

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.6.02:543.064

Ракитский В.Н., Федорова Н.Е., Баюшева В.В.

## ИНСЕКТОАКАРИЦИДЫ КЛАССА НЕОНИКОТИНОИДОВ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ В ИМПОРТИРУЕМОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи Московской области

**Введение.** В работе представлены результаты исследования по обоснованию условий определения остаточных количеств неоникотиноидов (тиаметоксама и его метаболита клотианидина) в импортируемой пищевой продукции (бананы, цитрусовые, чай и кофе-бобы) с применением тандемной жидкостной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) последнего поколения, источник ионизации – электростатическое распыление (режим положительной ионизации). Для идентификации использован режим мультиреакционного мониторинга с двумя переходами материнских ионов (для количественного расчёта и подтверждения по ионному соотношению).

**Материал и методы.** Процедура пробоподготовки выполнена по технологии QuEChERS, включающей стадии экстракции, центрифугирования, очистки дисперсионной твердофазной экстракцией, повторно-центрифугирования. Для образцов бананов, кофе и чая в качестве экстрагента использован ацетонитрил, подкислённый уксусной кислотой (1%). Пробы цитрусовых подвергали экстракции ацетонитрилом и графитизированную сажу. В аналитические образцы кофе-бобов и чая, относящихся к продуктам с низким содержанием влаги, на стадии экстракции вносили воду в количестве в 2 и более раз превышающем массу пробы.

**Результаты.** Нижний предел количественного определения тиаметоксама и его метаболита клотианидина в плодах бананов и цитрусовых составил 0,01 мг/кг, чае – 0,05 мг/кг и в кофе-бобах – 0,02 мг/кг, определён при соотношении сигнал/шум, равном 226 : 1 (тиаметоксам) и 16 : 1 (клотианидин). Полнота извлечения, установленная по результатам анализа модельных проб с внесением веществ в четырёх точках по диапазону определяемого содержания, составила 90 – 100%, среднее квадратичное отклонение повторяемости варьирует в диапазоне 5,7 – 8,4%.

Ключевые слова: неоникотиноиды; высокоэффективная жидкостная хроматография; масс-спектрометрия; бананы; цитрусовые; чай; кофе-бобы.

**Для цитирования:** Ракитский В.Н., Федорова Н.Е., Баюшева В.В. Инсектоакарициды класса неоникотиноидов: определение остаточных количеств в импортируемой пищевой продукции. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(6): 552-556. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-552-556>

**Для корреспонденции:** Фёдорова Наталья Евгеньевна, доктор биол. наук, зав. отд. аналитических методов контроля ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. E-mail: [analyt1@yandex.ru](mailto:analyt1@yandex.ru)

Rakitskii V.N., Fedorova N.E., Bayusheva V.V.

### NEONICOTINOID INSECTICIDES/ACARICIDES: THE DETERMINATION OF RESIDUES IN IMPORTED FOOD PRODUCTS

F.F.Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytisch, 141014, Russian Federation

**Introduction.** This paper presents the results of a study determination of neonicotinoids' residues (thiamethoxam and its metabolite clothianidin) in imported food products (bananas, citrus fruits, tea, and coffee-beans) using tandem liquid-mass spectrometry (HPLC-MS/MS) of the last generation, ionization source, ESI (positive ionization mode). The mode of the MRM with two parent-ion transitions was used for the identification (for quantitative calculation and confirmation for an ionic ratio).

**Material and methods.** The sample preparation procedure was performed on the QuEChERS technology, including extraction, centrifugation, purification dispersion solid-phase extraction, repeated centrifugation. The acetonitrile acidified by acetic acid (1%) was used for extractions from samples of bananas, coffee, and tea, samples of a citrus subjected extractions with acetonitrile. At the extraction stage to the samples of coffee beans and tea, related to products with a low moisture content, water was added in an amount 2 or more times exceeding the mass of the sample.

**Results.** The LLOQ of a thiamethoxam and its metabolite of a clothianidin in the fruits of bananas and citrus fruits – 0.01 ppm, tea – 0.05 ppm and coffee beans – 0.02 ppm, with a signal-to-noise ratio equal to 226:1 (thiamethoxam)

and 16:1 (clothianidin). The recovery of the extraction, determined from the analysis of model samples with the fortification of substances at four levels on the range of the detected contents, accounted for 90-100%, the RSD of repeatability varied in the range of 5.7-8.4%.

**Key words:** neonicotinoids; HPLC-MS/MS; bananas; citrus fruits; tea; coffee beans.

**For citation:** Rakitskii V.N., Fedorova N.E., Bayusheva V.V. Neonicotinoid insecticides/acaricides: the determination of residues in imported food products. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(6): 552-556. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-552-556>

**For correspondence:** Natalia E. Fedorova, MD, Ph.D., DSci., Head of the department of analytical control methods of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: [analyt1@yandex.ru](mailto:analyt1@yandex.ru)

**Information about authors:** Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>;

Fedorova N.E., <https://orcid.org/0000-0001-8278-6382>; Bayusheva V.V., <https://orcid.org/0000-0002-7715-3238>.

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received: 15 March 2018

Accepted: 24 April 2018

## Введение

Неоникотиноиды – инсектициды/акарициды, широко используемые в настоящее время в сельскохозяйственном производстве в качестве химических средств защиты растений на злаковых, овощных, плодовых, семенных, кормовых культурах, а также для обработки семенного материала с целью преодоления резистентности популяций вредителей. Список разрешённых к применению в Российской Федерации пестицидов этого нового химического класса включает более 60 препаратов на основе пяти действующих веществ: имидаклоприда, тиаклоприда, тиаметоксама, ацетамиприда и клотианидина [1, 2].

В токсикологическом отношении неоникотиноиды являются нейротропными ядами, агонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов постсинаптических мембран [3–6]. Они характеризуются системными свойствами и среднетоксичны для млекопитающих. Публикации последних лет свидетельствуют о серьёзной опасности неоникотиноидов для пчёл [7–9]. При этом наиболее опасными считаются нитрозамещённые соединения – тиаметоксам, клотианидин, имидаклоприд и его метаболиты [10].

Имеются сведения о существовании риска генетической опасности, которую представляют неоникотиноиды, что подчёркивает важность защитных мер и правил техники безопасности при работе с ними [11–13]. О наличии проблемы, связанной с применением неоникотиноидов в сельском хозяйстве, свидетельствуют международные данные статистики по отравлениям людей [14–17]. Известны случаи острого отравления имидаклопридом людей (61 случай перорального употребления и 7 – кожного воздействия), проанализированные в трёх госпиталях Шри-Ланки [14].

Таким образом, неоникотиноиды представляют потенциальную опасность не только для вредных насекомых, но и для нецелевых объектов живой природы, включая животных и человека.

Изучение динамики остаточных количеств неоникотиноидов в растениях показало [18, 19], что они проникают по сосудистой системе преимущественно в листья, но практически не поступают в плоды, что очень важно при их применении на овощных и плодовых культурах, употребляемых человеком в пищу в основном в свежем виде.

Поставка из-за рубежа свежих фруктов и овощей, а также чая и кофе – крупнейший сегмент импорта пищевой отрасли в Российской Федерации. Поэтому расширение перечня пестицидов, не зарегистрированных на территории России по сфере применения, но требующих гигиенической регламентации и химико-аналитического контроля, неуклонно растёт.

Объектом нашего исследования является тиаметоксам, химическое наименование 3-(2-хлор-1,3-тиазол-5-илметил)-5-метил-[1,3,5]оксадиазинан-4-илиден-N-нитроамин – инсектицид контактного, кишечного и системного действия для борьбы с насекомыми отрядов *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Thysanoptera* и *Homoptera*. Это вещество обладает длительным остаточным эффектом, активно против основных видов насекомых-вредителей сельскохозяйственных культур как при обработке листьев или почвы, так и при протравливании семян капусты, овощных культур,

картофеля, риса, хлопчатника, цитрусовых, табака и сои [3]. Основным продуктом метаболической деградации тиаметоксама в растительной продукции является клотианидин – (E)-1-(2-хлор-1,3-тиазол-5-илметил)-3-метил-2-нитрогуанидин, также самостоятельно применяемый в качестве инсектоакарицида [20].

Для контроля безопасности импортируемой сельскохозяйственной продукции установлен максимально допустимый уровень (МДУ) тиаметоксама в бананах – 0,02 мг/кг, в цитрусовых – 0,5 мг/кг, в чае – 20,0 мг/кг, в кофе – 0,2 мг/кг; клотианидина в бананах – 0,02 мг/кг<sup>1</sup>.

Цель настоящего исследования состояла в валидации процедуры определения остаточных количеств тиаметоксама и его метаболита клотианидина, включенной в метод по многоостаточному определению пестицидов различной химической природы в продукции растениеводства<sup>2</sup>, в направлении оценки её пригодности для контроля остаточных количеств изучаемых веществ в бананах, цитрусовых, чае и кофе-бобах, относящихся к трём различным группам культур (с высоким содержанием воды; с высокой кислотностью и с высоким содержанием воды; «трудных или уникальных культур») [21].

## Материал и методы

В аналитическом исследовании использованы образцы бананов, цитрусовых (мандарины, апельсины, лимоны, грейпфрут), чая и зёрен зелёного кофе, реализуемые на потребительском рынке (Московская область).

**Материалы.** Используются аналитические стандартные образцы тиаметоксама (содержание основного компонента – 99,7%, CAS № 153719-23-4) и клотианидина (содержание основного компонента – 98,2%, CAS № 210880-92-5) фирмы Sigma Aldrich; вода градиентная квалификации LC/MS, ацетонитрил квалификации LC/MS, уксусная кислота 99,5%, муравьиная кислота 99,7%, аммоний муравьинокислый (формат аммония) фирмы Pangeas; метанол фирмы J.T. Baker; оригинальная смесь солей для экстракции (содержащая 4 г  $MgSO_4$  и 1 г  $NaCl$ , кат. № 5982-5550), смесь сорбентов для дисперсионной твердофазной экстракции в полипропиленовой пробирке на 2 мл (на основе силикагеля с привитыми пропиламиновыми  $(CH_3)_3NH_2$  (SPA) и с привитыми октадецильными группами  $(CH_2)_{17}CH_3$  (C18EC), графитизированная сажа ((GCB), кат. № 5982-5421), керамические гомогенизаторы (кат. № 5982-9313) фирмы Agilent Technologies.

Для приготовления исходных растворов тиаметоксама и клотианидина с концентрациями 100 мкг/см<sup>3</sup>, а также раствора для внесения и калибровки (1 мкг/см<sup>3</sup>) использован ацетонитрил. Рабочие растворы для калибровки с концентрациями каждого вещества по 0,01 – 0,1 мкг/см<sup>3</sup> готовили последовательным разбавлением раствора для внесения 1%-ным раствором уксусной кислоты в ацетонитриле. Все растворы хранили при температуре 4 ± 2 °С.

<sup>1</sup> Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень), ГН1.2.3111–13 (изменение № 3).

<sup>2</sup> МУК 4.1.3351–16. Многоостаточное определение пестицидов различной химической природы в продукции растениеводства хроматографическими методами».

**Метрологические характеристики метода**

Анализируемый продукт	Определяемые вещества	Показатель		
		Нижний предел определения, кг/кг	Полнота извлечения, %	Среднее квадратичное отклонение повторяемости, %
Бананы	Тиаметоксам	0,01	98,3	6,1
	Клотианидин	0,01	95,1	6,7
Цитрусовые	Тиаметоксам	0,01	100,2	5,6
	Клотианидин	0,01	95,9	6,4
Чай	Тиаметоксам	0,05	99,6	8,4
	Клотианидин	0,05	91,7	6,5
Кофе-бобы	Тиаметоксам	0,02	95,8	5,7
	Клотианидин	0,02	90,0	7,4

**Подготовка проб для анализа.** Образец измельченных бананов, целых плодов цитрусовых массой 10 г, зёрен зелёного кофе массой 5 г, чая массой 2 г помещали в центрифужную полипропиленовую пробирку вместимостью 50 см<sup>3</sup>. В пробы кофе и чая вносили по 10 см<sup>3</sup> бидистиллированной воды, перемешивали и оставляли на 5 мин.

Далее в пробирки с пробами бананов, кофе и чая вносили 10 см<sup>3</sup> 1%-ного раствора уксусной кислоты в ацетонитриле, в пробы цитрусовых – 10 см<sup>3</sup> ацетонитрила, интенсивно встряхивали вручную 30 с, добавляли смесь солей для экстракции, вновь интенсивно встряхивали в течение 1 мин. Затем пробу центрифугировали в течение 5 мин при скорости вращения 4 000 об/мин и подвергали очистке с применением дисперсионной твердофазной экстракции. Для этого аликвоту надосадочной жидкости объёмом 1,5 – 1,8 см<sup>3</sup> переносили в пропиленовую центрифужную пробирку на 2 см<sup>3</sup>, содержащую смесь сорбентов. Интенсивно встряхивали вручную в течение 30 с и центрифугировали 15 мин при скорости вращения 4 000 об/мин. Раствор фильтровали через мембранный фильтр (размер пор 0,22 мкм) в вialу для анализа.

**Условия хроматографирования.** Идентификацию и количественное определение тиаметоксама и его метаболита клотианидина выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании тандемной масс-спектрометрией (тройной квадруполь): жидкостный хроматограф Agilent 1290 Infinity LC (США) с масс-селективным детектором Agilent Triple Quad 6460.

При определении использована колонка (длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм), содержащая ZORBAX Eclipse Plus RRHD C18, зернение 1,8 мкм. Температура колонки – 45 °С. Режим градиентного элюирования, раствор 0,05% (вес/объём) формиата аммония +0,01% муравьиной кислоты (по объёму) в воде (раствор А); 0,01% муравьиной кислоты в метаноле (раствор В): от 90% раствора А (0 мин, старт) до 35% раствора А (5,0 мин), 5% раствора А (от 6,5 до 8,5 мин), 90% раствора А (10 мин, финиш), скорость потока элюента - 0,4 см<sup>3</sup>/мин. Объём вводимой пробы – 2 мм<sup>3</sup>. Ориентировочное время выхода тиаметоксама – 3,38 мин, клотианидина – 4,08 мин. Линейный диапазон детектирования 0,02–0,2 нг. Регистрация дочерних положительных ионов после разрушения материнских ионов осуществлена в режиме мультиреакционного мониторинга (масса/заряд): 292,2, 211,0, 181,0 (материнский и дочерние ионы тиаметоксама); 250,0, 169,1, 132,1 (материнский и дочерние ионы клотианидина). Количественный расчёт выполнен по ионам (масса/заряд): 211,0 (тиаметоксам), 169,1 (клотианидин). Параметры работы детектора, энергии соударения, напряжение на фрагментаторе, ионы подтверждения подобраны при помощи программы Optimize.

**Статистический анализ** включал определение средней величины и среднего квадратичного отклонения по результатам исследования модельных проб бананов, цитрусовых, чая и кофе-

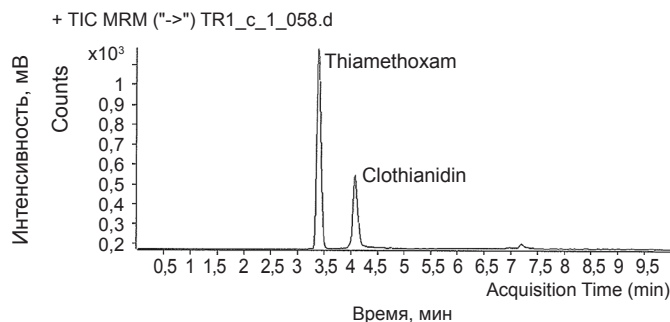


Рис. 1. Хроматограмма образца кофе-бобов с внесением тиаметоксама и клотианидина на уровне нижнего предела количественного определения (0,02 мг/кг), зарегистрированная по полному ионному току.

бобов с внесением веществ с использованием стандартной программы Microsoft Excel в среде Windows 2010.

**Результаты**

Проведена валидация метода определения остаточных количеств тиаметоксама и его метаболита клотианидина в бананах, цитрусовых, чае и кофе-бобах методом тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). Использование технологии QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, and Safe – Быстро, Просто, Дёшево, Эффективно, Надежно и Безопасно) [22] в этапе пробоподготовки растительных образцов позволило быстро и надёжно получить результат.

В процессе валидации определены основные характеристики метода: линейность калибровочной характеристики, эффект матрицы, нижний предел количественного определения, селективность и специфичность, полнота извлечения (открываемость), прецизионность (среднеквадратичное отклонение повторяемости).

Линейная зависимость интенсивности сигнала от концентрации аналитов построена в диапазоне 0,01–0,1 мкг/см<sup>3</sup>, коэффициент корреляции составил более 0,998, отклонение наблюдаемой концентрации от расчётной величины в каждой точке не превышает ±10%. Соотношение сигнал/шум на нижнем пределе измерения – 226 : 1 (тиаметоксам) и 16 : 1 (клотианидин). Проверка эффекта матрицы проведена на основе анализа холостых матричных и холостых реагентных образцов, а также модельных проб с внесением веществ на уровне нижнего предела количественного определения. Интенсивность пика в холостых матричных образцах при времени удерживания тиаметоксама и клотианидина не превышала 5–8%, в холостых реагентных образцах сигналы отсутствовали.

Установленный нижний предел количественного определения остаточных количеств тиаметоксама и клотианидина составил 0,01 мг/кг у бананов и цитрусовых, 0,02 мг/кг – у кофе-бобов, 0,05 мг/кг – у чая. Нижеприведённая таблица демонстрирует метрологические характеристики метода.

На рис. 1, 2 и 3 приведены хроматограмма образца кофе-бобов с внесением тиаметоксама и клотианидина на уровне нижнего предела количественного определения – 0,02 мг/кг, что соответствует калибровочному раствору с концентрацией 0,01 мкг/см<sup>3</sup>, хроматограммы количественных и переходов подтверждения тиаметоксама и клотианидина.

На основании проведённых исследований, обобщения и статистической обработки результатов сформированы Методические указания по определению остаточных количеств тиаметоксама и его метаболита<sup>3</sup> клотианидина в бананах, цитрусовых, чае и кофе-бобах методом ВЭЖХ, утверждённые в установленном порядке по разделу 4.1. Методы контроля. Химические факторы (МУК 4.1.3444–17).

<sup>3</sup> МУК 4.1.3444–17 «Определение остаточных количеств тиаметоксама и его метаболита клотианидина в бананах, цитрусовых, чае и кофе-бобах методом ВЭЖХ».

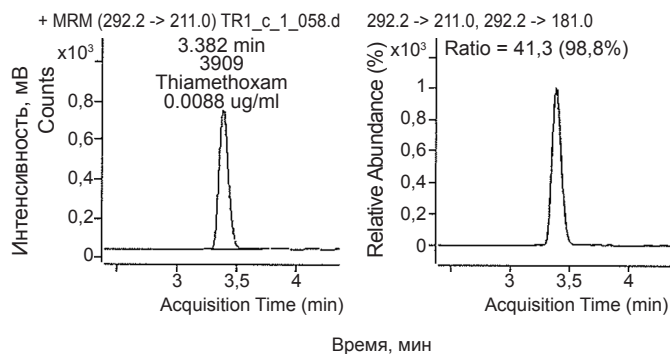


Рис. 2. Хроматограммы количественного перехода и перехода подтверждения тиаметоксама (режим динамического мультиреакционного мониторинга).

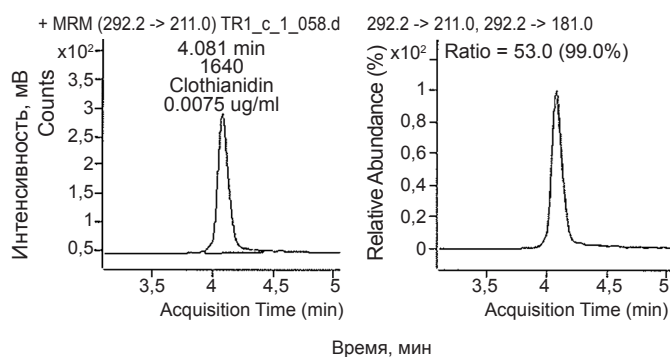


Рис. 3. Хроматограммы количественного перехода и перехода подтверждения клотианидина (режим динамического мультиреакционного мониторинга).

## Обсуждение

Исследуемая пищевая продукция может быть отнесена к трём различным группам продуктов, выделенным в Руководящем документе Европейской Комиссии по контролю качества и процедурам валидации методов определения остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах и кормах [21]. В соответствии с рекомендациями данного документа внесение воды до общего содержания 70% в пробу с низким содержанием влаги позволяет отнести репрезентативный образец к группе культур с высоким содержанием воды при выборе метода аналитического контроля, что расширяет сферу применения конкретного метода.

Бананы и цитрусовые, включённые в группу продуктов с высоким содержанием воды и высокой кислотностью, не требовали внесения в образец воды перед экстракцией, исключение подкисления экстрагента (ацетонитрил) уксусной кислотой (1%) при анализе плодов цитрусовых позволило использовать единую процедуру подготовки.

Чай и кофе, соответствующие группе «трудных или уникальных» культур, характеризуются средним содержанием воды – около 10%. Эффективное извлечение аналитов из данных матриц потребовало внесения в образцы воды до общего содержания 70% (кофе) и 85% (чай) при снижении массы образцов до 5 и 2 г соответственно. Экспериментально показано, что при общем содержании воды в аналитическом образце чая (70%) не удается достичь полноценной экстракции веществ.

Результат определения остаточных количеств тиамексама в плодах цитрусовых, чае и кофе представляется с учётом содержания основного метаболита – клотианидина, выраженного в эквиваленте действующего вещества (умножение на коэффициент 1,17, рассчитанный по соотношению молекулярных масс веществ). Исключение составляют бананы, для которых установлены индивидуальные гигиенические нормативы тиаметоксама и клотианидина в данном продукте (0,02 мг/кг).

С применением разработанной методики были исследованы 18 образцов плодов бананов, цитрусовых (апельсины, мандарины, лимоны), чая и зелёного кофе, приобретённых на потребительском рынке. Остаточные количества тиаметоксама и клотианидина (менее 0,01-0,05 мг/кг) в продуктах не обнаружены.

## Выводы

1. Проведена валидация метода определения пестицидов класса неоникотиноидов (тиаметоксам, клотианидин) в пищевой продукции (бананы, цитрусовые, чай, кофе-бобы), импортируемой на продовольственный рынок Российской Федерации.

2. Индивидуальный подход к извлечению веществ в зависимости от типа матрицы позволяет комплексно подойти к методу их определения.

3. Нижние пределы количественного определения тиаметоксама и клотианидина составляют величины в 2 и более раз менее установленных МДУ в исследуемых пищевых продуктах.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Справочник пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации, Москва: Агро-рус; 2015.
2. Ермолова Л.В., Проданчук Н.Г., Жминько П.Г., Лепешкин И.В. Сравнительная токсикологическая характеристика новых неоникотиноидных инсектицидов. *Современные проблемы токсикологии*. 2004; 2: 4-7.
3. Еремина О.Ю., Лопатина Ю.В. Перспективы применения неоникотиноидов в сельском хозяйстве России и сопредельных стран. *Агрехимия*. 2005; (6): 87-93.
4. Илларионов А.И., Деркач А.А. Токсическое действие нитро- и цианзамещенных неоникотиноидных инсектицидов на медоносную пчелу. *Вестник Воронежского государственного аграрного университета*. 2009; (2): 16-24.
5. Matsuda K, Buckingham SD, Kleier D, Rauh JJ, Grauso M, Sattelle DB. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001; 22(11): 573-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698101>.
6. Tomizawa M., Casida J. E. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45: 247-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822177>.
7. Oberemok V.V., Laikova K.V., Zaitsev A. S., Temirova Z. Z., Gal'chinsky N. V., Nyadar P.M. et al. The need for the application of modern chemical insecticides and environmental consequences of their use: a mini review. *Journal of Plant Protection Research*. 2017; 57 (4). Available at: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/jppr-ahead-of-print/jppr-2017-0044/jppr-2017-0044.pdf>
8. Laurino D., Manino A., Patetta A., Porporato M. Toxicity of neonicotinoid insecticides on different honey bee genotypes. *Bulletin of Insectology*. 2013; 66 (1): 119-26. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/7509/9b4749771d187531949d30cb683a7b351758.pdf>
9. Decourtay A, Devillers J. Ecotoxicity of neonicotinoid insecticides to bees. *Toxicology*. 2011; 280(3): 176-177.
10. Zeng G., Chen M., Zeng Z. Risks of neonicotinoid pesticides. *Science*. 2013; 340(6139): 1403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788781>
11. Calderon-Segura M.E., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Carbajal-López Y., Calderón-Ezquerro M. de C., Cortés-Eslav J. et al. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effect in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to neonicotinoid insecticides news. *J Toxicol.* 2012; 612-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321573/>
12. Турусов В.С., Ракитский В.Н. Классификация пестицидов по степени канцерогенной опасности для человека. *Вопросы онкологии*. 2007; 3: 299.
13. Ракитский В.Н., Илюшина Н.А., Ревазова Ю.А., Терешкова Л.П. Методические подходы к оценке мутагенной активности пестицидов и их комбинаций. В кн.: *Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека*. 2016; 136-39.

14. Mohamed F., Gawarammana I., Robertson T.A., Roberts M.S., Palangasinghe Ch., Zawahir S. et al. Acute Human Self-Poisoning with Imidacloprid Compound: A Neonicotinoid Insecticide. *PLoS One*. 2009; 4(4): e5127. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005127>
15. Todani M., Kapeko T., Hayashida H., Kaneda K., Tsuruda R., Kasaka S. et al. Acute poisoning with neonicotinoid insecticide acetamiprid. *Chudoku kenkyu: Chudoku Kenkyukai jun kikanishi. The Japanese journal of toxicology*. 2008; 21(4): 387-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19069132>
16. Pei-Chen Lin, Hung-Jung Lin, Yu-Ying Liao, How-Ran Guo, Kuo-Tai Chen. Acute Poisoning with Neonicotinoid Insecticides: A Case Report and Literature Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2013; 112: 282–6. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.12027>
17. Nistor N., Frasinariu O.E., Streanga V. Acute poisoning of neonicotinoid insecticide. In: Ntambwe Malangu, ed. Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis. InTech; 2017. Available at: <https://www.intechopen.com/books/poisoning-from-specific-toxic-agents-to-novel-rapid-and-simplified-techniques-for-analysis/acute-poisoning-with-neonicotinoid-insecticide>
18. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Чхвиркия Е.Г. Система обеспечения безопасности пищевых продуктов при применении пестицидов. Москва-Ярославль: Издательство «Канцлер»; 2013.
19. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Хотимченко С.А. Нормативная база оценки качества и безопасности пищи. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; 2: 74-120.
20. The Pesticide Manual. 17<sup>th</sup> Edition, Turner J.A., ed. Alton: BCPC; 2015.
21. SANTE/11813/2017. Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues and analysis in food and feed. Available at: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides\\_mrl\\_guidelines\\_wrkdoc\\_2017-11813.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_mrl_guidelines_wrkdoc_2017-11813.pdf)
22. AOAC Official Method 2007.01. Pesticide Residues in Foods by Acetonitrile Extraction and Partitioning with Magnesium Sulfate. Available at: [https://weber.hu/Downloads/SPE/QuEChERS/AOAC\\_2007\\_01.pdf](https://weber.hu/Downloads/SPE/QuEChERS/AOAC_2007_01.pdf)
- their use: a mini review. *Journal of Plant Protection Research*. 2017; 57 (4). Available at: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/jppr-ahead-of-print/jppr-2017-0044/jppr-2017-0044.pdf>
8. Laurino D., Manino A., Patetta A., Porporato M. Toxicity of neonicotinoid insecticides on different honey bee genotypes. *Bulletin of Insectology*. 2013; 66 (1): 119-26. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/7509/9b4749771d187531949d30cb683a7b351758.pdf>
9. Decourtye A. Devillers J. Ecotoxicity of neonicotinoid insecticides to bees. *Toxicology*. 2011; 280(3): 176-177.
10. Zeng G., Chen M., Zeng Z. Risks of neonicotinoid pesticides. *Science*. 2013; 340(6139): 1403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788781>
11. Calderon-Segura M.E., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Carbajal-López Y., Calderón-Ezquerro M. de C., Cortés-Eslav J. et al. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effect in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to neonicotinoid insecticides news. *J Toxicol*. 2012; 612-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321573/>
12. Turusov V.S., Rakitskiy V.N. Classification of pesticides by the degree of carcinogenic danger to humans. *Voprosy onkologii*. 2007; 3: 299. (in Russian).
13. Rakitskiy V.N., Ilyushina N.A., Revazova Yu.A., Tereshkova L.P. Methodical approaches to the evaluation of mutagenic activity of pesticides and their combinations. In: Modern methodological problems of studying, evaluating and regulating environmental factors that affect human health. 2016; 136-139. (in Russian).
14. Mohamed F., Gawarammana I., Robertson T.A., Roberts M.S., Palangasinghe Ch., Zawahir S. et al. Acute Human Self-Poisoning with Imidacloprid Compound: A Neonicotinoid Insecticide. *PLoS One*. 2009; 4(4): e5127. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005127>
15. Todani M., Kapeko T., Hayashida H., Kaneda K., Tsuruda R., Kasaka S. et al. Acute poisoning with neonicotinoid insecticide acetamiprid. *Chudoku kenkyu: Chudoku Kenkyukai jun kikanishi. The Japanese journal of toxicology*. 2008; 21(4): 387-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19069132>
16. Pei-Chen Lin, Hung-Jung Lin, Yu-Ying Liao, How-Ran Guo, Kuo-Tai Chen. Acute Poisoning with Neonicotinoid Insecticides: A Case Report and Literature Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2013; 112: 282–6. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.12027>
17. Nistor N., Frasinariu O.E., Streanga V. Acute poisoning of neonicotinoid insecticide. In: Ntambwe Malangu, ed. Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis. InTech; 2017. Available at: <https://www.intechopen.com/books/poisoning-from-specific-toxic-agents-to-novel-rapid-and-simplified-techniques-for-analysis/acute-poisoning-with-neonicotinoid-insecticide>
18. Potapov A.I., Rakitskiy V.N., Chkhvirkiya E.G. The system of food safety in the use of pesticides. Moskva-Yaroslavl': Kantsler; 2013. (in Russian).
19. Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B., Khotimchenko S.A. Normative base for assessing the quality and safety of food. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; 2: 74-120. (in Russian).
20. The Pesticide Manual. 17<sup>th</sup> Edition, Turner J.A., ed. Alton: BCPC; 2015.
21. SANTE/11813/2017. Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues and analysis in food and feed. Available at: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides\\_mrl\\_guidelines\\_wrkdoc\\_2017-11813.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_mrl_guidelines_wrkdoc_2017-11813.pdf)
22. AOAC Official Method 2007.01. Pesticide Residues in Foods by Acetonitrile Extraction and Partitioning with Magnesium Sulfate. Available at: [https://weber.hu/Downloads/SPE/QuEChERS/AOAC\\_2007\\_01.pdf](https://weber.hu/Downloads/SPE/QuEChERS/AOAC_2007_01.pdf)

## References

1. Reference book of pesticides and agrochemicals permitted for use in the Russian Federation. Moscow: Agrorus; 2015. (in Russian).
2. Ermolova L.V., Prodanchuk N.G., Zhmin'ko P.G., Lepeshkin I.V. Comparative toxicological characteristics of new neonicotinoid insecticides. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2004; 2: 4-7. (in Russian).
3. Eremina, O.Yu., Lopatin Yu.V. The prospects of application of neonicotinoid in agriculture of Russia and the adjacent countries. *Agrochemistry*. 2005; (6): 87–93 (in Russian).
4. Illarionov A.I., Derkach A.A. Toxic action nitro - and cyan-substituted neonicotinoid insecticides on a honey bee. *Vestnik of Voronezh State Agricultural University*. 2009; (2): 16-24 (in Russian).
5. Matsuda K, Buckingham SD, Kleier D, Rauh JJ, Grauso M, Sattelle DB. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol. Sci*. 2001; 22(11): 573-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698101>.
6. Tomizawa M., Casida J. E. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 247-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822177>.
7. Oberemok V.V., Laikova K.V., Zaitsev A. S., Temirova Z. Z., Gal'chinsky N. V., Nyadar P.M. et al. The need for the application of modern chemical insecticides and environmental consequences of