

НОВЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕТОД ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В РОДЕНТИЦИДАХ

С.В. Андреев, Е.С. Беляев, А.А. Ищенко

Сергей Викторович Андреев *, Евгений Семенович Беляев

Лаборатория химических исследований дезинфекционных средств, Научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора, Научный проезд, 18, Москва, Российская Федерация, 117246
E-mail: svandreev.niid@gmail.com *, cronse@mail.ru

Анатолий Александрович Ищенко

Кафедра аналитической химии, Московский технологический университет, просп. Вернадского, 86, Москва, Российская Федерация, 119571
E-mail: aischenko@yasenevo.ru

Твердые парафиновые брикеты являются одним из наиболее современных типов родентицидных приманок, поскольку предохраняют ее от воздействия окружающей среды и не снижают поедаемость грызунами. В данной работе предложен простой универсальный метод для определения бродифакума, бромадиолона и дифенакума в твердых брикетах, которые представляют собой смесь парафина, яда и наполнителя, в качестве которого могут быть использованы зерно, мука и тому подобное. Сложность в анализе приманок, содержащих парафин, заключается в том, чтобы от него избавиться. Для этого мы предлагаем использовать экстракцию в системе гексан-ацетонитрил. Парафин растворяется в гексане, в то время как бродифакум, бромадиолон и дифенакум – нет. Образующуюся двухфазную систему разделяли с помощью делительной воронки и собирали нижнюю фракцию. При наличии в пробе каких-либо наполнителей их отфильтровывали до разделения смеси, остаток промывали ацетонитрилом. Перед вводом пробы в хроматограф ее дважды фильтровали с помощью PTFE-фильтров пористостью 0,45 мкм. Наилучшее разделение компонентов смеси было достигнуто при использовании колонки Thermo Acclaim® Surfactant в качестве подвижной фазы был взят ацетонитрил и 0,1 М водный раствор ацетата аммония (рН 5,4) в режиме градиентного элюирования. Детектирование всех трех ядов проводили при длине волны 264 нм. Данный метод обладает чувствительностью 0,028 мг. Диапазон линейности от 0,00067 до 0,01 %. Коэффициент извлечения для бромадиолона составляет – 94 %, для бродифакума – 98 %, для дифенакума – 90 %.

Ключевые слова: бродифакум, бромадиолон, дифенакум, родентициды, ВЭЖХ

NEW UNIVERSAL METHOD FOR DETERMINATION OF ANTICOAGULANTS IN RODENTICIDES

S.V. Andreev, E.S. Belyaev, A.A. Ischenko

Sergey V. Andreev *, Evgeny S. Belyaev

Department of Chemistry, Scientific Research Disinfectology Institute, Nauchniy proezd, 18, Moscow, 117246, Russia
E-mail: svandreev.niid@gmail.com *, cronse@mail.ru

Anatoly A. Ischenko

Department of Analytical Chemistry, Moscow University of Technology, Institute of Fine Chemical Technologies, Vernadskogo ave., 86, Moscow, 119571, Russia
E-mail: aischenko@yasenevo.ru

Solid paraffin briquettes are one of the most modern types of rodenticide baits, because they protect it from the environmental exposure and do not reduce palatability of rodents. This paper proposes a simple universal method for the determination of brodifacoum, bromadiolone and difenacoum in solid briquettes, which are a mixture of paraffin, poison and filler, which can be used as grain, flour and the like. The difficulty in the analysis of baits containing paraffin, is to get rid of it. For this, we propose to use hexane-acetonitrile extraction in the system. Paraffin dissolves in hexane, while brodifacoum, bromadiolone and difenacoum do not. The resulting two-phase system was separated using a separatory funnel and the bottom fraction was collected. If any fillers were present in the sample, they were filtered until the mixture was separated, the residue was washed with acetonitrile. Before introducing the sample into the chromatograph, it was filtered twice with PTFE filters with a porosity of 0.45 μm. The best separation was achieved using a Thermo Acclaim® Surfactant column using acetonitrile and 0.1 M aqueous ammonium acetate solution (pH 5.4) as the mobile phase in a gradient elution mode. All three poisons were detected at a wavelength of 264 nm. This method has a sensitivity of 0.028 mg. The linearity range is from 0.00067 to 0.01%. The recovery rate for bromadiolone is 94%, for brodifacoum, 98%, and for difenacoum, 90%.

Key words: brodifacoum, bromadiolone, difenacoum, rodenticides, HPLC

Для цитирования:

Андреев С.В., Беляев Е.С., Ищенко А.А. Новый универсальный метод для определения антикоагулянтов второго поколения в родентицидах. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 1. С. 85–90

For citation:

Andreev S.V., Belyaev E.S., Ischenko A.A. New universal method for determination of anticoagulants in rodenticides. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 1. P. 85–90

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что мелкие позвоночные являются переносчиками инфекционных заболеваний [1-4]. Инфекционные болезни вызываются различными патогенами, такими как грибы, вирусы, бактерии, гельминты и т.д. Грызуны являются переносчиками около 60 инфекционных заболеваний, многие из которых представляют серьезную угрозу для здоровья людей [5]. К таким болезням относятся геморрагические лихорадки, болезнь Борна, лихорадка Ласса, гепатит Е, чума, туляремия, сальмонеллез и другие [6]. Кроме того, грызуны нарушают хозяйственную деятельность человека, нанося ущерб коммуникациям и продуктам питания.

В последнее время возрастает общее число грызунов и количество крыс в частности [1, 7]. Родентициды химического типа чаще всего используют для контроля численности грызунов [8].

Родентицидная приманка имеет несколько основных компонентов – яд, аттрактант, консервант, а также добавку, предохраняющую приманку от воздействия окружающей среды. Различают зерновые приманки, а также твердые (парафиновые брикеты) и мягкие брикеты (тесто-брикеты). В качестве действующих веществ (ДВ) используют яды острого действия (фосфид цинка) или хронического действия (антикоагулянты крови) [9]. Антикоагулянты крови подразделяются на

первое и второе поколение. К первому поколению относятся: варфарин (зоокумарин), дифенацин, куматетралил, этилфенацин, трифенацин, хлорфасинон. Для достижения эффективности приманка, включающая антикоагулянты первого поколения, должна поедаться мышевидными грызунами многократно. К антикоагулянтам второго поколения относятся: дифенакум, бродифакум, дифетиалон, флокумафен, бромодиолон, изоиндан. Антикоагулянты второго поколения вызывают гибель грызунов на 3-5 сут, что быстрее, чем от антикоагулянтов первого поколения [10]. Это во многом обусловлено большей токсичностью этих соединений, что хорошо видно по данным, представленным в табл. 1.

Таблица 1.

Острая токсичность некоторых родентицидов для крыс при пероральном введении [10, 11]

Table 1. The acute oral toxicity of some rodenticides to rats when orally dosed

Вещество	ЛД50, мг/кг
<i>Антикоагулянты первого поколения</i>	
Варфарин	3,3
Куматетралил	16,5
Дифацинон	2,1
<i>Антикоагулянты второго поколения</i>	
Бродифакум	0,39
Бромодиолон	0,56-0,84

В последнее время подавляющее число новых родентицидных средств в качестве действующих веществ содержит антикоагулянты второго поколения – бромадиолон, бродифакум или дифенакум (рисунок).

Для извлечения бромадиолона из приманок в виде гранул в работе [12] предложено использовать 2% раствор муравьиной кислоты в метаноле. Образец средства перетирают в ступке, затем отбирают 50 мг, добавляют 2 мл раствора муравьиной кислоты и помещают в ультразвуковую баню на 15 мин. Затем образец центрифугируют и хроматографируют на колонке С18 с использованием в качестве элюентов смеси ацетонитрила, метанола и воды. Для повышения чувствительности авторы использовали флуоресцентный детектор. Предел обнаружения бромадиолона составил 0,004 мг, коэффициент извлечения от 86 до 99%.

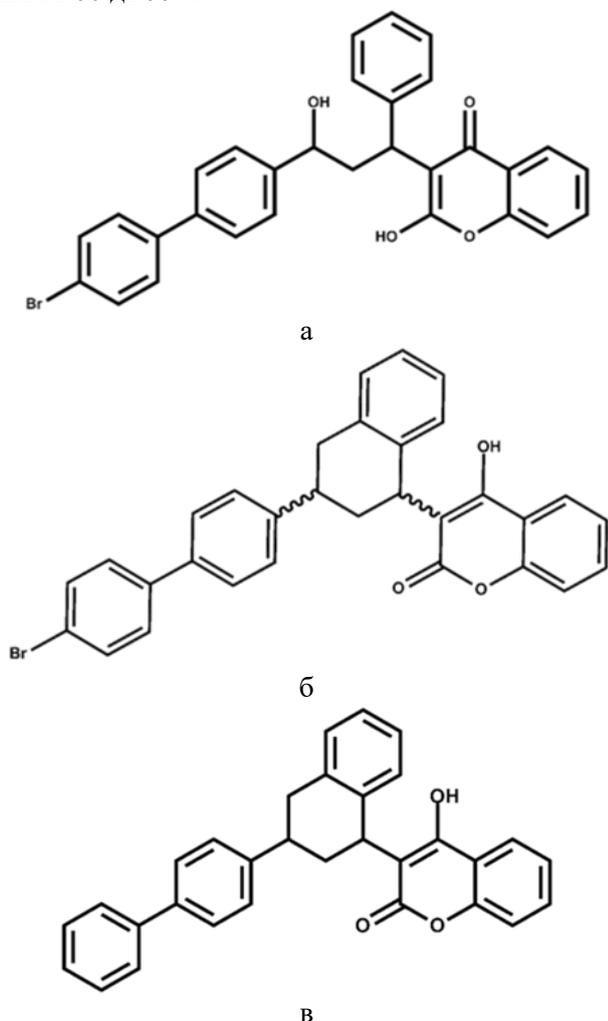


Рис. Структурные формулы бромадиолона (а), бродифакума (б) и дифенакума (в)
Fig. Structural formulas of bromadiolone (a), brodifacoum (б) and difenacoum (в)

Позднее эта же группа авторов использовала схожие условия для извлечения хлорфацинона и дифацинона из парафиновых брикетов [13]. Для приготовления модельных образцов к расплавленному воску прибавляли раствор действующего вещества в этилацетате, затем при 70 °С в атмосфере азота удаляли растворитель. Предел обнаружения обоих веществ составил около 20 нг, что было достигнуто за счет использования масс-спектрометрического детектора. Аналогичные условия описаны для анализа приманок в работе [14].

Высокие значения коэффициентов извлечения были получены авторами работы [15] при экстракции варфарина, бромадиолона и бродифакума из модельных тесто-брикетов при использовании систем растворителей этанол : вода : уксусная кислота (40 : 10 : 0,2) и 2-пропанол : вода : уксусная кислота (40 : 10 : 0,2). Для извлечения яда образец перемешивали на магнитной мешалке в течение 4 ч. Однако при использовании этот способ оказался малоприменимым для анализа зерновых приманок и парафиновых брикетов.

В последние годы все больше исследований посвящено отравлениям родентицидными приманками нецелевых объектов – птиц, кошек собак и других. В связи с этим разрабатывают методы определения антикоагулянтов второго поколения в крови, печени и других биологических объектах [16-20].

Однако по-прежнему актуальной остается задача разработки универсальных методов контроля препаративных форм родентицидов. Это связано как с поиском новых действующих веществ, так и с использованием новых комбинаций уже известных ядов. В данной работе предложен новый подход к анализу парафиновых брикетов. Он заключается в экстракции в двухфазной системе гексан-ацетонитрил. Это позволяет отделить действующее вещество от парафина и избежать центрифугирования и трудоемкой фильтрации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы и материалы. В работе использовались бромадиолон, бродифакум и дифенакум (Pestanal®, Sigma-Aldrich), ацетонитрил для ВЭЖХ (Merck, Германия), ацетат натрия для ВЭЖХ (Acros Organics, США), гексан («хч», Компонент-Реактив, Россия), деионизованная вода с сопротивлением не менее 18,2 МОМ·см, вода дистиллированная по ГОСТ 6709-72. Другие использованные реактивы были квалификации «чда» или выше. Коммерческие реактивы использовались без дальнейшей очистки.

Приборы. Хроматографические исследования проводились на ВЭЖХ-системе Thermo Ultimate 3000 (Thermo Scientific, Германия) с диодно-матричным детектором (Thermo Scientific, Германия). Обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Chromeleon 6 (Thermo Scientific, Германия).

Условия хроматографического анализа. Наилучшее разделение компонентов было достигнуто при использовании колонки Thermo Acclaim Surfactant 5 мкм (4,6×250 мм) с подвижной фазой, состоящей из ацетонитрила (А) и 0,1 М водного раствора ацетата аммония (значение рН до 5,4 доводили ледяной уксусной кислотой) (Б). Соотношение элюентов приведено в табл. 2. Температура термостата колонки 30 °С. Скорость потока – 1мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл.

Таблица 2.

Соотношение элюентов
Table 2. The ratio of eluents

Время, мин	Доля элюента Б, %
0	50
5	40
10	5
20	5

Приготовление градуировочных растворов. Для построения градуировочной зависимости использовали рабочие градуировочные растворы бродифакума, бромациолона и дифенакума в ацетонитриле с концентрациями 0,00067, 0,001, 0,006, 0,05, и 0,100 %.

Приготовление модельных приманок. Для приготовления модельной приманки к расплавленному при 60 °С парафину прибавляли раствор действующего вещества в этиленгликоле, смесь перемешивали, затем выпаривали растворитель при 60 °С. После охлаждения получали брикет, содержащий 0,005% ДВ.

Подготовка пробы. В коническую колбу вместимостью 250 см³ помещают образец массой 10-15 г, прибавляют 50 см³ ацетонитрила и 50 см³ гексана, и перемешивают на магнитной мешалке в течение 4 ч. При наличии в образце зерна или теста их отфильтровывают. Фильтрат разделяют с помощью делительной воронки. Собирают нижнюю ацетонитрильную фракцию, и взвешивают ее с точностью до четвертого десятичного знака. Перед вводом пробы в хроматограф ее дважды фильтруют с помощью PTFE-фильтров пористостью 0,45 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования показали, что парафиновые брикеты являются наиболее сложными объектами для анализа. При измельчении приманки с последующей экстракцией различными растворителями не удавалось избавиться от парафина, требовалось длительное и трудоемкое фильтрование. Так, выливая расплавленный парафиновый брикет в охлажденный ацетон, наблюдали выпадение парафина, однако выяснилось, что при таком подходе коэффициент извлечения ДВ не превышает 50%.

Использование ультразвука также не привело к положительному результату. При малом времени воздействия экстракция происходила недостаточно полно, а при более продолжительном воздействии проба разогревалась, что приводило к плавлению парафина и длительному фильтрованию.

В качестве растворителей использовались ацетонитрил, метанол, хлороформ, а также их смеси. Однако не было выявлено существенного влияния растворителя на коэффициент извлечения.

Наилучшие результаты были достигнуты при использовании смеси ацетонитрила и гексана (1:1 об.). При перемешивании в данной двухфазной системе происходит постепенное растворение парафина и переход ДВ в ацетонитрил, поскольку ни бродифакум, ни бромациолон, ни дифенакум не растворяются в гексане. Полученные коэффициенты извлечения представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Коэффициенты извлечения антикоагулянтов ацетонитрилом из модельных парафиновых брикетов
Table 3. Extraction coefficients of anticoagulants with acetonitrile from model paraffin briquettes

Вещество	Коэффициент извлечения, %
Бродифакум	98,5
Бромациолон	94,0
Дифенакум	90,0

Введение в парафин зерна не оказывало существенного влияния на коэффициент извлечения. Более низкое значение коэффициента извлечения для дифенакума, по всей видимости, объясняется его частичной растворимостью в гексане. Аналогичная картина наблюдалась при экстракции из тесто-брикетов и зерновых приманок.

ВЫВОДЫ

В данной работе рассмотрен новый способ извлечения бродифакума, бромациолона и дифенакума из парафиновых брикетов. Данный метод

хорошо зарекомендовал себя при анализе модельных приманок, а также коммерчески выпускаемых родентицидов. Использование простого варианта высокоэффективной жидкостной хроматографии с

УФ-детектированием, а также несложная пробоподготовка, позволяют рекомендовать этот метод для рутинного производственного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Gratz N.** Vector- and rodent-borne diseases in Europe and North America: Distribution, public health burden, and control. Cambridge University Press. 2006. 393 p.
2. **Heyman P., Vaheri A., Lundkvist Å., Avsic-Zupanc T.** Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert review of anti-infective therapy*. 2009. V. 7. N 2. P. 205-217. DOI: 10.1586/14787210.7.2.205.
3. **Pitt W.C., Driscoll L.C., Sugihara R.T.** Efficacy of rodenticide baits for the control of three invasive rodent species in Hawaii. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2011. V. 60. P. 533-542. DOI: 10.1007/s00244-010-9554-x.
4. **Schmolz E.** Efficacy of anticoagulant-free alternative bait products against house mice (*Mus musculus*) and brown rats (*Rattus norvegicus*). *Integrative zoology*. 2010. V. 5. N 1. P. 44-52. DOI: 10.1111/j.1749-4877.2010.00191.x.
5. **Morand S., Jittapalapong S., Kosoy M.** Rodents as hosts of infectious diseases: Biological and ecological characteristics. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2015. V. 15. N 1. P. 1-2. DOI: 10.1089/vbz.2015.15.1.intro.
6. **Meerburg B.G., Singleton G.R., Kijlstra A.** Rodent-borne diseases and their risks for public health. *Crit Rev Microbiol.* 2009. V. 35. N 3. P. 221-270. DOI: 10.1080/10408410902989837.
7. **Rylnikov V.A., Bogacheva A.V.** Monitoring of brown rats on the territory of megalopolis. 9th International conference on urban pests, Birmingham, UK. 9-12 July. 2017. P. 147-152.
8. **Roper E.M., Buczkowski G.** Field evaluation of two single feeding anticoagulant rodenticides against *Mus Musculus* in a confined swine facility. 9th International conference on urban pests, Birmingham, UK. 9-12 July. 2017. P. 157-160.
9. **Шкарин В.В., Шафеев М.Ш.** Дезинфектология. Н.Новгород: Издательство НГМА. 2003. 368 с.
10. **Fisher P., O'Connor C., Wright G., Eason C.T.** Persistence of four anticoagulant rodenticides in the livers of laboratory rats. *DOC Science Internal Series*. 2004. V. 188.
11. **Erickson W.A., Urban D.J.** Potential risks of nine rodenticides to birds and nontarget mammals: a comparative approach. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. 2004. 225 p.
12. **Mesmer M.Z., Satzger R.D.** Determination of brodifacoum in commercial rodenticides by using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Analyst*. 1995. V. 120. P. 2195-2197. DOI: 10.1039/AN9952002195
13. **Mesmer M.Z., Flurer R.A.** Determination of chlorophacinone and diphacinone in commercial rodenticides by liquid chromatography-UV detection and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2000. V. 891. N 2. P. 249-255. DOI: 10.1016/S0021-9673(00)00608-7.

REFERENCES

1. **Gratz N.** Vector- and rodent-borne diseases in Europe and North America: Distribution, public health burden, and control. Cambridge University Press. 2006. 393 p.
2. **Heyman P., Vaheri A., Lundkvist Å., Avsic-Zupanc T.** Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert review of anti-infective therapy*. 2009. V. 7. N 2. P. 205-217. DOI: 10.1586/14787210.7.2.205.
3. **Pitt W.C., Driscoll L.C., Sugihara R.T.** Efficacy of rodenticide baits for the control of three invasive rodent species in Hawaii. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2011. V. 60. P. 533-542. DOI: 10.1007/s00244-010-9554-x.
4. **Schmolz E.** Efficacy of anticoagulant-free alternative bait products against house mice (*Mus musculus*) and brown rats (*Rattus norvegicus*). *Integrative zoology*. 2010. V. 5. N 1. P. 44-52. DOI: 10.1111/j.1749-4877.2010.00191.x.
5. **Morand S., Jittapalapong S., Kosoy M.** Rodents as hosts of infectious diseases: Biological and ecological characteristics. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2015. V. 15. N 1. P. 1-2. DOI: 10.1089/vbz.2015.15.1.intro.
6. **Meerburg B.G., Singleton G.R., Kijlstra A.** Rodent-borne diseases and their risks for public health. *Crit Rev Microbiol.* 2009. V. 35. N 3. P. 221-270. DOI: 10.1080/10408410902989837.
7. **Rylnikov V.A., Bogacheva A.V.** Monitoring of brown rats on the territory of megalopolis. 9th International conference on urban pests, Birmingham, UK. 9-12 July. 2017. P. 147-152.
8. **Roper E.M., Buczkowski G.** Field evaluation of two single feeding anticoagulant rodenticides against *Mus Musculus* in a confined swine facility. 9th International conference on urban pests, Birmingham, UK. 9-12 July. 2017. P. 157-160.
9. **Shkarin V.V., Shafeev M.S.** Disinfectology. N.Novgorod: Izdatel'stvo NGMA. 2003. 368 p. (in Russian).
10. **Fisher P., O'Connor C., Wright G., Eason C.T.** Persistence of four anticoagulant rodenticides in the livers of laboratory rats. *DOC Science Internal Series*. 2004. V. 188.
11. **Erickson W.A., Urban D.J.** Potential risks of nine rodenticides to birds and nontarget mammals: a comparative approach. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. 2004. 225 p.
12. **Mesmer M.Z., Satzger R.D.** Determination of brodifacoum in commercial rodenticides by using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Analyst*. 1995. V. 120. P. 2195-2197. DOI: 10.1039/AN9952002195
13. **Mesmer M.Z., Flurer R.A.** Determination of chlorophacinone and diphacinone in commercial rodenticides by liquid chromatography-UV detection and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2000. V. 891. N 2. P. 249-255. DOI: 10.1016/S0021-9673(00)00608-7.

14. **Mesmer M.Z., Flurer R.A.** Determination of bromethalin in commercial rodenticides found in consumer product samples by HPLC-UV-vis spectrophotometry and HPLC-negative-ion APCI-MS. *J. Chromatogr. Sci.* 2001. V. 39. N 2. P. 49-53. DOI: 10.1093/chromsci/39.2.49.
15. **Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Шпилевский Г.М., Кузьмина Л.Г.** Особенности определения содержания замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов в дезинфекционных средствах и фармпрепаратах. *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т. 47. Вып. 2. С. 41-50.
16. **Jin M. C., Chen X. H., Zhu Y.** Determination of five 4-hydroxycoumarin rodenticides in animal liver tissues by ion chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. A.* 2007. V. 1155. N 1. P. 57-61. DOI: 10.1016/j.chroma.2006.12.074.
17. **Vandenbroucke V., Desmet N., De Backer P., Croubels S.** Multi-residue analysis of eight anticoagulant rodenticides in animal plasma and liver using liquid chromatography combined with heated electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.* 2008. V. 869. N 1-2. P. 101-110. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.05.011.
18. **Vudathala D., Cummings M., Murphy L.** Analysis of multiple anticoagulant rodenticides in animal blood and liver tissue using principles of QuEChERS method. *J. Anal. Toxicol.* 2010. V. 34. N 5. P. 273-279.
19. **Schaff J.E., Montgomery M.A.** An HPLC-HR-MS-MS method for identification of anticoagulant rodenticides in blood. *J. Anal. Toxicol.* 2013. V. 37. N 6. P. 321-325. DOI: 10.1093/jat/bkt036.
20. **Maršálek P., Modrá H., Doubková V., Večerek V.** Simultaneous determination of ten anticoagulant rodenticides in tissues by column-switching UHPLC-ESI-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. V. 407. N 25. P. 7849-7854. DOI: 10.1007/s00216-015-8954-1.
14. **Mesmer M.Z., Flurer R.A.** Determination of bromethalin in commercial rodenticides found in consumer product samples by HPLC-UV-vis spectrophotometry and HPLC-negative-ion APCI-MS. *J. Chromatogr. Sci.* 2001. V. 39. N 2. P. 49-53. DOI: 10.1093/chromsci/39.2.49.
15. **Kochetov A.N., Shestakov K.A., Shpilevsky G.M., Kuzmina L.G.** Peculiarities of the determination of the content of 4-hydroxycoumarins substituted in the third position in disinfectants and pharmaceuticals. *Khim.-farm. zhurn.* 2013. V. 47. N 2. P. 41-50 (in Russian).
16. **Jin M. C., Chen X. H., Zhu Y.** Determination of five 4-hydroxycoumarin rodenticides in animal liver tissues by ion chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. A.* 2007. V. 1155. N 1. P. 57-61. DOI: 10.1016/j.chroma.2006.12.074.
17. **Vandenbroucke V., Desmet N., De Backer P., Croubels S.** Multi-residue analysis of eight anticoagulant rodenticides in animal plasma and liver using liquid chromatography combined with heated electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.* 2008. V. 869. N 1-2. P. 101-110. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.05.011.
18. **Vudathala D., Cummings M., Murphy L.** Analysis of multiple anticoagulant rodenticides in animal blood and liver tissue using principles of QuEChERS method. *J. Anal. Toxicol.* 2010. V. 34. N 5. P. 273-279.
19. **Schaff J.E., Montgomery M.A.** An HPLC-HR-MS-MS method for identification of anticoagulant rodenticides in blood. *J. Anal. Toxicol.* 2013. V. 37. N 6. P. 321-325. DOI: 10.1093/jat/bkt036.
20. **Maršálek P., Modrá H., Doubková V., Večerek V.** Simultaneous determination of ten anticoagulant rodenticides in tissues by column-switching UHPLC-ESI-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. V. 407. N 25. P. 7849-7854. DOI: 10.1007/s00216-015-8954-1.

Поступила в редакцию 04.12.2017
Принята к опубликованию 25.10.2018

Received 04.12.2017
Accepted 25.10.2018