

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 543.422.7

### ПРИМЕНЕНИЕ ЦИФРОВОЙ ЦВЕТОМЕТРИИ В ХИМИЧЕСКОМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Александр Андреевич Чапленко<sup>1</sup>, Оксана Викторовна Моногарова<sup>2</sup>,  
Кирилл Владимирович Осколок<sup>2</sup>, Андрей Владимирович Гармай<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра аналитической химии, Москва, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Оксана Викторовна Моногарова,  
o\_monogarova@mail.ru

**Аннотация.** Систематизированы работы за последние 15 лет по применению метода цифровой (компьютерной) цветометрии для химического и фармацевтического анализа. Проведено сравнение характеристик бытовых оптических устройств для измерения аналитического сигнала. Обсуждены аналитические возможности и сферы применения мультисенсорной цветометрии. Отмечены основные тенденции и перспективы развития метода в фармации.

**Ключевые слова:** цифровая (компьютерная) цветометрия, химический анализ, фармация, мультисенсорная цифровая цветометрия, бытовые оптические гаджеты

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова АААА-А21-121011590089-1 «Развитие высокоинформативных и высокотехнологичных методов химического анализа для защиты экосистем, создания новых материалов и передовых производственных технологий, перехода к экологически чистой и ресурсосберегающей энергетике, развития природоподобных технологий, высоко-технологичного здравоохранения и рационального природопользования».

**Для цитирования:** Чапленко А.А., Моногарова О.В., Осколок К.В., Гармай А.В. Применение цифровой цветометрии в химическом и фармацевтическом анализе // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 63. № 2. С. 87–98.

## SCIENTIFIC REVIEW

### APPLICATION OF DIGITAL COLORIMETRY IN CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Aleksandr A. Chaplenko<sup>1</sup>, Oksana V. Monogarova<sup>2</sup>, Kirill V. Oskolok<sup>2</sup>,  
Andrey V. Garmay<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Division of Analytical Chemistry, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Oksana V. Monogarova, o\_monogarova@mail.ru

**Abstract.** The works in the field of chemical digital colorimetry over the past 15 years are systematized. The areas of application of the method in chemical and pharmaceutical analysis are considered. The works over the past 15 years on the application of the

digital (computer) colorimetry method for chemical and pharmaceutical analysis are systematized. Comparison of the characteristics of consumer optical devices for measurement of analytical signal is carried out. Analytical possibilities and areas of application of multisensor colorimetry are discussed. The main trends and prospects for the development of the method in pharmacy are noted.

**Keywords:** digital (computer) colorimetry, chemical analysis, pharmacy, multisensory digital colorimetry, consumer optical gadgets

**Financial Support:** The work was carried out within the framework of the state task of the Lomonosov Moscow State University AAAA-A21-121011590089-1 «Development of highly informative and high-tech methods of chemical analysis for the protection of ecosystems, the creation of new materials and advanced production technologies, the transition to environmentally friendly and resource-saving energy, the development of nature-like technologies, high-tech healthcare and rational nature management».

**For citation:** Chaplenko A.A., Monogarova O.V., Oskolok K.V., Garmay A.V. Application of digital colorimetry in chemical and pharmaceutical analysis // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 63. N 2. P. 87–98.

Цветометрия – наука о способах измерения цвета в его количественном выражении [1]. Цвет, вызывая у человека совокупность зрительных ощущений, получаемых от любых окрашенных объектов, является одной из спектральных характеристик вещества, поэтому несет важную информацию о его составе, физическом и химическом состояниях. В «основе метода химической цветометрии лежит измерение различных характеристик цвета образца и установление корреляций этих характеристик с содержанием аналита» [1]. Цветометрию как метод химического и физико-химического анализа окрашенных веществ используют на практике уже несколько десятилетий. Все эти годы метод непрерывно развивается и совершенствуется. Цветометрия находит широкое применение в разных областях полиграфии, стоматологии, текстильной, стекольной, пищевой, фармацевтической промышленности, косметологии, виноделии и т.д. Термин «химическая цветометрия» был впервые введен профессором В.М. Ивановым [1]. Изначально возникновение характерного окрашивания в результате химического взаимодействия использовали только для качественной оценки элементного состава. Человеческий глаз позволяет довольно хорошо различать множество оттенков цветов. Возможности зрения позволяют отличить цвета друг от друга, а также оценить степень такого различия. Но для того чтобы сделать возможным непосредственное измерение цветовых различий, были созданы цифровые цветоизмерительные системы. В 90-е годы XX в. широкое распространение стали получать методы цифрового

оптического химического анализа, в основе которых лежит цифровая обработка растровых изображений образца. К таким методам относится цифровая или компьютерная цветометрия (digital image colorimetry или digital colorimetry analysis) [2–6]. Развитие метода связано с появлением возможности получения цифровых изображений с помощью матриц приборов с зарядовой связью (ПЗС-матриц). Любое устройство, позволяющее регистрировать и сохранять цифровое изображение (цифровой фотоаппарат, офисный планшетный сканер, Web-камера, смартфон и т.п.), можно использовать в качестве несертифицированного средства измерения аналитического сигнала. В последние годы компьютерная цветометрия стала информативным, доступным, а также достаточно чувствительным и точным методом анализа, способным составить конкуренцию традиционным инструментальным методам [7].

### Цифровая цветометрия

Современные бытовые оптические гаджеты в сочетании с графическими редакторами и пакетами статистической обработки цифровых данных позволяют реализовать доступный и автоматизированный цифровой цветомерический анализ. Аналитическим сигналом могут служить координаты цвета в различных моделях, интенсивность оттенков серого, контрастность и белизна, а также математически связанные с ними параметры (например, условная оптическая плотность). Получение цифрового изображения образца можно осуществлять с помощью различных регистри-

рующих устройств, общим для которых является наличие оптической системы и ПЗС-матрицы. Таким образом, основное преимущество цифровой цветометрии – отсутствие необходимости использования дорогого специализированного лабораторного оборудования для проведения анализа [8–16]. Главная проблема, с которой сталкивались исследователи при регистрации цифрового сигнала – высокая случайная погрешность измерения, связанная с трудностью фиксирования расстояния до регистрируемого объекта и нестабильными условиями освещения [17–27]. При использовании сканера в качестве измерительного устройства данная проблема решается достаточно просто: встроенная система освещения, фиксированное расстояние до объекта, возможность компенсации паразитных боковых засветок и т.д. [28–39]. Цветометрические методики с использованием сканера характеризуются высокой чувствительностью (предел обнаружения составляет единицы ppm) [9], широким диапазоном линейности градуировочной зависимости [4, 19, 25] и большим разнообразием определяемых веществ – от ионов металлов [12–19] и малых органических молекул [26, 27] до белков [33, 37, 38] и нуклеиновых кислот [28]. Однако планшетный сканер значительно уступает в мобильности цифровым фотоаппаратам и смартфонам, использование которых более предпочтительно в полевых условиях. В отдельных работах объекты анализа фотографируют без использования приставок, стандартизирующих условия съемки образца [4, 40, 41]. В этом случае в качестве источника освещения используют вспышку фотоаппарата или естественный фон. Однако такие подходы обеспечивают весьма посредственные метрологические характеристики. Широко распространены [6, 42–46] специальные адаптеры, держатели и боксы, позволяющие стандартизировать условия съемки и существенно снизить случайную погрешность. Следовательно, метод цифровой цветометрии можно применять в областях, где точность анализа имеет первостепенное значение (например, контроль качества продуктов питания, фармацевтический анализ [47–49]). Однако использование сложных конструкций делает аналитическую систему менее мобильной.

Таким образом, при разработке новых способов цифрового цветометрического анализа целесообразно на начальных этапах для измерения и обработки сигнала использовать цифровую фотокамеру / планшетный сканер в сочетании с персональным компьютером с предустановленным графическим редактором и программой статисти-

ческой обработки результатов. В дальнейшем для повышения мобильности аналитической системы могут быть разработаны приложения для получения и обработки цифровых изображений образца непосредственно в смартфоне.

### Цветовые модели для математического описания цвета

Для количественной оценки цвета существуют различные модели: *RGB*, *CMYK*, *HSB*, *XYZ* и *CIELAB* [50, 51]. Система *RGB* – аддитивная цветовая модель, представленная тремя основными цветами – красным (*R*, *Red*), зеленым (*G*, *Green*) и синим (*B*, *Blue*), которые отвечают монохроматическому излучению с длиной волны 700,0; 546,1 и 435,8 нм соответственно [1]. Четырехцветная модель *CMYK* образована голубым (*C*, *Cyan*), пурпурным (*M*, *Magenta*), желтым (*Y*, *Yellow*) и черным (*K*, *Key*) компонентами. Каждое из чисел в системе *CMYK* представляет собой процентное соотношение красок определенного цвета, составляющих общую комбинацию. Таким образом, обозначение *C30M45Y80K5* означает, что для получения цвета необходимо взять от максимума 30% голубой краски, 45% – пурпурной, 80% – желтой и 5% – черной.

Из восприятия (т.е. имитирующих восприятие цвета с помощью тел вращения) цветовых моделей следует выделить следующие: *HSB*, *XYZ* и *CIELAB*. *HSB*-модель была разработана еще для первых графических редакторов в 90-е годы. Основное отличие модели – трехканальное построение цвета. Система образована тремя характеристиками: цветовым тоном (*H*, *Hue*), насыщенностью (*S*, *Saturation*) и яркостью (*B*, *Brightness*). *XYZ* – линейная трехкомпонентная цветовая модель, основанная на использовании *RGB*-модели. Для получения этой системы проводилось измерение цветовой реакции человека на свет разного спектрального состава. В результате были получены три спектральные кривые (*X*, *Y* и *Z*), близкие по форме кривым *R*, *G*, *B*. Аппаратно независимая цветовая модель *CIELAB* была создана Международной комиссией по освещению (*CIE*) для преодоления недостатков вышеописанных моделей. Координата *L* представляет собой равноконтрастную шкалу ахроматических цветов (белого, серого и черного), координата *a* описывает изменение цветности от темно-зеленого до пурпурного, координата *b* – изменение цветности от синего до желтого. Основные сравнительные характеристики данных цветовых моделей приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

## Сравнительные характеристики цветковых моделей, используемых в цифровом цветометрическом анализе

Цветовая модель	Тип	Преимущества	Недостатки	Область применения	Ссылка
<i>RGB</i>	аддитивная	«генетическое» родство с аппаратурой, доступность многих процедур обработки изображения	коррелированность цветковых каналов, аппаратная зависимость	формирование изображения на экране, программирование	[51]
<i>CMYK</i>	субтрактивная	возможность использования для тест-шкал, независимость цветковых каналов	узкий цветовой охват	полиграфия	[52]
<i>HSB</i>	перцепционная	простота и удобство, широкий цветовой охват	необходимость преобразования в другие цветковые модели для программной обработки	профессиональная фотография, дизайн	[53]
<i>XYZ</i>		отсутствие отрицательных значений параметров цвета			
<i>CIELAB</i>		аппаратно независимая модель, описывает цвета так, как они воспринимаются человеком			

Переход из одной цветовой системы в другую можно осуществлять в результате математической связи координат цвета между разными моделями. В качестве аналитического сигнала при использовании метода цифровой цветометрии используют амплитудные характеристики. Например, в цветовых пространствах *HSB* и *CIELAB* амплитудной характеристикой считается изменение светлоты, а две другие не зависят от интенсивности окраски. В пространствах *RGB*, *CMYK* и *XYZ* аналитическим сигналом может служить светлота каждого из трех цветовых каналов. Процедура анализа методом цифровой цветометрии включает в себя регистрацию излучения видимого диапазона с помощью цифрового анализатора и последующую обработку изображения в графическом редакторе. Как правило, для математической обработки цифровых изображений используют цветовую модель *RGB*, как наиболее распространенную в графических редакторах и при этом лишенную критических (для проведения исследования) недостатков. При отсутствии возможности разработки или использования специализированного программного обеспечения для цифровой цветометрии данная цветовая модель практически безальтернативна.

#### **Мультисенсорная цифровая цветометрия. Использование цифровой цветометрии в фармации**

К числу относительно новых тенденций цифрового цветометрического анализа можно отнести использование не одной, а нескольких (как минимум двух) аналитических реакций. Каждое из веществ, реагирующих с аналитом с образованием окрашенного продукта, называют цветометрическим (колориметрическим) сенсором или датчиком [54]. Метод цифровой цветометрии, основанный на использовании нескольких сенсоров, получил название мультисенсорной цветометрии. Его применение позволяет в значительной степени скомпенсировать один из главных недостатков классической цифровой цветометрии – невысокую селективность – за счет небольших отличий цветового отклика молекулярных сенсоров при проведении нескольких химических реакций с разными действующими веществами.

Применение колориметрических датчиков, изготовленных из гидрофобной мембраны с напечатанными специфическими реагентами-красителями, обладающими перекрестной чувствительностью к определяемым компонентам,

позволяет проводить анализ сложных многокомпонентных систем [54, 55]. В работах [56–57] мультисенсорная цветометрия рассмотрена как альтернатива спектрофотометрии при определении веществ, обладающих широкополосными спектрами поглощения.

Изменения характеристик цифровых изображений образца после взаимодействия со всей совокупностью молекулярных сенсоров строго характеристичны и позволяют получить цветовой профиль для конкретного аналита как уникальный «отпечаток пальца». Классификацию и идентификацию объектов в этом случае проводят с использованием сгенерированных электронных баз данных, а также с применением статистических и хемометрических подходов, включая метод главных компонент и иерархический кластерный анализ. Проведенный в работе анализ 18 сортов пива и 14 сортов безалкогольных напитков был осуществлен с помощью сравнения цветовых профилей до и после погружения матрицы сенсоров в раствор аналита с использованием кластерного анализа [54]. Возможна дифференциация даже между очень близкими по составу системами. Статистический анализ показал, что ошибка идентификации менее 3%.

Для обнаружения и идентификации токсичных химических веществ предложен недорогой, но достаточно чувствительный массив колориметрических химических датчиков на основе одноразовой матрицы нанопористых пигментов, окраска которых изменяется при взаимодействии с аналитами [58]. Используемая матрица пигментов обеспечивает достоверную идентификацию двадцати различных токсикантов, время экспонирования аналита составляет всего 5 мин. Пределы обнаружения, как правило, значительно ниже предельно допустимой концентрации (в большинстве случаев ниже 5% от ПДК). Колориметрический массив датчиков устойчив к изменению влажности или температуры в широком диапазоне их значений.

Печатные матрицы имеют высокую воспроизводимость от партии к партии и длительный срок хранения (более 3 месяцев). Размерность массива датчиков зависит от сложности анализируемой системы. Например, для решения задачи идентификации аромата кофе [59] метод главных компонент показал, что для определения 90% общей дисперсии необходим массив, состоящий из 18 датчиков. Такая система позволила достоверно различить партии кофе не

только разных производителей, но даже разной степени обжарки.

Цифровая мультисенсорная цветометрия находит свое применение и в биологическом анализе. В работе [60] показана возможность определения видов и даже конкретных штаммов человеческих патогенных бактерий. Анализ проводят с использованием одноразовой матрицы колориметрических датчиков в чашке Петри. С помощью обычного планшетного сканера получают цифровое изображение экспонированной матрицы и оценивают цветность колориметрических датчиков. Все 10 штаммов бактерий, подвергшихся испытанию, а также их устойчивые к антибиотикам формы были определены с точностью 98,8% в течение 10 ч, т.е. в клинически значимые сроки. Такого рода колориметрические датчики оказались полезными в качестве простого инструмента исследований для изучения бактериального метаболизма, для оптимизации биотехнологий и процессов брожения.

Оригинальная мультисенсорная система для анализа жидких многокомпонентных систем предложена в работе [61]. В качестве набора сенсоров выступают микросферы из полистирола-полиэтиленгликоля, расположенные в мини-полостях на пластине кремния. Пирамидальные мини-полости, полученные анизотропным травлением кремния, выполняют роль микрореакторов и аналитических камер одновременно. Одной капли жидкости достаточно для осуществления порядка ста анализов в этих камерах. Идентификация и определение аналитов происходят путем регистрации колориметрических и флуоресцентных изменений молекул индикаторов/рецепторов, ковалентно связанных с полимерными микросферами. Спектральные данные регистрируются одновременно для всего массива датчиков, что позволяет практически в реальном времени осуществлять экспрессный анализ многокомпонентных жидкостей. Возможности разработанной методики детектирования с помощью набора микрогранул продемонстрированы для анализа сложных жидких систем, содержащих целый ряд важных классов аналитов, в том числе кислот, щелочей, катионов металлов, ферментов и антител.

Достоинства мультисенсорной цифровой цветометрии позволяют активно использовать ее для предварительного выявления недоброкачественных лекарственных препаратов (еще до применения дорогостоящего аналитического оборудования). Помимо разработки рутинных

способов цветометрического определения ряда действующих веществ (прежде всего, нестероидных противовоспалительных средств) в различных лекарственных препаратах, был предложен перспективный подход к идентификации и определению действующих веществ в лекарственных препаратах с помощью чипа на основе различных молекулярных сенсоров [62]. В качестве основы для чипа использовали прозрачные планшеты из полистирола с плоским дном на 96 ячеек. В строки планшета вносили спиртовые растворы лекарственных веществ, в столбцы – растворы молекулярных сенсоров. В первый столбец вносили интактный раствор – этанол. Затем проводили оптическое сканирование и программное преобразование полученного изображения с использованием цветовой модели *RGB* (8 бит на канал), для каждой ячейки получали 3 значения светлоты – по одному для каждого канала. В случае разницы светлоты канала образца и интактного раствора, превышающего пороговое значение, данному параметру для вещества присваивали значение 1, в противном случае – значение 0. Таким образом, согласно описанной методике, каждому исследуемому веществу присваивали 24-битный код (8 сенсоров, 3 цветовых канала), который может быть преобразован в уникальный «штрих-код», позволяющий идентифицировать препараты. Предложенный подход можно использовать не только для идентификации, но и для определения лекарственных веществ. Для определенной концентрации лекарственного вещества можно сформировать двумерный код. Всего было проанализировано 44 препарата.

Обзор отдельных исследований с использованием мультисенсорной цветометрии, представлен в табл. 2. Можно отметить, что возможности метода мультисенсорной цифровой цветометрии значительно превосходят возможности «классической» цифровой цветометрии. Развитие методов хемометрики открывает широкие перспективы для развития мультисенсорной цифровой цветометрии, в частности, делает возможным многократное увеличение числа определяемых компонентов в смеси, а также дальнейшее расширение перечня анализируемых объектов и сфер использования метода.

Применение цифровой цветометрии в фармации в последние годы широко распространено. В частности, для лекарственных веществ существует множество «цветных» реакций, основанных на взаимодействии функциональных групп молекул действующего вещества с соответствующими

Т а б л и ц а 2

Обзор исследований методом мультисенсорной цифровой цветометрии

Аналиты / определяемая характеристика объекта	Объекты	Сенсоры	Матрица	Ссылка
Сорт пива	пиво	металлопорфирины (Zn), кислотнo-основные индикаторы	силикагель	[54]
	безалкогольные напитки			[55]
Наименование напитка	модельные растворы	кислотно-основные индикаторы	полипропиленовый планшет	[56]
Кетамин, рацемический фенилаланин				[57]
Наркотические вещества				
Летучие токсические соединения	газообразные отходы химической промышленности	металлопорфирины (Zn), кислотнo-основные индикаторы, соли металлов, вапохромные и сольватохромные вещества	полиэтилентерефталатная плёнка	[58]
Сорт кофе и степень его обжарки	кофейные зёрна	кислотно-основные индикаторы, соли металлов	силикагель	[59]
Наименование штамма	бактериальная клеточная культура		полиэтилентерефталатная пленка	[60]
Пептиды различного состава	биологические жидкости	ализарин, крезолфталеин, тимолфталеина комплексонат, кальконкарбоновая кислота	полимерные микроферы	[61]
Действующие вещества	лекарственные препараты	ионы переходных металлов ( $\text{Fe}^{3+}$ , $\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Pb}^{2+}$ , $\text{Ag}^{+}$ и др.) Органические реагенты на отдельные функциональные группы Кислотно-основные и окислительно-восстановительные индикаторы с различными интервалами рН или потенциалом перехода, изменяющие окраску при взаимодействии с аналитом	полипропиленовый планшет	[62]

шим специфическим реагентом. Другая область применения – установление наличия или отсутствия цветового или сероватого оттенка, что обязательно при определении степени белизны порошкообразных лекарственных средств. В этих целях был разработан альтернативный метод определения степени белизны порошкообразных и таблетированных лекарственных средств, заключающийся в проведении анализа графических изображений объектов, получаемых при сканировании образцов, помещенных в специально разработанное устройство – металлический цилиндр с прозрачным дном из оптического стекла, который служил и ячейкой, и мини-прессом для минимизации насыпной плотности порошков [63]. Количественную оценку белизны, как правило, проводят с использованием цветовой модели *RGB*. Для оценки качества использовали значение относительной белизны, которое определяется как сумма отношений по трем цветовым каналам для образца и абсолютно белого вещества. Для определения диапазона значений относительной белизны лекарственных порошков была проведена статистическая обработка данных серий измерений. Для бумажных эталонов основных и дополнительных цветов (в соответствии с моделью *RGB*) проводили сравнительные измерения на сканерах различных фирм и разных конфигураций. Было показано, что межлабораторная погрешность измерений соответствует средней ошибке инструментальных методов анализа, причем чем ближе белизна анализируемого объекта к абсолютному значению, тем меньше погрешность определения.

Использование нормированных диапазонов возможных значений параметра относительной белизны может быть использовано для экспресс-анализа в процессе производства, контроле качества готовой продукции, а также для изучения динамики старения продукции. При хорошей воспроизводимости цветометрическая методика с применением сканера отличается несколько большей погрешностью измерений, чем при использовании оптического прибора (например, белизномера), но вполне подходит для экспресс-тестов. Вместе с тем использование офисных сканеров позволяет стандартизировать условия регистрации белизны. Инструментальный цифровой подход устраняет субъективность, характерную для визуальных определений, позволяет документировать результаты измерений и хранить их в виде электронных файлов, отличается

низкой себестоимостью единичного измерения и экспрессностью регистрации сигнала [7].

Аналогичный подход возможен и для оценки цветности жидких лекарственных препаратов. В частности, для оценки окраски жидкостей Государственная Фармакопея РФ рекомендует цветометрическую методику [63]. Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами. Приготовление эталонов – процесс достаточно трудоемкий и продолжительный, причем если срок годности основных растворов составляет 1 год, то эталонных – всего несколько дней или несколько часов. Использование цифровой цветометрической методики снимает проблемы пробоподготовки и субъективность визуальной оценки.

Цветометрическая методика с использованием офисного сканера в качестве средства измерения аналитического сигнала позволила количественно охарактеризовать Таблицу фармакопейных эталонов для определения окраски жидкостей в координатах цветовой модели *RGB*. Показана возможность применения цифровых технологий не только для обнаружения, но и для определения биологически активных веществ и лекарственных средств, имеющих собственную окраску, и по продуктам цветных реакций, используемых в фармакопейных тестах [5–7]. Например, для водных растворов аминокислот, ряда лекарственных препаратов (салициловая кислота, анальгин, доксицилин, ампициллин, бензилпенициллина натриевая соль, эуфиллин) проведены соответствующие цветные тесты и фармакопейные реакции. Полученные окрашенные растворы характеризуются устойчивой во времени цветностью и высокой степенью прозрачности.

Для решения аналитических задач по совокупности характеристик (размеры, формфактор, возможность выбора условий измерений и обеспечения их стабильности, сочетание с дополнительными вспомогательными устройствами) для использования в анализе наиболее удобен офисный планшетный сканер со слайд-адаптером [64]. Разработана конструкция и предложены принципы функционирования приставок к офисному планшетному фотосканеру, укомплектованному слайд-адаптером, для цветометрического, фотометрического, флуориметрического и нефелометрического анализов. В целях оптимизации условий цветометрического анализа предложены специальные клинообразные вкладыши для кю-

вет, позволяющие варьировать толщину поглощающего слоя растворов. Для монохроматизации излучения предложены многослойные пленочные абсорбционные светофильтры с изменяемой длиной волны полосы пропускания, полученные методом цветной струйной печати. В качестве источника излучения для флуориметрического и нефелометрического анализов предложено использовать фиолетовую лазерную указку. Аналитические возможности разработанного прототипа оптического молекулярного анализатора продемонстрированы при определении рибофлавина в инъекционном растворе ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния в препарате «Кардиомагнил®» [64].

Метод цифровой цветометрии используют для оценки цветности масел, применяемых в фармацевтической промышленности [65]. Установлено, что для разработанной методики характерны величины относительного стандартного отклонения в пределах 0,02–0,08. Возможно применение цифровой цветометрии для контроля состава стоматологических материалов [66]. Несколько работ описывают успешное внедрение метода в контроль качества лекарственного растительного сырья. Цветометрию используют для определения антоцианов, флавоноидов и каротиноидов сырья растений [67], дубильных веществ в лекарственном растительном сырье [68].

Таким образом, цифровые цветометрические способы контроля производства и качества фармацевтической продукции, реализованные раз-

ными способами (от простейших тест-методов до мультисенсорных цветометрических систем [69, 70]), получили мощный импульс для дальнейшего развития и в ближайшем будущем займут достойное место в практике фармацевтического анализа.

Обзор современного состояния цифровой цветометрии и ее применения в химическом и фармацевтическом анализах позволяет выделить основные тенденции развития метода:

- разработка новых анализаторов, применение бытовых оптических гаджетов для получения цифровых растровых изображений, фотокамер и планшетных сканеров;
- использование методов хемометрики и анализа больших данных («Big Data») для перехода от традиционного анализа «одна реакция – одно вещество» к формированию интегральных характеристических показателей, использование распознавания образов с помощью нейросистем для отделения объекта от фона;
- повышение надежности идентификации индивидуального вещества в системе и возможность оценки содержания сразу нескольких компонентов при совместном присутствии в случае известного состава [71, 72];
- расширение спектра объектов анализа, использование цветометрии в большем числе отраслей промышленности и сельского хозяйства;
- дальнейшее развитие теоретической базы метода, разработка методик многокомпонентного цифрового цветометрического анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов В.М., Кузнецова О.В. Химическая цветометрия: возможности метода, области применения и перспективы // Усп. химии. 2001. Т. 70. № 5. С. 418.
2. Benic G. I., Elmasry M., Hämmerle C. H. F. Novel digital imaging techniques to assess the outcome in oral rehabilitation with dental implants: a narrative review // Clin. Oral Implants. 2015. Vol. 26. P. 86.
3. Апяри В.В., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. Аналитические возможности цифровых цветометрических технологий. Определение нитрит-ионов с использованием пенополиуретана // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2011. Т. 52. № 1. С. 36.
4. Иванов В.М., Моногарова О.В., Осолок К.В. Возможности и перспективы развития цветометрического метода в аналитической химии // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 10. С. 1011.
5. Байдичева О.В., Рудакова Л.В., Рудаков О.Б. Применение цифровых технологий в цветных тестах биологически активных веществ // Бутлеровские сообщения. 2008. Т. 13. № 2. С. 50.
6. Байдичева О.В. Определение биологически активных веществ и контроль качества продукции методами, основанными на цифровом видеосигнале. Дис. ... канд. хим. наук. Воронеж, 2009. 163 с.
7. Рудакова Л.В. Химический анализ биологически активных веществ на основе информационных технологий. Дис. ... докт. хим. наук. Воронеж, 2013. 410 с.
8. Abbaspour A., Khajehzadeh A. End point detection of precipitation titration by scanometry method without using indicator // Anal. Methods. 2012. Vol. 4. P. 923.
9. Feng L., Li H., Li X., Chen L., Shen Z., Guan Y. Colorimetric sensing of anions in water using ratiometric indicator-displacement assay // Anal. Chim. Acta. 2012. Vol. 743. P. 1.
10. Feng L., Zhang Y., Wen L., Shen Z., Guan Y. Colorimetric determination of copper(II) ions by filtration on sol-gel membrane doped with diphenylcarbazide // Talanta. 2011. Vol. 84. P. 913.
11. Mentele M.M., Cunningham J., Koehler K., Volckens

- J., Henry C. S. Micro-fluidic paper-based analytical device for particulate metals // *Anal. Chem.* 2012. Vol. 84. P. 4474.
12. Feng L., Zhang Y., Wen L.Y., Chen L., Shen Z., Guan Y. F. Colorimetric filtrations of metal chelate precipitations for the quantitative determination of nickel(II) and lead(II) // *Analyst.* 2011. Vol. 136. P. 4197.
13. Paciornik S., Yallouz A.V., Campos R.C., Gannerman D. Scanner image analysis in the quantification of mercurizing spot-tests // *J. Braz. Chem. Soc.* 2006. Vol. 17. P. 156.
14. Cantrell K., Erenas M.M., Orbe-Paya I., Capitan-Vallvey L.F. Use of the Hue parameter of the Hue, saturation, value color space as a quantitative analytical parameter for bitonal optical sensors // *Anal. Chem.* 2010. Vol. 82. P. 531.
15. Erenas M.M., Pineiro O., Pegalajar M.C., Cuellar M.P., de Orbe Paya I., Capitan-Vallvey L.F. A surface fit approach with a disposable optical tongue for alkaline ion analysis // *Anal. Chim. Acta.* 2011. Vol. 694. P. 128.
16. Erenas M.M., Pegalajar M.C., Cuellar M.P., de Orbe Paya I., Capitan-Vallvey L.F. Disposable optical tongue for alkaline ion analysis // *Sensors and Actuators B.* 2011. Vol. 156. P. 976.
17. Shokrollahi A., Shokrollahi N. Determination of  $Mn^{2+}$  ion by solution scanometry as a new, simple and inexpensive method // *Quim. Nova.* 2014. Vol. 37. P. 1589.
18. Ariza-Avidad M., Cuellar M.P., Salinas-Castillo A., Pegalajar M.C., Vukovic J., Capitan-Vallvey L.F. Feasibility of the use of disposable optical tongue based on neural networks for heavy metal identification and determination // *Anal. Chim. Acta.* 2013. Vol. 783. P. 56.
19. Soldat D.J., Barak P., Lepore B.J. Microscale colorimetric analysis using a desktop scanner and automated digital image analysis // *J. Chem. Educ.* 2009. Vol. 86. P. 617.
20. Klasner S., Price A., Hoeman K., Wilson R., Bell K., Culbertson C. Paper-based microfluidic devices for analysis of clinically relevant analytes present in urine and saliva // *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. Vol. 397. P. 1821.
21. Jayawardane B.M., Wei S., McKelvie I.D., Kolev S.D. Microfluidic paper-based analytical device for the determination of nitrite and nitrate // *Anal. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 7274.
22. Abbaspour A., Mirahmadi E., Khajehzadeh A. Disposable sensor for quantitative determination of hydrazine in water and biological sample // *Anal. Methods.* 2010. Vol. 2. P. 349.
23. Maejima K., Tomikawa S., Suzuki K., Citterio D. Inkjet printing: an integrated and green chemical approach to microfluidic paper-based analytical devices // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3. P. 9258.
24. Sen A., Albarella J.D., Carey J.R., Kim P., McNamara W.B. Low-cost colorimetric sensor for the quantitative detection of gaseous hydrogen sulfide // *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2008. Vol. 134. P. 234.
25. Davis B.W., Burriss A.J., Niamnont N., Hare C.D., Chen C.Y., Sukwattanasinitt M., Cheng Q. Dual-mode optical sensing of organic vapors and proteins with polydiacetylene (PDA)-embedded electrospun nanofibers // *Langmuir.* 2014. Vol. 30. P. 9616.
26. Song Y., Gyarmati P., Araujo A. C., Lundeberg J., Brumer H., Stahl P. L. Visual detection of DNA on paper chips // *Anal. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 1575.
27. Ornatska M., Sharpe E., Andreescu D., Andreescu S. Paper bioassay based on ceria nanoparticles as colorimetric probes // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83. P. 4273.
28. Yang X., Forouzan O., Brown T.P., Shevkoplyas S.S. Integrated separation of blood plasma from whole blood for microfluidic paper-based analytical devices // *Lab Chip.* 2012. Vol. 12. P. 274.
29. Maattanen A., Fors D., Wang S., Valtakari D., Ihalainen P., Peltonen J. Paper-based planar reaction arrays for printed diagnostics // *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2011. Vol. 160. P. 1404.
30. Cassano C., Fan Z.H. Laminated paper-based analytical devices (LPAD): fabrication, characterization, and assays // *Microfluid. Nanofluid.* 2013. Vol. 15. P. 173.
31. Yang X., Piety N.Z., Vignes S.M., Benton M.S., Kanter J., Shevkoplyas S.S. Simple paper-based test for measuring blood hemoglobin concentration in resource-limited settings // *Clin. Chem.* 2013. Vol. 59. P. 1506.
32. Qian S., Lin H. A colorimetric indicator-displacement assay array for selective detection and identification of biological thiols // *Anal. Bioanal. Chem.* 2014. Vol. 406. P. 1903.
33. Abbaspour A., Valizadeh H., Khajehzadeh A. A simple, fast and cost-effective method for detection and determination of dopamine in bovine serum // *Anal. Methods.* 2011. Vol. 3. P. 1405.
34. Shokrollahi A., Roozestan T. CPE-Scanometry as a new technique for the determination of dyes: application for the determination of fast green FCF dye and comparison with spectrophotometric results // *Anal. Methods.* 2013. Vol. 5. P. 4824.
35. Sun J.P., Hou C.Y., Feng J., Wang X. Determination of the protein content in rice by the digital chromatic method // *J. Food Qual.* 2008. Vol. 31. P. 250.
36. Abe K., Suzuki K., Citterio D. Inkjet-printed microfluidic multianalyte chemical sensing paper // *Anal. Chem.* 2008. Vol. 80. P. 6928.
37. Shokrollahi A., Abbaspour A., Azami Ardekani Z., Malekhosseini Z., Alizadeh A. CPE-paptode as a new technique for determination of dyes: application for determination of acid red 151 // *Anal. Methods.* 2012. Vol. 4. P. 502.
38. Abbaspour A., Khajehzadeh A., Noori A. A simple and selective sensor for the determination of ascorbic acid in vitamin C tablets based on paptode // *Anal. Sci.* 2008. Vol. 24. P. 721.
39. Lin H., Jang M., Suslick K.S. Preoxidation for colorimetric sensor array detection of VOCs // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. P. 16786.
40. Рудакова Л.В., Романова М.М., Хрипушин В.В., Рудаков О.Б. Анализ возможностей определения

- нитритов в моче классическим методом Грисса и с применением цифровых технологий // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2007. Т. 6, № 4. С. 1015.
41. Coskun A.F., Wong J., Khodadadi D., Nagi R., Tey A., Ozcan A. A personalized food allergen testing platform on a cellphone // *Lab Chip*. 2013. Vol. 13. P. 636.
42. Sakaue H., Ozaki T., Ishikawa H. Global oxygen detection in water using luminescent probe on anodized aluminum // *Sensors (Basel)*. 2009. Vol. 9. P. 4151.
43. Lee D., Chou W.P., Yeh S.H., Chen P.J., Chen P.H. DNA detection using commercial mobile phones // *Biosens. Bioelectron.* 2011. Vol. 26. P. 4349.
44. Askim J. R., Mahmoudi M., Suslick K.S. Optical sensor arrays for chemical sensing: the optoelectronic nose // *Chem. Soc. Rev.* 2013. Vol. 42. P. 8649.
45. Lopez-Molinero A., Tejedor Cubero Vol., Domingo Irigoyen R., Sipiera Piazuelo D. Feasibility of digital image colorimetry-application for water calcium hardness determination // *Talanta*. 2013. Vol. 103. P. 236.
46. Lopez-Molinero A., Linan D., Sipiera D., Falcon R. Chemometric interpretation of digital image colorimetry. Application for titanium determination in plastics // *Microchem. J.* 2010. Vol. 96. P. 380.
47. Chaplenko A.A., Monogarova O.V., Oskolok K.V. Colorimetry and indirect X-ray fluorescence determination of active ingredients in tetracycline hydrochloride drug and injection solution of B12 vitamin using of polyurethane foam sorbents // *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 26, N 2. P. 7.
48. Kehoe E., Penn R.L. Introducing colorimetric analysis with camera phones and digital cameras: an activity for high school or general chemistry // *J. Chem. Edu.* 2013. Vol. 90. N 9. P. 1191.
49. Чапленко А.А. Идентификация и определение действующих веществ в лекарственных препаратах методом цифровой цветометрии. Дис. ... канд. фарм. наук. М., 2020. 153 с.
50. Шульц Э.В., Моногарова О.В., Осолок К.В. Цифровая цветометрия: аналитические возможности и перспективы использования // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. 2019. Т. 60. № 2. С. 79.
51. Ibraheem N.A. Understanding color models: a review // *ARPN Journal of science and technology*. 2012. Vol. 2. N 3. P. 265.
52. Yetisen A.K. A smartphone algorithm with interphone repeatability for the analysis of colorimetric tests // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2014. Vol. 196. P. 156.
53. Meng X. On-site chip-based colorimetric quantitation of organophosphorus pesticides using an office scanner // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2015. Vol. 215. P. 577.
54. Zhang C., Bailey D.P., Suslick K.S. Colorimetric sensor arrays for the analysis of beers: A feasibility study // *J. Agric. Food Chem.* 2006. Vol. 54. N. 14. P. 4925.
55. Johnke H. Detecting concentration of analytes with DETECHIP: a molecular sensing array // *J. Sens. Technol.* 2013. Vol. 3. N. 3. P. 151.
56. Smith A. Improved image analysis of DETECHIP® allows for increased specificity in drug discrimination // *J. Forens. Research*. 2012. Vol. 3. N. 8. P. 161.
57. Okuom M.O., Holmes A.E. Developing a color-based molecular sensing device: DETECHIP® // *Sensors & Transducers*. 2014. Vol. 183. N 12. P. 30.
58. Feng L., Musto C.J., Kemling J.W., Lim S.H., Zhong W., Suslick K.S. Colorimetric sensor array for determination and identification of toxic industrial chemicals // *Anal. Chem.* 2010. Vol. 82. N 22. P. 9433.
59. Suslick B.A., Feng L., Suslick K.S. Discrimination of complex mixtures by a colorimetric sensor array: coffee aromas // *Anal. Chem.* 2010. Vol. 82. N 5. P. 2067.
60. Carey J.R., Suslick K.S., Hulkower K.I., Imlay J.A., Imlay K.R.C., Ingison C.K., Ponder J.B., Sen A., Wittrig A.E. Rapid identification of bacteria with a disposable colorimetric sensing array // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. N. 19. P. 7571.
61. Goodey A. Development of multianalyte sensor arrays composed of chemically derivatized polymeric microspheres localized in micromachined cavities // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123. N 11. P. 2559.
62. Monogarova O.V., Chaplenko A.A., Oskolok K.V. Multisensory digital colorimetry to identify and determination of active substance in drugs // *Sensors and Actuators, B: Chemical*. Vol. 299.
63. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание. ОФС.1.2.1.0006.15 Степень окраски жидкостей.
64. Oskolok K.V., Shults E.V., Monogarova O.V., Chaplenko A.A. Optical molecular analysis using office flatbed photo scanner: new approaches and solutions // *Talanta*. Vol. 178. P. 377.
65. Хрипушин В.В., Рудакова Л.В., Рудаков О.Б., Байдичева О.В. Цветометрические методики определения цветного числа растительных масел. // *Завод. лабор.: Диагн. Матер.* 2008. Т. 74. № 5. С. 9.
66. Сарычева И.Н. Люминесцентные свойства реставрационных материалов. // *Журн. Практ. Теор. Мед.* 2008. Т. 6. № 1. С. 88.
67. Погоцкая А.А., Бузук Г.Н. Применение сканера и компьютерных программ цифровой обработки изображений для количественного определения алкалоидов в листьях маклей сердцевидной // *Вестн. Фарм.* 2009. Т. 4. № 46. С. 32.
68. Калинкина С.П., Казакова А.А., Суханов П.Т., Ильин А.Н. Визуальные и цветометрические экспресс-способы суммарного определения дубильных веществ в растительном сырье // *Вестн. ВГУИТ*. 2016. № 2. С. 223.
69. Апяри В.В., Горбунова М.В., Исаченко А.И. Использование бытовых цветорегистрирующих устройств в количественном химическом анализе // *Журн. аналит. химии*. 2017. Т. 72. № 11. С. 963.
70. Моногарова О.В., Осолок К.В., Апяри В.В. Цвето-

- метрия в химическом анализе // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. № 11. С. 857.
71. Oskolok K.V., Monogarova O.V., Garmay A.V. Molecular optical analyzers based on smartphones for high school and universities // J. Chem. Educ. 2021. Vol. 98. N. 6. P. 1937.
72. Осолок К.В., Моногарова О.В., Гармай А.В., Пастухова А.А. Одновременный двухкомпонентный анализ нейзильбера методом компьютерной цветометрии // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2021. Т. 62. № 2. С. 109.

### **Информация об авторах**

Чапленко Александр Андреевич – доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, канд. фарм. наук, a.a.chaplenko@yandex.ru;

Моногарова Оксана Викторовна – доцент кафедры аналитической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук, o\_monogarova@mail.ru;

Осолок Кирилл Владимирович – доцент кафедры аналитической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук, k\_oskolok@mail.ru;

Гармай Андрей Владимирович – мл. науч. сотр. кафедры аналитической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук, andrew.garmay@yandex.ru.

### **Вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 06.07.2021;  
одобрена после рецензирования 08.08.2021;  
принята к публикации 14.09.2021.