УДК 543.393:547.495.1:340:67 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-2/15**

ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 2-ДИМЕТИЛАМИНО-1,3-БИС-(ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛТИО)ПРОПАНА (БЕНСУЛТАПА) В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

© Баранов Ю.Н.[1], Шорманов В.К.[1], Сухомлинов Ю.А.[1], Кучер М.М.[2], Коваленко Е.А.[1]

[1] Кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета, Курск;
[2] кафедра токсикологической и аналитической химии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов, Украина
E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Обоснованы преимущества изолирования анализируемого соединения из надземных и подземных органов лекарственных растений смесью органических растворителей ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат (6:2:2 по объему) путем двукратного настаивания при продолжительности каждого этапа настаивания 30 минут и массовом соотношении изолирующего агента и биоматрицы 4:1. Для очистки извлекаемого из растительных биоматриц 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана применена макроколоночная адсорбционная хроматография в колонке силикагеля «Merk» 40/63 μ и элюирование последовательно гексаном и системой растворителей диэтиловый эфир-гексан (8:2 по объему). Разработана методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье с использованием метода ГХ-МС после предварительной термодеструкции анализируемого соединения. Предел обнаружения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана составляет 1,0·10-4 г в 100 г биоматериала.

Ключевые слова: 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан (бенсултап), лекарственные растения, изолирование, очистка, ГХ-МС, определение.

PECULIARITIES OF DETERMINING 2-DIMETHYLAMINE-1.3-BIS- (PHENYLSULPHONYLTHIO) PROPANE (BENSULTAP) IN VEGETABLE RAW MATERIALS

Baranov Yu.N.[1], Shormanov V.K.[1], Sukhomlinov Yu.A.[1], Kucher M.M.[2], Kovalenko E.A.[1]

[1] Department of Pharmaceutical, Toxicology and Analytical Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk;
[2] Department of Toxicological and Analytical Chemistry of Lviv National Medical University named after Danil Galitsky, Lviv, Ukraine

The advantages of isolating the analyzed compound from aboveground and underground parts of medicinal plants with a mixture of organic solvents acetonitrile-dichloroethane-ethyl acetate (6:2:2 by volume) are substantiated by double infusion with the duration of each infusion stage of 30 minutes and the mass ratio of the isolating agent to the biomatrix of 4:1. To purify 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane recovered from plant biomatrices, macrocolumnic adsorption chromatography on a 40/63 μ silica gel column and successive elution with hexane and a solvent system of diethyl ether-hexane (8:2 by volume) were used. A procedure was developed for the determination of 2-dimethylamino-1.3-bis (phenylsulphonylthio) propane in medicinal plant raw materials using the GC-MS method after preliminary thermal destruction of the test compound. The detection limit of 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane is $1.0 \cdot 10^{-4}$ g in 100 g of biomaterial.

Keywords: 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane (bensultap), medicinal plants, isolation, purification, GC-MS, determination.

Вопросы совершенствования способов контроля присутствия остаточных количеств средств защиты растений в лекарственном растительном сырье, используемом в фармацевтической практике, занимают немаловажное место среди научных проблем фармацевтического и химико-токсикологического анализа.

Содержание определенных количеств пестицидов в надземных и подземные частях лекарственных растений, как правило, является следствием попадания их дикорастущих зарослей в зоны обработки сельскохозяйственных угодий, а также природных объектов в рамках борьбы с вредными растительными и животными организмами.

Среди пестицидов, которые могут являться нежелательными примесями в лекарственном растительном сырье, довольно значительное место занимают средства защиты растений из группы производных нереистоксина [9, 10, 11].

Один из таких веществ – 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан или бенсултап – длительное время известен как инсектицид, эффективно воздействующий на целый ряд жесткокрылых насекомых вредителей сельского хозяйства [14, 15].

2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан – это гидрофобное вещество, плохо растворимое (7,0-8,0·10^{-4} кг/дм^3 при 30^{o}С) в воде и в разной степени растворимое в органических жидкостях, из группы алканолов, аренов, галогеналканов, кетонов, нитрилов, диалкиловых эфиров, алкиловых эфиров алифатических карбоновых кислот [4, 6, 7].

Попадая в организм человека в составе лекарственных форм, приготовленных из содержащего его лекарственного сырья, 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан способен искажать их основное действие и оказывать токсический эффект, следствием которого могут явиться разного рода патологические изменения в различных органах и системах.

В этой связи совершенствование способов контроля содержания 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье, которое потенциально может содержать остаточные количества данного соединения, имеет важное значение.

Для определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в растительных биологических объектах известно использование, в основном, фотометрических и хроматографических методов анализа [1, 2, 4, 5, 12].

Определению обычно предшествуют различные варианты изолирования и очистки токсиканта.

Само определение наиболее часто проводится по выделенному и очищенному исходному веществу или по одному из его метаболитов – нереистоксину [3, 8, 13].

Большинство предлагаемых способов определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в биологическом материале характеризуются недостаточными чувствительностью и селективностью.

Способы, построенные на переведении 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в нереистоксин, обычно длительны и громоздки.

Цель исследования – разработка простой и экспрессной методики количественного определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект проведенного исследования – 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан (квалификация «ч»), который отвечает требованиям СОП 342-034-2003 и содержит 97% или более основного компонента.

Биологическими матрицами – моделями различных видов лекарственного растительного сырья – явились корень одуванчика лекарственного (Taraxaci officinalis radices), трава пастушьей сумки (Bursae pastoris herba) и корни лабазника вязолистного (Filipendulae ulmariae radices).

Извлечение токсичного вещества из растительных тканей осуществляли в режиме настаивания с органическим изолирующим агентом при температуре 18-22^{o}С.

Очистку получаемых извлечений проводили в макроколонке гидроксилированного сорбента.

Как аналитический метод использована газожидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС).

Оценку количественного содержания 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в биоматрицах методом ГХ-МС проводили косвенно по продукту деструкции аналита.

Прибором для определения явился хроматограф фирмы Agilent Technologies (США) модели 6850 Network GC System с квадрупольным масс-селективным детектором модели 5973 Network этой же фирмы. Хроматографирование осуществляли в кварцевой капиллярной колонке DB-5 MS EVIDEX длиной 25 м и внутренним диаметром 0,2 мм с неподвижной фазой, представляющей собой 5%-фенил-95%-метилполисилоксан, при толщине пленки неподвижной фазы 0,33 мкм.

В качестве газа-носителя использовался гелий. Масс-селективный детектор работал в режиме электронного удара (70 эВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве органического изолирующего агента для извлечения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана из растительных биологических тканей (надземных и подземных органов) предложена смесь ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему. Оптимальные условия изолирования достигались путем двукратной (по 30 минут) обработки порциями органического изолирующего агента при условии, что масса каждой порции изолирующего агента в 4 раза превышает массу биологического объекта.

Выявлено, что достаточно эффективную очистку аналита можно достичь при хроматографировании в макроколонке (150×10 мм) сорбента «Merk» 40/63 μ, вначале пропуская через нее 20 мл гексана, а затем элюируя смесью растворителей диэтиловый эфир-гексан в соотношении 8:2 по объему. При сборе элюата фракциями по 2 мл каждая анализируемое вещество обнаруживается

во фракциях с 18 по 24 включительно (35-48 мл элюата).

Для достижения поставленной цели нами предложен вариант определения содержания 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) на основе достаточно простой и относительно несложной схемы термического разложения аналита в испарителе газового хроматографа с последующей оценкой времени удерживания и площади пика одного из продуктов термодеструкции.

Подача газа-носителя производилась со скоростью 0,6 мл/мин. Режим без деления потока. Регистрация масс-спектра проводилась по полному ионному току с задержкой 3,5 минуты.

Начальная температура термостата колонки составляла 70°С, данная температура выдерживалась в течение 3 минут, в дальнейшем температура повышалась от 70°С до 290°С со скоростью 20°С в минуту, конечная температура колонки выдерживалась в течение 16 минут, температура инжектора составляла 250°С, температура квадруполя – 150°С, температура интерфейса детектора – 300°С, регистрация интенсивности сигнала осуществлялась по полному ионному току, диапазон сканирования соответствовал интервалу 40-500 m/z.

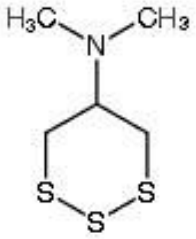
В предлагаемых условиях проведения процесса анализа на получаемой газовой хроматограмме обнаруживались пики трех основных продуктов термодеструкции аналита (рис. 1).

Как видно из рис., значения времени удерживания соседних пиков выявленных продуктов термодеструкции значительно (на 1,5-2 минуты) различаются между собой.

Исследованы масс-спектры каждого из обнаруженных на хроматограмме продуктов. В процессе исследования предпринимались попытки выявления характеристических ионов, в том числе молекулярных, которые могли бы указывать на особенности структуры образующихся в процессе термической деструкции продуктов.

Характеристика масс-спектров выявленных продуктов деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана представлена в таблице 1.

Как свидетельствуют данные таблицы, продукт ***1*** предположительно представляет собой тиоциклам, имеющий следующую структуру:



В его масс-спектре основным (масса которого принимается за 100%) является ион 70 m/Z.

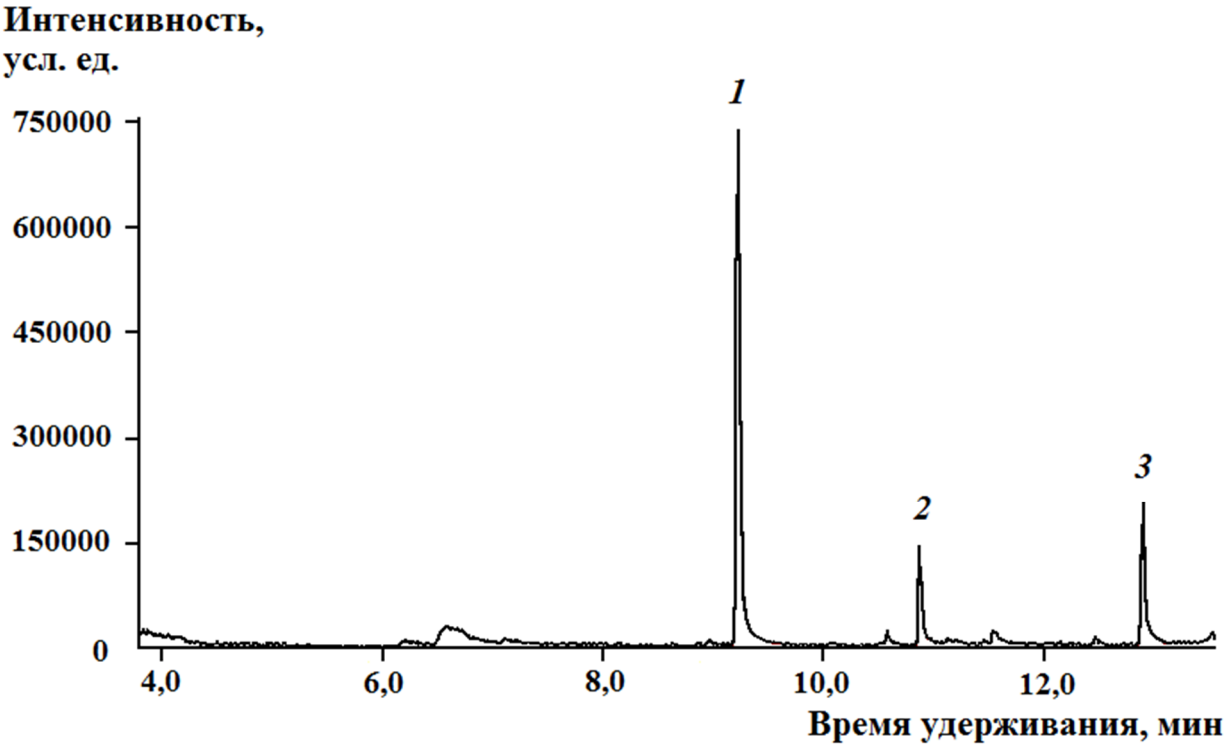


Рис. 1. Хроматограмма продуктов термической деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана: 1 – продукт с временем удерживания 9,24±0,013 мин.; 2 – продукт с временем удерживания 10,89±0,016 мин.; 3 – продукт с временем удерживания 12,91±0,014 мин.

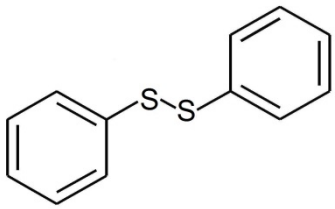
Таблица 1

Характеристика масс-спектров продуктов термической деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана

Выявленные продукты деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана	Время удерживания	Характеристические ионы в масс-спектрах продуктов, m/Z	Молекулярный ион, m/Z	Предполагаемая структура
Продукт ***1***	9,24±0,013	42, 56, **70*****, 84, 88, 103, 114, 130, 149		Тиоциклам ИЮПАК: N,N-диметил-1,2,3-тритиан-5-иламин; CAS: N,N-диметил-1,2,3-тритиан-5-амин
Продукт ***2***	10,89±0,016	42, 56, **71*****, 96, 110, 135, 149, 164, 181		Не идентифицирована
Продукт ***3***	12,91±0,014	51, 65, 82, **109*****, 126, 140, 154, 171, 185, 203, 218	218	Дифенил-дисульфид ИЮПАК: 1,1'-дисульфан-диилдибензол

Примечание: *** – основные ионы.

Продукт ***2*** идентифицировать не удается. Основной ион в его масс-спектре имеет массу 71 m/Z. Продукт ***3*** предположительно представляет собой дифенилдисульфид, структурная формула которого имеет вид:



В масс-спектре продукта ***3*** основным ионом является заряженная частица с массой 109 m/Z. Среди заряженных частиц данного масс-спектра присутствует ион 218 m/Z, который можно считать молекулярным. Его масса соответствует массе молекулы дифенилдисульфида.

Наиболее интенсивным из трех обнаруживаемых на хроматограмме пиков является пик с временем удерживания 9,24±0,013, соответствующий продукту ***1*** (предположительно тиоцикламу). Поэтому 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан идентифицировали по времени удерживания данного пика. Исходя из площади пика продукта ***1*****,** проводили количественное определение анализируемого соединения.

Обнаружена линейная зависимость между содержанием аналита в хроматографируемой пробе и площадью хроматографического пика с временем удерживания 9,24±0,013 в интервале концентраций $1{,}6\cdot10^{-8}$ – $1{,}2\cdot10^{-6}$ г.

Данная линейная зависимость описывается уравнением прямой линии, имеющим вид: S=5460·C – 5677, где где S – площадь хроматографического пика; C – концентрация определяемого вещества в хроматографируемой пробе, нг. Коэффициент корреляции (r) превышает 0,99.

Методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье. 10 г мелкоизмельченного растительного сырья (размер частиц 0,2-0,4 см) заливали 40 г смеси ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему и выдерживали 30 минут при периодическом перемешивании. Извлечение отделяли от твердых частиц биоматериала, операцию настаивания повторяли в указанных условиях. Полученные органические извлечения объединяли, обезвоживали безводным сульфатом натрия путем фильтрования через стеклянный фильтр диаметром 4 см со слоем безводного сульфата натрия высотой 1-1,5 см. Фильтр дополнительно промывали 20 г смеси ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, растворитель из объединенного извлечения испаряли в токе воздуха при комнатной температуре. Остаток растворяли в 4 мл ацетона, 2 мл полученного раствора смешивали с 1 г силикагеля «Merk» 40/63 μ и испаряли остатки ацетона из сорбента в токе воздуха.

В колонку размером 490×10 мм вносили вначале 9 г силикагеля «Merk» 40/63 μ, а затем, поверх образующегося слоя, – 1 г силикагеля «Merk» 40/63 μ, содержащего анализируемое вещество, предварительно введенное в виде ацетонового раствора. Хроматографировали в колонке силикагеля «Merk» 40/63 μ, вначале пропуская через колонку гексан. После истечения из колон-

ки 20 мл элюата растворитель, находящийся над поверхностью столба сорбента, удаляли и начинали элюировать смесью растворителей диэтиловый эфир-гексан в соотношении 8:2 по объему. С момента начала подачи системы растворителей «диэтиловый эфир–гексан» в соотношении 8:2 по объему, выходящий из колонки элюат собирали отдельными фракциями по 2 мл каждая. Фракции элюата с 18 по 24 включительно, содержащие анализируемое вещество, объединяли в выпарительной чашке, элюент испаряли в токе воздуха при комнатной температуре. Остаток растворяли в 10 мл дихлорметана (раствор А). 2,5 мл раствора А вносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили дихлорметаном до метки (раствор Б).

4 мкл раствора Б вводили в хромато-масс-спектрометр и проводили определение в соответствии с приведенными выше условиями.

Анализируемое соединение идентифицировали по времени удерживания (9,24±0,011) продукта его термодеструкции.

По площади хроматографического пика данного продукта вычисляли количество 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в том или ином биологическом объекте, используя уравнение градуировочного графика, и пересчитывали на навеску вещества, внесенную в растительный биологический материал.

Результаты определения анализируемого токсиканта в различных видах лекарственного растительного сырья представлены в таблице 2.

Как свидетельствуют полученные данные, с помощью разработанной методики в сериях из пяти параллельных испытаний с доверительной вероятностью 0,95 удается определить в корнях одуванчика лекарственного, траве пастушьей сумки и корнях лабазника вязолистного 94,53±2,82%, 96,87±2,80% и 93,22±3,19% анализируемого вещества соответственно.

Методика характеризуется необходимыми воспроизводимостью и правильностью. Открываемый минимум (предел обнаружения) составляет около 100 мкг в 100 г рассматриваемых видов лекарственного растительного сырья.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Показана целесообразность изолирования 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана из растительного биологического материала смесью растворителей ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему в условиях двукратного (по 30 минут) настаивания и четырехкратного преобладания массы изолирующего агента над массой биоматериала.

2. Оптимальные условия очистки аналита, извлекаемого из растительного биологического материала, достигаются с использованием макроколоночной адсорбционной хроматографии на силикагеле «Merk» 40/63 μ при элюировании вначале гексаном, а затем смесью растворителей диэтиловый эфир-гексан в соотношении 8:2 по объему.

Таблица 2

Результаты определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в надземных и подземных частях лекарственных растений (n=5; P=0,95)

Вид лекарственного растительного сырья	Внесено, г аналита в 10 г биоматериала	Найдено		
		г	%	Метрологические характеристики
Корни одуванчика лекарственного	0,01 0,01 0,01 0,01 0,01	0,097381 0,093278 0,095965 0,091564 0,094477	97,38 93,28 95,97 91,56 94,48	$\bar{x}$ =94,53 S=2,27 $S_{\bar{x}}$ =1,01 $\Delta\bar{x}$ =2,82 ε=2,98
Трава пастушьей сумки	0,01 0,01 0,01 0,01 0,01	0,095352 0,094155 0,098890 0,096539 0,099413	95,35 94,16 98,89 96,54 99,41	$\bar{x}$ =96,87 S=2,25 $S_{\bar{x}}$ =1,01 $\Delta\bar{x}$ =2,80 ε=2,89
Корни лабазника вязолистного	0,01 0,01 0,01 0,01 0,01	0,091504 0,093251 0,090332 0,094776 0,096238	91,50 93,25 90,33 94,78 96,24	$\bar{x}$ = 93,22 S=2,39 $S_{\bar{x}}$ =1,07 $\Delta\bar{x}$ =2,97 ε=3,19

3. Предложена методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье. Методика позволяет определять 93,22-96,87% аналита в модельных смесях с надземными и подземными частями лекарственных растений. Предел обнаружения составляет $1{,}0 \cdot 10^{-4}$ г и анализируемого вещества в 100 г биоматериала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А.* Методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в крови и её валидация // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 3 (69). – С. 88-94. [*Baranov Yu.N., Shormanov V.K., Kovalenko E.A.* Methodology of determination of 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane in blood and its validation. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2018; 69(3): 88-94 (in Russ.)].
2. *Григорьев А.М., Мельник А.А., Рудакова Л.В.* Идентификация и определение производных и продуктов метаболизма банкола методами ГЖХ-МС и ВЭЖХ для целей судебно-химического и токсикологического анализа // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т. 8, вып. 5. – С. 766-778. [*Grigor'yev A.M., Mel'nik A.A., Rudakova L.V.* Identification and determination of derivatives and products of benzol metabolism by GLPC-MS and HPLC methods for the purposes of forensic and toxicological analysis. Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy. 2008; 8(5): 766-778 (in Russ.)].
3. *Григорьев А.М., Недовизина Г.В., Пирожков М.В.* Определение производных и метаболитов бенсультапа (банкола) хроматографическими методами // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – Т. 52, № 5. – С. 30-35. [*Grigoriev A.M., Nedovizina G.V., Pirozhkov I.V.* Detection of bancol derivatives and metabolites by chromatographic methods. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2009; 52 (5): 30-35 (in Russ.)].
4. *Шорманов В.К., Баранов Ю.Н., Дурицын Е.П., Маслов С.В., Прониченко Е.И., Ганиев С.В.* Судебно-химическое определение банкола // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – Т. 53, № 6. – С. 39-41. [*Shormanov V.K., Baranov Iu.N., Duritsyn E.P., Maslov S.V., Pronichenko E.I., Ganiev S.V.* Detection of bancol for the purpose of forensic chemical expertise. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2010; 53 (6): 39-41 (in Russ.)].
5. *Шорманов В.К., Баранов Ю.Н., Терских А.П., Неврова А.Ю., Щербакова М.Н.* Определение бенсултапа в биологическом материале растительного происхождения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 94-101. [*Shormanov V.K., Baranov Yu.N., Terskikh A.P., Nevrova A.Yu., Shcherbakova M.N.* Determination of bensultap in biological materials of vegetable origin. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye» – Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2014; (3): 94-101 (in Russ.)].
6. Bensultap [Электронный ресурс] // Lofter . – Режим доступа: http://docbook.blog.163.com/blog/static/208326047201262412227365/, свободный (20.01.2018). [Bensultap [Electronic resource]. Lofter. Access mode: http://docbook.blog.163.com/blog/static/208326047201262412227365/, free (01/20/2018)].
7. Bensultap [Электронный ресурс] // Pub Chem. – Режим доступа: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bensultap#section=Top, свободный (20.01.2018). Bensultap [Electronic resource]. Pub Chem. Access mode: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bensultap#section=Top, free (01/20/2018)].
8. *Inoue M., Yamamoto A.* An Analytical Method of Bensultap Residues in Crops and Soils // Journal of Pesticide Science. – 1986. – Vol. 11, N 4. – P. 547-555.
9. *Kumar A.S., Amalnath D., Dutta T.K.* Cartap poisoning: A rare case report // Indian J. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 15, N 4. – P. 233-235. – DOI:10.4103/0972-5229.92075.
10. *Kurisaki E., Kato N., Ishida T., Matsumoto A., Shinohara K., Hiraiwa K.* Fatal human poisoning with Padan: a cartap-containing pesticide // Clin Toxicol (Phila). 2010. – Vol. 48, N 2. – P. 153-155 – DOI: 10.3109/15563650903505166.
11. *Nguyen T.D., Lee K.J., Lee M.H., Lee G.H.* A multiresidue method for the determination 234 pesticides in Korean herbs using gas chromatography mass spectrometry // Microchemical Journal. – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 43-49.
12. *Núñez O., Gallart-Ayala H., Ferrer I., Moyano E., Galceran M.T.* Strategies for the multi-residue analysis of 100 pesticides by liquid chromatography–triple quadrupole mass spectrometry // Journal of Chromatography A. – 2012. – Vol. 1249. – P. 164-180. – DOI: 10.1016/j.chroma.2012.06.028.
13. *Rajković M.B., Perić L., Kovačević D.* Quality of potatoes grown in various regions of Serbia as influenced by heavy metal and pesticide residues concentrations // Journal of Agricultural Sciences. – 2002. – Vol. 47, N 2. – P. 161-177.
14. *Węgorek P.* Current status of resistance incolorado potato beetle (leptinotarsa decemlineata say) to selected active substances of insecticides in Poland // Journal of Plant Protection Research. – 2005. – Vol. 45, N 4. – P. 309-319.
15. *Węgorek P., Zamojska J., Mrówczyński M.* Susceptibility Level of the Colorado Potato Beetle (Leptinotarsa Decemlineata Say) to Chlorpyrifos and Acetamiprid in Poland and Resistance Mechanisms of the Pest to Chlorpyrifos // Journal of Plant Protection Research. – 2011. – Vol. 51, N 3. – P. 279-284.