

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-137-151>
УДК 615.1; 615.322



Обзорная статья / Review article

Нормирование остаточных фосфорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье (обзор)

О. В. Фатеенкова✉, А. М. Савватеев, В. Л. Белобородов, И. В. Гравель

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Фатеенкова Ольга Владимировна. E-mail: Fateenkova-olga@mail.ru

ORCID: О. В. Фатеенкова – <https://orcid.org/0000-0002-0076-5498>; А. М. Савватеев – <https://orcid.org/0000-0002-3679-977X>;
В. Л. Белобородов – <https://orcid.org/0000-0003-2700-5664>; И. В. Гравель – <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>.

Статья поступила: 22.12.2021

Статья принята в печать: 28.03.2022

Статья опубликована: 25.08.2022

Резюме

Введение. Использование фосфорорганических пестицидов (ФОП) в сельском хозяйстве, в том числе и при выращивании лекарственных растений – необходимая мера для получения стабильного урожая. Для поддержания высокого уровня безопасности фитопрепаратов в разных странах разработаны нормативные документы, которые регламентируют предельно допустимое содержание пестицидов (в том числе и фосфорорганических) в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и методы их анализа.

Текст. Проведено информационно-аналитическое исследование пределов допустимого содержания ФОП в ЛРС и пищевой продукции, а также методов экстрагирования и анализа этой группы пестицидов в ГФ РФ XIV, международных фармакопеях, материалах ВОЗ и нормативной документации на пищевую продукцию. Приведена физико-химическая характеристика ФОП и основной механизм их токсического действия на организм человека. Показано, что ВЭЖХ-МС и ГХ-МС являются наиболее перспективными аналитическими методами определения ФОП в ЛРС.

Заключение. В информационно-аналитическом обзоре дана физико-химическая характеристика ФОП, описан токсический механизм действия данной группы пестицидов на человека, представлена обобщенная сводка пределов допустимого содержания ФОП в ЛРС и ряде пищевых источников. Выявлено, что в большинстве современных фармакопейных изданий нормирование содержания ФОП гармонизировано. Представлены современные способы обнаружения ФОП в ЛРС и пищевой продукции. Отмечено преимущество современного подхода нормирования ФОП в ЛРС – определение содержания индивидуального пестицида в сумме с его токсичными метаболитами. Ключевым вопросом является необходимость разработки чувствительных и селективных методик анализа ФОП в соответствии с физико-химическими свойствами данных групп пестицидов в различных видах ЛРС и фитопрепаратах.

Ключевые слова: фосфорорганические пестициды, лекарственное растительное сырье, стандартизация, нормативная документация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. О. В. Фатеенкова занималась переводом собранной иностранной литературы. А. М. Савватеев разработал и сформировал рисунки и таблицы. Все авторы участвовали в сборе и обработке информации данных научной литературы и нормативной документации, написании статьи и обсуждении результатов.

Для цитирования: Фатеенкова О. В., Савватеев А. М., Белобородов В. Л., Гравель И. В. Нормирование остаточных фосфорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):137–151. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-137-151>

Rationing of Residual Organophosphate Pesticides in Herbal Substances (Review)

Olga V. Fateenkova✉, Alexey M. Savvateev, Vladimir L. Beloborodov, Irina V. Gravel

¹ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Olga V. Fateenkova. E-mail: Fateenkova-olga@mail.ru

ORCID: Olga V. Fateenkova – <https://orcid.org/0000-0002-0076-5498>; Alexey M. Savvateev – <https://orcid.org/0000-0002-3679-977X>;
Vladimir L. Beloborodov – <https://orcid.org/0000-0003-2700-5664>; Irina V. Gravel – <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>.

Received: 22.12.2021

Revised: 28.03.2022

Published: 25.08.2022

Abstract

Introduction. Usage of organophosphate pesticides (OPPs) in agriculture, including farming of medical herbs, is a necessary measure for producing regular harvest. In order to maintain an adequate degree of herbal medicines security a variety of countries developed normative documents that regulate the limits of proportion of pesticides (including OPPs) in herbal substances. These documents contain the recommended methods of residual pesticides analysis as well.

Text. The article describes the recently conducted information-analytical research of limits of permissible proportion of OPPs in herbal substances and food production and of methods of extraction and analysis of OPPs mentioned in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV, international pharmacopoeias, WHO information sources and the normative documents on food production. The authors specify physical-chemical characteristic of OPPs and the main mechanism of impact of this class of pesticides onto a human body. The research demonstrates that HPLC-MS and GC-MS are the most perspective analytical methods of detection of OPPs in herbal substances.

© Фатеенкова О. В., Савватеев А. М., Белобородов В. Л., Гравель И. В., 2022

© Fateenkova O. V., Savvateev A. M., Beloborodov V. L., Gravel I. V., 2022

Conclusion. In the information-analytical review the authors specify a physical-chemical characteristics of OPPs, describe the mechanism of the toxic impact of this type of pesticides, provide the generalized summary of limits of permissible proportion of OPPs in herbal substances and in food production. The study shows that the rationing of OPPs proportion is harmonized in a majority of issues of modern pharmacopeias. The paper presents modern methods of detection of OPPs in herbal substances and food production. Finally, the authors demonstrate an advantage of the modern approach to rationing of OPPs in herbal substances (specification of presence and proportion of a single pesticide in combination with its toxic metabolites). The key issue is a necessity of developing a sensible and selective methodic of analysis of OPPs in accordance with physical-chemical properties of these types of pesticides in different kinds of herbal substances and phytopreparations.

Keywords: organophosphate pesticides, herbal substances, standardization, normative documents

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Olga V. Fateenkova has translated the foreign sources. Alexey M. Savvateev has developed and formed images and graphs. All authors participated in the collection and processing of scientific literature and normative documents data, writing the article and discussing the results.

For citation: Fateenkova O. V., Savvateev A. M., Beloborodov V. L., Gravel I. V. Rationing of residual organophosphate pesticides in herbal substances. *Drug development & registration*. 2022;11(3):137–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-137-151>

ВВЕДЕНИЕ

С возникновением сельского хозяйства появилась необходимость применять средства для защиты растений. Синтетические пестициды начали широко использоваться с 1939 года, когда швейцарский химик Пауль Герман Мюллер открыл инсектицидные свойства дихлородицилтрихлорометилметана (ДДТ). В настоящий момент времени пестициды широко применяются на всех этапах выращивания сельскохозяйственных культур: от возделывания до послеуборочного хранения. Они являются одним из наиболее важных инструментов защиты растений от сорняков, вредителей и болезней и способствуют повышению качества получаемого урожая, увеличению его количества [1, 2]. С 1960-х годов взамен персистентных хлорорганических пестицидов стали использовать фосфорорганические пестициды (ФОП). С тех пор они являются популярным и востребованным классом современных пестицидов [3, 4]. Высокая эффективность, доступная цена и разнообразный ассортимент обеспечили ФОП широкое применение в сельском хозяйстве [5–9].

Однако даже при соблюдении всех сельскохозяйственных и производственных практик пестициды могут оставаться в обрабатываемых растениях и оказывать влияние на окружающую среду в результате поступления в атмосферу, почву и водоемы [10–12]. Кроме того, некоторые ФОП обладают высокой персистентностью и способны оставаться в неизменном состоянии и сохранять свою токсичность в течение длительного времени [2, 13, 14]. Остаточные пестициды могут попадать и в организм человека [15–19]. Одним из источников токсичных ФОП может являться ЛРС, входящее в состав лекарственных препаратов и БАД.

Выявлено загрязнение как культивируемых, так и дикорастущих лекарственных растений различными видами пестицидов. Во всем мире проводятся различные скрининговые и мониторинговые исследования для определения наличия остаточных пестицидов в ЛРС, так как уровень безопасности препарата природного происхождения прямо зависит от его стандартизации [20]. В обширной публикации B. Klier и соав. [21] обобщены результаты анализа остаточных пестицидов в ЛРС и лекарственных растительных препаратах за период 2011–2016 гг. В 14,2 % из 16 782 проанализированных образцов 376 лекарственных трав обнаружен хлорпирифос-этил, в том числе и с превышающим допустимый уровень содержанием 12 мг/кг, что в 60 раз больше предела допустимого содержания в ЛРС (0,2 мг/кг), определенного ГФ РФ XIV [22]. В исследовании, проведенном в Египте [23], в 73 % образцов лекарственных растений были обнаружены остаточные пестициды, из которых 44 % проб содержали количества пестицидов, превышающие предел допустимого содержания. Наиболее часто в ЛРС присутствовал малатион – в 203 из 391 проб (52 %), за ним следует профенофос, обнаруженный в 131 из 391 проб (33 %). В исследовании пищевого сырья укропа, сельдерея, тмина, ромашки и шафрана обнаружены малатион и диметоат в концентрациях, превышающих предел допустимого содержания [24]. Хлорпирифос-этил был найден в образцах Melissa, выращенных на северо-востоке Польши (урожай 2010 года) в концентрации на 0,21 мг/кг больше предела допустимого содержания (0,5 мг/кг) [25]. Хлорпирифос-этил найден китайскими учеными в каждом из 8 проанализированных образцов плодов боярышника в диапазоне концентраций 0,008–0,151 мг/кг [26]. Диметоат обнаружен в клубнях офиопогона японского в концентрации

0,1295 мг/кг (предел допустимого содержания – 0,1 мг/кг) [27]. Анализ 334 образцов 126 видов ЛРС, используемых в китайской традиционной медицине, показал, что наиболее часто в пробах присутствовал хлорпирифос (в 26 % проб), в то время как остаточные хлорорганические пестициды встречались в менее чем 2 % проб [28].

Информационно-аналитическое исследование допустимого содержания ФОП и аналитических методов, рекомендуемых для их определения в ЛРС и пищевой продукции растительного происхождения, являлось **целью данной работы**.

Физико-химическая характеристика фосфорорганических пестицидов

Нормируемые ГФ РФ XIV ФОП по типу фосфорной группы, являются эфирами, амидами, тиольными производными фосфорной или алкилфосфорной кислот (рисунок 1). В качестве группы Y выступают алифатические, ароматические и гетероциклические группы [29–31]. Алкоксильные группы сложноэфирной связи содержат алкильные или арильные заместители R¹ и R² (рисунок 2). Значительно отличается от представленных общих структур этион (рисунок 2, XXVI), являющийся производным дитиофосфорной кислоты.

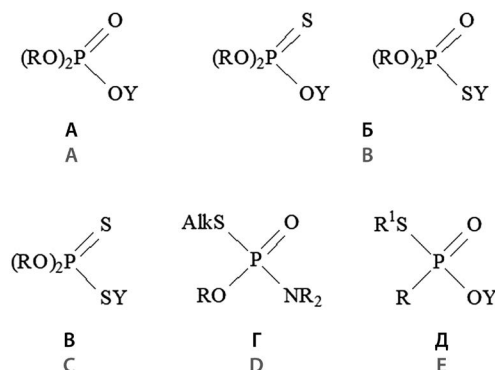


Рисунок 1. Типы фосфорной группы:

А – фосфаты; **Б** – фосфоротиоаты; **В** – фосфородитиоаты; **Г** – фосфорамидотиоаты; **Д** – фосфонодитиоаты

Figure 1. Types of phosphorus group:

A – phosphates; **B** – phosphorothioates; **C** – phosphorodithioates; **D** – phosphoramidodithioates; **E** – phosphonodithioates

Физико-химические свойства ФОП зависят от структур заместителей R и Y. В основном ФОП представляют собой твердые кристаллические вещества либо бесцветные или желтовато-коричневые, часто маслянистые жидкости, имеющие специфический запах. ФОП являются слаболетучими соединениями [29, 32] с низкой термической лабильностью [33, 34]. ФОП малорастворимы в воде, растворимы в липидах и хлороформе [29]. Могут проявлять как кислотные, так и основные свойства за счет фрагментов в функциональных группах Y

Токсикологическая характеристика и метаболизм фосфорорганических пестицидов

ФОП являются необратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – они поражают холинергические синапсы центральной нервной системы и периферические нервно-мышечные синапсы и нарушают цепи синаптической передачи возбуждения [30, 35, 36]. В процессе ингибирования АХЭ атом фосфора связывается с аминокислотой на ферменте, при этом фрагмент X удаляется. Взаимодействие ФОП с активным центром АХЭ приводит к образованию ковалентной связи атома фосфора с гидроксильной группой серина, входящего в структуру эстеразного участка активного центра холинэстеразы (ХЭ). Происходит фосфорилирование фермента АХЭ, в результате чего ацетилхолин (АХ) накапливается на чувствительных к нему рецепторах [29, 30, 35, 37]. Токсическое действие ФОП обусловлено перевозбуждением холинорецепторов избытком АХ и отравление эндогенным АХ, накапливающимся в крови и тканях, вследствие прекращения его разрушения ферментом АХЭ.

ФОП различаются по своей биологической активности и эффективности в качестве ингибиторов АХЭ, например, фосфоратные соединения обладают большей внутренней стабильностью и в меньшей степени токсичны для млекопитающих, однако в тканях организма или в процессе окисления при неправильном хранении они способны превращаться в более токсичные оксоны (см. рисунок 2, II, VII, VIII, XXIV, XXV) [29, 36, 38]. ФОП, в которых атом фосфора связан с кислородом, обладают большей токсичностью и антихолинэстеразной активностью [9, 29, 38, 39].

Некоторые из ФОП, например малатион, диазинон, паратион, классифицируются Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) как, вероятно, канцерогенные для человека и относятся к группам 2А и 2В. Имеются данные о взаимосвязи ФОП с развитием неходжкинской лимфомы, рака простаты, лейкемией, раком легких [36, 37].

Метаболитами ФОП являются диалкилфосфаты диметилвых ФОП: диметилфосфат (ДМФ), диметилтиофосфат (ДМТФ) и диметилдитиофосфат (ДМДТФ), а также диэтилфосфаты – диэтилфосфат, диэтилтиофосфат и диэтилдитиофосфат [40]. Эти метаболиты часто используются в качестве биомаркеров воздействия пестицидов и свидетельствуют о попадании ФОП в организм человека. Например, 11 ФОП обнаружены в биологических жидкостях плазме крови и грудном молоке [16]. Исследование мочи 566 жителей девяти стран Евразии и Северной Америки показало, что в 92 % проб содержались специфические метаболиты таких ФОП, как малатион, азинфос-метил, хлорпирифос-метил, фентион: ДМФ, ДМТФ и ДМДТФ. На основании полученных результатов в исследовании приводится рассчитанное среднее суточное потребление

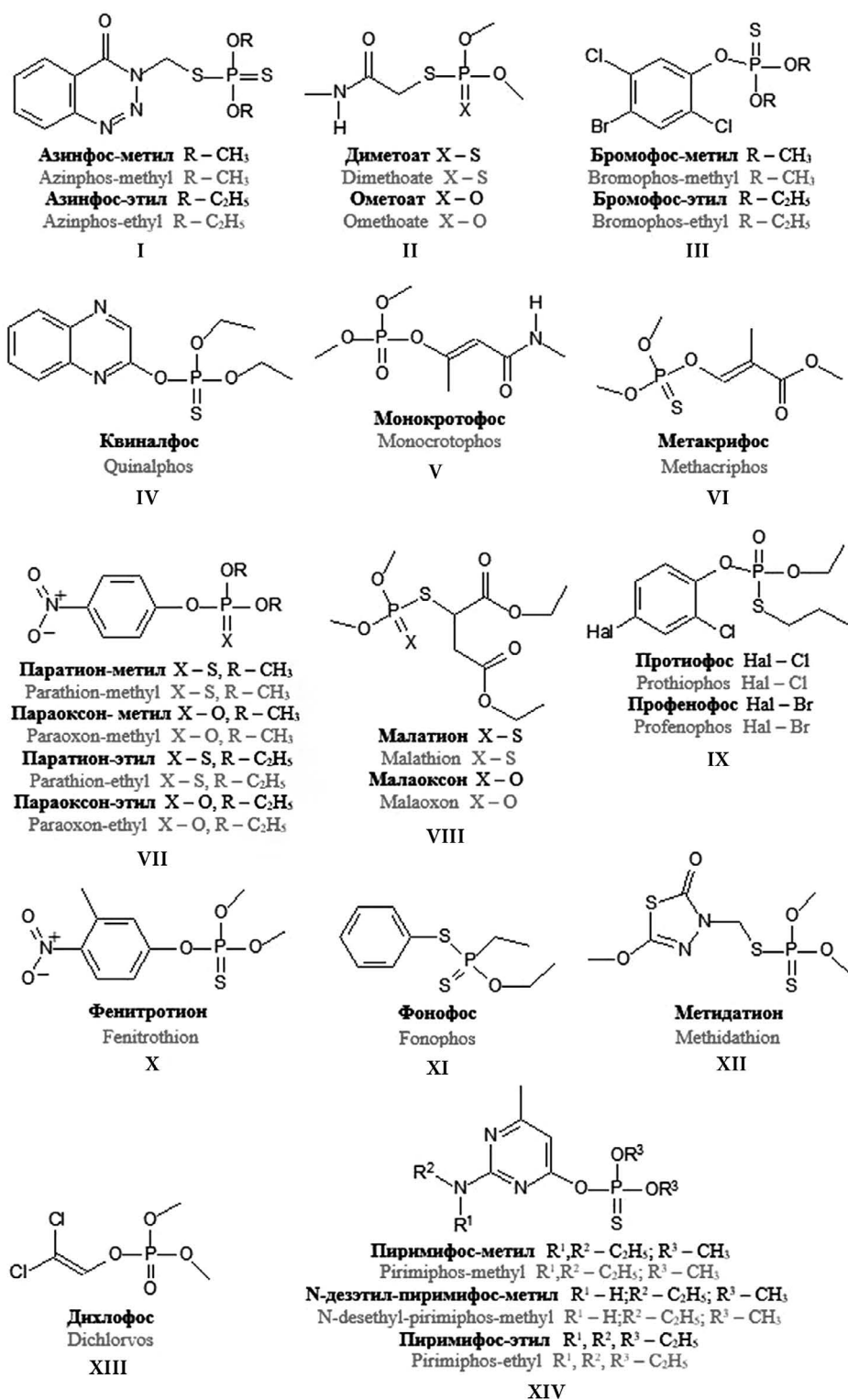
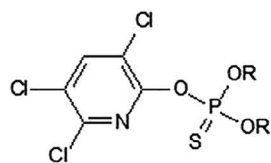


Рисунок 2. Структурные формулы фосфорорганических пестицидов

Figure 2. Structure formulas of organophosphate pesticides

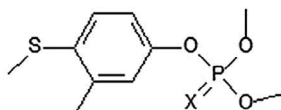
ФОП – например, жители Китая за сутки потребляют суммарно 506 мкг малатиона и хлорпирифоса, причем 15 % проб мочи превышают допустимую суточную дозу потребления хлорпирифоса, установленную Агентством по охране окружающей среды США

(18 мкг/день) [19]. Когортное исследование в Нидерландах показало, что в моче 784 беременных женщин обнаружены диметилловые и диэтиловые диалкилфосфаты в различной концентрации в зависимости от триместра [18].



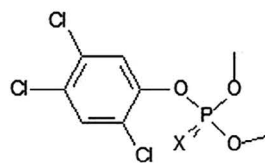
Хлорпирифос-метил R – CH₃
Chlorpyrifos-methyl R – CH₃
Хлорпирифос-этил R – C₂H₅
Chlorpyrifos-ethyl R – C₂H₅

XV



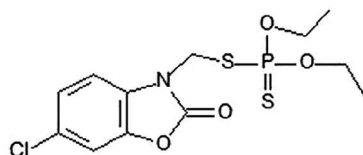
Фентион X – S
Fenthion X – S
Фентион-оксон X – O
Fenthion oxon X – O

XVI

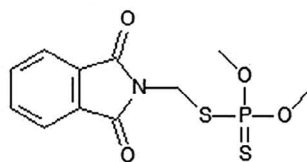


Фенхлорфосоксон X – O
Fenchlorphos X – O
Фенхлорфос X – S
Fenchlorphos-oxon X – S

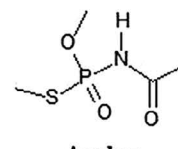
XVII



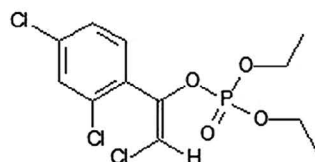
Фозалон
Phosalone
XVIII



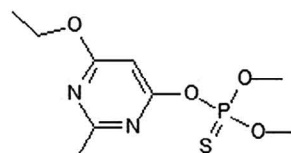
Фосмет
Phosmet
XIX



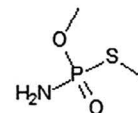
Ацефат
Acephate
XX



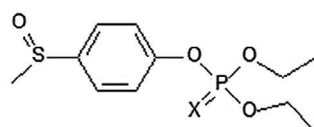
Хлорфенвинфос
Chlorfenvinphos
XXI



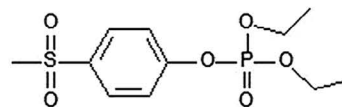
Этримфос
Etrimphos
XXII



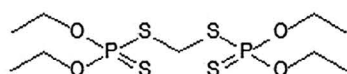
Метамидофос
Methamidophos
XXIII



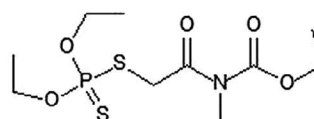
Фенсульфотион X – S
Fensulfothion X – S
Фенсульфотион-оксон X – O
Fensulfothion oxon X – O
XXIV



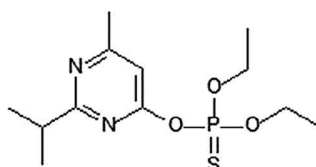
Фенсульфотион-оксонсульфон
Fensulfothion oxon sulfone
XXV



Этион
Ethion
XXVI



Мекарбам
Mecarbam
XXVII



Диазинон
Diazinon
XXVIII

Продолжение рисунка 2
Continuation of Figure 2

Пределы допустимого содержания фосфорорганических пестицидов

Наличие остаточных ФОП в ЛРС должно соответствовать современному представлению о безопасности ЛРС и регламентируется нормативной документацией разных стран в виде фармакопейных статей. Нормирование пределов допустимого содержания пестицидов в ЛРС основано на данных о надлежащей сельскохозяйственной практики (GAP) и было определено в согласовании с Codex Alimentarius – сводом пищевых международных стандартов, принятых Международной комиссией FAO/ВОЗ [41] в соответствии с рекомендациями JMRR (Совместное совещание FAO/ВОЗ по остаточным пестицидам), установленными для пищевых продуктов и кормов для животных [42]. Токсикологическая оценка остаточных пестицидов в ЛРС должна основываться на фактическом потреблении ЛРС пациентами. Как правило, возможное поступление в организм человека остаточных пестицидов из ЛРС должно составлять не более 1 % от общего поступления из всех источников, включая продукты питания и питьевую воду [43].

В таблице 1 систематизированы данные о пределах количественного содержания ФОП в ЛРС в действующих фармакопеях России (ГФ РФ XIV) [22], Европы (EP 10) [44], Британии (BP 2019 Vol. 1) [45], США (USP 42-NF 37) [46] и во второй части первого издания Vol. 3 фармакопеи Индии [47], а также сведения о пределах допустимого содержания ФОП в различных типах пищевой продукции согласно ГН 1.2.3539-18 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень)» [48], базе данных, регулирующей Европейским парламентом [49] и своду пищевых международных стандартов Codex Alimentarius [50]. В таблицу не включены фармакопеи Китая Vol. 4 [51], Японии 17 [52] и Евразийского экономического союза [53] по следующим причинам:

- ✓ В фармакопее Японии [52] в частных статьях, посвященных отдельным видам ЛРС, нормируется содержание только хлорорганических пестицидов ДДТ и линдана – во всех видах ЛРС допускается не более 0,2 ppm каждого из пестицидов.
- ✓ В фармакопее Китая [51] приведены пределы допустимого содержания только для хлорорганических соединений.
- ✓ Фармакопея Евразийского экономического союза [53] в данный момент времени находится в стадии выпуска, издан только первый том, в котором нет статьи, посвященной остаточным пестицидам в ЛРС.

В Британской фармакопее [45] статья, посвященная остаточным пестицидам, полностью гармонизирована с Европейской фармакопеей [54].

Пределы допустимого содержания всех 33 ФОП в ЛРС гармонизированы между собой в фармакопеях ГФ РФ XIV [22], EP 10 [44] и USP 42-NF 37 [46]. Во второй части первого издания Vol. 3 фармакопеи Индии «The Unani Pharmacopoeia of India» [47] не нормируется содержание целого ряда пестицидов: только 15

ФОП из 33, нормируемых в ведущих фармакопеях, приведены в статье «2.5 Pesticide Residue», посвященной остаточным пестицидам, пределы их допустимого содержания в ЛРС гармонизированы с ведущими фармакопеями.

Различаются подходы к нормированию некоторых ФОП. Например, в ГФ РФ XIV фенсульфотион нормируется в сумме [можно предположить, что с фенсульфотион-оксоном и фенсульфотион-оксонсульфоном (рисунок 2, XXIV и XXV), так как конкретные соединения не указаны]. В фармакопеях Европы EP 10 и США USP 42-NF 37 обозначены производные фенсульфотиона: фенсульфотион-оксон, фенсульфотион-оксонсульфон и фенсульфотион-сульфон.

Пределы допустимого содержания ФОП в различных типах пищевой продукции существенно различаются в сравнении с фармакопеями ГФ РФ XIV, EP 10, USP 42-NF 37 и Индии. Так, например, разрешенное содержание дихлофоса в ЛРС – 1 мг/кг [22, 44–47], а в пищевой продукции этот диапазон варьируется от 0,05 до 10 мг/кг и различается между собой в 200 раз [48–50].

В гигиеническом нормативе ГН 1.2.3539-18 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень)» не нормируются такие ФОП, как бромфос-метил, квиналфос, мекарбам, метакрифос, монокротофос, паратион-метил и параоксон-метил (в сумме), фенсульфотион, фенхлорфос (сумма фенхлорфоса и фенхлорфосоксона), фозалон, хлорфенвинфос и этион (структурные формулы представлены на рисунке 2) [48]. Пределы допустимого содержания регламентируются только для диметоата, малатиона и пиримифос-метила без суммы с токсичными метаболитами (таблица 1, рисунок 2, II, VIII и XIV соответственно).

Пределы допустимого содержания остаточных пестицидов в пищевой продукции гармонизированы между всеми странами ЕС и регламентируются постановлениями Европейского парламента. Существует европейская база допустимого содержания пестицидов в различных видах сельскохозяйственной продукции [49]. Если пестицид в базе отсутствует, то его количество считается допустимым до 0,01 мг/кг. Содержание ФОП нормируется в семенах тмина и корнях валерианы, используемых также и в фармацевтической промышленности. Пределы допустимого содержания совпадают с фармакопейными всего лишь для пяти ФОП у семян тмина и для шести у корней валерианы (таблица 1). Для остальных пестицидов имеются значимые различия, например в тмине пищевом допускается в 20 раз большее содержание фозалона, чем в ЛРС (таблица 1).

В Codex Alimentarius [50] в различных видах пищевой продукции нормируется 18 ФОП из 33, приведенных в ведущих фармакопеях. Подходы к нормированию ФОП отличаются от утвержденных в фармакопеях ГФ РФ XIV, EP 10, USP 42-NF 37 и регламентах Европейского парламента: Codex Alimentarius регламентирует содержание только малатиона без суммы с малаоксоном.

Таблица 1. Пределы допустимого содержания остаточных ФОП в лекарственном и пищевом сырье

Table 1. Maximum residue limits of pesticides in herbal and food substances

Название пестицида* Pesticide name*	Регламентированное содержание в фармакопеях Regulated limits in pharmacopoeias		Регламентированное содержание в пищевом сырье (мг/кг) Regulated limits in food substances (mg/kg)
	норма (мг/кг) limit (mg/kg)	ссылки references	
Азинфос-метил Azinphos-methyl I	1,0	[22, 44–47]	0,1 – корни валерианы [49]; 0,5 – семена тмина [49], специи [50]; 2,0 – плодовые семечковые [48] 0.1 – valerian roots [49]; 0.5 – caraway seeds [49], spices [50]; 2.0 – pome fruits [48]
Азинфос-этил Azinphos-ethyl I	0,1	[22, 44–46]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49]; 2,0 – кочанная капуста [48] 0.05 – caraway seeds, valerian roots [49]; 2.0 – cabbage [48]
Ацефат Acephate XX	0,1	[22, 44–46]	0,05 – корни валерианы [49]; 0,1 – плодовые семечковые [48]; 0,2 – семена тмина [49], специи [50] 0.05 – valerian roots [49]; 0.1 – pome fruits [48]; 0.2 – caraway seeds [49]; spices [50]
Бромофос-метил Bromophos-methyl III	0,05	[22, 44–46]	
Бромофос-этил Bromophos-ethyl III	0,05	[22, 44–46]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,1 – плодовые семечковые [48] 0.05 – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.1 – pome fruits [48]
Диазинон Diazinon XXVIII	0,5	[22, 44–47]	0,05 – корни валерианы [49]; 0,1 – плодовые семечковые [48], семена тмина [49], специи, фрукты и ягоды [50] 0.05 – valerian roots [49]; 0.1 – pome fruits [48], caraway seeds [49], spices, fruits and berries [50]
Дихлофос Dichlorvos XIII	1,0	[22, 44–47]	0,05 – плодовые семечковые, косточковые [48]; 0,02 – корни валерианы [49]; 0,1 – семена тмина [49], специи [50] 0.05 – pome fruits, stone fruits [48]; 0.02 – valerian roots [49]; 0.1 – caraway seeds [49], spices [50]
Диметоат и ометоат (в сумме) Dimethoate and omethoate (sum of) II	0,1	[22, 44–46]	0,05 (только ометоат) – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,02 (только диметоат) – плодовые семечковые [48]; 0,5 (только диметоат) – семена тмина, корни валерианы [49], специи, фрукты и ягоды [50] 0.05 (only omethoate) – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.02 (only dimethoate) – pome fruits [48]; 0.5 (only dimethoate) – caraway seeds, valerian roots [49], spices, fruits and berries [50]
Квиналфос Quinalphos IV	0,05	[22, 44–46]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49] 0.05 – caraway seeds, valerian roots [49]
Малатион (в сумме с малаоксоном) Sum of malathion and malaaxon VIII	1,0	[22, 44–46]	0,02 – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,5 (только малатион) – плодовые семечковые [48]; 1,0 (только малатион) – специи, фрукты и ягоды [50] 0.02 – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.5 (only malathion) – pome fruits [48]; 1.0 (only malathion) – spices, fruits and berries [50]
	1,0 (только малатион) (only malathion)	[47]	
Мекарбам Mecarbam XXVII	0,05	[22, 44–46]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49] 0.05 – caraway seeds, valerian roots [49]
Метакрифос Methacriphos VI	0,05	[22, 44–46]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49] 0.05 – caraway seeds, valerian roots [49]

Название пестицида* Pesticide name*	Регламентированное содержание в фармакопеех Regulated limits in pharmacopoeias		Регламентированное содержание в пищевом сырье (мг/кг) Regulated limits in food substances (mg/kg)
	норма (мг/кг) limit (mg/kg)	ссылки references	
Метамидофос Methamidophos XXIII	0,05	[22, 44–46]	0,05 – корни валерианы [49]; 0,02 – сахарная свекла [48]; 0,1 – семена тмина [49], специи [50] 0,05 – valerian roots [49]; 0,02 – sugar beet [48]; 0,1 – caraway seeds [49], spices [50]
Метидатион Methidathion XII	0,2	[22, 44–47]	0,1 – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,5 – чай [50]; 1,0 – плодовые семечковые [48] 0,1 – caraway seeds, valerian roots [49]; 0,5 – tea [50]; 1,0 – pome fruits [48]
Монокротофос Monocrotophos V	0,1	[22, 44–46]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49] 0,05 – caraway seeds, valerian roots [49]
Паратион-метил и параоксон-метил (в сумме) Parathion-methyl and paraoxon-methyl (sum of) VII	0,2	[22, 44–46]	0,05 – корни валерианы [49]; 5,0 – семена тмина [49]; 5,0 (только паратион-метил) – фрукты и ягоды, специи [50] 0,05 – valerian roots [49]; 5,0 – caraway seeds [49]; 5,0 (only parathion-methyl) – fruits and berries, spices [50]
	0,2 (только паратион-метил) (only parathion-methyl)	[47]	
Паратион-этил и параоксон-этил (в сумме) Parathion-ethyl and paraoxon-ethyl (sum of) VII	0,5	[22, 44–46]	0,2 – плодовые семечковые [48]; 0,1 (только паратион-этил) – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,2 (только паратион-этил) – специи, фрукты и ягоды [50] 0,2 – pome fruits [48]; 0,1 (only parathion-ethyl) – caraway seeds, valerian roots [49]; 0,2 (only parathion-ethyl) – spices, fruits and berries [50]
	0,5 (только паратион-этил) (only parathion-ethyl)	[47]	
Пиримифос-метил с N-дезэтил-пиримифос-метил (в сумме) Pirimiphos-methyl and N-desethyl-pirimiphos-methyl (sum of) XIV	4,0	[22, 44–46]	0,05 (только пиримифос-метил) – корни валерианы [49]; 0,5 (только пиримифос-метил) – плодовые (косточковые), виноград, чай [48], семена тмина [49], специи, фрукты и ягоды [50] 0,05 (only pirimiphos-methyl) – valerian roots [49]; 0,5 (only pirimiphos-methyl) – stone fruits, grapes, tea [48], caraway seeds [49], spices, fruits and berries [50]
	4,0 (только пиримифос-метил) (only pirimiphos-methyl)	[47]	
Пиримифос-этил Pirimiphos-ethyl XIV	0,05	[22, 44–46]	0,1 – кукуруза (зерно) [48] 0,1 – corn (kernel) [48]
Протиофос Prothiophos IX	0,05	[22, 44–46]	0,1 – хлопчатник (масло), виноград [48] 0,1 – cotton (oil), grapes [48]
Профенофос Profenophos IX	0,1	[22, 44–46]	0,05 – корни валерианы [49]; 0,07 – семена тмина [49]; 0,5 – чаи (включая травяной чай) [48] 0,05 – valerian roots [49]; 0,07 – caraway seeds [49]; 0,5 – teas (including herbal tea) [48]
Фенитротрион Fenitrothion X	0,5	[22, 44–47]	0,05 – корни валерианы [49]; 0,5 – плодовые семечковые [48]; 1,0 – семена тмина [49], специи, фрукты и ягоды [50] 0,05 – valerian roots [49]; 0,5 – pome fruits [48]; 1,0 – caraway seeds [49], spices, fruits and berries [50]

Продолжение таблицы 1

Название пестицида* Pesticide name*	Регламентированное содержание в фармакопеях Regulated limits in pharmacopoeias		Регламентированное содержание в пищевом сырье (мг/кг) Regulated limits in food substances (mg/kg)
	норма (мг/кг) limit (mg/kg)	ссылки references	
Фенсульфотион (в сумме) Fensulfuthion (sum of) XXIV, XXV	0,05	[22]	
	0,05 (сумма фенсульфотиона, фенсульфотион-оксона, фенсульфотион-оксон- сульфона и фенсульфо- тион-сульфона) (sum of fensulfuthion, fensulfuthion oxon, fensulfuthion oxon sulfone and fensulfuthion sulfone)	[44–46]	
Фентион (в сумме) Fenthion (sum of) XVI	0,05	[22]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,05 (только фентион) – рис [50]; 0,15 – зерно хлебных, злаковых, зернобобовые, свекла сахарная [48] 0.05 – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.05 (only fenthion) – rice [50]; 0.15 – grains, cereals, legumes, sugar beets [48]
	0,05 (сумма фентиона, фентион-оксона, фентион-оксон-сульфона, фентион-оксон-сульфо- ксида, фентион-сульфона и фентион-сульфоксида) (sum of fenthion, fenthion oxon, fenthion oxon sulfone, fenthion oxon sulfoxide, fenthion sulfone and fenthion sulfoxide)	[44–46]	
Фенхлорфос (сумма фенхлорфоса и фенхлорфосоксона) Fenchlorophos (sum of fenchlorophos and fenchlorophosoxon) XXVII	0,1	[22, 44–46]	0,1 – семена тмина, корни валерианы [49] 0.1 – caraway seeds, valerian roots [49]
Фонофос Fonophos XI	0,05	[22, 44–47]	
Фозалон Phosalone XVIII	0,1	[22, 44–47]	0,05 – корни валерианы [49]; 2,0 – семена тмина [49], специи, фрукты и ягоды [50] 0.05 – valerian roots [49]; 2.0 – caraway seeds [49], spices, fruits and berries [50]
Фосмет Phosmet XIX	0,05	[22, 44–46]	0,1 (сумма фосмета и фосмет-оксона) – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,25 – сахарная свекла [48]; 10,0 – голубика, виноград, абрикос, нектарин, персик, плодовые семечковые [48], абрикосы [50] 0.1 (sum of phosmet and phosmet-oxon) – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.25 – sugar beet [48]; 10.0 – blueberries, grapes, apricot, nectarine, peach, pome fruits [48], apricots [50];
Хлорпирифос-метил Chlorpyriphos-methyl XV	0,1	[22, 44–47]	0,01 – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,3 – специи, фрукты и ягоды [50]; 1,0 – баклажаны, виноград, перец, плодовые семечко- вые, томаты [48] 0.01 – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.3 – spices, fruits and berries [50]; 1.0 – eggplants, grapes, peppers, pome fruits, tomatoes [48]
Хлорпирифос-этил Chlorpyriphos-ethyl XV	0,2	[22, 44–47]	0,01 – семена тмина, корни валерианы [49]; 0,5 – плодовые семечковые, виноград [48]; 1,0 – специи, фрукты и ягоды [50] 0.01 – caraway seeds, valerian roots [49]; 0.5 – pome fruits, grapes [48]; 1.0 – spices, fruits and berries [50]

Название пестицида* Pesticide name*	Регламентированное содержание в фармакопеях Regulated limits in pharmacopoeias		Регламентированное содержание в пищевом сырье (мг/кг) Regulated limits in food substances (mg/kg)
	норма (мг/кг) limit (mg/kg)	ссылки references	
Хлорфенвинфос Chlorfenvinphos XXI	0,5	[22, 44–47]	0,05 – семена тмина, корни валерианы [49] 0,05 – caraway seeds, valerian roots [49]
Этион Ethion XXVI	2,0	[22, 44–47]	0,05 – корни валерианы [49]; 5,0 – семена тмина [49], специи, фрукты и ягоды [50] 0,05 – valerian roots [49]; 5,0 – caraway seeds [49], spices, fruits and berries [50]
Этримфос Etrimphos XXVII	0,05	[22, 44–46]	0,5 – хлопчатник (масло), плодовые семечковые и косточковые, виноград [48] 0,5 – cotton (oil), pome and stone fruits, grapes [48]

Примечание. * Латинскими цифрами обозначен номер формулы на рисунке 2.

Note. * Latin numerals indicate the number of the formula in Figure 2.

В настоящий момент фармакопейные требования содержания ФОП в ЛРС и ЛРП существенно отличаются от норм для пищевых продуктов. Различаются подходы к нормированию ФОП – в ОФС фармакопей ГФ РФ XIV, EP 10 и USP 42-NF 37. Ряд пестицидов нормируется в сумме с метаболитами и производными. В пищевой продукции конкретные пестициды нормируются индивидуально без учета образующихся метаболитов.

Изолирование остаточных фосфорорганических пестицидов из растительного сырья

Подготовка проб является времязатратным и трудоемким этапом аналитических методик. Одним из наиболее распространенных рекомендованных в нормативной документации способов подготовки проб является метод твердо-жидкостной экстракции [47, 55–58]. Различия в пробоподготовке проявляются в способе изолирования аналитов, например, толуолом или ацетоном с последующим концентрированием [47, 57, 58] или с последующим применением жидкостно-жидкостной экстракции [55], адсорбционной колоночной хроматографии [43, 51, 56] и гель-фильтрующей хроматографии [55].

Вследствие разнообразия структур ФОП и их метаболитов очевидно, что стандартные методы определения остаточных пестицидов не универсальны, так как в ходе процедур экстракции и очистки некоторые из них слабо либо совсем не извлекаются [25]. После хроматографического разделения пестициды могут разлагаться или претерпевать биотрансформацию [59].

В настоящее время наиболее широко используемым способом подготовки образцов при анализе ФОП в ЛРС является разработанная в 2003 году для пищевых продуктов система пробоподготовки QuEChERS [51, 60–62].

В современной литературе отражены такие способы пробоподготовки высушенных растений и специй для анализа, как твердофазная экстракция [63, 64], гель-проникающая хроматография [65], матричное твердофазное диспергирование [25], жидкостная экстракция под давлением [66], сорбционная экстракция [67], твердофазная микроэкстракция [68] и дисперсионная жидкость-жидкостная микроэкстракция [69].

Большой интерес представляет использование методов непосредственного определения следовых количеств ФОП в матрицах без трудоемких операций извлечения. Такие подходы основаны на последних достижениях в повышении специфичности масс-спектрометрического оборудования (ГХ-МС-МС и ВЭЖХ-МС-МС).

Аналитические методы определения фосфорорганических пестицидов в растительном сырье

Среди методов определения ФОП в ЛРС наиболее широко применяется газовая хроматография в сочетании с пламенно-ионизационным, азотно-фосфорным или атомно-эмиссионным детекторами с расчетом концентрации методом внутреннего стандарта (для определения ФОП используется карбофенотион) [43, 47, 57, 58].

В фармакопее Китая помимо метода газовой хроматографии для определения ФОП предлагаются более современные и дорогостоящие методы анализа: ГХ-МС-МС и ВЭЖХ-МС-МС. Для 19 ФОП из 33 нормируемых в фармакопеях РФ, Европы и США приведены такие параметры одновременного хроматографического определения, как время удерживания конкретного пестицида, MRM-переходы для детектирования и подтверждения присутствия, энергия фрагментации и пределы обнаружения [51].

В фармакопеях ГФ РФ XIV и Японии [52] регламентирован метод для определения только хлорорганических пестицидов.

Обращает на себя внимание факт того, что в настоящее время действующие фармакопеи EP 10 и USP 42 NF-37 отошли от регламентирования унифицированных методик определения ФОП в ЛРС. Такой подход вполне понятен с учетом постоянного совершенствования аналитического оборудования и повышения селективности и чувствительности анализа, но требует более квалифицированного персонала. В данный момент в EP 10 предлагается использовать любой метод определения остаточных пестицидов в ЛРС, удовлетворяющий критериям, приведенным в ОФС 2.8.13 «Pesticide residues», а также валидированный в соответствии с SANCO/10232/2006 «Quality control procedures for pesticide residues analysis» [70]. В USP 42-NF 37 рекомендовано применять методы, удовлетворяющие критериям SANTE/11813/2017 «Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues and analysis in food and feed» [71] и в соответствии с принципами валидации OPPTS 860.1490 «Рекомендации по химическому тестированию остатков» [72].

В ГОСТ 30710-2001 [56] для определения ФОП в овощах, фруктах и продуктах, их переработки используют методы ТСХ ГХ в сочетании с термоионным детектором.

В мировой практике, кроме использования ГХ в сочетании с различными методами детектирования для определения ФОП, внедряются методики с использованием ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС-МС [73–76]. Предпочтение метода ВЭЖХ обусловлен физико-химическими свойствами ФОП (относительно низкой летучестью и низкой термической лабильностью соединений) и разнообразием способов детектирования. Кроме того, ВЭЖХ является одним из самых чувствительных и высокоселективных методов определения органических загрязнителей. В руководящих документах SANCO/10232/2006 [70] и SANTE/11813/2017 [71] в равной степени допускается использование как ГХ-МС и ГХ-МС-МС, так и ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС-МС.

Использование селективных и высокочувствительных методов анализа для определения низких концентраций остаточных ФОП в ЛРС методами ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС-МС позволяет проводить одновременное детектирование широкого спектра ФОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате сравнительного анализа нормирования ФОП в ЛРС и пищевой продукции в ГФ РФ XIV, международных фармакопеях, материалах ВОЗ и нормативной документации, посвященной пищевой продукции, установлено, что в ГФ РФ XIV, EP 10, BP 2019 Vol. 1 и USP 42-NF 37 нормируется 33 ФОП, в 1 изд. 2-й

части Фармакопеи Индии – 15 ФОП, а в фармакопеях Китая и Японии нормы для ФОП в ЛРС отсутствуют.

Представлена обобщенная сводка пределов допустимого содержания ФОП в ЛРС и ряде пищевых источников. Данные значения в перечисленных фармакопейных изданиях в большинстве гармонизированы между собой, но различаются от пищевой продукции. Пределы допустимого содержания для пищевой продукции основаны на возможности индивидуального поступления с конкретным видом продукции с учетом среднесуточного потребления. Отмечено, что нормирование содержания ФОП в ЛРС во многих случаях включает не только непосредственно пестицид, но и его токсичные метаболиты, тогда как в нормативной документации, на пищевую продукцию, в основном регламентируются только сами пестициды.

В ГФ РФ XIV не в полной мере раскрыто нормирование таких пестицидов, как фентион и фенсульфотион. Токсичность и устойчивость метаболитов ФОП изучены недостаточно. Для обеспечения безопасности применения ЛРП нормативные документы, посвященные определению остаточных пестицидов, требуют доработки как в отношении конкретизации суммарного содержания индивидуальных пестицидов и их метаболитов, так и в отношении совершенствования методик анализа.

Стандартизованные методы определения ФОП в ЛРС описаны на данный момент только в Индийской и Китайской фармакопеях. В EP 10, USP 42-NF 37 и BP 2019 Vol. 1 рекомендовано использовать любую валидированную методику, соответствующую критериям приемлемости с точки зрения селективности и чувствительности анализа. Наиболее перспективными аналитическими методами определения ФОП в ЛРС являются ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС-МС в сочетании с системой подготовки проб QuEChERS, которые позволяют извлечь труднолетучие, с низкой термической лабильностью ФОП из различных видов ЛРС и проводить одновременный анализ значительно отличающихся по структуре ФОП и их метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Commission E. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. *Official Journal of the European Union*. 2009;309:1–50.
2. Tripathy V., Basak B. B., Varghese T. S., Saha A. Residues and contaminants in medicinal herbs—A review. *Phytochemistry Letters*. 2015;14:67–78. DOI: 10.1016/j.phytol.2015.09.003.
3. McKelvey W., Jacobson J. B., Kass D., Barr D. B., Davis M., Calafat A. M., Aldous K. M. Population-based biomonitoring of exposure to organophosphate and pyrethroid pesticides in New York City. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121(11–12):1349–1356. DOI: 10.1289/ehp.1206015.
4. Atwood D., Paisley-Jones C. Pesticides Industry Sales and Usage 2008–2012 Market Estimates. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention; 2017. 24 p.
5. Li H.-Z., Zeng E. Y., You J. Mitigating pesticide pollution in China requires law enforcement, farmer training, and technological in-

- novation. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2014;33(5):963–971. DOI: 10.1002/etc.2549.
6. NZIER report to the Environmental Protection Authority. Organophosphate and carbamate reassessment; 2015. 26 p. Available at: <https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsno-ar/APP202098/285cfa8da9/APP202098-NZIER-CCD-report.pdf> Accessed: 20.12.2021.
7. Singh P., Prasad S. M. Antioxidant enzyme responses to the oxidative stress due to chlorpyrifos, dimethoate and dieldrin stress in palak (*Spinacia oleracea* L.) and their toxicity alleviation by soil amendments in tropical croplands. *Science of the Total Environment*. 2018;630:839–848. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.203.
8. Yadav I. C., Devi N. L., Zhong G., Li J., Zhang G., Covaci A. Occurrence and fate of organophosphate ester flame retardants and plasticizers in indoor air and dust of Nepal: Implication for human exposure. *Environmental Pollution*. 2017;229:668–678. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.06.0895.
9. Eto M. Organophosphorus pesticides: Organic and Biological Chemistry. Boca Raton: CRC Press; 2018. 369 p.
10. Schummer C., Mothiron E., Appenzeller B. M. R., Rizet A., Wenig R., Millet M. Temporal variations of concentrations of currently used pesticides in the atmosphere of Strasbourg, France. *Environmental Pollution*. 2010;158(2):576–584. DOI: 10.1016/j.envpol.2009.08.019.
11. Rajput S., Kumari A., Arora S., Kaur R. Multi-residue pesticides analysis in water samples using reverse phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC). *MethodsX*. 2018;5:744–751. DOI: 10.1016/j.mex.2018.07.005.
12. Mwewura H., Kylin H., Vogt T., Bouwman H. Dynamics of organochlorine and organophosphate pesticide residues in soil, water, and sediment from the Rufiji River Delta, Tanzania. *Regional Studies in Marine Science*. 2021;41:101607. DOI: 10.1016/j.rsma.2020.101607.
13. Ганиев М. М., Недорезков В. Д. Химические средства защиты растений. М.: КолосС; 2006. 400 с.
14. Noore S., Ramesh G., Vandan S. E., Nagaraju V. D. Persistence and diffusion behaviour of chlorpyrifos in five different species of vegetables: A comparative analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;217:112208. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112208.
15. Romero-González R., Aguilera-Luiz M. M., Plaza-Bolaños P., Freñich A. G., Vidal J. M. Food contaminant analysis at high resolution mass spectrometry: Application for the determination of veterinary drugs in milk. *Journal of chromatography A*. 2011;1218(52):9353–9565. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.10.074.
16. Naksen W., Prapamontol T., Mangklabruks A., Chantara S., Thavornnyutikarn P., Robson M. G., Ryan P. B., Panuwet P. A single method for detecting 11 organophosphate pesticides in human plasma and breastmilk using GC-FPD. *Journal of Chromatography B*. 2016;1025:92–104. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.04.045.
17. Kim K.-H., Kabir E., Jahan S. A. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*. 2017;575:525–535. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009.
18. van den Dries M. A., Pronk A., Guxens M., Spaan S., Voortman T., Jaddoe V. W., Jusko T. A., Longnecker M. P., Tiemeier H. Determinants of organophosphate pesticide exposure in pregnant women: A population-based cohort study in the Netherlands. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2018;221(3):489–501. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.01.013.
19. Li A. J., Kannan K. Profiles of urinary neonicotinoids and dialkylphosphates in populations in nine countries. *Environment International*. 2020;145:106120. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106120.
20. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2-е изд. М.: Медицина; 2005. 832 с.
21. Klier B., Häfner E., Albert H., Binder G., Knödler M., Kühn M., Schenk A., Steinhoff B. Pesticide residues in herbal drugs: Evaluation of a database. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*. 2019;15:100223. DOI: 10.1016/j.jarmap.2019.100223.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Т. 2. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. Доступно по: <https://femb.ru/femb/pharmacopea.php/> Ссылка активна на 20.12.2021.
23. Dogheim S. M., Ashraf A., El M. M. S., Alla A. G., Khorshid M. A., Fahmy S. M. Pesticides and heavy metals levels in Egyptian leafy vegetables and some aromatic medicinal plants. *Food Additives and Contaminants*. 2004;21(4):323–330. DOI: 10.1080/02652030310001656361.
24. Abou-Arab A. A. K., Abou Donia M. A. Pesticide residues in some Egyptian spices and medicinal plants as affected by processing. *Food Chemistry*. 2001;72(4):439–445. DOI: 10.1016/S0308-8146(00)00254-5.
25. Łozowicka B., Jankowska M., Rutkowska E., Hrynko I., Kaczyński P., Miciński J. The evaluation of a fast and simple pesticide multiresidue method in various herbs by gas chromatography. *Journal of Nature and Science of Medicine*. 2014;68(1):95–111. DOI: 10.1007/s11418-013-0777-9.
26. Fu Y., Dou X., Zhang L., Qin J., Yang M., Luo J. A comprehensive analysis of 201 pesticides for different herbal species-ready application using gas chromatography-tandem mass spectrometry coupled with QuEChERS. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2019;1125:121730. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121730.
27. Hu Y., Wan L., Zhang J., Yang F., Cao J. Rapid determination of pesticide residues in Chinese materia medica using QuEChERS sample preparation followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2012;2(3): 286–293. DOI: 10.1016/j.apsb.2012.03.005.
28. Harris E. S., Cao S., Littlefield B. A., et al. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. *Science of the Total Environment*. 2011;409(20):4297–4305. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.07.032.
29. Organophosphorus insecticides: a general introduction. Geneva: World Health Organization; 1986. 135 p.
30. Roberts J. R., Reigart J. R. Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 6th ed. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2013. 272 p.
31. Kumar V., Upadhyay N., Wasit A. B., Singh S., Kaur P. Spectroscopic methods for the detection of organophosphate pesticides—A preview. *Current World Environment*. 2013;8(2):313–318. DOI: 10.12944/CWE.8.2.19.
32. Plumlee K. Clinical Veterinary Toxicology. St Louis, MO: Mosby; 2004. 477 p. DOI: 10.1016/B0-32-301125-X/50024-8.
33. Holden A. J., Chen L., Shaw I. C. Thermal stability of organophosphorus pesticide triazophos and its relevance in the assessment of risk to the consumer of triazophos residues in food. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001;49(1):103–106. DOI: 10.1021/jf0002589.
34. Guo G., Jiang N., Liu F., Bian Y. Storage stability of organophosphorus pesticide residues in peanut and soya bean extracted solutions. *Royal Society Open Science*. 2018;5(7):180757. DOI: 10.1098/rsos.180757.
35. Аляутдин Р. Н. Фармакология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004. 592 с.
36. Some organophosphate insecticides and herbicides. Lyon: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2015. 452 p.
37. Vinson F., Merhi M., Baldi I., Raynal H., Gamet-Payrastré L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011;68(9):694–702. DOI: 10.1136/oemed-2011-100082.
38. Varfolomeev S. D., Efremenko E. N. Organophosphorus neurotoxins. 1st ed. Moscow: RIOR; 2020. 380 p. DOI: 10.29039/02026-5.
39. Saxena G., Bharagava R. M. Bioremediation of Industrial Waste for Environmental Safety: Volume I: Industrial Waste and Its Management. Singapore: Springer Nature; 2020. 436 p. DOI: 10.1007/978-981-13-1891-7_13.
40. Katsikantami I., Kavvalakis M. P., Tzatzarakis M. N., Nosyrev A. E., Vakonaki E., Tsatsakis A. M. Advances on Biomonitoring of Organophosphorus and Organochlorine Pesticides. *Journal of Siberian Federal University*. 2017;10(2):153–170. DOI: 10.17516/1997-1389-0019.
41. Codex Alimentarius Commission. Procedural Manual, 21st ed. Rome: FAO/WHO Food Standards Programme; 2013. 205 p. Available at: <https://www.fao.org/3/a1472e/a1472e00.htm/> Accessed: 20.12.2021.
42. Quality control methods for herbal materials. Geneva: World Health Organization; 2011. 173 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44479/> Accessed: 20.12.2021.
43. WHO Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva: World Health

- Organization; 2007. 105 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43510>/ Accessed: 20.12.2021.
44. European Pharmacopoeia 10th edition. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Available at: <https://pheur.edqm.eu/> Accessed: 20.12.2021.
45. The British Pharmacopoeia 2019. Volume I. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. British Pharmacopoeia Commission. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/> Accessed: 20.12.2021.
46. United States Pharmacopoeia 42. National Formulary 37, Second Supplement. United States Pharmacopoeial Convention. Available at: <http://www.uspnf.com/> Accessed: 20.12.2021.
47. The Unani Pharmacopoeia of India. 1st Edition, Part 2, Vol. 3. Pharmacopoeia Commission for Indian Medicine & Homoeopathy Ministry of AYUSH, Government of India. Available at: <https://main.ayush.gov.in/> Accessed: 20.12.2021.
48. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): Гигиенические нормативы ГН 1.2.3539-18. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2019. 156 с.
49. EU Pesticide Database. European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides_en/ Accessed: 20.12.2021.
50. Codex Alimentarius. Codex Pesticides Residues in Food Online Database. Available at: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/pesticides/en/> Accessed: 20.12.2021.
51. Pharmacopoeia of The People's Republic of China. Vol. 4. Chinese Pharmacopoeia Commission. China Medical Science Press. Available at: <http://fuwu.chp.org.cn/> Accessed: 20.12.2021.
52. Japanese Pharmacopoeia. 17th Edition. English Version. The Minister of Health. Labour and Welfare. 2016. Available at: <https://www.pmda.go.jp/> Accessed: 20.12.2021.
53. Фармакопея Евразийского экономического союза. Москва: Евразийская экономическая комиссия; 2020. Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/> Ссылка активна на 20.12.2021.
54. Index of World Pharmacopoeias and Pharmacopoeial Authorities. Geneva: World Health Organization; 2021. 51 p. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/QAS-11.453-Rev.12/> Accessed: 20.12.2021.
55. Мультиметоды для газохроматографического определения остатков пестицидов: Межгосударственный стандарт ГОСТ 32689.2-2014. Москва: Стандартинформ; 2015. 29 с.
56. Плоды, овощи и продукты их переработки. Методы определения остаточных количеств фосфорорганических пестицидов: Межгосударственный стандарт ГОСТ 30710-2001. Москва: ИПК Издательство стандартов; 2001. 15 с.
57. European Pharmacopoeia 5th ed. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Available at: <https://pheur.edqm.eu/> Accessed: 20.12.2021.
58. United States Pharmacopoeia 38. National Formulary 33, First Supplement. United States Pharmacopoeial Convention. Available at: <http://www.uspnf.com/> Accessed: 20.12.2021.
59. Parrilla Vázquez P., Ferrer C., Martínez Bueno M.J., Fernández-Alba A.R. Pesticide residues in spices and herbs: Sample preparation methods and determination by chromatographic techniques. *Trends in Analytical Chemistry*. 2019;115:13–22. DOI: 10.1016/j.trac.2019.03.022.
60. Anastassiades M., Lehotay S.J., Štajnbaher D., Schenck F.J. Fast and Easy Multiresidue Method Employing Acetonitrile Extraction/Partitioning and "Dispersive Solid-Phase Extraction" for the Determination of Pesticide Residues in Produce. *Journal of AOAC International*. 2003;86(2):412–431. DOI: 10.1093/jaoac/86.2.412.
61. Chawla S., Patel H.K., Gor H.N., Vaghela K.M., Solanki P.P., Shah P.G., Evaluation of matrix effects in multiresidue analysis of pesticide residues in vegetables and spices by LC-MS/MS. *Journal of AOAC International*. 2017;100(3):616–623. DOI: 10.5740/jaoacint.17-0048.
62. Taha S.M., Gadalla S.A. Development of an efficient method for multi residue analysis of 160 pesticides in herbal plant by ethyl acetate hexane mixture with direct injection to GC-MS/MS. *Talanta*. 2017;174:767–779. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.06.080.
63. Chai L.-K., Elie F. A rapid multi-residue method for pesticide residues determination in white and black pepper (*Piper nigrum* L.). *Food Control*. 2013;32:322–326. DOI: 10.1016/j.foodcont.2012.12.015.
64. Goon A., Khan Z., Oulkar D., Shinde R., Gaikwad S., Banerjee K. A simultaneous screening and quantitative method for the multiresidue analysis of pesticides in spices using ultra-high performance liquid chromatography-high resolution (Orbitrap) mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2018;1532:105–111. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.11.066.
65. Hayward D.G., Wong J.W. Organohalogen and organophosphorous pesticide method for ginseng root e a comparison of gas chromatography-single quadrupole mass spectrometry with high resolution time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. 2009;81:5716–5723. DOI: 10.1021/ac900494a.
66. Du G., Xiao Y., Yang H.R., Wang L., Song Y.L., Wang Y.T. Rapid determination of pesticide residues in herbs using selective pressurized liquid extraction and fast gas chromatography coupled with mass spectrometry. *Journal of Separation Science*. 2012;35:1922–1932. DOI: 10.1002/jssc.201200169.
67. Maggi L., Carmona M., Campo C.P., Zalacain A., de Mendoza J.H., Mocholí F.A., Alonso G.L. Multi-residue contaminants and pollutants analysis in saffron spice by stir bar sorptive extraction and gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2008;1209:55–60. DOI: 10.1016/j.chroma.2008.09.026.
68. Hwang B.H., Lee M.R. Solid-phase microextraction for organochlorine pesticide residues analysis in Chinese herbal formulations. *Journal of Chromatography A*. 2000;898(2):245–256. DOI: 10.1016/S0021-9673(00)00874-8.
69. Ho Y., Tsoi Y., Leung K.S. Highly sensitive and selective organophosphate screening in twelve commodities of fruits, vegetables and herbal medicines by dispersive liquid-liquid microextraction. *Analytica Chimica Acta*. 2013;775:58–66. DOI: 10.1016/j.aca.2013.02.043.
70. European Commission SANCO. Quality control procedures for pesticide residues analysis. Document SANCO/10232/2006, 24 March. Available at: https://www.eurl-pesticides.eu/library/docs/allcrl/AqcGuidance_Sanco_2006_10232.pdf/ Accessed: 20.12.2021.
71. European Commission. Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticides residues analysis in food and feed. Document SANTE/11813/2017, 21–22 November. Available at: https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/SANTE_11813_2017-fin.pdf/ Accessed: 20.12.2021.
72. EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS). Residue Chemistry Test Guideline: OPPTS 860.1340 Residue Analytical Methods; 1996. 12 p. Available at: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2009-0155-0007/> Accessed: 20.12.2021.
73. Ferrer C., Unterluggauer H., Fischer R.J., Fernández-Alba A.R., Masselter S. Development and validation of a LC-MS/MS method for the simultaneous determination of aflatoxins, dyes and pesticides in spices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;397(1):93–107. DOI: 10.1007/s00216-010-3526-x.
74. Chen L., Song F.-R., Liu Z., Zheng Z., Xing J., Liu S. Multi-residue method for fast determination of pesticide residues in plants used in traditional Chinese medicine by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2012;1225:132–140. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.12.071.
75. de Oliveira Silva R., de Castro R.C., Milhome M.A.L., do Nascimento R.F. Liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry method for determination of twenty multi-class pesticide residues in cashew. *LWT – Food Science and Technology*. 2014;59:21–25. DOI: 10.1016/j.lwt.2014.05.035.
76. Bernardi G., Kemmerich M., Ribeiro L.C., Adaime M.B., Zanel-la R., Prestes O.D. An effective method for pesticide residues determination in tobacco by GC-MS/MS and UHPLC-MS/MS employing acetonitrile extraction with low-temperature precipitation and d-SPE clean-up. *Talanta*. 2016;161:40–47. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.08.015.

REFERENCES

- European Commission E. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. *Official Journal of the European Union*. 2009;309:1–50.
- Tripathy V., Basak B. B., Varghese T. S., Saha A. Residues and contaminants in medicinal herbs—A review. *Phytochemistry Letters*. 2015;14:67–78. DOI: 10.1016/j.phytol.2015.09.003.
- McKelvey W., Jacobson J. B., Kass D., Barr D. B., Davis M., Calafat A. M., Aldous K. M. Population-based biomonitoring of exposure to organophosphate and pyrethroid pesticides in New York City. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121(11–12):1349–1356. DOI: 10.1289/ehp.1206015.
- Atwood D., Paisley-Jones C. Pesticides Industry Sales and Usage 2008–2012 Market Estimates. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention; 2017. 24 p.
- Li H.-Z., Zeng E. Y., You J. Mitigating pesticide pollution in China requires law enforcement, farmer training, and technological innovation. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2014;33(5):963–971. DOI: 10.1002/etc.2549.
- NZIER report to the Environmental Protection Authority. Organophosphate and carbamate reassessment; 2015. 26 p. Available at: <https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hso-no-ar/APP202098/285cfa8da9/APP202098-NZIER-CCD-report.pdf> Accessed: 20.12.2021.
- Singh P., Prasad S. M. Antioxidant enzyme responses to the oxidative stress due to chlorpyrifos, dimethoate and dieldrin stress in palak (*Spinacia oleracea* L.) and their toxicity alleviation by soil amendments in tropical croplands. *Science of the Total Environment*. 2018;630:839–848. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.203.
- Yadav I. C., Devi N. L., Zhong G., Li J., Zhang G., Covaci A. Occurrence and fate of organophosphate ester flame retardants and plasticizers in indoor air and dust of Nepal: Implication for human exposure. *Environmental Pollution*. 2017;229:668–678. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.06.0895.
- Eto M. Organophosphorus pesticides: Organic and Biological Chemistry. Boca Raton: CRC Press; 2018. 369 p.
- Schummer C., Mothiron E., Appenzeller B. M. R., Rizet A., Wenig R., Millet M. Temporal variations of concentrations of currently used pesticides in the atmosphere of Strasbourg, France. *Environmental Pollution*. 2010;158(2):576–584. DOI: 10.1016/j.envpol.2009.08.019.
- Rajput S., Kumari A., Arora S., Kaur R. Multi-residue pesticides analysis in water samples using reverse phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC). *MethodsX*. 2018;5:744–751. DOI: 10.1016/j.mex.2018.07.005.
- Mwewa H., Kylin H., Vogt T., Bouwman H. Dynamics of organochlorine and organophosphate pesticide residues in soil, water, and sediment from the Rufiji River Delta, Tanzania. *Regional Studies in Marine Science*. 2021;41:101607. DOI: 10.1016/j.rsma.2020.101607.
- Ganiev M. M., Nedorezkov V. D. Chemical Protection of Plants. Moscow: KolosS; 2006. 400 p. (In Russ.)
- Noore S., Ramesh G., Vandan S. E., Nagaraju V. D. Persistence and diffusion behaviour of chlorpyrifos in five different species of vegetables: A comparative analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;217:112208. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112208.
- Romero-González R., Aguilera-Luiz M. M., Plaza-Bolaños P., Freñich A. G., Vidal J. M. Food contaminant analysis at high resolution mass spectrometry: Application for the determination of veterinary drugs in milk. *Journal of chromatography A*. 2011;1218(52):9353–9365. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.10.074.
- Naksen W., Prapamontol T., Mangklabruks A., Chantara S., Thavornyutikarn P., Robson M. G., Ryan P. B., Barr D. B., Panuwet P. A single method for detecting 11 organophosphate pesticides in human plasma and breastmilk using GC-FPD. *Journal of Chromatography B*. 2016;1025:92–104. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.04.045.
- Kim K.-H., Kabir E., Jahan S. A. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*. 2017;575:525–535. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009.
- van den Dries M. A., Pronk A., Guxens M., Spaan S., Voortman T., Jaddoe V. W., Jusko T. A., Longnecker M. P., Tiemeier H. Determinants of organophosphate pesticide exposure in pregnant women: A population-based cohort study in the Netherlands. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2018;221(3):489–501. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.01.013.
- Li A. J., Kannan K. Profiles of urinary neonicotinoids and dialkylphosphates in populations in nine countries. *Environment International*. 2020;145:106120. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106120.
- Habrieu R. U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, 2nd ed. Moscow: Medicina; 2005. 832 p. (In Russ.)
- Klier B., Häfner E., Albert H., Binder G., Knödler M., Kühn M., Schenk A., Steinhoff B. Pesticide residues in herbal drugs: Evaluation of a database. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*. 2019;15:100223. DOI: 10.1016/j.jarmap.2019.100223.
- The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. V. 2. Moscow: State Pharmacopoeia of the Russian Federation; 2018. Available at: <https://femb.ru/femb/pharmacopoea.php/> Accessed: 20.12.2021. (In Russ.)
- Dogheim S. M., Ashraf A., El M. M. S., Alla A. G., Khorshid M. A., Fahmy S. M. Pesticides and heavy metals levels in Egyptian leafy vegetables and some aromatic medicinal plants. *Food Additives and Contaminants*. 2004;21(4):323–330. DOI: 10.1080/02652030310001656361.
- Abou-Arab A. A. K., Abou Donia M. A. Pesticide residues in some Egyptian spices and medicinal plants as affected by processing. *Food Chemistry*. 2001;72(4):439–445. DOI: 10.1016/S0308-8146(00)00254-5.
- Łozowicka B., Jankowska M., Rutkowska E., Hrynko I., Kaczyński P., Miciński J. The evaluation of a fast and simple pesticide multiresidue method in various herbs by gas chromatography. *Journal of Nature and Science of Medicine*. 2014;68(1):95–111. DOI: 10.1007/s11418-013-0777-9.
- Fu Y., Dou X., Zhang L., Qin J., Yang M., Luo J. A comprehensive analysis of 201 pesticides for different herbal species-ready application using gas chromatography-tandem mass spectrometry coupled with QuEChERS. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2019;1125:121730. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121730.
- Hu Y., Wan L., Zhang J., Yang F., Cao J. Rapid determination of pesticide residues in Chinese materia medica using QuEChERS sample preparation followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2012;2(3): 286–293. DOI: 10.1016/j.apsb.2012.03.005.
- Harris E. S., Cao S., Littlefield B. A., et al. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. *Science of the Total Environment*. 2011;409(20):4297–4305. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.07.032.
- Organophosphorus insecticides: a general introduction. Geneva: World Health Organization; 1986. 135 p.
- Roberts J. R., Reigart J. R. Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 6th ed. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2013. 272 p.
- Kumar V., Upadhyay N., Wasit A. B., Singh S., Kaur P. Spectroscopic methods for the detection of organophosphate pesticides—A review. *Current World Environment*. 2013;8(2):313–318. DOI: 10.12944/CWE.8.2.19.
- Plumlee K. Clinical Veterinary Toxicology. St Louis, MO: Mosby; 2004. 477 p. DOI: 10.1016/B0-32-301125-X/50024-8.
- Holden A. J., Chen L., Shaw I. C. Thermal stability of organophosphorus pesticide triazophos and its relevance in the assessment of risk to the consumer of triazophos residues in food. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001;49(1):103–106. DOI: 10.1021/jf0002589.
- Guo G., Jiang N., Liu F., Bian Y. Storage stability of organophosphorus pesticide residues in peanut and soya bean extracted solutions. *Royal Society Open Science*. 2018;5(7):180757. DOI: 10.1098/rsos.180757.
- Alyautdin R. N. Pharmacology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-MED; 2004. 592 p. (In Russ.)
- Some organophosphate insecticides and herbicides. Lyon: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2015. 452 p.
- Vinson F., Merhi M., Baldi I., Raynal H., Gamet-Payrastré L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011;68(9):694–702. DOI: 10.1136/oemed-2011-100082.
- Varfolomeev S. D., Efremenko E. N. Organophosphorus neurotoxins. 1st ed. Moscow: RIOR; 2020. 380 p. DOI: 10.29039/02026-5.
- Saxena G., Bharagava R. M. Bioremediation of Industrial Waste for Environmental Safety: Volume I: Industrial Waste and Its Management. Singapore: Springer Nature; 2020. 436 p. DOI: 10.1007/978-981-13-1891-7_13.

40. Katsikantami I., Kavvalakis M. P., Tzatzarakis M. N., Nosyrev A. E., Vakonaki E., Tsatsakis A. M. Advances on Biomonitoring of Organophosphorus and Organochlorine Pesticides. *Journal of Siberian Federal University*. 2017;10(2):153–170. DOI: 10.17516/1997-1389-0019.
41. Codex Alimentarius Commission. Procedural Manual, 21st ed. Rome: FAO/WHO Food Standards Programme; 2013, 205 p. Available at: <https://www.fao.org/3/a1472e/a1472e00.htm/> Accessed: 20.12.2021.
42. Quality control methods for herbal materials. Geneva: World Health Organization; 2011. 173 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44479/> Accessed: 20.12.2021.
43. WHO Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva: World Health Organization; 2007. 105 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43510/> Accessed: 20.12.2021.
44. European Pharmacopoeia 10th edition. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Available at: <https://pheur.edqm.eu/> Accessed: 20.12.2021.
45. The British Pharmacopoeia 2019. Volume I. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. British Pharmacopoeia Commission. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/> Accessed: 20.12.2021.
46. United States Pharmacopoeia 42. National Formulary 37, Second Supplement. United States Pharmacopoeial Convention. Available at: <http://www.uspnf.com/> Accessed: 20.12.2021.
47. The Unani Pharmacopoeia of India. 1st Edition, Part 2, Vol. 3. Pharmacopoeia Commission for Indian Medicine & Homoeopathy Ministry of AYUSH, Government of India. Available at: <https://main.ayush.gov.in/> Accessed: 20.12.2021.
48. Hygienic standards for pesticide content in environmental objects (the list). Hygienic standards GN 1.2.3539-18. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2019. 156 p. (In Russ.)
49. EU Pesticide Database. European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides_en/ Accessed: 20.12.2021.
50. Codex Alimentarius. Codex Pesticides Residues in Food Online Database. Available at: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pesticides/en/> Accessed: 20.12.2021.
51. Pharmacopoeia of The People's Republic of China. Vol. 4. Chinese Pharmacopoeia Commission. China Medical Science Press. Available at: <http://fuwu.chp.org.cn/> Accessed: 20.12.2021.
52. Japanese Pharmacopoeia. 17th Edition. English Version. The Minister of Health. Labour and Welfare. 2016. Available at: <https://www.pmda.go.jp/> Accessed: 20.12.2021.
53. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Moscow: The Eurasian Economic Commission; 2020. Available at: <https://docs.eaeunion.org/> Accessed: 20.12.2021. (In Russ.).
54. Index of World Pharmacopoeias and Pharmacopoeial Authorities. Geneva: World Health Organization; 2021. 51 p. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/QAS-11.453-Rev.12/> Accessed: 20.12.2021.
55. Multiresidue methods for the gas chromatographic determination of pesticide residues: Interstate standard GOST 32689.2-2014. Moscow: Standartinform; 2015. 29 p. (In Russ.)
56. Fruits, vegetables and derived products. Methods for determination of phosphororganic pesticides. Interstate standard GOST 30710-2001. Moscow: IPK Izdatel'stvo standartov; 2001. 15 p. (In Russ.)
57. European Pharmacopoeia 5th ed. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Available at: <https://pheur.edqm.eu/> Accessed: 20.12.2021.
58. United States Pharmacopoeia 38. National Formulary 33, First Supplement. United States Pharmacopoeial Convention. Available at: <http://www.uspnf.com/> Accessed: 20.12.2021.
59. Parrilla Vázquez P., Ferrer C., Martínez Bueno M. J., Fernández-Alba A. R. Pesticide residues in spices and herbs: Sample preparation methods and determination by chromatographic techniques. *Trends in Analytical Chemistry*. 2019;115:13–22. DOI: 10.1016/j.trac.2019.03.022.
60. Anastasiades M., Lehotay S. J., Štajnbaher D., Schenck F. J. Fast and Easy Multiresidue Method Employing Acetonitrile Extraction/Partitioning and "Dispersive Solid-Phase Extraction" for the Determination of Pesticide Residues in Produce. *Journal of AOAC International*. 2003;86(2):412–431. DOI: 10.1093/jaoac/86.2.412.
61. Chawla S., Patel H. K., Gor H. N., Vaghela K. M., Solanki P. P., Shah P. G., Evaluation of matrix effects in multiresidue analysis of pesticide residues in vegetables and spices by LC-MS/MS. *Journal of AOAC International*. 2017;100(3):616–623. DOI: 10.5740/jaoacint.17-0048.
62. Taha S. M., Gadalla S. A. Development of an efficient method for multi residue analysis of 160 pesticides in herbal plant by ethyl acetate hexane mixture with direct injection to GC-MS/MS. *Talanta*. 2017;174:767–779. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.06.080.
63. Chai L.-K., Elie F. A rapid multi-residue method for pesticide residues determination in white and black pepper (*Piper nigrum* L.). *Food Control*. 2013;32:322–326. DOI: 10.1016/j.foodcont.2012.12.015.
64. Goon A., Khan Z., Oulkar D., Shinde R., Gaikwad S., Banerjee K. A simultaneous screening and quantitative method for the multiresidue analysis of pesticides in spices using ultra-high performance liquid chromatography-high resolution (Orbitrap) mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2018;1532:105–111. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.11.066.
65. Hayward D. G., Wong J. W. Organohalogen and organophosphorous pesticide method for ginseng root e a comparison of gas chromatography-single quadrupole mass spectrometry with high resolution time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. 2009;81:5716–5723. DOI: 10.1021/ac900494a.
66. Du G., Xiao Y., Yang H. R., Wang L., Song Y. T. Rapid determination of pesticide residues in herbs using selective pressurized liquid extraction and fast gas chromatography coupled with mass spectrometry. *Journal of Separation Science*. 2012;35:1922–1932. DOI: 10.1002/jssc.201200169.
67. Maggi L., Carmona M., Campo C. P., Zalacain A., de Mendoza J. H., Mocholí F. A., Alonso G. L. Multi-residue contaminants and pollutants analysis in saffron spice by stir bar sorptive extraction and gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2008;1209:55–60. DOI: 10.1016/j.chroma.2008.09.026.
68. Hwang B. H., Lee M. R. Solid-phase microextraction for organochlorine pesticide residues analysis in Chinese herbal formulations. *Journal of Chromatography A*. 2000;898(2):245–256. DOI: 10.1016/S0021-9673(00)00874-8.
69. Ho Y., Tsoi Y., Leung K. S. Highly sensitive and selective organophosphate screening in twelve commodities of fruits, vegetables and herbal medicines by dispersive liquid-liquid microextraction. *Analytica Chimica Acta*. 2013;775:58–66. DOI: 10.1016/j.aca.2013.02.043.
70. European Commission SANCO. Quality control procedures for pesticide residues analysis. Document SANCO/10232/2006, 24 March. Available at: https://www.eurl-pesticides.eu/library/docs/allcrl/AqcGuidance_Sanco_2006_10232.pdf/ Accessed: 20.12.2021.
71. European Commission. Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticides residues analysis in food and feed. Document SANTE/11813/2017, 21–22 November. Available at: https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/SANTE_11813_2017-fin.pdf/ Accessed: 20.12.2021.
72. EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS). Residue Chemistry Test Guideline: OPPTS 860.1340 Residue Analytical Methods; 1996. 12 p. Available at: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2009-0155-0007/> Accessed: 20.12.2021.
73. Ferrer C., Unterluggauer H., Fischer R. J., Fernández-Alba A. R., Masselter S. Development and validation of a LC-MS/MS method for the simultaneous determination of aflatoxins, dyes and pesticides in spices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;397(1):93–107. DOI: 10.1007/s00216-010-3526-x.
74. Chen L., Song F.-R., Liu Z., Zheng Z., Xing J., Liu S. Multi-residue method for fast determination of pesticide residues in plants used in traditional Chinese medicine by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2012;1225:132–140. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.12.071.
75. de Oliveira Silva R., de Castro R. C., Milhome M. A. L., do Nascimento R. F. Liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry method for determination of twenty multi-class pesticide residues in cashew. *LWT – Food Science and Technology*. 2014;59:21–25. DOI: 10.1016/j.lwt.2014.05.035.
76. Bernardi G., Kemmerich M., Ribeiro L. C., Adame M. B., Zanel-la R., Prestes O. D. An effective method for pesticide residues determination in tobacco by GC-MS/MS and UHPLC-MS/MS employing acetonitrile extraction with low-temperature precipitation and d-SPE clean-up. *Talanta*. 2016;161:40–47. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.08.015.