620x + 7920$	0,9	0,98
P	$y = -36x + 336$	0,9	0,98
ДМАБ			
I_B	$y = -51x + 130$	0,1	0,99
S	$y = -10493x + 58036$	0,02	0,95
P	$y = -78x + 830$	0,01	0,95
Ванилин			
I_B	$y = -27x + 52$	0,2	0,98
I_S	$y = 36x + 30$	0,2	0,99
S	$y = 1915x + 3321$	0,1	0,99
P	$y = 53x + 304$	0,1	0,94

Заключение

Таким образом, разработанные тест-средства на основе иммобилизованных ароматических альдегидов (4-диметиламинокоричного альдегида, 4-диметиламинобензальдегида и 3-метокси-4-гидроксибензальдегида) рекомендованы для полуколичественного определения цефотаксима в диапазоне от 0,01 до 64 мг/мл с пределом обнаружения 0,01 мг/мл (в случае применения ИБ с иммобилизованным ДМАБ).

Финансирование

Финансовая поддержка работы осуществлялась в рамках гранта РНФ № 22-23-00420.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N. Antibiotic delivery strategies to treat skin infections when innate antimicrobial defense fails / *Antibiotics* (Basel, Switz.). 2020. Vol. 9. N 2. 56. DOI: 10.3390/antibiotics9020056
2. Chedid M., Waked R., Haddad E., et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy / *J. Infect. Public Health*. 2021. Vol. 14. N 5. P. 570 – 576. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.001
3. Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия. — М.: Гэотар-Мед., 2004. — 640 с.
4. Алсовэйдн А. К. М., Караваева О. А., Гулий О. И. Методы и подходы для определения антибиотиков / *Антибиотики и Химиотерапия*. 2022. Т. 67. № 1 – 2. С. 53 – 61. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-53-61

Таблица 4. Результаты проверки правильности определения цефотаксима методом «введено – найдено» ($n = 3$; $P = 0,95$)**Table 4.** Correctness of the assessment by the analysis of spiked samples ($n = 3$; $P = 0.95$)

Цветовой канал	Введено, мг/мл	Найдено, мг/мл	S_r
G	20	20 ± 4	1,6
H		20 ± 3	1,0
M		20 ± 5	2,0

5. Тимофеева С. С., Гудилова О. С. Антибиотики в окружающей среде: состояние и проблемы / XXI век. Техносферная безопасность. 2021. Т. 6. № 3(23). С. 251 – 265. DOI: 10.21285/2500-1582-2021-3-251-265
6. Кулапина Е. Г., Мурсалов Р. К., Кулапина О. И. и др. Модифицированные планарные сенсоры для определения цефепима / *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2023. Т. 89. № 3. С. 5 – 13. DOI: 10.26896/1028-6861-2023-89-3-5-13
7. Маракеева А. В., Косырева И. В. Тест-определение амоксициллина в лекарственных препаратах / *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019. Т. 19. Вып. 2. С. 146 – 151. DOI: 10.18500/1816-9775-2019-19-2-146-151
8. Апяри В. В., Фурлетов А. А., Гаршев А. В. и др. Получение реактивных индикаторных бумаг с треугольными нанопластинками серебра для химического анализа / *Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия*. 2017. Т. 58. № 4. С. 170 – 177. DOI: 10.1134/S0044450219010055
9. Тумская А. В., Косырева И. В. Экспресс-определение цефалексина / *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2021. Т. 21. Вып. 3. С. 260 – 266. DOI: 10.18500/1816-9775-2021-21-3-260-266
10. Шаока З. А. Ч., Амелин В. Г., Большаков Д. С. Тест-методы определения катионных и анионных ПАВ в дезинфицирующих и технологических растворах / *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2021. Т. 87. № 2. С. 13 – 18. DOI: 10.26896/1028-6861-2021-87-2-13-18
11. Чеботарев А. Н., Снигур Д. В., Бевзюк Е. В., Ефимова И. С. Анализ тенденций развития метода химической цветометрии (обзор) / *Методы и объекты химического анализа*. 2014. Т. 9. № 1. С. 4 – 11.
12. Моногарова О. В., Осолок К. В., Апяри В. В. Цветометрия в химическом анализе / *Журн. аналит. химии*. 2018. Т. 73. № 11. С. 857 – 867. DOI: 10.1134/S0044450218110063
13. Рудаков О. Б., Черноусова О. В., Черепашкина Р. Г., Рудаков Я. О. Цветометрическое определение минеральных примесей в цементах с использованием мобильных устройств / *Аналитика и контроль*. 2020. Т. 24. № 2. С. 114 – 123. DOI: 10.15826/analitika.2020.24.2.003
14. Шульц Э. В., Моногарова О. В., Осолок К. В. Цифровая цветометрия: аналитические возможности и перспективы использования / *Вест. Моск. ун-та. Серия 2. Химия*. 2019. Т. 60. № 2. С. 79 – 87.
15. Фесенко О. В., Савушкина О. И. Возможности отечественного препарата цефотаксим/сульбактам при лечении внебольничной пневмонии / *Практическая пульмонология*. 2022. № 1. С. 49 – 56. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12830
16. Яковлев С. В., Суворова М. П. Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале ингибиторозащищённых бета-лактамов антибиотиков / *Антибиотики и химиотерапия*. 2019. Т. 64. № 3 – 4. С. 70 – 80. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10019
17. Холин Ю. В., Никитина Н. А., Пантелеймонов А. В. и др. Метрологические характеристики методик обнаружения с бинарным откликом. — Харьков: Тимченко, 2008. — 128 с. DOI: 10.13140/RG.21.1195.2801

18. **Tumskaia A. V., Loginov I. V., Tumskiy R. S., Kosyreva I. V.** Simple and rapid determination of cephalexin by digital colorimetry using a laboratory-developed smartphone application / *Instrum. SGIMP Technol.* 2022. Vol. 50. N 2. P. 190 – 202. DOI: 10.1080/10739149.2021.1980005
19. **Тумская А. В., Косырева И. В.** Экспресс-определение некоторых бета-лактамовых антибиотиков / *Журн. аналит. химии.* 2022. Т. 77. № 8. С. 742 – 747. DOI: 10.31857/S0044450222080175

REFERENCES

1. **Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N.** Antibiotic delivery strategies to treat skin infections when innate antimicrobial defense fails / *Antibiotics (Basel, Switz.).* 2020. Vol. 9. N 2. P. 56. DOI: 10.3390/antibiotics9020056
2. **Chedid M., Waked R., Haddad E., et al.** Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy / *J. Infect. Public Health.* 2021. Vol. 14. N 5. P. 570 – 576. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.001
3. **Arzamastsev A. P.** Pharmaceutical chemistry. — Moscow: Géotar-Med., 2004. — 640 p. [in Russian].
4. **Alsowaidi A. K. M., Karavaeva O. A., Guliy O. I.** Methods and approaches for antibiotics / *Antibiot. Khimioter.* 2022. Vol. 67. N 1 – 2. P. 53 – 61 [in Russian]. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-53-61
5. **Timofeeva S. S., Gudilova O. S.** Antibiotics in the environment: state and problems / *XXI vek. Tekhnosfer. Bezopasn.* 2021. Vol. 6. N 3(23). P. 251 – 265 [in Russian].
6. **Kulapina E. G., Mursalov R. K., Kulapina O. I., et al.** Modified planar sensors for the determination of cefepime / *Zavod. Lab. Diagn. Mater.* 2023. Vol. 89. N 3. P. 5 – 13 [in Russian]. DOI: 10.26896/1028-6861-2023-89-3-5-13
7. **Marakaeva A. V., Kosyreva I. V.** Test determination of amoxicillin in drugs / *Izv. Saratov. Univ. Ser. Khim. Biol. Ékol.* 2019. Vol. 19. N 2. P. 146 – 151 [in Russian]. DOI: 10.18500/1816-9775-2019-19-2-146-151
8. **Apyari V. V., Furletov A. A., Garshev A. V., et al.** Obtaining reactive indicator papers with triangular silver nanoplates for chemical analysis / *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 2. Khimiya.* 2017. Vol. 58. N 4. P. 170 – 177 [in Russian].
9. **Tumskaya A. V., Kosyreva I. V.** Express determination of cephalexin / *Izv. Saratov. Univ. Ser. Khim. Biol. Ékol.* 2021. Vol. 21. Issue 3. P. 260 – 266 [in Russian]. DOI: 10.18500/1816-9775-2021-21-3-260-266
10. **Shaoka Z. A. Ch., Amelin V. G., Bolshakov D. S.** Test methods for the determination of cationic and anionic surfactants in disinfectants and technological solutions / *Zavod. Lab. Diagn. Mater.* 2021. Vol. 87. N 2. P. 13 – 18 [in Russian]. DOI: 10.26896/1028-6861-2021-87-2-13-18
11. **Chebotarev A. N., Snigur D. V., Bevzyuk E. V., Efimova I. S.** Analysis of trends in the development of the method of chemical colorimetry (Review) / *Met. Ob'ekty. Khim. Anal.* 2014. Vol. 9. N 1. P. 4 – 11 [in Russian].
12. **Monogarova O. V., Oskolok K. V., Apyari V. V.** Colorimetry in chemical analysis / *J. Anal. Chem.* 2018. Vol. 73. N 11. P. 1076 – 1084. DOI: 10.1134/S1061934818110060
13. **Rudakov O. B., Chernousova O. V., Cherepakhina R. G., Rudakov Ya. O.** Colorimetric determination of mineral impurities in cements using mobile devices / *Anal. Kontrol'.* 2020. Vol. 24. N 2. P. 114 – 123 [in Russian]. DOI: 10.15826/analitika.2020.24.2.003
14. **Shults E. V., Monogarova O. V., Oskolok K. V.** Digital colorimetry: analytical possibilities and prospects for using / *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 2. Khimiya.* 2019. Vol. 60. N 2. P. 79 – 87 [in Russian].
15. **Fesenko O. V., Savushkina O. I.** Possibilities of the domestic drug cefotaxime/sulbactam in the treatment of community-acquired pneumonia / *Prakt. Pul'monol.* 2022. N 1. P. 49 – 56 [in Russian]. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12830
16. **Yakovlev S. V., Suvorova M. P.** Cefotaxime/sulbactam: an important addition to the arsenal of inhibitor-protected beta-lactam antibiotics / *Antibiot. Khimioter.* 2019. Vol. 64. N 3 – 4. P. 70 – 80 [in Russian]. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10019
17. **Kholin Yu. V., Nikitina N. A., Panteleimonov A. V., et al.** Metrological characteristics of detection methods with a binary response. — Khar'kov: Timchenko, 2008. — 128 p. [in Russian]. DOI: 10.13140/RG.21.1195.2801
18. **Tumskaia A. V., Loginov I. V., Tumskiy R. S., Kosyreva I. V.** Simple and rapid determination of cephalexin by digital colorimetry using a laboratory-developed smartphone application / *Instrum. SGIMP Technol.* 2022. Vol. 50. N 2. P. 190 – 202. DOI: 10.1080/10739149.2021.1980005
19. **Tumskaia A. V., Kosyreva I. V.** Raped determination of beta-lactam antibiotics / *J. Anal. Chem.* 2022. Vol. 77. N 8. P. 981 – 986. DOI: 10.1134/S1061934822080172