

УДК 543.544.5.068.7:543.51:619:615.2

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОЙ БЕЗОПАСНОСТИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ РАБОТ ФГБУ “ВГНКИ”

© 2025 г. А. В. Третьяков^a, О. И. Лаврухина^{a, b, *}, Л. К. Киш^a,
Д. Ю. Некрасов^a, И. В. Батов^a, А. З. Испирян^a, А. М. Лебедев^a,
Д. А. Макаров^a, Е. С. Козеичева^a, М. А. Гергель^a

^aВсероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств
для животных и кормов

Звенигородское шоссе, 5, Москва, 123022 Россия

^bВладимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых
ул. Горького, 87, Владимир, 600000 Россия

*E-mail: hamsster@mail.ru

Поступила в редакцию 05.07.2024 г.

После доработки 05.08.2024 г.

Принята к публикации 05.08.2024 г.

При обеспечении безопасности пищевой продукции перечень нормируемых загрязнителей очень обширен: лекарственные препараты (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, кокцидиостатики, тиреостатики, β-адреностимуляторы, антигельминтные средства и др.), пестициды, токсичные элементы, гормоны, полихлорированные бифенилы, диоксины, природные токсины (зоо-, фито- и микотоксины, токсины бактериального происхождения, биогенные амины) и т.д. Основным средством определения загрязнителей в продовольственном сырье и продуктах питания при установлении соответствия их содержания гигиеническим нормативам является лабораторный контроль. Наиболее эффективным инструментом лабораторного контроля как в России, так и за рубежом уже более 20 лет остается масс-спектрометрия. В обзоре рассмотрены разработанные ФГБУ “Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов” с применением масс-спектрометрии методики, представляющие наибольший интерес с точки зрения реализации на территории Российской Федерации мониторинга безопасности пищевой продукции, а также перспективные направления научно-исследовательских работ с учетом основных проблем и достижений в области масс-спектрометрии.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, масс-спектрометрия с индуктивно связанный плазмой, масс-спектрометрия изотопных отношений, идентификация и определение по точным массам ионов, изотопное разбавление, пищевые продукты.

DOI: 10.31857/S0044450225020021 EDN: addxxl

Продовольственная безопасность является одним из главных направлений обеспечения национальной безопасности страны в долгосрочном периоде, фактором сохранения ее государственности и суверенитета, важнейшей составляющей социально-экономической политики, а также необходимым условием реализации стратегического национального приоритета – повышения качества жизни граждан. Согласно положениям (п. 17) Доктрины обеспечения безопасности пищевой продукции (Указ

Президента РФ от 21.01.2020) она относится к основным задачам государства. Продовольственная безопасность реализуется посредством обеспечения населения качественной и безопасной пищевой продукцией; развития производства сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия, соответствующих установленным экологическим, санитарно-эпидемиологическим, ветеринарным требованиям; контроля за ввозом и оборотом продовольственной продукции, полученной с использованием

генно-инженерно-модифицированных организмов; совершенствования технического регулирования, санитарно-эпидемиологического, ветеринарного и фитосанитарного надзора, контроля в области обеспечения безопасности пищевой продукции для здоровья человека.

В соответствии с Положением, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 327, Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор) является федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим контрольную деятельность по многим направлениям: ветеринарный и карантинный фитосанитарный контроль, контроль в области безопасного обращения с пестицидами и агрехимикатами, контроль обеспечения качества и безопасности зерна и др. Эта деятельность регламентируется многими национальными и межгосударственными нормативно-правовыми актами, в том числе Федеральным законом "О качестве и безопасности пищевых продуктов" от 02.01.2000 № 29-ФЗ, Законом Российской Федерации от 14.05.1993 № 4979-1 "О ветеринарии", а также Техническим регламентом Таможенного союза "О безопасности пищевых продуктов" (далее – ТР ТС 021/2011) [1–3].

Согласно ТР ТС 021/2011 сырье животного происхождения не должно содержать эстрогенных гормонов, гормональных веществ, тиреостатических препаратов, антибиотиков и других лекарственных средств ветеринарного назначения [3]. Комплекс мер государственного надзора в сфере обеспечения пищевой безопасности в РФ и за рубежом включает исследования продовольственного сырья и продуктов питания по показателям качества и безопасности, называющиеся мониторингом [4]. Он предполагает выявление остаточных количеств запрещенных и вредных веществ, оценку качества и безопасности продукции и сырья, а также идентификацию их фальсификации.

Основные нормируемые в пищевой продукции и продовольственном сырье загрязнители: лекарственные препараты, пестициды, токсичные элементы, гормоны, полихлорированные бифенилы, диоксины, природные токсины (зоо-, фито- и микотоксины, токсины бактериального происхождения, биогенные амины) и т.д. Главным инструментом лабораторного контроля в рамках мониторинга в настоящее время является масс-спектрометрия.

Цель данного обзора заключается в освещении основных проблем и достижений при разработке методик подведомственным Россельхознадзору ФГБУ "Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов" (ФГБУ "ВГНКИ") и внедрении

масс-спектрометрии в рутинную практику при мониторинге качества и безопасности пищевой продукции растительного и животного происхождения на территории РФ.

Исследование продовольственного сырья и пищевой продукции аккредитованными лабораториями требует внедрения в работу методик одновременного многокомпонентного анализа. В основном для определения органических загрязнителей (лекарственных препаратов, пестицидов, диоксинов и полихлорированных бифенилов (ПХБ), зоо-, фито- и микотоксинов, токсинов бактериального происхождения, биогенных аминов) в продуктах питания используется высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ), ультравысокоэффективная жидкостная (УВЭЖХ) и газовая хроматография (ГХ) с масс-спектрометрическим детектированием, tandemным (МС/МС) и высокого разрешения (МС-ВР) [5]. ГХ-МС, ВЭЖХ- и УВЭЖХ-МС/МС в анализе пищевой продукции практически вытеснили хроматографические методы с флуориметрическим, ультрафиолетовым и диодно-матричным детектированием.

Для определения веществ группы А и некоторых веществ группы В, к которым относится большинство загрязнителей, контролируемых в рамках ветеринарного мониторинга Россельхознадзором (в первую очередь это стильбены, антитиреоидные средства, стероиды, лактоны резорциловой кислоты, бета-агонисты и запрещенные к применению антибиотики), могут использоваться только подтверждающие методы, которые позволяют получать информацию о химическом составе анализа [6]. Такие требования обусловлены гармонизацией нормативной документации в сфере контроля при осуществлении экспортно-импортных операций [7]. Совмещение ВЭЖХ и УВЭЖХ с МС/МС обеспечивает четыре критерия идентификации, необходимые для подтверждающих методик (время удерживания, m/z иона-предшественника и m/z двух ионов-продуктов), и позволяет разработать простые и доступные методики определения загрязнителей, характеризующиеся высокой точностью.

По количеству реализуемых подведомственными лабораториями Россельхознадзора методик лидирует ВЭЖХ-МС/МС с применением трехквадрупольных масс-спектрометров. Для контроля зарегистрированных и запрещенных препаратов и пестицидов используется также хроматографическое разделение в сочетание МС-детектированием на приборах других классов (времяпролеетных, орбитальных ионных ловушках), например для определения синтетических красителей в продукции аквакультуры, следовых количеств глифосата, скрининга микотоксинов и других ксенобиотиков и т.д. [8–10].

Анализ образцов продовольственного сырья и пищевой продукции на содержание органических загрязнителей предполагает два основных этапа: пробоподготовку, как правило, жидкостную экстракцию из твердых и жидких образцов, а затем очистку методом твердофазной экстракции (ТФЭ); далее анализ ГХ/ВЭЖХ/УВЭЖХ с tandemным масс-спектрометрическим детектированием либо в сочетании с МС-ВР. Такой подход позволяет определять максимально широкий спектр соединений.

ФГБУ “ВГНКИ” в настоящее время разработаны, аттестованы и внедрены в реализацию мониторинга более 70 методических документов (ГОСТ, МУК, МУ), обеспечивающих выявление остаточных содержаний лекарственных средств для животных в продукции животноводства с использованием ВЭЖХ-МС/МС. В микробиологических исследованиях важное место занимает времяпролетная матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, при определении токсичных элементов и тяжелых металлов – масс-спектрометрия с индуктивно связанный плазмой (МС-ИСП), а масс-спектрометрия стабильных изотопов позволяет выявлять фальсификацию продуктов [11].

Высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Благодаря развитию масс-спектрометрии и ее сочетанию с высокоэффективной и ультравысокоэффективной жидкостной хроматографией появилась возможность разработки ВЭЖХ- и УВЭЖХ-МС/МС-методик одновременного определения исходных веществ и их метаболитов, а также методик многокомпонентного анализа пищевой продукции для одновременного определения загрязнителей разных групп (лекарственных препаратов, пестицидов, микотоксинов) [12–16]. Идентификация и определение анализов в режиме МС/МС проводится по соотношениям m/z иона-предшественника и ионов-продуктов [17]. Сочетание хроматографического разделения и МС/МС дает информацию об их структуре и обеспечивает однозначную идентификацию определяемых веществ. Как правило, при разработке методик ФГБУ “ВГНКИ” для идентификации анализов используется режим мониторинга множественных реакций (ММР) положительно и отрицательно заряженных ионов с ионизацией молекул электрораспылением.

ВЭЖХ-МС/МС подходит для определения глифосата и его метаболита – аминометилфосфоновой кислоты (АМФК) как в растительной, так и в животноводческой продукции [18–20]. Глифосат является одним из наиболее популярных фосфорорганических пестицидов, особенно при выращивании генно-модифицированных культур, поэтому его остаточные количества

часто обнаруживаются в сельскохозяйственной продукции [21–24]. В 2016–2017 гг. на базе Исследательского центра ФГБУ “ВГНКИ” разработана и аттестована методика количественного определения глифосата, аминометилфосфоновой кислоты и глюфосината в сырье растительного происхождения [25]. А к 2020 г. по результатам НИР “Разработка методики определения глифосата и продукта его метаболизма в продукции животноводства методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием” аттестована селективная методика ВЭЖХ-МС/МС-определения глифосата, АМФК и глюфосината в мясе, субпродуктах, яйцах и молоке (предел определения 0.02–0.05 мг/кг) [26]. Обе работы предусматривают первичную очистку экстрактов с помощью обращенно-фазового сорбента C18, дериватизацию молекул глифосата 9-флуоренилметоксикарбонил хлоридом и финальную очистку на сорбенте со слабыми катионообменными свойствами. Разработки в данном направлении не прекращались, и в 2023 г. аттестованы методики прямого (без дериватизации) определения глифосата в сырье растительного происхождения (ФР.1.31.2023.46339) и объектах окружающей среды (ФР.1.31.2023.46485) [27].

В 2021 г. утвержден ГОСТ 34743-2021, регламентирующий определение фикотоксинов (морских токсинов) в двустворчатых моллюсках методом ВЭЖХ-МС/МС в диапазонах, мкг/кг: от 1 до 50 для азаспирацидов; от 40 до 1600 для сакситоксинов и гониаутоксинов; от 62.5 до 625 для окадаиковой кислоты и динофизистоксинов; от 50 до 500 для ѹессотоксинов; от 100 до 500 для бреветоксина-2; и от 2000 до 40 000 для домоевой кислоты [28]. На этапе экстракции и очистки предложена ТФЭ. Группа морских токсинов крайне обширна и разнообразна, что обуславливает существенные сложности их одновременного определения в рамках официального контроля. К ним относятся паралитические яды моллюсков (сакситоксин и его аналоги), амнестический яд моллюсков (домоевая кислота), диаретический яд (окадаевая кислота), яды рыб семейства иглобрюхих и другие нейротоксины [29]. Кроме того, попадание фикотоксинов в водоемы приводит к их накоплению в рыбе [30].

Дальнейшие исследования в 2022–2023 гг. показали, что ВЭЖХ-МС/МС с применением изотопного разбавления позволяет избежать построения матричных градиуровочных зависимостей и рассчитывать концентрации лекарственных препаратов с помощью поправочных коэффициентов [31]. В работе [31] использованы стандартные водные растворы анализов и по одному изотопно меченному стандарту для каждого класса соединений, исключена стадия ТФЭ, так как методика не требует дополнительной очистки

образцов. Пределы обнаружения остаточных количеств 80 лекарственных препаратов для ветеринарного применения в пищевой продукции составили от 0.1 до 10 нг/г, что позволяет определять их на максимально допустимых уровнях (МДУ).

Наиболее актуальное направление развития средств и методов аналитического контроля – это определение не одной группы загрязнителей в объектах окружающей среды и продуктах питания, а многокомпонентный анализ с минимальной пробоподготовкой. Тандемная масс-спектрометрия характеризуется высокой чувствительностью и точностью, благодаря чему разработанные методики позволяют одновременно идентифицировать и определять множество соединений разных классов [32–35]: пестициды, антибиотики, гормоны, седативные препараты, микотоксины и другие загрязнители органической природы, а кроме того, и их метаболиты.

Высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МС-ВР). Сочетание скрининга проб и последующего подтверждающего определения загрязнителей является оптимальной стратегией рутинных исследований при реализации программ мониторинга безопасности пищевой продукции. ВЭЖХ-МС-ВР предложена для одновременного определения лекарственных препаратов, пестицидов, микотоксинов и их метаболитов в детском питании, молоке и молочной продукции, кормах, кукурузе, томатах [36–39].

ФГБУ “ВГНИИ” предложена УВЭЖХ-МС-ВР для многокомпонентного определения остаточных содержаний широкого спектра лекарственных препаратов для ветеринарного применения и их метаболитов с минимальной пробоподготовкой [40]. Для нивелирования матричного эффекта использовали метод изотопного разбавления. Разработанная методика позволяет одновременно идентифицировать и оценивать остаточные содержания 214 лекарственных препаратов для ветеринарного применения на уровне их предела обнаружения 0.1–10.0 нг/г, существенно сократить продолжительность (40–50 мин) и стоимость анализа.

Метаболиты и продукты абиотической деградации загрязнителей, содержащихся в продовольственном сырье и пищевой продукции, могут быть не менее опасны для человека, чем исходные соединения. Тандемная масс-спектрометрия позволяет получить спектральные данные только для целевых анализаторов (входящих в область применения методики). Для получения полноспектральных данных с высокой точностью измеряемых масс без предварительного выбора анализаторов предложена МС-ВР [41].

Анализ публикаций в журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus, показал, что внедрение в практику рутинных исследований

МС-ВР, позволяющей получать для всех присутствующих в образце анализаторов полный спектр с точными массами, ограничивается последним десятилетием [42, 43]. Нецелевому анализу продукции животноводства посвящено немного работ, так как поиск в образцах любых загрязняющих веществ – крайне сложная задача [41]. Он подразумевает определение потенциально опасных загрязнителей, в том числе метаболитов и продуктов трансформации в объектах окружающей среды и продуктах питания, игнорируемых в рамках целевого анализа методом ВЭЖХ-МС/МС, поскольку в тандемном режиме получают только те переходы m/z , которые выбраны для целевых анализаторов. Разработаны УВЭЖХ-МС-ВР-методики определения продуктов термической трансформации малахитового и лейкомалахитового зеленого в форели и креветках [44–46], а также биодеградации сульфапиридина и сульфатиазола, метаболизма диацетоксискирпенола и нецелевого скрининга неожидаемых загрязнителей в молоке [41]. При обнаружении и выяснении структуры новых, не описанных ранее соединений, в дополнение к МС-ВР целесообразно использовать ЯМР-спектроскопию [47].

Во многом затруднения при разработке методик нецелевого анализа обусловлены сложностью самих матриц и отсутствием стандартизованных библиотек для ранее неизученных соединений [48]. Преимущества, предоставляемые МС-ВР (времяпролетной масс-спектрометрией и орбитальной ионной ловушкой) по сравнению с классической тандемной масс-спектрометрией, очень существенны [49, 50]. Во-первых, это сбор полноспектральных данных с высокой точностью измеряемых масс, что делает возможным скрининг большого количества соединений и их идентификацию [51]. Орбитальная ионная ловушка и квадрупольный времяпролетный масс-спектрометр в сочетании с ВЭЖХ и УВЭЖХ в данном случае максимально эффективны как для полного МС-сканирования, так и для идентификации соединений и подтверждающего анализа в тандемном режиме, что позволяет проводить не только поиск исходных загрязнителей в сложных матрицах, но и продуктов их трансформации. Во-вторых, появляется возможность ретроспективного анализа данных, так как присутствие соединений в образцах исследуется после выполнения анализа и получения полных спектральных данных без предварительного выбора анализаторов. И, в-третьих, возможно выяснение структуры неизвестных или предполагаемых соединений. Мешающее влияние матрицы, даже сложной (биологические материалы, продукция, содержащая животные компоненты), можно устранить разбавлением пробы, так как чувствительности современных МС-ВР-приборов достаточно для надежного скрининга [52].

Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) позволяет определять тяжелые металлы, токсичные, а также микро- и макроэлементы в любых образцах (продовольственное сырье, продукты питания, объекты окружающей среды, биологические образцы и т.д.) [53–56]. Это уникальный чувствительный, селективный и точный метод для элементного и изотопного анализа, позволяющий, кроме всего прочего, идентифицировать географическую принадлежность некоторых видов продукции [57, 58]. Определение изотопных отношений возможно в варианте многоколлекторной МС-ИСП с магнитно-секторным фильтром масс высокого разрешения [59, 60].

В ФГБУ “ВГНКИ” разработана методика определения в мясе всех видов животных, субпродуктах, молоке и молочных продуктах, рыбе и нерыбных объектах, меде, кормах и кормовых добавках As, Cd, Hg и Pb методом МС-ИСП [61]. При сочетании с ВЭЖХ метод дает возможность дифференцированного определения органического и неорганического мышьяка [62, 63]. Неорганические соединения мышьяка обладают высокой токсичностью. Мышьякорганические соединения, содержащиеся в рыбе и морепродуктах, менее токсичны для человека, но их определение вызывает ряд сложностей у аналитиков. Неспособность большинства методик корректно оценить содержание органических форм мышьяка (в основном арсенобетаина) не позволяет адекватно контролировать содержание мышьяка в пищевой продукции. ГОСТ 34462-2018 позволяет решить эту проблему.

Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) применяется для определения в пищевой продукции летучих, термически стабильных загрязнителей. Преимущественно это хлорорганические пестициды, диоксины, ПХБ и некоторые соединения, образующиеся при термической обработке пищевой продукции [64–67].

В маслах и жирных продуктах могут содержаться сложные эфиры жирных кислот: сложные эфиры 2- и 3-монохлорпропандиола (**МХПД**) и глицидиловые эфиры жирных кислот (глицидол), образующиеся в процессе переработки масел при высоких температурах (порядка 200 °C) [68]. МХПД также могут содержаться в детских смесях [69] и гидролизованных белковых продуктах, например в соевом соусе [68]. В ФГБУ “ВГНКИ” разработан способ подготовки образцов жиросодержащей пищевой продукции для определения 3-монохлорпропандиола и глицидола методом газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС/МС) [70]. Методика предусматривает гомогенизацию и осушение пробы путем растворения с безводным сульфатом натрия, экстракцию определяемых компонентов ацетонитрилом

и *трем-бутилметиловым* эфиром, быстрый щелочного гидролиз сложноэфирных связей с высыпанием МХПД и глицидола, остановку гидролиза путем добавления подкисленных растворов хлорида и бромида натрия, очистку смеси гексаном и повторную экстракцию определяемых компонентов смесью диэтилового эфира и этилацетата, дериватизацию анализов фенилборной кислотой, концентрирование и ГХ-МС/МС-анализ.

ГХ-МС-методика предложена для одновременного определения широкого перечня пестицидов в растительных маслах [64], молоке [71], молоке и молочной продукции [65], природной и водопроводной воде [72]. В 2021 г. разработана методика быстрого и точного одновременного определения 78 пестицидов (включая фунгициды, инсектициды и акарициды), относящихся к разным химическим группам (хлор- и фосфорорганические пестициды, карbamаты, пиретроиды и неоникотиноиды) [73]. В 2022 г. она внесена в реестр аттестованных методик измерений и используется для государственного мониторинга продукции животноводства, кормов и кормовых добавок. В основе разработанной методики лежит сочетание пробоподготовки QuEChERS и определения пестицидов методом ГХ-МС/МС. Для увеличения степени извлечения определяемых соединений применена буферизация экстракта, а на стадии очистки наибольшую эффективность показала комбинация сорбентов PSA и C18.

Газовая хромато-масс-спектрометрия высокого разрешения (ГХ-МС-ВР) применяется в рутинной практике достаточно редко. В первую очередь метод предпочтителен при определении диоксинов, что обусловлено крайне малыми содержаниями данных соединений, близких по структуре и свойствам. Для решения этой задачи необходимы современные методы, доступные только в ограниченном числе лабораторий мира [74]. Диоксины высокотоксичны, являются кумулятивными ядами и образуются преимущественно при сжигании мусора. Они устойчивы к биоразложению и способны накапливаться в объектах окружающей среды [75]. В понятие “диоксины” включают и некоторые диоксиноподобные ПХБ со схожими токсическими свойствами.

Проблема загрязнения животноводческой продукции диоксинами и диоксиноподобными соединениями остается актуальной в связи со стихийностью механизма их образования при возникновении пожаров на территориях, подвергавшихся обработке хлорорганическими соединениями. Аккумуляция диоксинов в продовольственном сырье обусловлена их хорошей растворимостью в липидах, особенно животного происхождения, где они сохраняются в течение длительного времени [76]. Согласно ТР ТС 021/2011 их содержание (нг/кг) в мясных консервах (говядина и баранина), яйцах и продуктах их переработки, молоке и молочной

продукции не должно превышать 3 (в пересчете на жир); в рыбной продукции и мясе морских млекопитающих – 4; в мясе домашней птицы и рыбном жире – 2. Для всех видов биологически активных добавок, продуктов питания беременных и кормящих женщин и детского питания наличие диоксинов не допускается. Для идентификации и определения массовой доли 17 высокотоксичных диоксинов в диапазоне измерений каждого конгенера от 1.0 до 30.0 нг/кг (от 1.0 до 30.0 трлн⁻¹) в ФГБУ “ВГНКИ” разработана ГХ-МС-ВР-методика, утвержденная в России на уровне ГОСТ [77].

Перспективные исследования. В настоящее время в ФГБУ “ВГНКИ” проводится ряд научно-исследовательских работ с использованием в качестве основного инструмента масс-спектрометрии. В связи с развитием экспорта, а также по результатам оценки риска для здоровья остаточных содержаний действующих веществ лекарственных препаратов в объектах окружающей среды и продуктах питания существует потребность расширения спектра контролируемых соединений и снижения пределов их определения.

В сфере прикладных исследований для определения остаточных количеств лекарственных средств в продукции животноводства и объектах окружающей среды с использованием ВЭЖХ-МС/МС разрабатываются методики контроля содержания нитроимидазолов и кокцидиостатиков, а также антгельминтиков диэтилкарбамазина, битионола и пиперазина. Кроме того, на постоянной основе проводятся работы по оценке стабильности лекарственных препаратов при хранении продукции животного происхождения. Для аккредитованных лабораторий сведения о состоянии веществ в образцах в период хранения являются критически важными в случае необходимости повторного

анализа при подтверждении первичного результата арбитражными методами.

Для сокращения трудозатрат и себестоимости выполняемых исследований при ВЭЖХ-МС/МС-определении нитроимидазолов и кокцидиостатиков проводится модификация пробоподготовки, позволяющая избежать использования дорогостоящих импортных ТФЭ-картриджей. Дисперсионная ТФЭ (ДТФЭ) эффективнее и доступнее ее классического варианта и в последнее время все активнее применяется при многокомпонентном определении лекарственных средств для ветеринарного применения в продуктах питания [78]. Для ДТФЭ характерны: меньшая продолжительность пробоподготовки, снижение количества используемых токсичных органических растворителей, отсутствие необходимости дополнительной очистки экстрактов, а ее простота обеспечивает высокую надежность и воспроизводимость результатов последующего анализа.

В рамках разработки методики определения антгельминтиков (диэтилкарбамазина, битионола и пиперазина) выбраны оптимальные условия их МС/МС-детектирования (табл. 1).

Предварительная оценка метрологических характеристик определения диэтилкарбамазина и битионола в пищевой продукции позволила установить для них диапазоны измерений 10–1000 и 1–1000 мкг/кг соответственно. Проблема определения пиперазина обусловлена его крайне малой массой, в связи с чем он плохо удерживается на стандартных обращено-фазовых колонках, а при детектировании в области малых значений *m/z* регистрируется множество мешающих ионов. Для нивелирования матричного эффекта предложен изотопно меченный стандарт пиперазин-Д₈.

Таблица 1. Параметры масс-спектрометрического детектирования в режиме ММР в условиях электрораспылительной ионизации

№	Аналит (изотопно меченный стандарт)	Ион-предшественник, <i>m/z</i>	Ионы-продукты, <i>m/z</i>	Потенциал декластеризации, В	Энергия столкновений, эВ / потенциал на выходе из ячейки, В
Режим регистрации отрицательно заряженных ионов					
1	Битионол	352.8	161.0*	-75	-30/-17
			191.6	-100	-32/-15
	(Триклабендазол-Д ₅)	362.1	197.0	-60	-47/-23
Режим регистрации положительно заряженных ионов					
2	Диэтилкарбамазин	200.0	100.0*	30	19/10
			127.0	20	20/17
3	(Тетрамизол-Д ₅)	210.1	183.0	50	31/10
	Пиперазин	87.3	44.1*	90	20/13
			55.7	288	13/10
	(Пиперазин-Д ₈)	95.1	50.3	92	23/15

*Ион-продукт, рекомендуемый для количественного определения.

В настоящее время ведутся работы по выбору подходящего сорбента, способного удерживать пиперазин и при этом осуществлять разделение других аналитов.

Для определения остаточных количеств лекарственных препаратов ветеринарного применения в объектах окружающей среды в рамках контроля их использования в животноводстве предложен не только метод ВЭЖХ-МС/МС, но и ВЭЖХ-МС-ВР. В объектах окружающей среды в результате экскретирования и несоблюдения режимов очистки побочных продуктов животноводства могут накапливаться не только лекарственные препараты (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антгельминтики, кокцидиостатики и т.д.), но и продукты их трансформации, образующиеся как в процессе метаболизма в организме животных, так и при последующем гидролизе и окислении под действием факторов среды и микробиологической детоксикации. Продукты трансформации при этом могут обладать равной и большей токсичностью, чем исходные соединения [41]. Кроме того, несмотря на законодательные ограничения, в животноводстве могут незаконно применяться запрещенные соединения (о чем свидетельствует их обнаружение в животноводческом продовольственном сырье), представляющие угрозу для экосистем и человека. Определение остаточного содержания лекарственных препаратов и их метаболитов в побочных продуктах животноводства и объектах окружающей среды в настоящее время остается нерешенной задачей в связи с отсутствием нормативно-технической базы – в первую очередь эффективных стандартизованных аналитических процедур.

Современные стратегии анализа нацелены на ограниченное число заранее известных веществ. Сочетание высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения (орбитальная ионная ловушка и квадрупольная времепролетная масс-спектрометрия) позволяет проводить не только поиск исходных загрязнителей в сложных матрицах, но и продуктов их трансформации и обнаруживать потенциально опасные, не идентифицированные ранее контаминанты.

На первом этапе работы для выбора критериев идентификации не выявленных в целевых исследованиях продуктов трансформации лекарственных препаратов и реализации поиска “известных неизвестных” в нецелевом анализе продукции животноводства проанализированы сведения о характеристических параметрах для запрещенных и разрешенных лекарственных препаратах, обнаруживаемых в продукции животноводства в рамках реализации мониторинга ветеринарной безопасности [79]. Кроме того,

оптимизированы параметры разделения и детектирования наиболее часто обнаруживаемых в рамках мониторинга продукции животноводства лекарственных препаратов – представителей групп фторхинолонов (энрофлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин), тетрацикличес (окситетрациклин, доксициклин, тетрациклин), сульфаниламидов и диаминопиримидинов (сульфаметазин, сульфаметоксазол, сульфадиазин, триметоприм), макролидов (эритромицин, кларитромицин, тилозин, тилмикозин, спирамицин), НПВС (диклофенак), кокцидиостатиков (ласалоцид, мадурамицин) и линкозамидов (линкомицин).

Дальнейшее развитие нецелевого анализа и его применение в мониторинге безопасности продукции животноводства предполагает использование интегрированных режимов сбора спектральных данных и создание собственных узкоспециализированных коллекций масс-спектров [5]. Применение ВЭЖХ-МС-ВР для определения широкого спектра действующих веществ лекарственных препаратов и их метаболитов требует разработки селективных и чувствительных методик с унифицированной пробоподготовкой, позволяющей избегать разложения чувствительных к агрессивным средам аналитов и одновременно извлекать соединения различных групп с существенно различающимися свойствами. ВЭЖХ-МС-ВР с возможностью полного сканирования подходит и для скрининга проб, и для подтверждающего анализа.

По направлению разработки подхода на основе метода масс-спектрометрии стабильных изотопов для выявления фальсификации молочной продукции животными жирами в ФГБУ “ВГНКИ” предложена оптимальная процедура подготовки образцов для анализа, выбрана оптимальная схема методической работы для оценки значимого вклада изотопных соотношений и критерии идентификации. Кроме того, установлено, что для анализа необходимо выделять жировую фракцию из образцов во избежание дополнительного фракционирования изотопов углерода, а для образцов говяжьего жира по сравнению с молочным наблюдается более низкое значение соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$.

* * *

Таким образом, методическое и инструментальное развитие масс-спектрометрии способствует реализации и совершенствованию мероприятий, направленных на обеспечение безопасности пищевой продукции. Научные разработки ФГБУ “ВГНКИ” эффективно внедряются в практику рутинного анализа и используются сетью подведомственных Россельхознадзора аккредитованных лабораторий (табл. 2).

Таблица 2. Число обнаружений превышения МДУ остаточных содержаний загрязнителей в пищевой продукции в 2022–I кв. 2024 гг. с использованием наиболее востребованных методик, разработанных ФГБУ “ВГНКИ”

Аналиты/виды продукции/диапазон определяемых содержаний	Нормативный документ	Число обнаружений [80]
Антибиотики тетрациклической группы/мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция, рыба и водные беспозвоночные, мед, яйца / 1.0–1000.0 мкг/кг	ГОСТ 31694 “Метод определения остаточного содержания антибиотиков тетрациклической группы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	765
Хинолоны/мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция, рыба, мед, яйца/1–2000 мкг/кг	ГОСТ 32797 “Метод определения остаточного содержания хинолонов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	934
НПВС/мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция/1.0–1000.0 мкг/кг	ГОСТ 32881 “Метод определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	152
Антгельминтики/мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция, рыба/1.0–1000.0 мкг/кг	ГОСТ 32834 “Метод определения остаточного содержания антгельминтиков с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	53
Кокцидиостатики/мясо, субпродукты, мясная продукция, яйца/1.0–1000.0 мкг/кг	ГОСТ 34535 “Метод определения содержания кокцидиостатиков с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	1029
Сульфаниламиды, нитроимидазолы, пенициллины, амфениколы/мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция, рыба, мед, яйца/для хлорамфеникола: 0.2–1000 мкг/кг, для остальных соединений: 1.0–1000.0 мкг/кг	ГОСТ 34533 “Метод определения остаточного содержания сульфаниламидов, нитроимидазолов, пенициллинов, амфениколов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	705

Таблица 2. Продолжение

Аналиты/виды продукции/диапазон определяемых содержаний	Нормативный документ	Число обнаружений [80]
Аминогликозиды/молоко, молочная продукция/ гентамицин: 20–80, канамицин: 40–160, амикацин, гигромицин и спектиномицин: 100–400, дигидрострептомицин, стрептомицин: 100–800, неомицин, паромомицин: 200–800, апрамицин: 400–1600 мкг/кг	ГОСТ 32798 “Метод определения остаточного содержания аминогликозидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	20
Метаболиты нитрофуранов/мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция, рыба и водные беспозвоночные, мед, яйца/1.01000.0 мкг/кг	ГОСТ 32014 “Метод определения остаточного содержания метаболитов нитрофуранов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	160
Макролиды, линкозамиды и плевромутилины/ мясо, субпродукты, молоко, мясная и молочная продукция/макролиды в мясе, мясных продуктах и полуфабрикатах, рыбе, креветках, молоке, молочных продуктах, в том числе сыре: 1–320, в субпродуктах: 1–3200; линкозамиды в мясе, мясных продуктах и полуфабрикатах, рыбе, креветках: 1–160, в молоке, молочных продуктах, в том числе сыре: 1–240, в субпродуктах: 10–2400; плевромутилины в мясе, мясных продуктах и полуфабрикатах, рыбе, креветках, молоке, молочных продуктах, в том числе сыре: 1–160, в субпродуктах: 5–1600 мкг/кг	ГОСТ 34136 “Метод определения остаточного содержания макролидов, линкозамидов и плевромутилинов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием”	207
Метаболиты карбадокса и олаквиндокса/мясо, субпродукты/0.5–8.0 мкг/кг	ГОСТ 33971 “Метод определения остаточного содержания метаболитов карбадокса и олаквиндокса с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	12
34 антгельминтика/рыба/1.0–1000.0 мкг/кг, нетобимин: 5.0–1000.0 мкг/кг	МУ А-1/044 “Методические указания по арбитражному определению антгельминтиков в рыбе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором”	14
Нистатин, клотrimазол, рифампицин, фумагиллин, колхицин, дапсон, клотианидин, имидаклоприд/ мед/колхицин, имидаклоприд, клотианидин, дапсон, рифампицин: 1–100, фумагиллин, нистатин: 5–500, клотrimазол: 0.1–10 мкг/кг	МУ А-1/052 “Методические указания по определению ксенобиотиков в меде методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием”	8

Таблица 2. Окончание

Аналиты/виды продукции/диапазон определяемых содержаний	Нормативный документ	Число обнаружений [80]
Красители/рыба, водные беспозвоночные/малахитовый зеленый, лейкомалахитовый зеленый, кристаллический фиолетовый, лейкокристаллический фиолетовый, бриллиантовый зеленый, диметилтионин, метиленовая лазурь В, этиловый фиолетовый, метиленовый синий, виктория синий В, виктория синий R, основный синий 7: 0.25–10, 9-аминоакридин и акрифлавин: 1.0–40, парарозанилин: 0.5–20 мкг/кг	МУ А-1/080 “Методические указания по определению остаточного содержания красителей в продукции аквакультуры методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием”	89
Азитромицин, китасамицин, тилдипирозин/мясо, мясная продукция, молоко/1–160 мкг/кг	МУ А-1/074 “Методические указания по определению остаточного содержания азитромицина, китасамицина, тилдипирозина в продукции животноводства методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием”	7
Тиамфеникол, дапсон/мясо/1–1000 мкг/кг	МУ А-1/075 “Методические указания по определению остаточного содержания тиамфеникола, дапсона в пищевой продукции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием”	4

В перспективе применение УВЭЖХ-разделения позволит сократить продолжительность анализа, а при совмещении с МС/МС и МС-ВР разработать методики, характеризующиеся высокой точностью. Метод УВЭЖХ-МС-ВР подходит для решения повседневных лабораторных задач, таких как скрининг проб и определение остаточных содержаний ветеринарных препаратов и их метаболитов в случае установления соответствия продукции законодательным требованиям. Нецелевой анализ позволит идентифицировать продукты трансформации лекарственных препаратов и в дальнейшем усовершенствовать стратегию мониторинга безопасности продовольственного сырья и пищевой продукции благодаря оценке риска дополнительных угроз для потребителя.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета ФГБУ “Всероссийский государственный центр качества и стандартизации

лекарственных средств для животных и кормов”. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ (в редакции от 01.01.2022) “О качестве и безопасности пищевых продуктов”. <https://docs.cntd.ru/document/901751351?ysclid=ldienspaq8892339786> (дата обращения 21.06.2024).
- Закон Российской Федерации от 14.05.1993 № 4979-1 “О ветеринарии” (с изменениями на 25.12.2023). <https://docs.cntd.ru/document/9004249?ysclid=lx081z0tng180061659> (дата обращения 21.06.2024).

3. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 “О безопасности пищевой продукции” (с изменениями на 25.11.2022).
<https://docs.cntd.ru/document/902320560#7D20K3> (дата обращения 21.06.2024).
4. Положение о мониторинге качества, безопасности пищевых продуктов и здоровья населения (с изменениями на 26.10.2019). Утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 22.11.2000 № 883.
<https://docs.cntd.ru/document/901775700?ysclid=1diemg5gre621199789> (дата обращения 21.06.2024).
5. Третьяков А.В., Лаврухина О.И., Киш Л.К. Масс-спектрометрия как инструмент обеспечения пищевой безопасности на примере работы Россельхознадзора / Материалы XI съезда ВМСО. X Всероссийская конференция с международным участием “Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы” 30 октября–03 ноября 2023 г. М.: ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН. С. 33.
6. 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (Text with EEA relevance) (notified under document number C (2002) 3044). OJ L 221. 17.8.2002. P. 8.
<https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2002/657/oj>
7. Решение комиссии от 14.08.2002, вводящее в действие Директиву Совета 96/23/ЕС о проведении аналитических методов и толковании результатов.
<https://docs.cntd.ru/document/560448582?ysclid=lx9n1cshk303850250> (дата обращения 13.06.2024).
8. ГОСТ Р 56962-2016. Национальный стандарт Российской Федерации. Рыба, нерыбные объекты и продукция из них. Метод определения остаточного содержания трифенилметановых красителей с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии с времяпролетным масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения. М.: Стандартинформ, 2016. 12 с.
9. Сорокин А.В., Батов И.В., Жедулов А.Е., Некрасов Д.Ю., Киш Л.К., Третьяков А.В. Способ количественного определения глифосата, его метаболита и глюфосината в продукции животноводства. Патент № 2783283 С1 РФ, МПК G01N 30/06, G01N 30/72, G01N 30/78. Заявл. 09.12.2021, опубл. 11.11.2022.
10. МУ А-1/014. Методика измерения массовой доли ксенобиотиков в кормах и кормовых добавках методом сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии с времяпролетным масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения. ФГБУ “ВГНКИ”.
11. Gómez-Pérez M.L., Romero-González R., Martínez-Vidal J.L., Frenich A.G. Identification of transformation products of pesticides and veterinary drugs in food and related matrices: Use of retrospective analysis // J. Chromatogr. A. 2015. Vol. 1389. P. 133.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.02.052>
12. Neely S., Martin J., da Cruz N.F., Piester G., Robinson M., Okoniewski R., Tran B.N. Application of dispersive solid phase extraction for trace analysis of toxic chemicals in foods // J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed Life Sci. 2018. V. 1092. P. 65.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.05.043>
13. Imamoglu H., Oktem Olgun E. Analysis of veterinary drug and pesticide residues using the ethyl acetate multiclass/multiresidue method in milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Anal. Methods Chem. 2016. V. 2016. Article 2170165.
<https://doi.org/10.1155/2016/2170165>
14. Melekhin A.O., Tolmacheva V.V., Goncharov N.O., Apyari V.V., Dmitrienko S.G., Shubina E.G., Grudev A.I. Multi-class, multi-residue determination of 132 veterinary drugs in milk by magnetic solid-phase extraction based on magnetic hypercrosslinked polystyrene prior to their determination by high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry // Food Chem. 2022. V. 387. Article 132866.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132866>
15. Frenich A.G., Romero-González R., del Mar Aguilera-Luiz M. Comprehensive analysis of toxics (pesticides, veterinary drugs and mycotoxins) in food by UHPLC-MS // TrAC, Trends Anal. Chem. 2014. V. 63. P. 158.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.06.020>
16. Medina D.A.V., Borsatto J.V.B., Maciel E.V.S., Lanças F.M. Current role of modern chromatography and mass spectrometry in the analysis of mycotoxins in food // TrAC, Trends Anal. Chem. 2021. V. 135. Article 116156.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116156>
17. Stickle D.F., Garg U. Ch. 4 – Validation, quality control, and compliance practice for mass spectrometry assays in the clinical laboratory / Mass Spectrometry for the Clinical Laboratory / Eds. H. Nair, W. Clarke. Academic Press, 2017. P. 63.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800871-3.00004-3>
18. Chamkasem N., Harmon T. Direct determination of glyphosate, glufosinate, and AMPA in soybean and corn by liquid chromatography/tandem mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2016. V. 408. № 18. P. 4995.
<https://doi.org/10.1007/s00216-016-9597-6>
19. Kaczynski P., Lozowieka B. Liquid chromatographic determination of glyphosate and aminomethylphosphonic acid residues in rapeseed with MS/MS detection or derivatization/fluorescence detection // Open Chem. 2015. V. 13. № 1. P. 1011.
<https://doi.org/10.1515/chem-2015-0107>
20. Jensen P.K., Wujmk C.E., McGuire M.K., McGuire M.A. Validation of reliable and selective

- methods for direct determination of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in milk and urine using LC-MS/MS // *J. Environ. Sci. Health B*. 2016. V. 51. № 4. P. 254.
<https://doi.org/10.1080/03601234.2015.1120619>
21. Сорокин А. В., Петров А. С., Батов И. В., Некрасов Д. Ю. К вопросу о загрязнении соевых бобов и шрота глифосатом // Аграрный научный журнал. 2023. № 2. С. 54.
<https://doi.org/10.28983/asj.y2022i2pp54-59>
22. Сорокин А. В. Контроль безопасности растительного сырья при применении глифосата на стадии выращивания // Контроль качества продукции. 2023. № 3. С. 49.
23. Хицов А. С., Макаров Д. А., Киш Л. К. Токсические свойства и допустимые уровни глифосата в пищевой и кормовой продукции // *J. Agric. Environ.* 2023. Т. 31. № 3.
<https://doi.org/10.23649/jae.2023.31.3.002>
24. Сорокин А. В. Гербициды в чае: обеспечение безопасности и методы контроля глифосата в сырье // Контроль качества продукции. 2023. № 2. С. 51.
<https://doi.org/10.35400/2541-9900-2023-2-51-56>
25. Сорокин А. В. Определение глифосата, его метаболита и глюфосината в продукции растительного происхождения методом хромато-масс-спектрометрии // Журн. анализ. химии. 2023. Т. 78. № 1. С. 80.
[\(Sorokin A.V. Determination of glyphosate, its metabolite, and glufosinate in products of plant origin by chromatography–mass-spectrometry // *J. Anal. Chem.* 2023. V. 78. № 1. P. 96.\)
\[https://doi.org/10.1134/S1061934822120140\\)\]\(https://doi.org/10.1134/S1061934822120140\)](https://doi.org/10.31857/S0044450222120167)
26. Сорокин А. В., Третьяков А. В., Киш Л. К. Определение глифосата, аминометилфосфоновой кислоты и глюфосината в продукции животноводства методом ВЭЖХ-МС/МС // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2023. Т. 89. № 2-1. С. 13.
<https://doi.org/0.26896/1028-6861-2023-89-2-I-13-22>
27. Сорокин А. В. Прямое определение глифосата и его метаболита в растительном сырье и объектах окружающей среды методом хромато-масс-спектрометрии // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2023. Т. 89. № 9. С. 13.
<https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-9-13-24>
28. ГОСТ 34743-2021. Межгосударственный стандарт. Продукция пищевая рыбная. Метод определения фикотоксинов в двустворчатых моллюсках с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. М.: Российский институт стандартизации, 2021. 20 с.
29. Abraham A., Rambla-Alegre M. Ch. 10 – Marine toxins analysis for consumer protection / Comprehensive Analytical Chemistry. V. 78 / Eds. O. Diogène, M. Campàs. Elsevier, 2017. P. 343.
<https://doi.org/10.1016/bs.coac.2017.07.004>
30. Morya S., Amoah A.E.D.D., Snaebjornsson S.O. Food poisoning hazards and their consequences over food safety / Microorganisms for Sustainable Environment and Health / Eds. P. Chowdhary, A. Raj, D. Verma, Y. Akhter. Elsevier, 2020. P. 383.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819001-2.00019-X>
31. Амелин В. Г., Батов И. В., Лаврухина О. И., Третьяков А. В., Киш Л. К. Скрининг проб и одновременное определение остаточных содержаний 80 лекарственных средств в пищевых продуктах методом ВЭЖХ-МС/МС // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2023. Т. 89. № 8. С. 12.
<https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-8-12-22>
32. Kresse M., Drinda H., Romanotto A., Speer K. Simultaneous determination of pesticides, mycotoxins, and metabolites as well as other contaminants in cereals by LC-LC-MS/MS // *J. Chromatogr. B*. 2019. V. 1117. P. 86.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.04.013>
33. Xu X., Xu X., Han M., Qiu S., Hou X. Development of a modified QuEChERS method based on magnetic multiwalled carbon nanotubes for the simultaneous determination of veterinary drugs, pesticides and mycotoxins in eggs by UPLC-MS/MS // *Food Chem.* 2019. V. 276. P. 419.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.051>
34. Steiner D., Sulyok M., Malachová A., Mueller A., Krška R. Realizing the simultaneous liquid chromatography-tandem mass spectrometry based quantification of >1200 biotoxins, pesticides and veterinary drugs in complex feed // *J. Chromatogr. A*. 2020. V. 1629. Article 461502.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461502>
35. Castilla-Fernández D., Moreno-González D., Bouza M., Saez-Gómez A., Ballesteros E., García-Reyes J.F., Molina-Díaz A. Assessment of a specific sample cleanup for the multiresidue determination of veterinary drugs and pesticides in salmon using liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Food Control*. 2021. V. 130. Article 108311.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108311>
36. Izzo L., Narváez A., Castaldo L., Gaspari A., Rodríguez-Carrasco Y., Grosso M., Ritiene A. Multiclass and multi-residue screening of mycotoxins, pharmacologically active substances, and pesticides in infant milk formulas through ultra-high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry analysis // *J. Dairy Sci.* 2022. V. 105. № 4. P. 2948.
<https://doi.org/10.3168/jds.2021-21123>
37. Sun F., Tan H., Li Y., De Boever M., Zhang H., Zhou J., Li Y., Yang S. An integrated data-dependent and data-independent acquisition method for hazardous compounds screening in foods using a single UHPLC-Q-Orbitrap run // *J. Hazard. Mater.* 2021. V. 401. Article 123266.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123266>
38. Zhou Z., Jiang Z. Evaluation of Variable Data Independent Acquisition (vDIA) Approach for

- Nontarget Screening of Veterinary Drugs in Animal Feed. Thermo Fisher Scientific Inc. <https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/CMD/posters/PN-64426-MS-vDIA-Veterinary-Drugs-Animal-Feed-ASMS2015-PN64426-EN.pdf> (дата обращения 17.06.2024).
39. Prata R., López-Ruiz R., Petrarca M.H., Godoy H.T., Frenich A.G., Romero-González R. Targeted and non-targeted analysis of pesticides and aflatoxins in baby foods by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap mass spectrometry // Food Control. 2022. V. 139. Article 109072. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109072>
40. Амелин В.Г., Лаврухина О.И., Третьяков А.В., Батов В.И., Киш К. Скрининг проб и оценка остаточных содержаний 214 лекарственных средств для животных в пищевых продуктах методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения // Журн. аналит. химии. 2024. Т. 79. № 3. С. 244. (Amelin V.G., Lavrukhina O.I., Tretyakov A.V., Batov I.V., Kish L.K. Sample screening and determination of 214 veterinary drug residues in food using chromatography–high-resolution mass spectrometry // J. Anal. Chem. 2024. V. 79. № 2. P. 200. <https://doi.org/10.1134/S1061934824020023>)
41. Киш Л.К., Лаврухина О.И., Амелин В.Г., Третьяков А.В., Пеньков Т.Д., Некрасов Д.Ю. Нецелевой анализ продукции животноводства и кормов на остаточные содержания лекарственных препаратов, пестицидов, микотоксинов и их метаболитов методом масс-спектрометрии высокого разрешения (обзор) // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2023. Т. 89. № 11. С. 5. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-11-5-13>
42. Yang S., De Boevre M., Zhang H., De Ruyck K., Sun F., Wang Z. et al. Unraveling the in vitro and in vivo metabolism of diacetoxyscirpenol in various animal species and human using ultrahigh-performance liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight hybrid mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2015. V. 407. P. 8571. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9016-4>
43. Gómez-Pérez M.L., Romero-González R., Vidal J.L.M., Frenich A.G. Identification of transformation products of pesticides and veterinary drugs in food and related matrices: Use of retrospective analysis // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1389. P. 133. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.02.052>
44. Сорокин А.В., Комаров А.А., Нестеренко И.С., Панин А.Н. Способ определения остаточных количеств трифенилметановых красителей в мышечной ткани рыб. Патент № 2578974 С1 РФ, МПК G01N 33/12. № 2015102023/15. Заявл. 23.01.2015, опубл. 27.03.2016.
45. Сорокин А.В., Комаров А.А. Обнаружение трифенилметановых красителей в водных организмах // Ветеринария. 2020. № 1. С. 55. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2020.23.1.55-60>
46. Сорокин А.В., Нестеренко И.С., Комаров А.А. Методика количественного определения трифенилметановых красителей в продукции аквакультуры // Ветеринария. 2019. № 3. С. 57. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2019.22.3.57-62>
47. Мильман Б.Л., Журкович И.К. Обобщенные критерии идентификации химических соединений методами хроматографии–масс-спектрометрии // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 3. С. 164. <https://doi.org/10.15826/analitika.2020.24.3.003>
48. López-Ruiz R., Romero-González R., Frenich A.G. Metabolomics approaches for the determination of multiple contaminants in food // Curr. Opin. Food Sci. 2019. V. 28. P. 49. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.08.006>
49. Campo J., Picó Y. Ch. 10 – Emerging contaminants / Comprehensive Analytical Chemistry. V. 68. / Ed. Y. Picó. Elsevier, 2015. P. 515. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63340-8.00010-8>
50. Ibáñez M. Ch. 13 – Multiresidue methods for pesticides and related contaminants in food / Liquid Chromatography. 2nd Ed. / Eds. S. Fanali, P.R. Haddad, C.F. Poole, M.-L. Riekkola. Elsevier, 2017. P. 381. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805392-8.00013-X>
51. Амелин В.Г., Большаков Д.С., Подколзин И.В. Быстрый скрининг и определение остаточных количеств β-лактамных антибиотиков в пищевых продуктах методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии–квадруполь-времяпролетной масс-спектрометрии высокого разрешения // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 75. № 9. С. 806. <https://doi.org/10.31857/S0044450220070026> (Amelin V.G., Bol'shakov D.S., Podkolzin I.V. Rapid Screening and determination of residual amounts of β-lactam antibiotics in foods by ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution quadrupole time-of-flight mass spectrometry // J. Analyt. Chem. 2020. V. 75. № 9. P. 1177. <https://doi.org/10.1134/S1061934820070023>)
52. Pérez-Ortega P., Lara-Ortega F.J., García-Reyes J.F., Gilbert-López B., Trojanowicz M., Molina-Díaz A. A feasibility study of UHPLC-HRMS accurate-mass screening methods for multiclass testing of organic contaminants in food // Talanta. 2016. V. 160. P. 704. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.08.002>
53. Grassin-Delyle S., Martin M., Hamzaoui O., Lamy E., Jayle C., Sage E. et al. A high-resolution ICP-MS method for the determination of 38 inorganic elements in human whole blood, urine, hair and tissues after microwave digestion // Talanta. 2019. V. 199. P. 228. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.02.068>
54. Elgammal S.M., Khorshed M.A., Ismail E.H. Optimization and validation of a simple extraction

- method coupled with ICP-MS for the determination of essential and toxic elements in liquid dietary supplement products // *J. Food Compost. Anal.* 2024. V. 133. Article 106401.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106401>
55. *Balaram V., Copia L., Kumar U.S., Miller J., Chidambaram S.* Pollution of water resources and application of ICP-MS techniques for monitoring and management – A comprehensive review // *Geosystems and Geoenvironment.* 2023. V. 2. № 4. Article 100210.
<https://doi.org/10.1016/j.geogeo.2023.100210>
56. *Telloli C., Tagliavini S., Passarini F., Salvi S., Rizzo A.* ICP-MS triple quadrupole as analytical technique to define trace and ultra-trace fingerprint of extra virgin olive oil // *Food Chem.* 2023. V. 402. Article 134247.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134247>
57. *Jamwal R., Amit, Sengar M., Jamwal R.* Determination of geographical origin of Mustard oil based on multi-elemental fingerprinting using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) and chemometric analysis // *Food Chem. Adv.* 2023. V. 2. Article 100233.
<https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100233>
58. *Hur S.H., Kim S., Kim H., Jeong S., Chung H., Kim Y.-K., Kim H.J.* Geographical discrimination of dried chili peppers using femtosecond laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry (fsLA-ICP-MS) // *Curr. Res. Food Sci.* 2023. V. 6. Article 100532.
<https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100532>
59. *Balaram V., Rahaman W., Roy P.* Recent advances in MC-ICP-MS applications in Earth and environmental sciences: Challenges and solutions // *Geosystems and Geoenvironment.* 2022. V. 1. № 2. Article 100019.
<https://doi.org/10.1016/j.geogeo.2021.100019>
60. *Desem C.U., Maas R., Woodhead J., Carr G., Greig A.* The utility of rapid throughput single-collector sector-field ICP-MS for soil Pb isotope studies // *Appl. Geochem.* 2022. V. 143. Article 105361.
<https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2022.105361>
61. ГОСТ 34141-2017. Межгосударственный стандарт. Продукты пищевые, корма, продовольственное сырье. Определение мышьяка, кадмия, ртути и свинца методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. М.: Стандартинформ, 2018. 12 с.
62. ГОСТ 34462-2018. Межгосударственный стандарт. Продукты пищевые, продовольственное сырье, корма. Определение содержания неорганического мышьяка методом высокоеффективной жидкостной хроматографии—масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. М.: Стандартинформ, 2018. 9 с.
63. *Perwigiani I.S., Vallejo N.K., Hasuoka P.E., Gil R.A., Romero M.C.* Arsenic speciation analysis in cow's milk and plant-based imitation milks by HPLC-ICP-MS // *J. Food Compost. Anal.* 2024. V.126. Article 105898.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105898>
64. *Zhao L., Szakas T., Churley M., Lucas D.* Multi-class multi-residue analysis of pesticides in edible oils by gas chromatography-tandem mass spectrometry using liquid-liquid extraction and enhanced matrix removal lipid cartridge cleanup // *J. Chromatogr. A.* 2019. V. 1584. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.11.022>
65. *Manav Ö.G., Dinç-Zor S., Alpdoğan G.* Optimization of a modified QuEChERS method by means of experimental design for multiresidue determination of pesticides in milk and dairy products by GC-MS // *Microchem. J.* 2019. V. 144. P. 124.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.08.056>
66. *Prata R., López-Ruiz R., Nascimento L.E.S., Petrarca M.H., Godoy H.T., Frenich A.G., Arreola F.J.* Method validation for GC-measurable pesticides and PAHs in baby foods using QuEChERS-based extraction procedure// *J. Food Compost. Anal.* 2024. V. 129. Article 106062.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106062>
67. *Eghbaljoo H., Ghalhari M.R., Shariatisfar N., Khaniki G.J., Aghaee E.M., Sani M.A. et al.* Analysis of polychlorinated biphenyls (PCBs) in edible oils using the QuEChERS/GC-MS method: A health risk assessment study // *Heliyon.* 2023. V. 9. № 11. Article e21317.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21317>
68. *Norman E.* Contaminants in food / Reference Module in Food Science. Elsevier, 2016.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.03276-5>
69. *Nerín C., Aznar M., Carrizo D.* Food contamination during food process // *Trends Food Sci. Technol.* 2016. V. 48. P. 63.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.12.004>
70. *Кожушкевич А.И., Лебедев А.М., Козеичева Е.С., Калантаенко А.М., Овчаренко В.В.* Способ подготовки проб пищевой продукции к количественному определению содержания 3-монохлорпропандиола (3-МХПД) и глицидола методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС). Патент № 2789504 С1 РФ, МПК G01N 33/02. № 2022100696: заявл. 12.01.2022: опубл. 03.02.2023.
71. *Gaweł M., Kiljanek T., Niewiadowska A., Semeniuk S., Goliszek M., Burek O., Posyniak A.* Determination of neonicotinoids and 199 other pesticide residues in honey by liquid and gas chromatography coupled with tandem mass spectrometry // *Food Chem.* 2019. V. 282. P. 36.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.003>
72. *Biparva P., Gorji S., Hedayati E.* Promoted reaction microextraction for determining pesticide residues in environmental water samples using gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2020. V. 1612. Article 460639.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460639>

73. МУ А-1/087 “Методические указания по определению пестицидов (включая фунгициды, инсектициды и акарициды) в пищевой продукции и кормах с использованием газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием”. ФГБУ “ВГНКИ”, 2022.
74. Диоксины. ВОЗ. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health> (дата обращения 20.06.2024).
75. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Измерова Н.И., Селинский Г.Д. Диоксины: высокая экологическая опасность // Рус. мед. журн. 2013. № 5. С. 47.
76. Tard A., Gallotti S., Leblanc J.C., Volatier J.L. Dioxins, furans and dioxin-like PCBs: Occurrence in food and dietary intake in France // Food Addit. Contam. 2007. V. 24. № 9. P. 1007. <https://doi.org/10.1080/02652030701317293>
77. ГОСТ 34449-2018. Межгосударственный стандарт. Продукты пищевые, продовольственное сырье, корма, кормовые добавки. Определение массовой доли диоксинов методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. М.: Стандартинформ, 2018. 20 с.
78. Perestrelo R., Silva P., Porto-Figueira P., Pereira J.A.M., Silva C., Medina S., Câmara J.S. QuECHERS – Fundamentals, relevant improvements, applications and future trends // Anal. Chim. Acta. 2019. V. 1070. Р. 1. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.02.036>
79. Некрасов Д.Ю., Лаврухина О.И., Третьяков А.В., Киш Л.К. Масс-спектрометрия высокого разрешения в целевом и нецелевом анализе: критерии идентификации и режимы сбора данных. Химия и АПК: актуальные вопросы и научные достижения / Сборник статей Международной научно-практической конференции. 17–18 июня 2024 г., Москва. М: ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА им. К.И. Скрябина, 2024. С. 119.
80. “Веста” / Государственная информационная система в области ветеринарии “Ветис”. <https://www.vetrf.ru/vetrf/vesta.html> (дата обращения 12.08.2022).

MASS SPECTROMETRY AS A TOOL TO ENSURE FOOD SAFETY: PRACTICAL ASPECTS OF APPLICATION ON THE EXAMPLE OF THE WORK OF FGBU “VGNKI”

**A. V. Tretyakov^a, O. I. Lavrukhina^{a, b, *}, L. K. Kish^a, D. Yu. Nekrasov^a, I. V. Batov^a,
A. Z. Ispiryan^a, A. M. Lebedev^a, D. A. Makarov^a, E. S. Kozeicheva^a, M. A. Gergel^a**

^a*The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (VGNKI)
Moscow, Russia*

^b*Vladimir State University named after Alexander and Nikolay Stoletovs
Vladimir, Russia*

**E-mail: hamsster@mail.ru*

Abstract. When ensuring the safety of food products, the list of regulated contaminants is very extensive: pharmaceuticals (antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, coccidiostatics, thyreostatics, β -adrenostimulants, antihelminthic agents, etc.), pesticides, toxic elements, hormones, polychlorinated biphenyls, dioxins, natural toxins (zoo-, phyto- and mycotoxins, toxins of bacterial bacteria, etc.), pesticides, toxic elements, hormones, polychlorinated biphenyls, dioxins, natural toxins (zoo-, phyto- and mycotoxins, toxins of bacterial origin, biogenic amines), etc. The main means of determining the contaminants in food raw materials and food products when establishing compliance of their content with hygienic standards is laboratory control. Mass spectrometry has been the most effective tool of laboratory control both in Russia and abroad for more than 20 years. The review considers the methods developed by Federal State Budgetary Institution “The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality” (FGBU “VGNKI”) using mass spectrometry, which are of the greatest interest from the point of view of implementation of food safety monitoring in the Russian Federation, as well as promising directions of research work taking into account the main problems and achievements in the field of mass spectrometry.

Keywords: mass spectrometry, high-performance liquid chromatography, gas chromatography, inductively coupled plasma mass spectrometry, isotope ratio mass spectrometry, identification and determination by exact ion masses, isotopic dilution, food products.