

## Аналитическое обеспечение процесса уничтожения химического оружия

УДК 623.459:543

### Роль аналитической химии в обеспечении международного контроля исполнения Конвенции о запрещении химического оружия

И. В. Рыбальченко

*Межведомственный центр аналитических исследований в области физики, химии и биологии  
при Президиуме РАН*

Установленный Конвенцией о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (далее — Конвенция) беспрецедентный режим инспектирования позволяет Организации по запрещению химического оружия (ОЗХО) проводить международную инспекцию любого объекта или местности на территории государства-участника в целях выявления возможных нарушений Конвенции. Среди многих мероприятий в рамках инспектирования важная роль отводится анализу проб, отобранных на месте инспекции, как наиболее объективной мере подтверждения отсутствия или осуществления на объекте нелегальной деятельности в области химии токсичных соединений. Все большее внимание уделяется анализу биомедицинских проб, позволяющих по наличию определенных метаболитов в организмах людей или животных ретроспективно судить о фактах применения на объекте инспекции того или иного вида химического оружия [1].

Порядок и процедуры отбора и анализа проб строго регламентируются в Конвенции и детализированы в специально разработанных стандартных операционных процедурах [2].

Для реализации этих положений в Техническом секретариате ОЗХО сформирован парк аналитических приборов и методик, а в состав инспектората включены специалисты-аналитики требуемой квалификации. Наряду с этим создана сеть аккредитованных национальных аналитических лабораторий, которые могут привлекаться для анализа проб, отобранных в ходе инспекций (табл. 1).

Таким образом, для контроля исполнения положений Конвенции привлечен мощный потенциал аналитической химии.

В данной статье рассматриваются подходы, методы и средства аналитической химии, используемые при инспектировании нелегальной деятельности в области производства и применения потенциально опасных веществ.

#### Объекты анализа

Все подлежащие контролю токсичные химикаты суммированы в списках 1, 2 и 3 Приложения к тексту Конвенции. В эти списки включены токсичные химикаты, которые могут быть использованы в качестве химического оружия, продукты деструкции и прекурсоры

токсичных химикатов. Общее количество теоретически возможных соединений, охватываемых списками 1, 2 и 3, с учетом наиболее вероятных продуктов деструкции токсичных химикатов превышает 1,5 млн. [2].

Таблица 1

**Аккредитованные лаборатории для проведения анализа проб  
на содержание токсичных химикатов**

Страна	Принадлежность лаборатории
Бельгия	Отдел лаборатории защиты (DLD)
Китай	НИИ химической защиты (RICD)
Чехия	НИИ органического синтеза (RIOS)
Финляндия	Институт верификации Конвенции (VERIFIN)
Франция	Центр де Буше (СЕВ)
Германия	НИИ защитных технологий вооруженных сил (WI)
Корея	Агентство оборонительных разработок (GSRDC-4)
Нидерланды	Центр принца Морица (TNO)
Польша	Военный институт химии и радиометрии (WICHIR)
Россия	Военный университет РХБ защиты (LMU)
Сингапур	Центр химической обороны (DSO)
ЮАР	Лаборатория защиты (PROTECH-NIK)
Испания	Национальное предприятие ла Маракоса (La Maracosa)
Швеция	Оборонительное исследовательское агентство (FOI)
Швейцария	Лаборатория Шпиз (Spiez Lab)
Великобритания	Центр Портон Даун (Dstl)
США	Эджвудский центр исследований и разработок (Edgewood)
США	Ливерморская национальная лаборатория Лоуренса (LLNL)

Представленные в списках химикаты являются, как правило, органическими соединениями, в состав которых входят фосфор, фтор, сера, мышьяк, хлор и азот.

### Стратегия анализа

Основной целью анализа при контроле исполнения Конвенции является достоверная идентификация (значительно реже — количественный анализ) токсичных химикатов в пробах, взятых на месте проведения инспекции.

Анализ отобранных проб предпочтительно должен производиться на месте инспекции. Инспекционная группа имеет также право вывозить пробы для анализа их в аккредитованных лабораториях в тех случаях, когда анализ на месте по ряду причин осуществить невозможно, когда результаты анализа, полученные на месте, неоднозначны или когда необходимо подтверждение результатов анализа, полученных на месте.

Выявление присутствия или признаков присутствия в прошлом (например, характерных продуктов деструкции) химикатов, которые в соответствии с декларацией, представленной государством-участником Конвенции, не должны находиться на месте инспекции или которые могли быть использованы в целях, запрещенных Конвенцией, служит свидетельством нарушения принятых по Конвенции обязательств.

Поскольку химикаты, контролируемые по Конвенции, существенно различаются по физико-химическим свойствам и могут присутствовать в пробах как в концентрированном виде, так и на уровне миллионных долей, то для их анализа требуются весьма совершенные методы пробоподготовки и инструментального анализа, а также хорошо продуманная стратегия анализа. В соответствии с основными принципами стратегии анализа проб, выработанной группой Хельсинкского

университета, [3, 4] предусматривается следующая традиционная схема анализа: подготовка пробы → скрининг → идентификация → интерпретация результатов.

Основные элементы стратегии анализа токсичных химикатов нашли отражение в так называемых «Рекомендуемых операционных процедурах», в которых предлагаются подходы к определению конвенциональных соединений. С учетом этих рекомендаций к настоящему времени обозначился оптимальный состав средств инструментального анализа токсичных химикатов, реализующих методы эффективного разделения компонентов пробы и селективное детектирование:

- газовая хроматография с элемент-селективными детекторами — атомно-эмиссионным, пламенно-фотометрическим, термоионным азотно-фосфорным;
- газовая хроматография с масс-селективными детекторами с электронной и химической ионизацией;
- высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективными детекторами;
- спектроскопия ядерного магнитного резонанса;
- инфракрасная спектрометрия с фурье-преобразованием;
- капиллярный электрофорез.

В зависимости от имеющейся аппаратуры и собственных подходов к стратегии анализа каждая лаборатория может отдавать предпочтение тем или иным аналитическим методам, однако, как показывает практика, только комплексное использование ряда независимых (предпочтительно спектрометрических) методов может обеспечить получение достоверных результатов [5].

Особое место в системе аналитического контроля занимают процедуры пробоподготовки, плохо поддающиеся автоматизации. В качестве примера на рис. 1 приведен один из вариантов типовой схемы

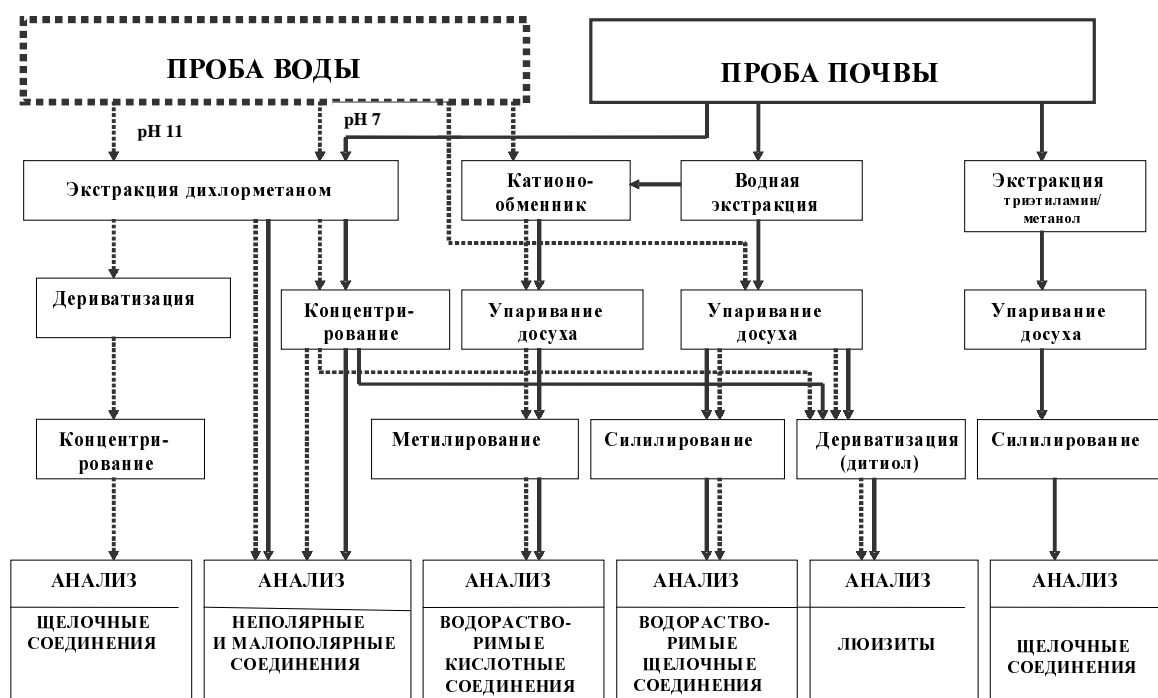


Рис. 1. Схема подготовки проб воды и почвы к хромато-масс-спектрометрическому анализу

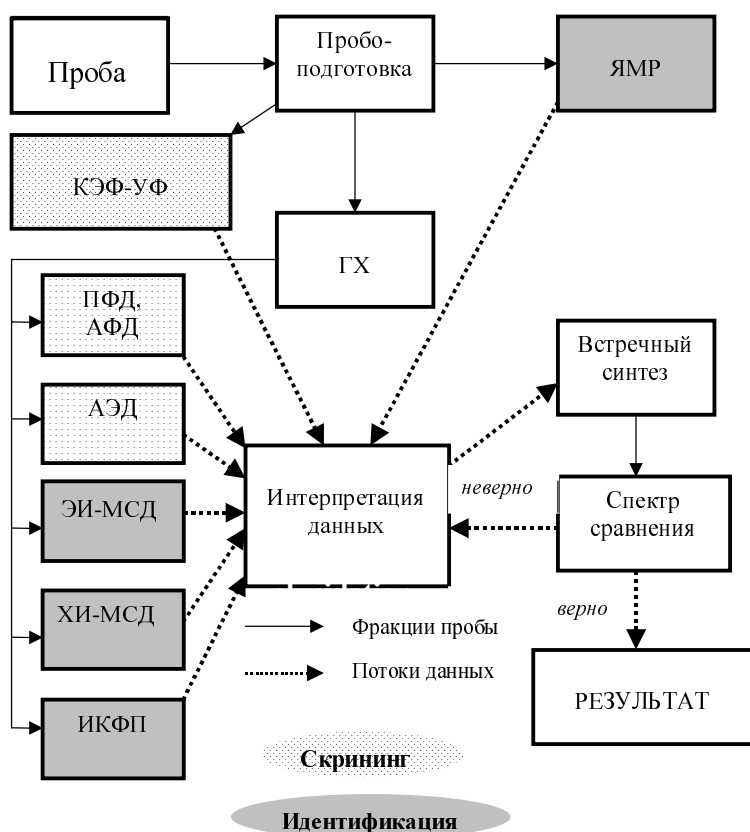


Рис. 2. Вариант стратегии анализа проб с целью идентификации токсичных химикатов (обозначения — см. в тексте)

подготовки к хромото-масс-спектрометрическому анализу проб воды и почвы.

Практически во всех вариантах стратегии анализа на первом этапе с целью группового выявления токсичных химикатов осуществляется скрининговый хромотографический анализ с использованием селективных детекторов. На последующих этапах проводится идентификация целевых соединений с применением спектрометрических детекторов. В процедуру интерпретации результатов, которая в высокой степени компьютеризована, вовлекаются все полученные в ходе анализа хромотографические и спектральные данные. При этом используются доступные электронные базы данных по токсичным химикатам и специальное программное обеспечение для мониторинга и интерпретации хромотографических и спектральных данных по списочным химикатам (AMDIS). В отсутствие доступных спектральных данных и необходимых эталонных соединений подтверждение правильности идентификации осуществляется путем встречного синтеза соединения сравнения. На рис. 2 приведен пример стратегии анализа, принятой в одной из аккредитованных лабораторий [6].

#### Газохромотографический скрининг

Газовая хромотография является методом, хорошо приспособленным для анализа высокотоксичных соединений в сложных матрицах, поскольку используе-

мые в нем объемы пробы весьма малы (1–2 мкл для кварцевых капиллярных колонок). Большинство конвенциональных контролируемых токсичных химикатов представляет собой весьма летучие соединения, пригодные для прямого газохромотографического определения. Полярные продукты их деструкции достаточно легко могут быть трансформированы в летучие соединения, например путем метилирования или силилирования. К общеизвестным достоинствам газовой хромотографии относятся достаточная высокая разрешающая способность кварцевых капиллярных колонок, высокая чувствительность, широкие возможности сопряжения с различными селективными детекторами.

Обобщающие данные за предшествующее десятилетие о применении газовой хромотографии для анализа токсичных химикатов можно найти в работах [7, 8].

Для определения в пробах, отобранных из объектов окружающей среды, следовых количеств токсичных химикатов применение традиционных неспецифичных детекторов (пламенно-ионизационного, фотоионизационного, электронно-захватного, катарометра и др.), как правило, недостаточно эффективно. Поэтому предпочтение отдается элемент-селективным детекторам, что в значительной степени обусловлено также наличием в составе целевых соединений таких гетероатомов, как P, S, N, As, F и Cl.

В целом газовая хромотография в комбинациях с различными типами селективных детекторов прочно зарекомендовала себя в качестве надежного метода скрининга и предварительной идентификации токсичных химикатов и большинства их производных как посредством прямого анализа, так и путем предварительной дериватизации полярных продуктов их деструкции.

При этом удается подобрать условия, обеспечивающие регистрацию в сложной матрице максимально возможного числа токсичных химикатов в рамках одного хромотографического цикла. Газохромотографический скрининг с селективным детектированием позволяет получить массив данных для последующей спектральной идентификации целевых соединений.

Хромотографические детекторы, обладающие повышенной чувствительностью к фосфору, являются объектом первоочередного внимания. Чувствительность к фосфор- и/или азотсодержащим токсичным химикатам азотно-фосфорного термоионного детектора (АФД) составляет 0,5–5 пг и 10–100 пг, соответственно. Показана эффективность применения АФД для определения следовых количеств фосфорорганических токсичных химикатов [9–11], а также азотистых ипритов [12].

Пламенно-фотометрический детектор (ПФД) широко используется в газохромотографическом анализе серосодержащих органических соединений. Наряду с этим он проявляет высокую чувствительность и к фосфору, что обусловило его применение для определения как фосфорсодержащих токсичных химикатов

[13–15], так и производных серного иприта [16, 17]. Пределы детектирования 5–50 пг/с для фосфора и 50–500 пг/с для серы. В последние годы налажен выпуск ПФД, работающего одновременно в S- и P-модах, а также импульсного ПФД.

Последний обеспечивает значительно более низкие пределы обнаружения по сравнению с традиционным ПФД и, кроме того, наряду с S- и P-содержащими соединениями позволяет одновременно регистрировать As- и N-содержащие продукты [18].

Одним из наиболее привлекательных для газохроматографического скрининга является атомно-эмиссионный детектор (АЭД), который способен отдельно детектировать элементы на уровне десятых и сотых долей нанограмма [19–21]. Возможность использования данного детектора для установления бруттоформулы делает его перспективным в комплексном анализе неизвестного соединения. Полученные результаты используются в качестве важного дополнения к данным, поставляемым спектрометрическими детекторами [22].

Предварительная идентификация при газохроматографическом анализе осуществляется путем сравнения измеренных параметров удерживания с расчетными, библиотечными или экспериментально полученными данными с использованием эталонных веществ. Точность измерения абсолютных времен удерживания современными газовыми хроматографами составляет  $\pm 0,05\%$ . При переходе к индексам удерживания Ковача [23] такая точность будет соответствовать стандартному отклонению менее чем 0,5 единиц индекса. Это позволяет использовать для идентификации конвенциональных соединений обширные электронные библиотеки индексов удерживания. Первая такая библиотека индексов удерживания была опубликована Финским институтом верификации Конвенции [24]. В настоящее время электронная библиотека индексов удерживания является составной частью Центральной аналитической базы данных ОЗХО (OCAD) [25].

#### **Газовая хроматография-масс-спектрометрия**

Газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) общепризнана в качестве наиболее приемлемого метода для анализа токсичных химикатов и сопутствующих им соединений, подлежащих контролю согласно Конвенции. ГХ-МС является непревзойденным методом в отношении надежности и достоверности представляемых данных о молекулярной структуре анализируемого соединения. Отметим, что в состав инспекционного оборудования включен мобильный хромато-масс-спектрометр, предназначенный для экспресс-анализа проб на месте инспекции в соответствии с утвержденными стандартными операционными процедурами [26].

Стационарный вариант системы ГХ-МС, используемый в аккредитованных лабораториях при анализе проб вне места инспекции, рассматривается в качестве основного (арбитражного) средства измерения. Поскольку результаты анализа могут повлечь серьезные выводы о несоблюдении положений Конвенции, к ним применяются весьма жесткие критерии в отношении абсолютной однозначности, достоверности и недопущения ложных положительных результатов. Одним из таких критериев является подтверждение

идентификации токсичного химиката как минимум двумя независимыми спектрометрическими методами [5]. В качестве таких независимых методов подавляющее большинство лабораторий предпочитает использовать методы ГХ-МС с электронной ионизацией (ГХ-ЭИ-МС) и ГХ-МС с химической ионизацией (ГХ-ХИ-МС) [27].

ГХ-ЭИ-МС — старейший и в то же время наиболее широко используемый в современной практике метод анализа контролируемых токсичных химикатов [28]. Данный метод в сравнении с другими модификациями ГХ-МС в наибольшей степени стандартизован, поскольку процесс ионизации в приборах различных типов (квадрупольном, магнитном секторном, ионной ловушке и др.) проводится в аналогичных условиях. Это позволяет эффективно использовать для интерпретации экспериментальных результатов обширные спектральные базы данных, включающие масс-спектры электронного удара сотен тысяч органических соединений [29], в том числе массивы данных по масс-спектрам фосфорорганических отравляющих веществ [30]. В табл. 2 представлены данные, обобщающие результаты ГХ-МС-анализа контролируемых по Конвенции токсичных химикатов [28]. Основным источником масс-спектральных данных по конвенциональным токсичным химикатам и сопутствующим им соединениям на сегодняшний день служит Центральная аналитическая база данных ОЗХО, включающая более 3000 масс-спектров [31]. Высокая точность измерения масс-спектров электронного удара позволяет создавать компьютерные алгоритмы идентификации некоторых групп токсичных химикатов [32].

Наряду с информацией, предоставляемой ГХ-ЭИ-МС, не менее важными являются масс-спектральные данные, получаемые при химической ионизации анализируемых соединений (ГХ-ХИ-МС). В случае электронной ионизации интенсивная фрагментация молекулы анализируемого соединения зачастую ведет к потере важной информации о молекулярной массе. Методом ГХ-ХИ-МС, несмотря на отсутствие в спектре большинства фрагментарных ионов, практически всегда регистрируется псевдомолекулярный ион анализируемого соединения или его аддукты, что является важным дополнением к данным, получаемым методом ГХ-ЭИ-МС.

В качестве веществ, формирующих ионы-реагенты, наибольшее применение нашли метан, изобутан и аммиак [33–35]. Имеются также рекомендации по использованию в этих целях и других реагентов, в частности, спиртов [36].

Из-за недостаточности информации, получаемой из масс-спектров химической ионизации, а также в связи с сильной зависимостью масс-спектра от рабочих параметров прибора и используемого газ-реагента, обширных библиотек масс-спектров химической ионизации пока нет.

Помимо модификаций ГХ-МС низкого разрешения (квадруполь, ионных ловушек) в наиболее сложных случаях для анализа токсичных химикатов применяются магнитные секторные приборы высокого разрешения [29]. Основное их преимущество заключается в возможности измерения точных масс фрагментарных ионов, что позволяет устанавливать элементный состав соединения. Эти данные представляют

Данные по ГХ-МС токсичных химикатов, входящих в списки Конвенции [28]

Химическое название	Шифр/тривиальное название	CAS номер	Список химикатов в Конвенции	Ссылка на ГХ-МС данные
Изопропилметилфторфосфонат	GV/Зарин	107-44-8	1.A.1	[3, 30]
1,2,2-Триметилпропилметилфторфосфонат	GD/Зоман	96-64-0	1.A.1	[3, 30, 81]
Циклогексилметилфторфосфонат	GF/Циклогексилзарин	329-99-7	1.A.1	[3]
Этил-N,N-диметиламидоцианфосфат	GA/Табун	77-81-6	1.A.2	[3, 30, 82]
О-Этил-S-2-диизопропиламиноэтилметилтиофосфонат	Vx	50782-69-9	1.A.3	[3, 30, 83]
Бис(2-хлорэтил)сульфид	HD/Иприт	505-60-2	1.A.4	[3, 84]
1,2-Бис(2-хлорэтилтио)этан	Q/Сесквииприт	3563-36-8	1.A.4	[3, 85]
2-Хлорвинилдихлорарсин	L1/Люизит 1	541-25-3	1.A.5	[3, 85]
Бис(2-хлорвинил)хлорарсин	L2/Люизит 2	40334-69-8	1.A.5	[3]
Трис(2-хлорвинил)арсин	L3/Люизит 3	40334-70-1	1.A.5	[3]
Бис(2-хлорэтил)метиламин	NN-2	51-75-2	1.A.6	[3]
Бис(2-хлорэтил)этиламин	NN-1	538-07-8	1.A.6	[3]
Трис(2-хлорэтил)амин	NN-3/Азотистый иприт	555-77-1	1.A.6	[3, 85]
Метилфосфонилдифторид	DF	676-99-3	1.B.9	[3, 86]
О-Этил-О-2-диизопропиламиноэтилметилфосфонит	QL	57856-11-8	1.B.10	[3, 86]
Изопропилметилхлорфосфонат	Хлорзарин	1445-76-7	1.B.11	[86]
1,2,2-Триметилпропилметилхлорфосфонат	Хлорзоман	7040-57-5	1.B.12	[81, 86]
О,О-Диэтил-S-диэтиламиноэтилтиофосфат	Амитон	78-53-5	2.A.1	
1,1,3,3,3-Пентафтор-2-(трифторметил)-1-пропен	PFIB	382-21-8	2.A.2	
3-Хинуклидинилбензилат	BZ	6581-06-2	2.A.3	[3, 87]
Диметилметилфосфонат	DMMP	756-79-6	2.B.4	[3, 30, 86]
Диизопропилметилфосфонат	DIMP	1445-75-6	2.B.4	[30, 86]
Метилфосфонилдихлорид	—	676-97-1	2.B.4	[3, 80]
Метилтиофосфонилдихлорид	—	676-98-2	2.B.4	[86]
N,N-Диметиламидодихлорфосфат	—	677-43-0	2.B.5	[86]
Диэтил-N,N-диметиламидофосфат	—	2404-03-7	2.B.6	[82, 86]
Трихлорид мышьяка	—	7784-34-1	2.B.7	[86]
2,2-Дифенил-2-оксиуксусная кислота	Бензиловая кислота	76-93-7	2.B.8	[3, 86]
Хинуклидин-3-ол	—	1619-34-7	2.B.9	[3, 86]
N,N-Диизопропиламиноэтил-2-хлорид	—	96-79-7	2.B.10	[86]
N,N-Диизопропиламиноэтан-2-ол	—	96-80-0	2.B.11	[86]
N,N-Диизопропиламиноэтан-2-тиол	—	5842-07-9	2.B.12	[83, 86]
Бис(2-гидроксиэтил)сульфид	Тиодигликоль	111-48-8	2.B.13	[3, 84, 86]
3,3-Диметилбутан-2-ол	Пинаколиновый спирт	464-07-3	2.B.14	[3, 86]

CAS — регистрационный номер соединения по международной системе «Chemical Abstract System».

чрезвычайно важную информацию при анализе неизвестных соединений. Кроме того, метод ГХ-МС высокого разрешения позволяет достигать пределов детектирования менее 1 пг при значительно более высокой селективности по сравнению с хромато-масс-спектрометрами низкого разрешения.

Высокие селективность и чувствительность определения, особенно при анализе токсичных химикатов в сложных матрицах, обеспечивают тандемные системы ГХ-МС-МС. Полезная информация получается либо путем регистрации спектра дочерних ионов при заданной массе родительского иона, либо путем мониторинга одного или множественных взаимодействий для наиболее специфичного родительского иона [37]. Показано эффективное применение метода ГХ-МС-МС для анализа реальных проб, содержащих следовые количества фосфорорганических токсичных химикатов [38].

### Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

Большинство токсичных химикатов в окружающей среде или под воздействием дегазирующих агентов подвергается достаточно быстрому гидролизу и/или окислению [39]. В обоих случаях образуются более полярные и менее реакционноспособные продукты, таковыми, например, являются алкилфосфоновые кислоты — продукты деструкции фосфорорганических токсичных химикатов, тиодигликоль и его оксиды — продукты деструкции ипритов. Полярные продукты деструкции в какой-то степени могут быть извлечены из таких матриц, как почва, с помощью органических растворителей, но при необходимости определения следовых количеств предпочтение, как правило, отдается водным экстрагентам.

Традиционно для анализа полярных продуктов деструкции применяется метод ГХ-МС после прове-

дения дериватизации пробы с целью перевода полярных веществ в летучие соединения для обеспечения возможности их последующего газохроматографического анализа. Однако этот подход имеет ряд недостатков. Так, в большинстве случаев дериватизация требует полной изоляции анализируемого соединения от воды, что связано с необходимостью проведения длительной процедуры упаривания пробы или экстракта досуха в достаточно мягких условиях, чтобы избежать потерь целевого соединения. В любом случае процедуры дериватизации сопряжены с дополнительными трудозатратами, а также являются источником погрешностей [40]. Кроме того, такие высокомолекулярные токсины, как сакситоксин и рицин (приведены в списке I Приложения к Конвенции), в принципе не могут быть определены методами, основанными на газовой хроматографии.

Всех этих трудностей позволяет избежать метод высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), который не требует выделения полярных соединений из водных матриц и в большей степени ориентирован на анализ водорастворимых высокомолекулярных соединений. В последнее десятилетие появилось новое поколение настольных приборов на основе ВЭЖХ-МС с анализаторами типа квадруполь и ионная ловушка, использующими эффективные методы ионизации (электроспрей или химическая ионизация при атмосферном давлении). Несомненными их преимуществами являются возможность прямого определения полярных продуктов непосредственно в водных пробах и экстрактах, способность осуществлять идентификацию свободных и связанных метаболитов в биомедицинских пробах и др. Несмотря на ряд ограничений, в частности, способность регистрировать определяемое соединение только по одному молекулярному или квазимолекулярному иону, недостаточная стабильность параметров удерживания, а также отсутствие исчерпывающих библиотек эталонных масс-спектров, метод ВЭЖХ-МС общепризнан в качестве полезного дополнения к ГХ-МС и находит все более широкое применение в практике анализа токсичных химикатов [41–43].

Особо отметим работы, в которых приводятся методики ВЭЖХ-МС-анализа важнейших групп токсичных химикатов и продуктов их деструкции: алкилфосфоновых кислот [44, 45], производных веществ группы Vx [46], продуктов гидролиза и окисления серных [47] и азотистых [48] ипритов, люизитов [49], токсинов [50, 51], метаболитов токсичных химикатов в биомедицинских пробах [52].

### **Инфракрасная спектроскопия**

С появлением детекторов на основе ИК спектроскопии с фурье-преобразованием (ИКФП), которые позволили создавать гибридные приборы типа ГХ-ИКФП и ВЭЖХ-ИКФП, данный метод занял достойное место в качестве дополнительного информативного средства анализа органических соединений по отношению к таким системам, как ГХ-МС, ВЭЖХ-МС и ЯМР. Метод ИКФП предоставляет спектральную информацию, имеющую иную физическую природу, чем в случае МС и ЯМР, поэтому при использовании совокупности результатов измерений по этим методам существенно повышается надежность идентификации

целевых веществ. Например, если масс-спектрометрия не способна дифференцировать некоторые структурные изомеры, то это, как правило, под силу ИКФП и, напротив, с помощью ИКФП крайне затруднительно определить размер алкильных заместителей, в то время как масс-спектрометрия легко решает эту задачу [53]. Более высокая чувствительность МС компенсируется более высокой избирательностью ИКФП. Например, по форме полосы валентных колебаний Р=О связи алкилфосфоновых кислот можно идентифицировать вид алкильного заместителя при атоме фосфора, что часто бывает затруднительно сделать по масс-спектру [32]. Отличительной особенностью метода ИКФП является то, что он позволяет получать крайне характеристические спектры («отпечатки пальцев»), поддающиеся, в отличие от масс-спектров, корректному физическому описанию. В последнее время появились работы, демонстрирующие возможность расчета теоретических ИК спектров ряда токсичных химикатов исходя из их молекулярной структуры [54]. Портативный ИК-фурье-спектрометр включен в состав мобильного оборудования инспекционных групп ОЗХО. Однако основная роль при инспекционном контроле отводится лабораторным системам ГХ-ИКФП при анализе проб вне места инспекции.

Существует три типа хроматографических ИКФП детекторов: световой капилляр, система с изоляцией матрицы, система с криодесорбцией [55]. Все три варианта нашли применение для анализа токсичных химикатов, контролируемых по Конвенции, однако наибольшее распространение получили детекторы со световым капилляром (light pipe).

Опубликован единственный обзор, посвященный применению ГХ-ИКФП для анализа токсичных химикатов [53]. Как правило, работы, касающиеся отдельных применений метода в данной области, описывают сочетание ИКФП и МС как взаимодополняющих аналитических систем. В частности, опубликованы работы по идентификации в пробах окружающей среды веществ группы Vx [56], аналогов зарина [57, 58], табуна [59], силилированных алкилфосфоновых кислот [60], изомеров люизита [61], алкилгалогенфосфонатов [62]. Дополнение масс-спектральных данных ИК спектральными при анализе сложных смесей токсичных химикатов в комплексных матрицах дает более надежные и однозначные результаты, чем при использовании каждого метода в отдельности.

### **Капиллярный электрофорез**

Капиллярный электрофорез (КЭФ) зарекомендовал себя как простой и надежный метод скрининга широкого круга соединений — от небольших неорганических ионов вплоть до высокомолекулярных биологических соединений. Многие продукты деструкции токсичных химикатов, например, алкилфосфоновые кислоты, тиодигликоль, мышьяксоодержащие кислоты, представляющие собой низкомолекулярные соединения ионной природы, являются идеальными объектами для анализа методом КЭФ. Привлекает простое аппаратное оформление этого метода, несложные процедуры пробоподготовки и его экспрессность, что позволяет рассматривать КЭФ в качестве альтернативы ВЭЖХ и удобного метода скрининга.

В практике анализа токсичных химикатов нашли применение такие детекторы КЭФ, как ультрафиолето-

вый (в прямом [63] и непрямом [64] вариантах анализа), флуоресцентный [65], пламенно-фотометрический [66, 67] и масс-спектрометрический [68]. Разработаны модификации метода: капиллярный зонный электрофорез [63–68] и мицеллярная электрокинетическая хроматография [69]. Наряду с определением низкомолекулярных продуктов деструкции описано применение метода для анализа рицина [70] и сакситоксина [71].

### Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Применительно к профессиональному тестированию лабораторий ОЗХО спектроскопия ЯМР зарекомендовала себя в качестве метода, предоставляющего полезные независимые и дополняющие данные по отношению к методам ГХ-МС, ВЭЖХ-МС и ГХ-ИКФП [72]. Метод ЯМР спектроскопии показал себя эффективным при анализе реальных проб, отобранных в зонах конфликтов [73]. Поскольку подавляющее большинство токсичных химикатов из списка Конвенции составляют соединения, содержащие фосфор, наибольшее распространение в данной области нашла спектроскопия на ядрах  $^{31}\text{P}$  [74]. Химический сдвиг фосфора  $^{31}\text{P}$  дает ценную информацию о ближайшем окружении атома фосфора в молекуле. В настоящее время резонансные сигналы магнитоактивного ядра фосфора измеряются, как правило, с помощью фурье-преобразования высокого разрешения. Следует отметить, что при исходном содержании в пробе определяемого вещества ниже 1 мкг/г возникает определенная трудность в регистрации ЯМР спектра, а именно, при использовании серийных ЯМР спектрометров с фурье-преобразованием с рабочей частотой 300–400 МГц время получения достоверного сигнала при емкости ампулы для пробы 0,3–0,4 мл составляет несколько десятков часов. Однако при достаточной концентрации метод ЯМР может быть очень эффективным для определения структуры и идентификации неизвестного фосфорорганического соединения.

Высокочастотные приборы обеспечивают большую резонансную дисперсию, что делает спектр менее «зашумленным» и облегчает идентификацию. Современные приборы способны также регистрировать 2D спектры, что позволяет проводить интерпретацию структур неизвестных соединений. К сожалению, опубликовано очень мало работ, посвященных использованию ЯМР в рассматриваемой области, можно лишь указать на обзор [72].

### Ретроспективный анализ биомедицинских проб

В качестве одного из действенных мероприятий по установлению факта возможного применения химического оружия рассматривается анализ биомедицинских проб, взятых у людей и животных, проводимый в двух или более аккредитованных лабораториях [28]. Ретроспективный анализ биомедицинских проб (кровь, моча, ткани и т.д.) на присутствие токсичных химикатов или их метаболитов представляет собой проблему, значительно более сложную, чем анализ проб, взятых из объектов окружающей среды. Это связано с необходимостью проводить идентификацию токсикантов в гораздо меньших концентрациях вследствие быстрого их выведения из организма, а также из-за сильного влияния биологической матрицы. Несмотря на то, что ГХ-МС-МС остается предпочти-

тельным методом для этих целей, в последние годы все большая роль отводится ВЭЖХ-МС-МС как методу, способному осуществлять прямой анализ полярных и высокомолекулярных соединений в биологических средах.

Алкилметилфосфоновые кислоты являются главными целевыми соединениями при анализе метаболитов в крови и моче после интоксикаций нервно-паралитическими отравляющими веществами. Методы, применяемые для их определения в этих средах, рассмотрены в обзоре [75].

Для анализа в крови аддуктов иприта с гемоглобином предложен метод ГХ-ХИ-МС с регистрацией отрицательных ионов. Предварительно анализируемые аддукты подвергаются избирательному расщеплению и дериватизации с образованием пентафторбензильных производных [76]. Аддукты иприта с глутатионом предложено определять в моче после взаимодействия их с ферментом  $\beta$ -лиазой методом ГХ-МС-МС, предел детектирования 0,1 нг/мл [77]. Описан метод ГХ-МС определения в моче и крови метаболита люизита —  $\beta$ -хлорвинилмышьяковистой кислоты — после дериватизации ее пропандитиолом, чувствительность 7,4 пг/мл [78]. Весьма специфичный аддукт, образующийся при взаимодействии серного иприта с ДНК, удалось определить в моче методом ВЭЖХ-МС-МС с ионизацией в электроспрее, метод ГХ-МС оказался непригодным для этой цели [79]. Этим же методом предложено определять конъюгат иприта с бис(N-ацетилцистеином) — метаболит иприта, предел детектирования 1 нг/мл [84].

В целом проблема ретроспективного анализа биомедицинских проб связана прежде всего с необходимостью достижения возможно низких пределов обнаружения метаболитов отравляющих веществ. Пока данная задача решается лишь с помощью дорогостоящих систем ГХ-МС-МС и ВЭЖХ-МС-МС исследовательского класса. Реализация разработанных методик в доступных лабораторных приборах, повышение производительности анализа и создание системы сертификации лабораторий — вот те перспективные задачи, которые планируется решать в ближайшем будущем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ЕС-42/S/4 Нота Технического секретариата ОЗХО. Создание в ОЗХО возможностей для анализа биомедицинских проб, 16.09.2005.
2. Рыбальченко И.В. Ядерный контроль, 2001, № 5, с. 56–60.
3. Methodology and Instrumentation for Sampling and Analysis in the Verification of Chemical Disarmament («Blue Books»). Ed. M. Rautio. The Ministry for Foreign Affairs of Finland, Helsinki, 1977–1988.
4. Hendikse J. In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 89–132.
5. Work Instruction for the Results of OPCW Proficiency Tests, OPCW, QDOC/LAB/WI/PRO003, August 2002.
6. Sigeikin G., Rybalchenko I., Kireyev A. Proc. of the Eighth Int. Symp. on Protection Against Chemical and Biological Warfare Agents. Gothenburg, Sweden, 2004, p. 83–87.
7. Witkiewicz Z., Mazurek M., Szulc J. J. Chromatogr., 1990, v. 503, p. 293–357.
8. Hooijschuur E.W.J., Keintz C.E., Brinkman U.A.Th. J. Chromatogr. A, 2002, v. 982, p. 177–200.
9. Hakkinen V.M.A. J. High Resolut. Chromatogr., 1991, v. 14, p. 811–815.
10. Lakso H.A. e.a. Anal. Chem., 1997, v. 69, p. 1066–1072.

11. *Kuitunen M.L., Hartonen K., Riekkola M.L.* J. Microcol. Sep., 1991, v. 3, p. 505–512.
12. *Stuff J.R., Cheicante R.L., Durst H.D., Ruth J.L.* J. Chromatogr. A, 1999, v. 849, p. 529–540.
13. *Sega G.A., Tomkins B.A., Griest W.H.* Ibid., 1997, v. 790, p. 143–152.
14. *Sass S., Parker G.A.* J. Chromatogr., 1980, v. 189, p. 331–349.
15. *Minami Hui D.M., Kasumata M., Inagaki H., Boulet C.A.* J. Chromatogr. B, 1997, v.695, p.237–244.
16. *D'Agostino P.A., Provost L.R.* J. Chromatogr., 1985, v. 331, p. 47.
17. *Beck N.V., Carrick W.A., Cooper D.B., Muir B.* J. Chromatogr. A, 2001, v. 907, p. 221–227.
18. *Amirav A., Jing H.* Anal. Chem., 2000, v. 67, p. 3305–3318.
19. *Warren R.W.* J. Chromatogr. B, 1995, v. 707, p. 333–340.
20. *Schoene K., Strihanses J., Bruch H.L., Konig A. J.* Chromatogr., 1992, v. 605, p. 263–269.
21. *Eckert-Tilotta S.E., Hawthorne S.B., Miller D.J.* Ibid., 1992, v. 591, p. 313–323.
22. *Wylie P.L., Sullivan J.J., Quimby B.D.* J. High Resolut. Chromatogr., 1990, v. 13, p. 499–506.
23. *Kovatz E.* Helv. Chim. Acta, 1958, v. 41, p. 1915–1932.
24. Standard Operating Procedures for the Verification of Chemical Disarmament. Ed. M. Rautio. The Ministry for Foreign Affairs of Finland, Helsinki, 1989.
25. *Kostainen O.* In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 185–248.
26. C-I/DEC.71, List of Approved Equipment with Operational Requirements and Technical Specifications, 1-st Conf. of State Parties, The Hague, 1977.
27. A Review of the Status of Analytical Support for OPCW Verification Activities. Note by the Director-General. S/81/98, OPCW, 30.10.98, 37 p.
28. *Wils E.R.J.* In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 249–282.
29. *Лебедев А.Т.* Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Бином, 2003, 494 с.
30. *Sass S., Fisher T.L.* Org. Mass. Spectrom., 1979, v. 14, p. 257–264.
31. OPCW Analytical Database, Version 5, Released October 2002, The Hague.
32. *Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Савчук В.И., Суворкин В.Н., Холстов В.И.* Ж. аналит. химии, 2000, т. 55, с. 837–845.
33. *Rohrbaugh D.K.* J. Chromatogr. A, 2000, v. 893, p. 393–400.
34. *D'Agostino P.A., Provost L.R.* J. Chromatogr., 1992, v. 600, p. 267.
35. *Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Савчук В.И., Суворкин В.Н.* Ж. аналит. химии, 2002, т. 57, с. 757–764.
36. *Богданов В.А., Василевский С.В., Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Холстов В.И.* Там же, 2001, т. 56, с. 637–640.
37. *Driskell W.J., Shih M., Needham L.L., Barr D.B.* J. Anal. Toxicol., 2002, v. 26, p. 6–18.
38. *Black R.M., Clarke R.J., Read R.W., Reid M.T.G.* J. Chromatogr. A, 1994, v. 662, p. 301–331.
39. *Франке З., Франц П., Варнке В.* Химия отравляющих веществ. Том 2. М.: Химия, 1973, 405 с.
40. *Василевский С.В., Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Суворкин В.Н.* Ж. аналит. химии, 2002, т. 57, с. 931–937.
41. *Kientz Ch. E. J.* Chromatogr. A, 1998, v. 814, p. 1–23.
42. *Read R.W., Black R.M.* Ibid., 1999, v. 862, p. 169–177.
43. *Read R.W., Black R.M.* In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 283–320.
44. *Read R.W., Black R.M.* J. Chromatogr. A, 1998, v. 794, p. 233.
45. *Read R.W., Black R.M.* Ibid., 1997, v. 759, p. 79–92.
46. *D'Agostino P.A., Hancock J.R., Provost L.R.* Ibid., 1999, v. 837, p. 93–105.
47. *D'Agostino P.A., Provost L.R., Hancock J.R.* Ibid., 1998, v. 808, p. 177–184.
48. *Lemire S.W., Ashley D.L., Galafat A.M.* J. Anal. Toxicol., 2003, v. 27, p. 1–6.
49. *Creasy W.R.* J. Am. Soc. Mass. Spectrom., 1999, v. 10, p. 440.
50. *Jaime E., Hummert C., Hess P., Lukas B. J.* Chromatogr. A, 2001, v. 929, p. 43–49.
51. *Darby S.M., Miller M.L., Allen R.O.* J. Forens. Sci., 2001, v. 46, p. 1033–1042.
52. *Noort D., Hulst A.G., De Jong L.P.A., Benschop H.P.* Chem. Res. Toxicol., 1999, v. 12, p. 715–721.
53. *Soderstrom M.T.* In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 353–386.
54. *Мясоедов Б.Ф., Павлючко А.И., Рыбальченко И.В., Суворкин В.Н., Дуброва Т.В.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2006, т. 50, № 4, с. 9–15.
55. *Erickson B.* Anal. Chem., 1998, v. 70, p. 801A–805A.
56. *Danian X., Zhisheng C., Jinghuan L., Jiufeng Y., Yuanzhrng Z., Lixin P.* Proc. of the 6-th Int. Symp. on Protection Against Chemical and Biological Warfare Agents., Stockholm, Sweden, 1998, p. 149–153.
57. *Durst D., Mays J.R., Ruth J.L., Williams D.R., Duevel R.W.* Anal. Lett., 1998, v. 31 p. 1429–1444.
58. *Mc Garvey D.J., Stuff J.R., Williams D.R., Durst D.* Spectrosc. Lett., 2000, v. 33, p. 795–819.
59. *Sokolovski M., Szymanska A.* Proc. 1995 ERDEC Sci. Conf. Chem. Bioi. Def. Res., Springfield, 1996, p. 149–155.
60. *Goeringer K.E., Elzy M.W.* Proc. 1994 ERDEC Sci. Conf. Chem. Bioi. Def. Res., Springfield, 1996, p. 149–155.
61. *Smith J.R., Logan T.P., Szafraniec L.L., Jakubowski E.M.* Anal. Lett., 1995, v. 28, p. 1541–1554.
62. *Cooper D.B., Read R.W., Timpereley C.M., Williams N.H., Black R.M.* J. Chromatogr. A, 2004, v. 1040, p. 83–95.
63. *Robins W.H., Wright B.W.* Ibid., 1994, v. 680, p. 667–673.
64. *Shpak A., Pirogov A., Rybalchenko I., Shpigun O.* Proceeding of Euroanalysis XIII, Salamanca, 2004, p. 38–42.
65. *Melanson J.E., Boulet C.A., Lucy C.A.* Anal. Chem., 2001, v. 73, p. 1809–1813.
66. *Hooijschuur E.W.J., Keintz C.E., Brinkman U.A.Th.* J. Chromatogr. A, 2001, v. 928, p. 187–199.
67. *Keintz C.E., Hooijschuur E.W.J., Brinkman U.A.Th.* J. Microcol. Sep., 1997, v. 9, p. 253–259.
68. *Kostainen R., Bruins A.P., Hakkinen V.M.A.* J. Chromatogr., 1993, v. 634, p. 113–118.
69. *Jiang J., Lucy C.A.* J. Chromatogr. A, 2002, v. 966, p. 239–244.
70. *Hines H.B., Brueggeman E.E.* Ibid., 1994, v. 670, p. 199–208.
71. *Thibault P., Pleasance S.* J. Chromatogr., 1991, v. 542, p. 483.
72. *Mesilaakso M., Niederhauser A.* In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 321–352.
73. *Godejohann M., Preiss A., Miigge C., Wiinsch G.* Anal. Chem., 1997, v. 69, p. 3832–3837.
74. *Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Хамиди Б.А., Холстов В.И.* Ж. аналит. химии, 2001, т. 56, № 5, с. 479–482.
75. *Black R.M., Noort D.* In: Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: Jon Wiley & Sons Ltd, 2005, p. 403–452.
76. *Benschop H.P., Van der Schans G.P., Fidler A., Mars-Groenendijk R.H., Noort D. J.* Anal. Toxicol., 1997, v. 21, p. 249–251.
77. *Black R.M., Read R.W.* J. Chromatogr., 1992, v. 625, p. 382–386.
78. *Fidler A., Mars-Groenendijk R.H., De Jong L.P.A., Benschop H.P.* Arc. Toxicol., 2000, v. 74, p. 207–214.
79. *Fidler A., Noort D., De Jong L.P.A., Benschop H.P., Hulst A.G.* Ibid., 1996, v. 70, p. 854–855.
80. *Black R.M., Read R.W.* J. Anal. Toxicol., 2004, v. 28, p. 352–356.
81. *Wils E.R.J., Hulst A.G.* Org. Mass. Spectrom., 1986, v. 22, p. 763.
82. *D'Agostino P.A., Hansen A.S., Lockwood P.A., Provost L.R.* J. Chromatogr., 1985, v. 347, p. 257–266.
83. *D'Agostino P.A., Provost L.R., Visentini J.* J. Chromatogr., 1987, v. 402, p. 221–233.
84. *Wils E.R.J., Hulst A.G.* Fresenius' J. Anal. Chem., 1985, v. 333, p. 471–474.
85. *Ali-Mattila E., Siivinen K., Kentramaa H., Savolahti P.* Int. J. Mass Spectrom. Ion. Phys., 1983, v. 47, p. 371–374.
86. *Wils E.R.J.* Fresenius' J. Anal. Chem., 1990, v. 338, p. 22–27.
87. *Vincze A., Gefen L., Fisher A., Bel P. J.* Forens. Sci., 1980, v. 25(3), p. 665–669.