



УДК 615.07:547.56:543.544

Определение моногидроксиаренов методом ТСХ

Шорманов В.К.¹, Асташкина А.П.², Тарасова О.В.¹, Сухомлинов Ю.А.¹,
Пугачёва О.И.¹, Орехова Л.О.¹

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

Поступила в редакцию 22.03.2017 г.

Изучена возможность использования метода тонкослойной хроматографии на нормально-фазном сорбенте СТХ-1А (пластины «Сорбфил») для анализа некоторых представителей группы моногидроксиаренов. В качестве объектов исследования рассмотрены гидроксибензол, 2,4-диметилгидроксибензол, 2,6-диметилгидроксибензол, 2,4-диметил-6-трет-бутилгидроксибензол и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилгидроксибензол. Определены параметры хроматографирования анализируемых соединений с использованием подвижных фаз малой и средней полярности. Обоснованы оптимальные условия разделения моногидроксиаренов и их идентификации как в чистом виде, так и после выделения из биологического материала.

Ключевые слова: моногидроксиарены, нормально-фазовая ТСХ, разделение, идентификация, биологический материал.

Identification monohydroxylated in biological material using the method normalizovat TLC

Shormanov V.K.¹, Astashkina A. P.², Tarasova O.V.¹, Suhomlinov Y.A.¹,
Pugacheva I.O.¹, Orehova L.O.¹

¹ Kursk state medical University, Kursk

² National research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

We investigated the possibility of using the method of thin-layer chromatography on normal-phase sorbent STH-1A (plate "Sorbfil") for the analysis of some members of the group monohydroxylated, toxic to humans and animals. As objects of study, we have considered the hydroxybenzene, 2,4-dimethylgidrazina, 2,6-dimethylhydroxylamine, 2,4-dimethyl-6-tert-butylhydroxyanisole and 2,6-di-tert-butyl-4-metilgidroksibenzoat. Calculated parameters of chromatographically the analytes in a thin layer of sorbent stkh-1A using a one-, two - and three-component mobile phases of low and medium polarity on the basis of hexane, benzene, chloroform, dioxane and propanol-2. Identified and justified the optimal conditions of separation monohydroxylated and identify them as pure, and after discharge from the biological material by infusion with ethyl acetate. Thus as the movable phase, appropriate use of solvent mixtures hexane-benzene (4:6) (the factor of polarity P=1.24), providing the values of the degree of separation of the most similar chromatographic mobility of the substance in the range of 1.2-3.15 in.

Keywords: monohydroxylated, normal-phase TLC separation, identification, biological material.

Введение

Моногидроксиарены широко применяются в фармацевтической промышленности, в сельском хозяйстве, при производстве красителей, взрывчатых веществ, резины и пластмасс [1,2]. В медицинской практике они известны как антисептики, ан-

тиоксиданты, в частности, могут использоваться как радиопротекторы [3-6]. Вещества данной группы проявляют выраженную токсичность по отношению к теплокровным животным и человеку. Ядовитыми для человека являются пыль, пары и растворы этих веществ. Моногидроксиарены проявляют сенсibiliзирующее действие, являются сильными депрессантами сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, особенно костного и спинного мозга [7-9].

Сильное отравление может привести к сосудистому коллапсу, шоку, понижению температуры тела, потере сознания, ухудшению дыхания и смерти [2, 7, 10]. В литературе приводятся данные о летальных отравлениях моногидроксиаренами в результате ошибочного приёма данных соединений, аварийных ситуаций и суицидальных попыток [11-13].

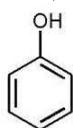
При летальных отравлениях моногидроксиаренами эти вещества в количествах до 40-60% от найденного присутствуют в неизменном виде в органах и крови трупов. Примерно в таких же количествах моногидроксиарены обнаруживаются в виде конъюгатов. Некоторое количество моногидроксиаренов метаболизируют в карбокси- и дигидроксипроизводные (трансформация гидроксибензола и алкилгидроксибензолов) или пара-хиноны (трансформация 2,6-диалкилгидроксибензолов) [8, 14-15].

Основное значение для доказательства отравлений моногидроксиаренами является обнаружение и идентификация в органах трупов и крови исходных (нативных) форм отравляющих веществ. Отдельные аспекты химико-токсикологического анализа рассматриваемой группы веществ разработаны недостаточно. Это относится, в частности, к вопросам обнаружения и идентификации моногидроксипроизводных ароматического ряда в извлечениях из биологических объектов.

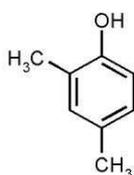
Целью нашей работы явилось изучение хроматографического поведения моногидроксиаренов в тонком слое нормально-фазного сорбента, а также разработка методики их идентификации методом ТСХ в биологическом материале.

Эксперимент

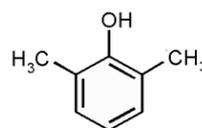
Объекты исследования: гидроксибензол (ГОб) (I), ч.д.а., ГОСТ 6417-72; 2,4-диметилгидроксибензол (2,4-ДМГОб) (II) фирмы ALDRICH с содержанием вещества $\geq 98\%$; 2,6-диметилгидроксибензол (2,6-ДМГОб) (III) фирмы ALDRICH с содержанием вещества $\geq 99,5\%$; 2,4-диметил-6-трет-бутилгидроксибензол (2,4-ДМ-6-ТБГОб) (IV) фирмы SYNQUEST LABORATORIES с содержанием вещества $\geq 97\%$; 2,6-ди-трет-бутил-4-метилгидроксибензол (2,6-ДТБ-4-МГОб) (V) фирмы ACROS ORGANICS с содержанием вещества $\geq 99,8\%$. Структурные формулы данных соединений имеют следующий вид:



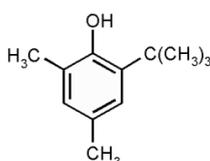
I



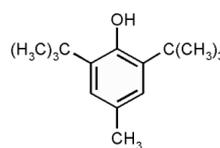
II



III



IV



V

Применяемый метод анализа - нормально-фазовая тонкослойная хроматография (ТСХ), которая в судебной химии обычно используется для предварительной идентификации отравляющих агентов. Исследования проводили с использованием хроматографических пластин «Сорбфил» марки ПТСХ-Л-А-UV с сорбентом силикагель СТХ-1А размером частиц 5 мкм, связующим веществом силиказоль и подложкой из ПЭТФ.

Растворы исследуемых веществ получали путем растворения 0.04 г анализируемого объекта в 10 см³ 95% этанола, на хроматографические пластины наносили по 5-10 мкл приготовленных растворов и проводили хроматографирование восходящим способом в камерах внутренним объёмом 600 см³.

В качестве подвижных фаз использовали однокомпонентные системы, представляющие собой гидрофобные органические растворители: гексан, хлороформ, бензол, двухкомпонентные системы гексан - хлороформ и гексан - бензол с различным соотношением компонентов, а также трехкомпонентные смеси, на основе гексана и двух гидрофильных органических растворителей – диоксана и пропанола-2. Состав подвижных фаз для хроматографирования выбирали на основе результатов предварительных исследований.

Для детекции хроматограмм применяли ультрафиолетовое облучение. По результатам хроматографирования с использованием каждой из подвижных фаз рассчитывали значения абсолютной (R_f) и относительной (по отношению к гидроксibenзолу) (R_s) хроматографической подвижности. Для оптимальных подвижных фаз, индекс полярности P [16] которых составил 0.32-1.24, вычисляли условное удержание (B), коэффициент ёмкости (k'), число теоретических тарелок (N), высоту, эквивалентную теоретической тарелке (H), и степень разделения веществ ($i_{\text{ТСХ}}$) [17, 18] по формулам 1-5:

$$B = 1/R_f \quad (1)$$

$$k' = B - 1/1 \quad (2)$$

$$N = 16(l_u/l_n)^2 \quad (3)$$

$$H = L/N \quad (4)$$

$$i_{\text{ТСХ}} = 2(l_{u2} - l_{u1}) / (l_{n2} + l_{n1}) \quad (5)$$

где l_u – расстояние от линии старта до центра пятна, l_n – длина пятна, измеренная по направлению движения фронта подвижной фазы, L – длина пробега фронта подвижной фазы, l_{u2} и l_{u1} – расстояния от линии старта до центров пятен соответственно с большей и меньшей хроматографической подвижностью, l_{n2} и l_{n1} – длины пятен соответственно с большей и меньшей хроматографической подвижностью. Измерение расстояний на хроматограммах проводилось в сантиметрах.

С целью поиска оптимального изолирующего агента для извлечения моногидроксиаренов из биологического материала проводилось их сравнительное изолирование из модельных смесей с тканью печени.

Обсуждение результатов

Результаты изучения хроматографической подвижности моногидроксиаренов в тонком слое нормально-фазного сорбента с применением одно- и двухкомпонентных подвижных фаз малой и средней полярности (на основе расчёта значений R_f и R_s) приведены в табл. 1.

Как можно заключить из полученных данных, увеличение хроматографической подвижности в тонком слое сорбента при использовании рассмотренных подвижных фаз наблюдается в ряду ГОБ < 2,4-ДМГОБ < 2,6-ДМГОБ < 2,4-ДМ-6-ТБГОБ < 2,6-ДТБ-4-МГОБ. Наименьшая по сравнению с другими исследуемыми вещества-

ми хроматографическая активность ГОБ объясняется наиболее сильными взаимодействиями его незэкранированной гидроксильной группы с гидроксильной поверхностью сорбента в основном за счёт образования водородных связей. Введение в структуру ГОБ двух метильных заместителей в положениях 2 и 4 (2,4-ДМГОБ) уменьшает подвижность атома водорода гидроксильной группы адсорбата. К тому же возникает экранирующее по отношению к гидроксилу влияние метильной группы в орто-положении. Это в целом уменьшает силу водородных связей между адсорбатом и адсорбентом и повышает подвижность молекулы адсорбата.

Таблица 1. Хроматографическая подвижность гидроксibenзола и его производных при хроматографировании на пластинах «Сорбфил» методом нормально-фазовой ТСХ

Подвижная фаза	Объёмное соотношение компонентов	Значения R_f/R_s				
		ГОБ	2,4-ДМГОБ	2,6-ДМГОБ	2,4-ДМ-6-ТБГОБ	2,6-ДТБ-4-МГОБ
Хлороформ	-	0.44/ 1.00	0.65/ 1.47	0.78/ 1.77	0.93/ 2.10	0.95/ 2.16
Бензол	-	0.38/ 1.00	0.50/ 1.30	0.56/ 1.40	0.76/ 2.03	0.81/ 2.16
Гексан	-	0.02/ 1.00	0.06/ 3.00	0.07/ 3.50	0.35/ 17.5	0.66/ 3.30
Гексан-хлороформ	9,5:0,5	0.06/ 1.00	0.11/ 1.80	0.12/ 2.00	0.45/ 7.50	0.74/ 12.30
	9:1	0.08/ 1.00	0.18/ 2.25	0.23/ 2.88	0.56/ 7.00	0.86/ 10.75
	8:2	0.13/ 1.00	0.15/ 1.15	0.34/ 2.62	0.74/ 5.69	0.89/ 6.85
	6:4	0.16/ 1.00	0.30/ 1.88	0.50/ 3.13	0.90/ 5.63	0.90/ 5.63
Гексан-бензол	8:2	0.13/ 1.00	0.25/ 2.00	0.30/ 2.31	0.74/ 5.92	0.90/ 6.92
	6:4	0.20/ 1.00	0.31/ 1.56	0.46/ 2.31	0.82/ 4.10	0.91/ 4.55
	4:6	0.26/ 1.00	0.44/ 1.53	0.53/ 2.02	0.83/ 3.19	0.91/ 3.50
	2:8	0.35/ 1.00	0.51/ 1.46	0.60/ 1.71	0.83/ 2.37	0.92/ 2.63
Гексан-диоксан-пропанол-2	120:5:1	0.45/ 1.00	0.62/ 1.38	0.69/ 1.53	0.86/ 1.91	0.95/ 2.11
	80:5:1	0.49/ 1.00	0.64/ 1.31	0.73/ 1.49	0.87/ 1.78	0.95/ 1.94
	25:5:1	0.70/ 1.00	0.74/ 1.06	0.78/ 1.11	0.88/ 1.26	0.96/ 1.37
	15:5:1	0.80/ 1.00	0.85/ 1.06	0.87/ 1.09	0.90/ 1.13	0.95/ 1.19
	5:5:1	0.87/ 1.00	0.88/ 1.01	0.90/ 1.03	0.93/ 1.07	0.95/ 1.09

Расположение двух метильных заместителей в положении 2 и 6 (2,6-ДМГОБ) усиливает по сравнению с 2,4-ДМГОБ экранирование фенольного гидроксила, ослабляет силу водородных взаимодействий с поверхностью адсорбента и, как следствие, приводит к росту хроматографической подвижности. При переходе от 2,6-ДМГОБ к 2,4-ДМ-6-ТБГОБ за счёт третьего (метильного) заместителя в положении

4 и замены метильного радикала в положении 6 на трет-бутильный увеличивается гидрофобность молекулы моногидроксиарена и сродство её к подвижной фазе. Трет-бутильный радикал в орто-положении сильнее, чем метильный блокирует гидроксил и снижает силу взаимодействия его с поверхностью адсорбента. Следствием этого является увеличение значения R_f . Ещё большая по сравнению с хроматографической активностью 2,4-ДМ-6-ТБГОБ хроматографическая подвижность 2,6-ДТБ-4-ГОБ объясняется более сильным экранированием фенольного гидроксила за счёт появления в орто-положении второго трет-бутильного заместителя.

Среди рассмотренной группы подвижных фаз наиболее оптимальными явились смеси растворителей гексан-хлороформ (6:4) ($P'=1.70$), гексан-бензол (4:6) ($P'=1.24$) и гексан-диоксан-пропанол-2 (120:5:1) ($P'=0.3182$). Результаты расчёта семи различных параметров хроматографирования для трёх оптимальных подвижных фаз отражены в табл. 2.

Таблица 2. Параметры хроматографирования моногидроксиаренов в тонком слое нормально-фазового сорбента при использовании оптимальных подвижных фаз

Вещество	R_f	R_s	B	K	N	H	$i_{тех}$
Гексан-хлороформ (6:4) ($P'=1.70$)							
ГОБ	0.16±0.02	1.00	6,25	5.25	36.00	0.200	1.11 1.50 3.13 1.20
2,4-ДМГОБ	0.31±0.03	1.94	3.23	2.23	77.44	0.093	
2,6-ДМГОБ	0.51±0.02	3.19	1.96	0.96	219.04	0.033	
2,4-ДМ-6-ТБГОБ	0.86±0.04	5.38	1.16	0.16	1697.40	0.004	
2,6-ДТБ-4-МГОБ	0.94±0.04	5.88	1.06	0.06	4624.00	0.002	
Гексан-бензол (4:6) ($P'=1.24$)							
ГОБ	0.26±0.02	1.00	3.84	2.84	53.34	0.137	1.33 1.00 4.00 1.17
2,4-ДМГОБ	0.44±0.03	1.69	2.27	1.27	196.00	0.041	
2,6-ДМГОБ	0.53±0.04	2.04	1.89	0.89	1764.00	0.005	
2,4-ДМ-6-ТБГОБ	0.83±0.03	3.19	1.21	0.21	1089.00	0.007	
2,6-ДТБ-4-МГОБ	0.91±0.03	3.50	1.10	0.10	5328.96	0.002	
Гексан-диоксан-пропанол-2 (120:5:1) ($P'=0.3182$)							
ГОБ	0.45±0.03	1.00	2.22	1.22	144.00	0.055	1.37 1.00 1.85 1.17
2,4-ДМГОБ	0.62±0.04	1.37	1.61	0.61	784.00	0.010	
2,6-ДМГОБ	0.69±0.02	1.53	1.45	0.45	1936.00	0.004	
2,4-ДМ-6-ТБГОБ	0.86±0.04	1.91	1.16	0.16	900.00	0.008	
2,6-ДТБ-4-МГОБ	0.95±0.03	2.10	1.05	0.05	10000.00	0.001	

Как видно из данных таблицы 2, каждая из трёх подвижных фаз позволяет добиться полного разделения соединений рассматриваемой группы (значения степени разделения ($i_{тех}$) составляют не менее 1).

В дальнейшем при изучении возможности идентификации анализируемых моногидроксиаренов методом ТСХ в извлечениях из биологической матрицы использовалась подвижная фаза гексан-бензол (4:6), так как она обеспечивала равномерное распределение зон анализируемых веществ на хроматограмме, а пятна веществ с наименьшей и наибольшей хроматографической подвижностью располагались на достаточном удалении от линий старта и финиша. С учётом предварительных результатов разработана методика анализа производных моногидроксиаренов в ткани печени методом нормально-фазовой ТСХ. Выбор печени в качестве модельного биологического объекта связан с тем, что печень подвергается обязательному (в соответствии с приказом) исследованию в практике судебно-химического анализа при экспертизе случаев летальных отравлений.

В качестве изолирующего агента для извлечения соединений рассматриваемой группы из биологического материала на основе предварительных исследований выбран этилацетат по критерию достижения наибольшей степени извлечения (74-88%) из числа 15 изолирующих агентов различной химической природы (гидрофобных и гидрофильных органических растворителей и водных растворов кислой и щелочной реакции)

Методика анализа производных моногидроксиаренов в ткани печени методом нормально-фазовой ТСХ. Для проведения анализа 25 г мелкоизмельчённой ткани трупной печени, содержащей 0.025 г одного из рассматриваемых веществ (при определении аналитов при их индивидуальном присутствии) или по 0.025 г каждого из рассматриваемых соединений (определение аналитов при их совместном присутствии), заливали 50 см³ этилацетата и проводили двукратное настаивание в течение 30 минут каждое. Полученные вытяжки объединяли, центрифугировали 10 мин при 5000 об/мин, центрифугат отделяли в выпарительную чашку и испаряли до сухого остатка. Остаток растворяли в 10 см³ этанола. На хроматографические пластины с помощью микропипетки наносили по 0.05 см³ этанольного раствора и растворы свидетелей моногидроксиаренов. Проводили хроматографирование, используя в качестве подвижной фазы систему растворителей гексан-бензол (4:6), пластины высушивали в токе воздуха и проводили детекцию пятен в УФ-свете. Рассчитывали параметры хроматографирования исследуемых соединений. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты хроматографирования моногидроксиаренов, выделенных из биологического материала, методом нормально-фазовой ТСХ при использовании подвижной фазы гексан-бензол (4:6) ($R' = 1.24$)

Вещество	Rf	Rs	B	K	N	H	$i_{\text{ТСХ}}$
1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование биологических объектов, содержащих индивидуальное вещество							
ГОб	0.26±0.03	1.00	3.85	2.85	53.34	0.137	-
2,4-ДМГОб	0.44±0.04	1.69	2.27	1.27	241.00	0.033	-
2,6-ДМГОб	0.54±0.04	2.08	1.85	0.85	1194.40	0.007	-
2,4-ДМ-6-ТБГОб	0.83±0.04	3.19	1.21	0.21	1089.00	0.007	-
1	2	3	4	5	6	7	8
2,6-ДТБ-4-МГОб	0.91±0.03	3.50	1.10	0.10	5328.96	0.002	-
Исследование биологических объектов, содержащих сумму веществ							
ГОб	0.25±0.03	1.00	4.00	3.00	64.00	0.125	1.50
2,4-ДМГОб	0.44±0.05	1.76	2.27	1.27	196.00	0.041	1.20
2,6-ДМГОб	0.55±0.04	2.20	1.82	0.82	1239.04	0.007	
2,4-ДМ-6-ТБГОб	0.83±0.05	3.32	1.21	0.21	860.41	0.009	3.14
2,6-ДТБ-4-МГОб	0.92±0.04	3.68	1.09	0.09	5476.00	0.002	
							1.23

Как свидетельствуют полученные данные, параметры хроматографирования моногидроксиаренов, выделенных из ткани трупной печени, в значительной степени совпадают с параметрами хроматографирования стандартов этих же веществ (табл. 2). Значения степени разделения ($i_{\text{ТСК}}$) отдельных пар наиболее близких по хроматографической подвижности соединений равна единице или превышает её, т.е. происходит полное разделение анализируемых веществ, а, следовательно, подвижная фаза гексан-бензол (4:6) может быть использована для обнаружения моногидроксиаренов, выделенных из ткани трупной печени, как в индивидуальном виде, так и в составе группы рассматриваемых соединений.

Заключение

Изучено хроматографическое поведение гидроксибензола, 2,4-диметилгидроксибензола, 2,6-диметилгидроксибензола, 2,4-диметил-6-трет-бутилгидроксибензола, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилгидроксибензола в тонком слое нормально-фазного сорбента. Установлено, что оптимальные условия разделения и идентификации данных веществ на хроматограммах достигаются при использовании подвижной фазы гексан-бензол (4:6). На основе проведённых исследований предложена методика предварительного обнаружения рассматриваемых моногидроксиаренов в объектах биологического происхождения при проведении химико-токсикологических исследований.

Список литературы

1. Химический энциклопедический словарь. Под ред. И.Л. Кнунянца. М. Советская энциклопедия. 1983. 792 с.
2. Энциклопедия по безопасности и гигиене труда. Пер. с англ. М. Министерство труда и соц. развития РФ. 2001. Т. 4. 712 с.
3. Шабалина А.Э., Попков В.А., Саломатин Е.М., Симонов Е.А. // *Журнал Естественные и технические науки*. 2008. № 2. С. 176-178.
4. Hanada H. // *Hereditas*. 2012. Vol. 149. No 5. pp.173-177.
5. Колесников А.В. // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012. Т. 3. С. 160-167.
6. Кожокару А.Ф. // *Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 4–6 июня 2015 г.*. Санкт-Петербург. Фолиант. 2015. С. 150-151.
7. Toxicological Profile for Phenol / U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta. 2008. 269 p.
8. Пугачёва О.И., Асташкина А.П., Шорманов В.К., Останин М.А. // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014. Т. 57. № 4. С. 44-48.
9. Bruze M., Zimerson E. // *Am. J. Contact. Dermat.* 2002. Vol. 13. No 4. pp. 198-200. DOI: 10.1053/ajcd.2002.36637.
10. Yashiki M., Kojima T., Miyazaki T., Chikasue F. et al., // *Forensic Sci. Int.* 1990. Vol. 47. No 1. pp. 21-29.
11. Boatto G., Nieddu M., Carta A., Pau A. et al. // *Forensic Sci. Int.* 2004. Vol. 139. No 2-3, pp. 191-194. DOI: 10.1016/j.forsciint.2003.10.023.
12. Emoto Y., Yoshizawa K., Shikata N., Tsubura A. et al. // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2016. Vol. 68. No 1. pp. 99-102. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.005.
13. Watson I.D., McBride D., Paterson K. // *Postgraduate medical journal*. 1986. Vol. 62. No 727. pp. 187-191.
14. Гадаскина И.Д., Филов В.А. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме. М. Медицина. 1971. 304 с.
15. Шорманов В.К., Пугачёва О.И., Асташкина А.П., Цацуа Е.П. // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016. Т. 59. № 1. С. 29-34. DOI: 10.17116/sudmed201659129-34.
16. Отто М. Современные методы аналитической химии. Т. 1-2. М. Техносфера. 2003. 684 с.

17. Шорманов В.К., Фурсова И.А. // *Судебно-медицинская экспертиза*. 1995. Т. 38. № 3. С. 33-36.
18. Сумина Е.Г., Штыков С.Н., Углонова В.З., Кулакова Н.В. Тонкослойная хромато-

графия. Теоретические основы и практическое применение. Саратов. Издательство Саратовского государственного университета. 2012. 128 с.

References

1. *Himicheskij enciklopedicheskij slovar [Chemical encyclopedic dictionary]* / pod red. I.L. Knunyansa. M., Sovetskaya enciklopediya Publ. [Soviet encyclopedia], 1983, 792 p.
2. *Enciklopedija po bezopasnosti i gigijene truda [Encyclopedia for safety and health at work]* / Per. s angl. [Transl. from English]. Moskva, Ministerstvo truda i soc. razvitija RF [The Ministry of work and social development of the Russian Federation], 2001, Vol. 4, 712 p.
3. Shabalina A.E., Popkov V.A., Salomatin E.M., Simonov E.A., *Zhurnal Estestvennye i tekhnicheskie nauki [J. of Natural and technical Sciences]*, 2008, No 2, pp. 176-178.
4. Hanada H., *Hereditas*. 2012, Vol. 149, No 5, pp.173-177.
5. Kolesnikov A.V., *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [Russian medico-biological Bulletin named after academician I. P. Pavlov]*. 2012, Vol. 3, pp. 160-167.
6. Kozhokaru A.F., Mediko-biologicheskie problemy toksikologii i radiobiologii: Tezisy dokladov Rossijskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 4–6 ijunja 2015 g. [Medical-biological problems of toxicology and radiobiology: Abstracts of Russian scientific conference with international participation, St. Petersburg, 4-6 June 2015], Sankt-Peterburg, Foliant Publ., 2015, pp. 150-151.
7. Toxicological Profile for Phenol / U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 2008, 269 p.
8. Pugachjova O.I., Astashkina A.P., Shormanov V.K., Ostanin M.A., *Sudebno-medicinskaja ekspertiza [A forensic examination]*. 2014, Vol. 57, No 4, pp. 44-48.
9. Bruze M., Zimerson E., *Am. J. Contact. Dermat.* 2002, Vol. 13, No 4, pp. 198 -200. DOI: 10.1053/ajcd.2002.36637.
10. Yashiki M., Kojima T., Miyazaki T., Chikasue F. et al., *Forensic Sci. Int.* 1990, Vol. 47, No 1, pp. 21-29.
11. Boatto G., Nieddu M., Carta A., Pau A., et al., *Forensic Sci. Int.* 2004, Vol. 139, No 2-3, pp. 191-194. DOI: 10.1016/j.forsciint.2003.10.023.
12. Emoto Y., Yoshizawa K., Shikata N., Tsubura A. et al., *Exp. Toxicol. Pathol.* 2016, Vol. 68, No 1, pp. 99-102. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.005.
13. Watson I.D., McBride D., Paterson K., *Postgraduate medical journal*. 1986, Vol. 62, No 727, pp. 187-191.
14. Gadaskina I.D., Filov V.A. *Prevrashhenie i opredelenie promyshlennykh organicheskikh yadov v organizme [Emergence and definition of industrial organic poisons in the body]*. Moskva, Meditsina, 1971, 304 p.
15. Shormanov V.K., Pugachyova O.I., Astashkina A.P., Tsatsua E.P., *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza [A forensic examination]*. 2016, Vol. 59, No 1, pp. 29-34. DOI: 10.17116/sudmed201659129-34.
16. Otto M. *Sovremennye metody analiticheskoy himii [Modern methods of analytical chemistry]*. Vol. 1-2, Moskva, Tehnosfera, 2003, 684 p.
17. Shormanov V.K., Fursova I.A. // *Sudebno-medicinskaja jekspertiza [A forensic examination]*. 1995, Vol. 38, No 3, pp. 33- 36.
18. Sumina E.G., Shtykov S.N., Uglanova V.Z., Kulakova N.V. *Tonkoslojnaja hromatografija. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primenenie [Thin-layer chromatography. The theoretical basis and practical application]*. Saratov, Izdatel'stvo Saratovskogo gosudarstvennogo universiteta, 2012, 128 p.

Шорманов Владимир Камбулатович – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета, Курск, тел. 8-(4712)-58-13-23

Shormanov Vladimir K. – Doctor of pharmaceutical science, professor of department of pharmaceutical, toxicological and analytical chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Асташкина Анна Павловна – к.х.н., доцент кафедры физической и аналитической химии Института природных ресурсов Национального исследовательского Томского политехнического университета, Томск, тел. 8-(3822)-60-61-14

Тарасова Ольга Валерьевна – к. фарм.н., доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета, Курск

Сухомлинов Юрий Анатольевич – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета, Курск

Пугачёва Оксана Игоревна – заочный аспирант кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета, Курск

Орехова Лариса Олеговна – студентка 3 курса фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета, Курск

Astashkina Anna P. – candidate of chemical Sciences, associate Professor of physical and analytical chemistry, Institute of natural resources National research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: apa2004@mail.ru

Tarasova Olga V. – candidate of pharmaceutical Sciences, associate Professor Department of pharmaceutical, Toxicological and analytical chemistry of Kursk state medical University, Kursk

Suhomlinov Yury A. – candidate of pharmaceutical Sciences, associate Professor of pharmacognosy and botany of Kursk state medical University, Kursk, e-mail: suhoml@yandex.ru

Pugacheva Oksana I. – postgraduate student of the Department of pharmaceutical, Toxicological and analytical chemistry of Kursk state medical University, Kursk

Orehova Larisa O. – a student of 3 course of pharmaceutical faculty of the Kursk state medical University, Kursk