

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
"НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ,
ПРОФПАТОЛОГИИ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА"
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА
(ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА РОССИИ)

На правах рукописи



ЛЕНИНСКИЙ
Михаил Александрович

ВЭЖХ-МС/МС ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ КОНТАМИНАЦИИ
КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ
ХИМИКАТАМИ

Специальность 1.4.2 – аналитическая химия
(химические науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Савельева Елена Игоревна
доктор химических наук

Санкт-Петербург

2022

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБНАРУЖЕНИЯ, ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ТОКСИЧНЫХ ХИМИКАТОВ В ОБЪЕКТАХ РАЗЛИЧНОГО МАТРИЧНОГО СОСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Характеристика фосфорорганических токсичных химикатов.....	16
1.2 Исследования по идентификации продуктов превращения фосфорорганических токсичных химикатов в период действия Программы уничтожения химического оружия в Российской Федерации	19
1.3 Применение ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС для определения ФТХ и продуктов их конверсии в сложных матрицах	42
1.4 Оценка контаминации конструкционных материалов фосфорорганическими химикатами.....	53
1.5 Оценка загрязненности элементов инфраструктуры бывших предприятий УХО фосфорорганическими токсичными химикатами в период их подготовки к перепрофилированию. Первый опыт обнаружения и идентификации маркеров ФТХ при подготовке бывшего объекта УХО к перепрофилированию	57
1.6 Заключение к литературному обзору.....	68
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	70
2.1. Реактивы и стандартные образцы	70
2.2 Оборудование для ВЭЖХ-МС/МС анализа	74
2.3 Анализируемые образцы	74
2.4 Отбор и подготовка к анализу проб с объектов УХО	76
2.5 Критерии достоверности идентификации аналитов	79
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	81
3.1 Разработка рекомендаций для обеспечения стабильности образцов при их хранении и транспортировке в стационарные лаборатории.	81
3.2 Подбор условий ВЭЖХ-МС/МС анализа.....	83
3.2.1 Условия хроматографического разделения	83
3.2.2 Условия масс-спектрометрического детектирования	92
3.2.3 Линейные диапазоны определения и пределы обнаружения.	96

3.3	Анализ экстрактов измельченных твердых проб и смывов.....	98
3.3.1	Оценка матричного фактора	98
3.3.2	Оценка степеней извлечения аналитов из матриц	98
3.3.3	Анализ экстрактов измельченных твердых проб	99
3.4	Разработка методики измерений массовой концентрации VR и ДЭАЭМФТ в смывах с поверхностей и твердых образцах методом ВЭЖХ-МС/МС	112
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
	ВЫВОДЫ	125
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127
	ПРИЛОЖЕНИЕ 1	149
	ПРИЛОЖЕНИЕ 2	153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACN – ацетонитрил

APCI – химическая ионизация при атмосферном давлении

ESI – ионизация электрораспылением

HILIC – хроматография гидрофильного взаимодействия

TS – ионизация термораспылением

VR - O-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоат

VX – O-этил-S-(2-диизопропиламиноэтил)метилфосфонотиоат

Vx – группа изомерных веществ V-типа

БСМ – битумно-солевые массы

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ВЭЖХ-МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием

ВЭЖХ-МС/МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием

ГХ – газовая хроматография

ГХ-МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием

диБМФ - диизобутил метилфосфонат;

диПрМФ - диизопропил метилфосфонат

дПМФ – дипинаколил метилфосфонат

ДЭАЭдиС - диэтиламиноэтилдисульфид

ДЭАЭМФТ - S-2-(диэтиламиноэтил) метилфосфонотиоат

ДЭФЭТ – диэтиламиноэтантол

ЖЖЭ – жидко-жидкостная экстракция

иБМФК - изобутил метилфосфоновая кислота;

иПр-иБМФ - изопропил-изобутил метилфосфонат

иПрМФК - изопропил метилфосфоновая кислота

ИУ – индексы удерживания

МФК - метилфосфоновая кислота

ОВ – отравляющие вещества

ОЗХО – организация по запрещению химического оружия

ПМФК - пинаколил метилфосфоновая кислота

ТМС – триметилсилилирование, триметилсилильные

ТХ – токсичные химикаты

ТФМЭ – твердофазная микроэкстракция

ТФЭ – твердофазная экстракция

УХО – уничтожение химического оружия

ФТХ – фосфорорганические токсичные химикаты

ЭИ – ионизация электронами

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Запасы химического оружия в Российской Федерации были уничтожены в сентябре 2017 г. В бывшем арсенале химического оружия Российской Федерации наибольшую долю составляли фосфорорганические токсичные химикаты (ФТХ) G-типа: зарин (GB), зоман (GB) и вещество V-типа - О-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфонотиоат (VR). После ликвидации последствий деятельности бывших предприятий по уничтожению химического оружия (УХО) рассматривается возможность их перепрофилирования. Одним из перспективных направлений дальнейшего использования предприятий УХО является переработка отходов 1 и 2 класса опасности. Реализация подобных проектов позволяет рационально использовать ресурсы предприятий УХО. Для снижения эколого-экономических рисков необходимо проведение первичных и мониторинговых лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих выделить технологическое оборудование и элементы производственной инфраструктуры, не имеющие признаков загрязнения ФТХ. Существующие методики для определения остаточного содержания ФТХ в материалах организованы по принципу: одно вещество – одна методика и в большинстве случаев один тип матрицы. С использованием такого подхода обследовать все элементы инфраструктуры и все оборудование, планируемые к вовлечению в хозяйственный оборот, в обозримые сроки не представляется возможным. Практически отсутствуют методики определения продуктов конверсии ФТХ. Используемые ранее методики определения остаточных количеств VR в смывах с поверхностей и твердых пробах реализовать невозможно, поскольку необходимые расходные материалы в настоящее время больше не выпускаются.

В связи с этим создание эффективных процедур аналитического контроля загрязненности конструкционных материалов является своевременным и актуальным мероприятием для обеспечения безопасного процесса вовлечения бывших предприятий УХО в хозяйственный оборот.

Разработка многоцелевых высокочувствительных и надежных процедур обнаружения и идентификации ФТХ и продуктов их конверсии необходима также для обеспечения участия Российской Федерации в верификационной деятельности, в соответствии с Международной Конвенцией о запрещении химического оружия.

Цель диссертационного исследования - разработка многоцелевых высокочувствительных процедур аналитического контроля поверхностного и глубинного загрязнения различных конструкционных материалов ФТХ с использованием выявленных ретроспективных маркеров.

Достижение поставленной цели предусматривало решение следующих **задач**:

1. Выявление аналитов - стабильных маркеров для ретроспективной оценки загрязненности анализируемых объектов ФТХ G и V-типа;

2. Разработка процедур обнаружения и идентификации маркеров ФТХ в смывах с поверхностей и глубинных пробах, устанавливающих пробоподготовку, хроматографическое разделение и масс-спектрометрическое детектирование;

3. Оценка надежности идентификации, пределов обнаружения, матричных факторов и степеней извлечения маркеров ФТХ при анализе конструкционных материалов;

4. Разработка и аттестация методики определения VR и приоритетного продукта его гидролиза S-2-(диэтиламиноэтил)-метилфосфонотиоата в смывах с поверхностей и измельченных пробах

конструкционных материалов, обеспечивающей проведение контроля с учетом гигиенических нормативов для VR.

Научная новизна.

1. Разработана оригинальная процедура совместного ВЭЖХ-МС/МС обнаружения 11 ретроспективных маркеров контаминации ФТХ и VR, не имеющая аналогов и позволяющая в рамках одного анализа определять полярные и неполярные соединения.

2. Получены хроматографические и масс-спектральные характеристики «несимметричных» эфиров метилфосфоновых кислот (МФК) - изопропил-изобутилового и пинаколил-изобутилового. Установлены матричные факторы при определении в поверхностных и глубинных пробах конструкционных материалов маркеров ФТХ.

3. Разработана методика определения VR и S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата в смывах с поверхностей и измельченных твердых пробах конструкционных материалов с диапазонами измерений от 5×10^{-7} до 5×10^{-4} мг/дм² для смывов и от 25×10^{-6} до 25×10^{-4} мг/кг для фрагментов строительных конструкций.

Практическая значимость.

Разработана, аттестована и внесена в Федеральный информационный фонд (№ ФР.1.31.2020.36539) методика количественного определения извлекаемых форм VR и приоритетного продукта его гидролиза S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата в смывах и измельченных пробах конструкционных материалов на уровне гигиенического норматива, установленного для VR.

Разработана система химико-аналитического контроля, позволяющая выявлять объекты, ранее находившиеся в контакте с ФТХ.

Подготовлен сборник рабочих процедур для оценки контаминации

конструкционных материалов ФТХ и реакционными массами от их уничтожения в режиме ретроспективного анализа.

Реализация результатов исследований. Реализация результатов исследований. Результаты исследований использованы для выполнения работ по оценке остаточного загрязнения объектов инфраструктуры 3-х предприятий УХО после ликвидации последствий их деятельности и подготовке к перепрофилированию.

Положения, выносимые на защиту:

1. Способ установления признаков загрязненности ФТХ или реакционными массами от их уничтожения оборудования и производственной инфраструктуры бывших предприятий по уничтожению химического оружия.

2. Хроматографические и спектральные характеристики маркеров ФТХ, результаты установления критериев достоверности их идентификации методом ВЭЖХ-МС/МС.

3. Результаты оценки матричных эффектов и степеней извлечения маркеров ФТХ из поверхностных и глубинных слоев конструкционных материалов.

4. Способ определения подвижных форм VR и S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата в строительных материалах и смывах с их поверхностей.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность результатов исследований обусловлена значительным объемом экспериментальных исследований, значимостью выборки анализируемого материала, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных,

согласованностью теоретически ожидаемых и экспериментально полученных данных.

Апробация работы.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на: V Международной конференции «Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности» (2020 г., Казань); IV Всероссийской конференции с международным участием «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез», (2020 г., Краснодар); 51-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы теории и практики радиационной, химической и биологической защиты», (2021 г., Вольск); 11-й Всероссийской Научной конференции и школы «Аналитика Сибири и Дальнего Востока» (2021 г., Новосибирск); VI Всероссийском симпозиуме с международным участием «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии», (2021 г., Краснодар).

Публикации.

Материалы диссертационной работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в Web of Science и Scopus, главе книги, опубликованной издательством Elsevier, Academic Press, а также тезисах докладов в материалах научных конференций.

Обоснованность и достоверность результатов проведенных исследований обусловлена достаточным объемом измерений, значимостью выборки анализируемого материала, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных, согласованностью теоретически ожидаемых и экспериментально полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа выполнена в области методического обеспечения химического анализа (п.4 паспорта специальности «Аналитическая химия»). Предложенные методические решения, положенные в основу разработки многоцелевых высокочувствительных процедур аналитического контроля поверхностного и глубинного загрязнения различных конструкционных материалов ФТХ, основаны на применении хроматомасс-спектрометрии – одного из ключевых методов молекулярного анализа.

Личный вклад автора состоял в разработке и апробации методик, проведении экспериментов с модельными образцами, участии в формировании плана отбора и непосредственном отборе образцов на 3-х бывших объектах УХО, проведении анализа отобранных проб, обработке экспериментальных данных, написании отчетов о результатах исследований, подготовке статей к опубликованию и методики к аттестации, подготовке докладов и их представлении на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, главы 1 «Обзор литературы», главы 2 «Материалы и методы», главы 3 «Результаты и обсуждение», заключения, выводов по работе, списка цитируемой литературы из 168 источников и 3 приложений. Материал диссертации изложен на 153 страницах машинописного текста, содержит 28 рисунков и 19 таблиц.

1. ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБНАРУЖЕНИЯ, ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ТОКСИЧНЫХ ХИМИКАТОВ В ОБЪЕКТАХ РАЗЛИЧНОГО МАТРИЧНОГО СОСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нестойкие органические соединения претерпевают быструю трансформацию, и часто не могут быть определены в объектах аналитического контроля в исходном виде. Если ранее в экоаналитических исследованиях в качестве целевых выступали только вещества с установленным токсическим действием, то в настоящее время значительное внимание уделяется анализам, которые сами по себе к приоритетным токсикантам не относятся, но являются свидетелями (маркерами), указывающими на имевшее место в прошлом присутствие в контролируемых объектах высокотоксичных соединений.

Разнообразие и, как следствие, количество органических веществ, рассматриваемых в рамках контроля химической безопасности, неуклонно возрастает. Подходы современной системы контроля, ориентированные на определение единичных соединений в конкретных матрицах, в нынешних реалиях не обеспечивают адекватного контроля и предупреждения химической опасности как в части источников, так и в части номенклатуры целевых веществ.

Приоритетные направления государственной политики РФ в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу [1] включают разработку процедур проведения химического анализа токсикантов в окружающей среде и биологическом материале. Современный уровень развития инструментальной техники предоставляет большие возможности для

повышения чувствительности и надежности аналитических процедур. При этом важно, чтобы содержание показателей, контролируемых с помощью этих процедур, отвечало современному уровню концепции химической безопасности.

Наиболее актуальными становятся задачи по разработке процедур быстрой идентификации продуктов трансформации токсичных химикатов, а также методик определения больших групп химикатов и продуктов их превращения в широком диапазоне концентраций в объектах различного матричного состава. Важными требованиями к таким процедурам контроля являются простота и экспрессность. Алгоритм учета основных факторов при контроле химической безопасности отражает рисунок 1 [2].



Рисунок 1. Общая схема аналитического контроля химической безопасности

Таким образом, реформирование системы контроля химической безопасности должно заключаться в пересмотре методов и приемов

санитарно-химического анализа, а именно:

- в пересмотре номенклатуры контролируемых показателей в первую очередь за счет учета продуктов трансформации химикатов;
- в обоснованной приоритизации контролируемых показателей (выборе наиболее важных);
- в сочетании целевого и обзорного протоколов анализа для достоверных количественных оценок ожидаемых токсикантов и идентификации токсикантов, априори не предсказанных;
- в быстром внедрении в практику экспертиз новых аналитических технологий, ревизии и отмене устаревших подходов.

В указе Президента РФ от 11 марта 2019 г. №97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» отмечается, что к основным задачам, касающимся осуществления мониторинга химических и биологических рисков, относится научное, информационно-аналитическое и методическое обеспечение оценки рисков негативного воздействия опасных химических и биологических факторов на население и окружающую среду. Аналитические исследования, направленные на совершенствование методологии обнаружения и идентификации токсичных химикатов (ТХ) и продуктов их конверсии в различных средах развиваются в следующих направлениях:

1. Выполнение обязательств, принятых странами-участниками в рамках Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении, верификационная деятельность

2. Мониторинговые исследования в предполагаемых районах нахождения «оставленного» химического оружия (затопленного и захороненного в неустановленных местах)

3. Расследование инцидентов, связанных с возможным применением химического оружия в обход конвенции

4. Сопровождение работ по ликвидации и конверсии бывших предприятий по уничтожению химического оружия

5. Приведение системы контроля чрезвычайно токсичных соединений в соответствие с современным уровнем развития аналитической техники.

Важно, чтобы предприятия, на которых обращались высокотоксичные соединения, после прекращения их деятельности не становились объектами накопленного вреда, а получали новую жизнь. В то же время, перепрофилированию таких предприятий должно предшествовать устранение последствий их деятельности и подтверждение безопасного состояния всех элементов инфраструктуры, планируемых к вторичному использованию. После досрочного завершения работ по ликвидации запасов химического оружия 27 сентября 2017 года на объектах, где проводилась ликвидация, стали осуществляться мероприятия по созданию безопасных условий для развития традиционных и новых отраслей промышленности, повышению их инвестиционной привлекательности.

Значительную часть арсенала химического оружия, перешедшего от СССР к Российской Федерации, составляли фосфорорганические отравляющие вещества (токсичные химикаты – ФТХ), а именно: зарин,

зоман и вещество типа Vx (VR¹).

1.1 Характеристика фосфорорганических токсичных химикатов

Зарин и зоман относятся к ФТХ G-типа, обладающим быстрым поражающим действием, высокой летучестью, но низкой устойчивостью. Нервно-паралитические вещества серии V обладают высокой вязкостью и низкой летучестью; поэтому они могут сохраняться в окружающей среде и медленно вымываются. При комнатной температуре они представляют собой маслянистые жидкости. Некоторые ФТХ серии V могли применяться в качестве бинарных агентов: два нетоксичных химических вещества перед применением вступают в реакцию внутри боеприпаса, образуя химическое оружие.

В таблице 1 приведены физические свойства зарина, зомана и VR, согласно [3,4,5,6].

Таблица 1. Свойства зарина, зомана и вещества типа VX (VR).

Наименование ФТХ	Зарин	Зоман	VR
Брутто-формула	C ₄ H ₁₀ FO ₂ P	C ₇ H ₁₆ FO ₂ P	C ₁₁ H ₂₆ NO ₂ PS
Температура плавления*, °C	- 56	- 42	- 39
Температура кипения*, °C	158	198	298
Равновесное давление пара**, мм рт.ст.	2.48	0.4	0.0007
Летучесть**мг/м ³	1.8 x 10 ⁴	4.0 x 10 ³	10.5
Плотность насыщенного пара (для воздуха 1)	4.8	6.3	9.2

¹ Российское вещество Vx известно как VR или RVX - O-изобутил-S-диэтиламиноэтилфосфонат. В США и некоторых других странах более известен изомерный вариант: O-этил-S-диизопропиламиноэтилфосфонат к которому и относится сокращение VX.

Наименование ФТХ	Зарин	Зоман	VR
Среднесмертельная доза (LD50)			
при нанесении на кожу, мг/кг	1,5	1,4	0,1
при респираторном попадании, (мг · мин) / м ³	70-100	70-140	30
при пероральном введении, мг/кг	0,014	0,035	0,008

*при 760 мм рт.ст.

**при t=25 °С

По типу воздействия на организм эти соединения являются чрезвычайно токсичными нервно-паралитическими ядами. По этой причине процедуры определения ФТХ и продуктов их трансформации в объектах окружающей среды должны отвечать требованиям, предъявляемым к следовому анализу.

В ряду рассматриваемых соединений, у изомеров VX (в том числе VR) следует отметить наименьшую летучесть. Это свойство влияет на степень устойчивости вещества в окружающей среде (персистентность).

На рисунке 2, на основе обобщения данных [7-11] продемонстрирована персистентность рассматриваемых веществ в окружающей среде в зимний и летний периоды.

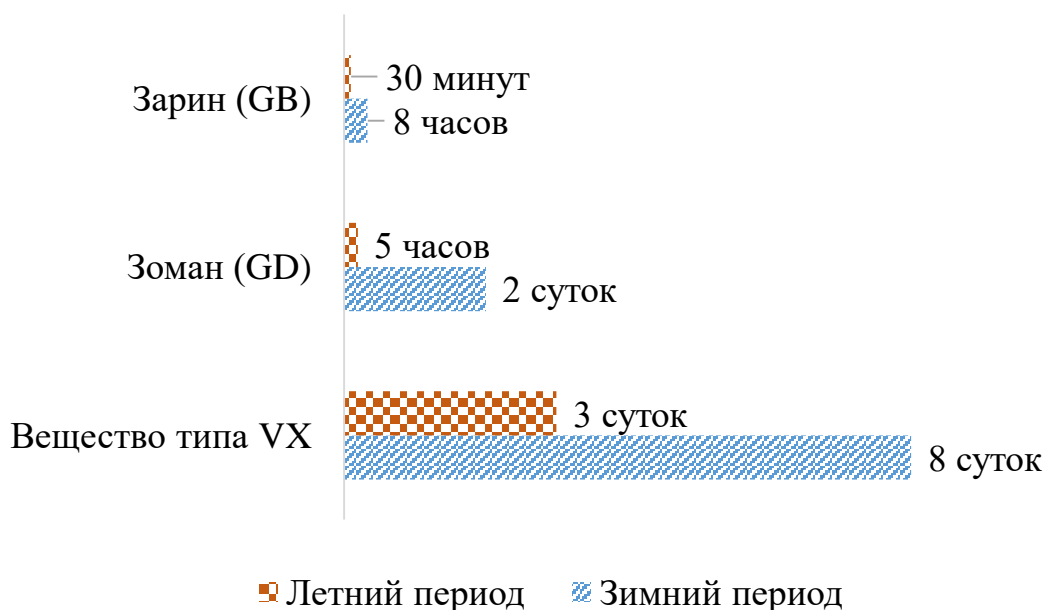


Рисунок 2. Персистентность ФТХ в летний и зимний периоды: среднесуточная температура $+15^{\circ}\text{C}$ и -10°C соответственно.

Как следует из рисунка 2, зарин и зоман не являются персистентными веществами, их обнаружение в контролируемых объектах в рамках ретроспективного анализа менее вероятно в сравнении с веществами VX (VR).

Анализ литературных данных с позиций оценки экологических рисков УХО привел к заключению, что принципиальными для окружающей среды процессами деструкции ФТХ являются гидролиз, фотолиз и микробная деградация [12]. При этом важнейшим механизмом переноса ОВ и продуктов их распада из почвы в воздух является испарение [13]. С позиций экологического и санитарно-химического контроля наиболее существенными характеристиками продуктов трансформации ОВ являются персистентность и токсичность. Умеренная персистентность понимается как устойчивость в почве от нескольких недель до нескольких месяцев, высокая персистентность – устойчивость от нескольких месяцев до года. Персистентные маркеры ФТХ характеризуются низким давлением паров,

низкой растворимостью в воде и низкой скоростью природной и абиотической деградации [14]. Рассматривая маркеры ФТХ как аналиты, принимали во внимание их способность проникать в различные среды и удерживаться ими. При разработке аналитических процедур необходимо было учитывать влияние матриц на стабильность определяемых ФТХ и продуктов их конверсии. По отношению к определяемым веществам матрицы могли проявлять консервирующие свойства (битум, масла, некоторые полимеры) или, напротив, способствовать разложению (щелочные строительные растворы, объекты с высоким содержанием влаги).

Сведения о токсичности и персистентности продуктов трансформации ФТХ были суммированы в обзоре Mungo N.V. с соавторами [4], остающемся и до настоящего времени наиболее систематизированным источником по проблеме. Состав продуктов трансформации ФТХ варьирует в зависимости от внешних условий и, как правило, априори не может быть исчерпывающим образом предсказан [15]. При разработке технологий УХО состав продуктов их трансформации также не был известен в полной мере, что обуславливало актуальность задачи исследования химического состава реакционных масс, образующихся при детоксикации ФТХ.

1.2 Исследования по идентификации продуктов превращения фосфорорганических токсичных химикатов в период действия Программы уничтожения химического оружия в Российской Федерации

В Российской Федерации для уничтожения отравляющих веществ (ОВ) была использована двухстадийная схема: на первой стадии проводилась химическая нейтрализация ОВ, на второй стадии – переработка образующихся реакционных масс путем обработки либо горячим битумом с

окисью кальция, либо высокотемпературной плазмой. В первом случае образующиеся отходы называли битумно-солевыми массами (БСМ). Указанная технология описана в [16,17,18]. Химико-аналитические исследования в рамках Программы уничтожения химического оружия проводились многими ведущими гражданскими и военными учреждениями Российской Федерации. В качестве приоритета в Федеральной целевой программе «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» [19] было установлено обеспечение безопасности для окружающей среды, населения и работников предприятий УХО. В основу обеспечения безопасности были положены: оценка токсичности и опасности продуктов УХО, а также мероприятия по обеспечению безопасности работников предприятий и населения. Для решения этих задач необходимы были сведения о химическом составе продуктов УХО. Состав продуктов превращений ОВ в условиях химической нейтрализации на этапе отработки технологии исчерпывающим образом не был известен даже технологам. Первые публикации, содержащие сведения об идентификации продуктов нейтрализации ОВ щелочно-спиртовыми реагентами, появились в 1999 – 2002 гг. Одной из задач этих исследований являлось определение стабильных продуктов нейтрализации ОВ (маркеров), обнаружение которых в рамках ретроспективного анализа позволило бы подтвердить факт контакта исследуемых объектов с продуктами переработки ОВ. При исследовании методом газовой хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС) химического состава БСМ, содержащих продукты уничтожения сернистого иприта, было установлено, что универсальным индикатором или маркером в ряду продуктов химической нейтрализации иприта, в том числе и в составе БСМ, является 1,4-дигидроксибензол [20]. В работе [21] устойчивые продукты конверсии ОВ, образующиеся при их контакте с объектами окружающей среды, было предложено называть химическими маркерами ОВ. Терминология, предложенная в тот период, сохранила актуальность до

сегодняшнего дня [22]. Химические маркеры рассматривали в качестве аналитов при проведении санитарно-химического обследования объектов и территорий, связанных с бывшим производством, хранением, транспортировкой и уничтожением ОВ. Позднее был исследован состав БСМ от нейтрализации зарина, зомана, вязкого зомана и VR (российского вещества VX), а также состав газовыделений и водных вытяжек БСМ с целью выявления химических маркеров для последующего их определения в объектах окружающей среды в зонах влияния процессов УХО. По характеру происхождения компоненты БСМ были разделены на три группы: продукты уничтожения ОВ, дезактивирующие агенты, компоненты битума. Химические маркеры должны были принадлежать к первой группе, при индивидуальном определении соответствовать конкретному типу ОВ, быть устойчивыми в матрице и селективно детектироваться на уровне ее фоновых сигналов.

Поскольку объекты окружающей среды сами являются сложными многокомпонентными смесями, качественное и количественное определение маркеров ОВ было возможно только при использовании гибридных методов разделения/идентификации, получивших развитие в 80 - 90-е годы [23]. Исследованию продуктов конверсии ФТХ с применением хромато-спектральных методов на тот момент были посвящены уже десятки оригинальных работ: [24,25,26] и другие. Опубликованные работы, содержавшие идентификационные характеристики продуктов конверсии ОВ (масс-спектры, индексы удерживания) явились ценным подспорьем при исследовании состава БСМ, поскольку образцы сравнения для идентификации продуктов конверсии ОВ на тот момент не всегда были доступны. Объектами анализа были сложные смеси соединений, включающие прекурсоры, примеси, продукты распада и взаимодействия ОВ с другими веществами. Происхождение некоторых компонентов таких смесей не всегда удавалось однозначно установить, поэтому в литературе

чаще говорили об определении веществ, «имеющих отношение к химическому оружию» или «токсичных химикатов» (ТХ). В ряду таких соединений объектами наиболее пристального внимания аналитиков являлись либо токсичные вещества, либо упомянутые выше устойчивые маркеры. В работе [27] в виде графических схем были систематизированы возможные пути превращений различных ОВ. Была показана генетическая связь ФТХ и соответствующих фосфорсодержащих пестицидов через метилфосфоновую кислоту (МФК) как прекурсор пестицидов. Отдельно были рассмотрены механизмы деструкции (destruction) и конверсии (conversion) ОВ. Важным стимулом для получения новых сведений о химических соединениях, генетически связанных с ОВ, была верификационная деятельность в соответствии с Конвенцией об уничтожении химического оружия [28]. По оценкам специалистов [29], количество только фосфорорганических соединений, подлежащих контролю по обязательствам Конвенции, даже без учета дополнений XXI века, было огромным. В официальных списках ТХ и их предшественников 18 групп из 43 (1A1-1A3, 1B9-1B12, 2A1, 2B4-2B6, 3B5-3B11) составляли фосфорорганические соединения. Началось формирование центральной аналитической базы данных ОЗХО. В первых изданиях “Рекомендуемых рабочих процедур” [30] (редакция 1994 г), выпускавшихся в помощь аналитикам под эгидой ОЗХО группой М.Раутио, идентификационные характеристики были приведены только для нескольких десятков соединений. Преимущественно эти данные были получены в ходе проведения международных сличительных тестов “Раунд-Робин”, где для участников тестов основным являлось решение задачи идентификации, контролируемых в соответствии с Конвенцией, токсичных химикатов в различных матрицах. Участники программы “Раунд-Робин” в то время отмечали [31], что основная проблема заключалась в отсутствии необходимых справочных масс-спектров. Даже наиболее обширные

коммерческие библиотеки (Wiley, NIST) содержали на тот момент очень мало масс-спектров ОВ, их прекурсоров и продуктов превращений. Прежде всего связано это было с тем, что до начала эпохи химического разоружения было мало открытых публикаций по аналитической химии ОВ. Таким образом, крайне низкой была вероятность успешного использования компьютерного библиотечного поиска и коммерческих библиотек масс-спектров для идентификации продуктов превращений ОВ в период разработки технологий их детоксикации.

Масс-спектры электронной и химической ионизации ФТХ были получены и российскими аналитиками [32-34]. Отечественными научными группами проводились исследования, направленные на выявление ключевых фрагментов диссоциативной ионизации ФТХ, с целью разработки алгоритмов их идентификации без использования баз данных по стандартным соединениям [35]. В упомянутой работе была предложена блок-схема для идентификации фосфорорганических соединений по масс-спектрам электронной ионизации (ЭИ) на основании ряда спектро-структурных корреляций. Российскими аналитиками был получен ряд масс-спектров ЭИ, вошедших в Центральную аналитическую базу данных ОЗХО.

Метод ионных серий, предложенный И.Г.Зенкевичем и Б.В.Июффе [36], применяли для интерпретации масс-спектров ЭИ в отсутствие справочных данных. На момент начала действия программ по УХО ключевую роль в аналитическом сопровождении соответствующих процессов играла газовая хроматография (ГХ) (как в составе гибридных хромато-спектральных методов, так и в качестве самостоятельного метода). При безэталонном режиме идентификация аналитов проводилась либо по индексам удерживания (ИУ), либо по относительным откликам различных детекторов. Для скринингового отбора образцов, при необходимости анализа большого массива проб, пытались применять второй подход. Тем не менее, методы оценки по относительным откликам ГХ детекторов не вошли

в число канонических параметров для идентификации [30], однако, как следует из некоторых источников [37], иногда находили практическое применение. Другой хроматографический параметр для идентификации аналитов – ИУ на колонках различной полярности, был востребован практикой в значительно большей степени [30]. Для каждого ТХ в базах данных приводилось 4 значения ИУ – относительно 2-х различных систем реперов и для двух различных капиллярных колонок. Классической в области оценки воспроизводимости и правильности ИУ ТХ была опубликованная в 1993 г. работа М.Кокко [38]. Большинство процедур целевого определения ОВ, применявшихся в 90-е годы, охватывается обзорами [39,40]. Были опубликованы оригинальные работы, в которых метод ГХ применялся как тестовый при оптимизировании условий подготовки проб к анализу при определении ФТХ в воде [41] и в почве [42]. Ключевые аналитические решения, представленные в этих работах, были позднее учтены российскими аналитиками при разработке методик определения остаточных количеств ФТХ в различных матрицах. Хроматографические методики использовались в качестве арбитражных наряду с биохимическими, основанными на ингибировании холинэстераз.

В открытых источниках того периода не было сведений о продуктах превращения ФТХ в условиях химической детоксикации по российской технологии, а сведения о механизмах и продуктах конверсии вещества VR отсутствовали полностью. Эти сведения были получены российскими аналитиками, хотя на тот момент инструментальные возможности российских лабораторий существенно уступали зарубежным. Поскольку в то время техника высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (**ВЭЖХ-МС**) не была доступной для большинства лабораторий, нелетучие компоненты определяли в виде летучих производных – триметилсилиловых (**ТМС**) или метиловых эфиров. В тот период для проведения ГХ-МС анализа российские лаборатории

имели только газовые хроматографы и моноквадрупольные хроматомасс-спектрометры, которые обеспечивали единственный способ ионизации - ЭИ. Способы подготовки БСМ к ГХ-МС анализу по данным [21] суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Методы подготовки проб битумно-солевых масс (БСМ) к ГХ-МС анализу

№ п/п	Вариант анализа	Экспериментальные операции
1	Определение экстрактивных компонентов	Экстракция БСМ дихлорметаном.
2	Определение легколетучих компонентов	Парофазный анализ.
3	Получение триметил-силильных производных	Перерастворение аликвотной части дихлорметанового экстракта в ацетонитриле. Силилирование ацетонитрильного экстракта.
4	Получение метиловых эфиров	Метилирование ацетонитрильного экстракта.

Метод твердофазной микроэкстракции (ТФМЭ) из равновесного пара, являвшийся на тот момент инновационным, идеально отвечал задаче определения не только летучих, но и умеренно летучих маркеров ФТХ в составе БСМ, поскольку позволял свести к минимуму мешающее влияние компонентов битума и избежать перекрытия легких компонентов пиком растворителя. Варианты анализа 1 и 2 (таблица 1) при использовании ТФМЭ можно было объединить в рамках одной процедуры. За счет концентрирования летучих аналитов на микроволокне достигалось

повышение чувствительности в среднем в 100 раз по сравнению с отбором паровой фазы шприцом. Позднее метод ТФМЭ применяли для определения продуктов трансформации ОВ в биоматрицах, в том числе и в режиме экстракционной дериватизации [43, 44]. Дальнейшие исследования показали, что в составе БСМ-зарин и БСМ-зоман, основными компонентами, относящимися к продуктам уничтожения зарина и зомана, являются, соответственно: изопропиловый и пинаколиловый спирты, изопропиловый и пинаколиловый моно- и диэфиры МФК, а также сама МФК. Использование рецептур, содержащих изобутилат калия, при нейтрализации зарина и зомана, приводило также к образованию изопропил-изобутилового и пинаколил-изобутилового полных эфиров МФК.

Гораздо более сложным оказался состав БСМ-VR, насчитывавший несколько десятков летучих органических соединений, среди которых преобладали алкил-диэтиламино-этил- моно- и дисульфиды, не содержащие атома фосфора в молекуле. ЭИ масс-спектры этих соединений трудно различимы и в большинстве своем имеют лишь один интенсивный сигнал, соответствующий иону $[(Et)_2N=CH_2]^+$. Среди фосфорсодержащих продуктов в составе БСМ-VR в значительных количествах были обнаружены моно- и ди- изобутиловые эфиры МФК.

Таким образом, в ряду продуктов уничтожения трех исследованных ФТХ в условиях двухстадийной технологии в качестве маркеров были выделены моно- и диалкил- метилфосфонаты. Главными преимуществами этого решения были: возможность селективного детектирования и минимум артефактов ввиду редкой встречаемости соединений с фосфор-углеродной связью в строительных материалах и окружающей среде.

В таблице 2 по данным [45] суммированы фосфорсодержащие соединения, являющиеся продуктами нейтрализации ФТХ и идентифицированные в составе БСМ. Из группы соединений,

представленных в табл. 2, только диэфиры МФК с общей формулой $\text{CH}_3(\text{OR})_2\text{PO}$ могут быть определены прямым ГХ анализом. Диалкилметилфосфонаты, по сравнению с МФК и моноалкилметилфосфонатами, значительно реже упоминаются в литературе в качестве продуктов конверсии ФТХ, хотя и входят в списки соединений, подлежащих контролю в рамках Международной конвенции о запрещении химического оружия. В условиях российской технологии уничтожения ФТХ они могут образовываться в результате взаимодействия кислого эфира $\text{CH}_3(\text{OR})\text{PO}(\text{OH})$ и спирта ROH , где R- изопропил, пинаколил или изобутил для зарина, зомана и VR, соответственно. Кроме того, известно [4], что диэфиры МФК могут присутствовать в виде примесей в исходных ФОВ, в особенности после их длительного хранения. Для контроля симметричных эфиров МФК в воздухе рабочей зоны ООО «Проманалитика» были разработаны и аттестованы методики количественного анализа (МВИ № 031-01-105-03, 031-01-106-03, 031-01-107-03 М: ООО «Проманалитика», 2003 г). Несимметричные (изопропил-пинаколиловый, изобутил-пинаколиловый) эфиры присутствовали в реакционных массах зачастую в более высоких концентрациях, но контроль этих соединений в рабочей зоне предусмотрен не был. При идентификации несимметричных эфиров МФК их ИУ были рассчитаны по методу аддитивных схем.

Как видно из таблицы 2 [45], в режиме ГХ анализа по 4 стереоизомера изопропил-пинаколиловых и изобутил-пинаколиловых эфиров МФК выходили с колонки двумя пиками (делились попарно).

Таблица 2 - Основные фосфорсодержащие продукты превращений ФТХ

N	Соединение	ИУ	Главные сигналы масс-спектров ЭУ (m/z)	Метод анализа (табл.1)
1	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{O iPr})_2$	1067	97	1,2
*S1	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{O iPr})$ (TMC эфир)	1110	153	3
2	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{O iPr})(\text{O iBu})$	1175	97	1,2
S2	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{OH})_2$ (диTMC эфир)	1147	225	3
S3	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{O iBu})$ (TMC эфир)	1221	153	3
3,4	$\text{P}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{O iPr})(\text{O Pin})$	1270 1275	97	1,2
5	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{O iBu})_2$	1298	97	1,2
6	$\text{PO}(\text{O})(\text{O iPr})_2(\text{O iBu})$	1317	99	1
S4	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{O Pin})$ (TMC эфир)	1320	153	3
7	$\text{P}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O iBu})_2$	1331	113	1,2
8	$\text{P}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O iPr})(\text{O Pin})$	1347	113	1,2
9,10	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{O iBu})(\text{O Pin})$	1393 1402	97	1,2
11	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N Et}_2$ (О-метилловый эфир)	1424	86	4
12	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{O Pin})_2$	1501	97	1,2
13	$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{S iBu})\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N Et}_2$	1782	86	1

N	Соединение	ИУ	Главные сигналы масс-спектров ЭУ (m/z)	Метод анализа (табл.1)
14	PO(CH ₃) (O iBu)(SCH ₂ CH ₂) ₂ N Et ₂	2128	86	1
15	PO(CH ₃) (O iBu)(SCH ₂ CH ₂) ₃ N Et ₂	2636	86	1

* нелетучие соединения, определяемые в виде ТМС производных

Для ГХ-МС анализа в режиме селективного ионного мониторинга было предложено регистрировать сигналы ионов со следующими массовыми числами:

m/z 97 для диалкилметилфосфонатов;

m/z 99 для триалкилфосфатов;

m/z 113 для диалкилтиофосфонатов;

m/z 86 для соединений с диэтиламиноэтильной группой.

Ввиду простоты извлечения из матриц и возможности прямого ГХ определения диалкилметилфосфонаты прекрасно отвечали требованиям, предъявляемым к химическим маркерам ФТХ. Несмотря на то, что в присутствии воды диалкилметилфосфонаты способны гидролизироваться с образованием моноалкилметилфосфонатов и далее - МФК [46], эти процессы протекают крайне медленно, что позволяет отнести диалкилметилфосфонаты к персистентным соединениям. Моноалкилметилфосфонаты и МФК, изначально присутствующие в составе БСМ, а также образующиеся вследствие гидролиза диалкилметилфосфонатов, рассматривали в качестве наиболее представительных маркеров ФТХ. Маркеры ФТХ проявляли способность мигрировать в водные среды. Состав водных вытяжек БСМ варьировал в зависимости от применявшихся дегазирующих рецептов, а также рН и ионной силы выщелачивающих растворов. Однако, во всех случаях в максимальных концентрациях в водных вытяжках присутствовали кислые эфиры МФК. В частности, в составе водной вытяжки БСМ от

нейтрализации зарина моноэтаноламином концентрация кислого изопропилового эфира МФК была в 3 раза выше, чем концентрация полного эфира и в 12 раз выше, чем концентрация МФК. При использовании дегазирующей рецептуры «РД-4М», содержащей изобутилат калия, состав как самих БСМ, как и их водных вытяжек, был более сложным за счет образования упомянутых выше несимметричных эфиров МФК: изопропил-изобутилового и изобутил-пинаколилового, но все равно в количественном отношении кислые эфиры в водных вытяжках ожидаемо преобладали ввиду их хорошей растворимости в воде. При хранении водных вытяжек БСМ как при комнатной температуре (25°C), так и в холодильнике (4°C), концентрации кислых эфиров МФК снижались в несколько раз, а концентрация МФК практически не увеличивалась. Снижение содержания кислых эфиров МФК в водных вытяжках БСМ с течением времени было связано с выпадением этих соединений в осадок в виде малорастворимых кальциевых солей в присутствии высоких концентраций иона Ca^{2+} [47]. Полные эфиры МФК, как симметричные, так и несимметричные, проявляли способность мигрировать в воздушную среду из БСМ и определялись методами ГХ и ГХ-МС в режиме парофазного анализа. Также в режиме парофазного анализа в составе БСМ определялись остаточные количества неизмененных ФОВ. Причем, при выдержке БСМ в течение нескольких месяцев содержание в них остаточных ФТХ снижалось незначительно. Таким образом, была установлена консервирующая способность битумов в отношении остаточных ФОВ, что ставило под сомнение целесообразность битумирования реакционных масс [48].

Упомянутые ранее многочисленные исследования подтверждали, что среди ФТХ наиболее токсичны и наиболее сложны для химической детоксикации вещества Vx, представляющие собой группу изомерных O,S-диэфиров МФК $\text{ROPO}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R1})_2$.

Изомер О-изобутил-S(2-диэтиламиноэтил)метилтиофосфонат (VR) производился только в бывшем Советском Союзе [49]. Сведения о продуктах превращений VR в доступной литературе в период разработки технологий нейтрализации ФТХ отсутствовали. В работе [50] был охарактеризован состав продуктов распада и примесей изомерного аналога – «американского» Vx, далее VX. Объектом исследования являлось содержимое контейнеров, в которых VX хранился десятки лет. Установлено, что примеси и стабилизаторы исчисляются несколькими десятками соединений. Идентификации примесей и продуктов конверсии VX было посвящено большое количество оригинальных работ. В систематизированном виде состав продуктов превращений VX представлен в работе [51].

Для уничтожения VR по данным ГОСНИИОХТ [16, 17] наиболее эффективным оказалось применение нейтрализующего состава, содержавшего изобутиловый спирт, изобутилат калия, N-метилпирролидон и капролактам. Объектом исследования аналитиков являлись БСМ, образующиеся при использовании российской двухстадийной технологии уничтожения VR. Отличительной особенностью компонентов сложной смеси веществ, образующихся в результате разложения VR, является низкая информативность их масс-спектров ЭИ. Идентифицировать эти соединения лишь на основании доступных на тот период масс-спектрометрических данных не представлялось возможным, а другие методы анализа сложных смесей в тот период доступны не были. Некоторые образцы БСМ-VR проявляли активность в отношении угнетения ацетилхолинэстеразы эритроцитов и сыворотки крови лабораторных животных, но какой (или какие) компоненты определяли этот эффект, известно не было.

Для идентификации продуктов превращений VR в условиях российской технологии химической нейтрализации были использованы масс-спектры ЭИ, ИУ, а также (в качестве вспомогательных параметров)

коэффициенты распределения анализируемых соединений в системе гексан/ацетонитрил [(C₆H₁₄/CH₃CN)] (J). Для определения времен удерживания реперных компонентов анализировали искусственную смесь *n*-алканов. Линейно-логарифмические ИУ в режиме программирования температуры вычисляли по формулам и алгоритмам, приведенным в справочнике [52]. Относительное содержание компонентов в смеси ориентировочно оценивали как долю от общего ионного тока и выражали в процентах.

В диапазоне времен удерживания от 3 до 57 мин в составе проанализированных образцов БСМ-VR было зарегистрировано 44 компонента. Большинство из них содержалось в экстракте, только диэтиламин перекрывался пиком растворителя и определялся парофазным анализом. Для остальных компонентов сопоставление их относительного содержания в экстракте и газовой фазе, наряду с коэффициентами распределения в бинарной системе растворителей, давало ориентировочное представление об их потенциальной способности мигрировать в контактные среды (вода, воздух). Алгоритмы пересчета ИУ продуктов конверсии VX (по данным работы [51]) для получения ИУ продуктов конверсии VR подробно рассмотрены в работе [53]. Итоговые результаты идентификации представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты идентификации продуктов разложения VR в составе БСМ.

Метод анализа (табл.1)	ИУ	Идентификация по ИУ	J	Результат идентификации
2	-*	548 ± 8 (справ.)		Диэтиламин
1	847 ± 1	-	0.3	CH ₂ =CHSiBu
1	930 ± 1	895 ± 2 (справ.)	0.75	Диэтилформамид

Метод анализа (табл.1)	ИУ	Идентификация по ИУ	J	Результат идентификации
1	976 ± 2	979 ± 2 (справ.)	1.08	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ SH
1	1034 ± 1	1002 ± 22 (справ.)		N-Метилпирролидон**
4	1076 ± 1	-		Et ₂ NCH ₂ CH ₂ SMe
3	1142 ± 1	-		MePO[OSi(Me) ₃] ₂
1	1144 ± 2	Обратный расчет	1.64	CH ₂ =CH-S-CH ₂ CH ₂ NEt ₂
3	1214 ± 1	-		CH ₃ PO(OiBu)OSi(Me) ₃
1	1266 ± 1	1255 ± 17 (справ.)		Капролактam**
1	1292 ± 2	1297 ± 18 (расч.)	-0.20	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ -S-iBu
1	1298 ± 1	1283 ± 10 (табл.2)	2.25	MePO(OiBu) ₂
1	1331 ± 1	1336 ± 10 (табл.2)	1.22	MePS(OiBu) ₂
1	1337 ± 1	1335 ± 4 (расч.)	0.87	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ -S-Bu
4	1424 ± 1	1446±6 (оценка)		MePO(OMe)SCH ₂ CH ₂ NEt ₂
1	1510 ± 1	1518 ± 8	1.00	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ -S ₂ -iBu
1	1576 ± 1	1570 (оценка)	2.70	CH ₂ =CH-S ₃ -CH ₂ CH ₂ NEt ₂
1	1584 ± 1	1579±28 (расч.)	1.81	(Et ₂ NCH ₂ CH ₂) ₂ S
1	1689 ± 1	1675 ± 8 (табл.2)		MePO(OiBu)-S-CH ₂ CH ₂ NEt ₂
1	1740 ± 1		>2.7	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ -S ₃ -iBu
1	1782 ± 1	1768 ± 8 (табл.2)	2.3	MePO(SiBu)SCH ₂ CH ₂ NEt ₂
1	1818 ± 1	1823 ± 26 (расч.)	1.2	(Et ₂ NCH ₂ CH ₂) ₂ S ₂
1	2010 ± 1	2030 ± 28 (расч.)	<0.9	(Et ₂ NCH ₂ CH ₂) ₂ S ₃
1	2021 ± 1	2018 ± 3 (табл.2)	1.50	Et ₂ N(CH ₂ CH ₂ S) ₂ CH ₂ CH ₂ NEt ₂

Метод анализа (табл.1)	ИУ	Идентификация по ИУ	J	Результат идентификации
1	2128 ± 1	2140 ± 8 (табл.2)		MePO(OiBu)(SCH ₂ CH ₂) ₂ NEt ₂
1	2648	2636 ± 8 (табл.2)	2.0	MePO(OiBu)(SCH ₂ CH ₂) ₃ NEt ₂

Примечания: *) Перекрывается пиком растворителя.

**) Компоненты нейтрализующей смеси.

Статья [52] и последовавшие за ней публикации [54] впервые представили перечень продуктов нейтрализации VR в значительном объеме. Разработчики технологии в тот период в открытой печати сообщали об идентификации только 2-х основных продуктов конверсии VR в реакционной смеси [55].

Среди известных токсикантов, соединения группы Vx, ввиду их уникальной структуры, проявляют едва ли не максимальную вариабельность механизмов превращений. Обладая высочайшей реакционной способностью, с одной стороны, и полифункциональностью, с другой стороны, эти соединения в составе многокомпонентных матриц способны вступать во взаимодействия с несколькими компонентами одновременно. При этом могут быть одновременно задействованы разные активные центры одной и той же молекулы. Характер и результат таких взаимодействий заранее не могут быть предсказаны. Ситуация осложняется тем, что активные компоненты природной или техногенной матрицы не всегда известны. Это обуславливает актуальность исследований, имеющих целью идентификацию продуктов превращений веществ группы Vx в различных средах. Из известных продуктов гидролиза VX – изомерного аналога VR, наибольшую опасность представляют два: персистентный бис-(2-диизопропиламиноэтил)дисульфид, а также высокотоксичный и персистентный при определенных условиях (диизопропиламиноэтил)метилфосфониоат. При распаде VR образуются

структурные аналоги указанных веществ: бис-(2-диэтиламиноэтил)дисульфид и (диэтиламиноэтил)метилфосфониоат. В отношении последнего часто употребляется тривиальное название «монотиол». На сегодняшний день (2022 г) отсутствуют систематические сведения о поведении этих соединений в объектах окружающей среды, острой и хронической токсичности для человека и млекопитающих, а также экотоксичности. Опыт идентификации продуктов превращения VR в условиях химической нейтрализации был использован при проведении экспериментов по оценке устойчивости VR и идентификации продуктов его превращения при воздействии эквимольного и избыточного количеств воды. В качестве метода анализа также использовали ГХ-МС/ЭУ. Результаты экспериментов представлены в [56].

Было установлено, что в разбавленном водном растворе (10 мг/мл) в присутствии 5 % фосфорной кислоты содержание VR в пробе после выдержки в течение 20 дней при комнатной температуре без перемешивания составило 2,7 мг/мл или 27 % от первоначально внесенного количества. Если свести материальный баланс продуктов гидролиза VR в этих условиях, то максимальная доля (26 %) приходится на неизмененный VR, 22 и 11 % на изобутил метилфосфоновую и изобутил метилтиофосфоновую кислоты, соответственно; изобутил S-2-диэтиламиноэтилметилфосфониоат и 2-(N,N-диэтиламино)этантиол составляют приблизительно по 10 %; МФК и ее диизобутиловый эфир по 3 %. Остальные многочисленные продукты гидролиза в сумме составляют 40 %, но индивидуальный вклад каждого – менее 1 %.

В работе [57] также исследовали состав смеси продуктов нейтрализации VR эквимольным количеством воды. Пробу, полученную смешиванием 74 мкл VR и 5,6 мкл воды (эквимольное соотношение), выдержали при комнатной температуре в течение 3,5 месяцев без перемешивания. По окончании гидролиза проба загустела и представляла

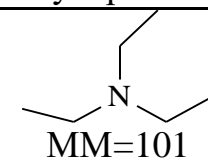
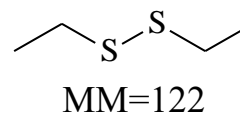
собой однородную массу пепельно-серого цвета, которая полностью растворилась в 5 мл ацетонитрила. После разбавления в 100 раз ацетонитрильный раствор проанализировали методом ГХМС-ЭУ. К аликвотной части добавили равный объем BSTFA, выдержали при 70°C 30 мин и проанализировали методом ГХМС-ЭУ. Процесс автокаталитического гидролиза VR к моменту окончания эксперимента был практически завершен, т.к. остаточное содержание VR в пробе не превышало 0,01%. Качественный состав реакционной смеси существенно лаконичнее, чем в случае гидролиза избыточным количеством воды. В составе летучих продуктов трансформации методом ГХМС обнаружены: 2-диэтиламиноэтантол (4%), диизобутилметилфосфонат (2%), бис-(2-диэтиламиноэтил)сульфид (2%), VR (<0.01%), бис-(2-диэтиламиноэтил)дисульфид (80%). Из нелетучих производных в виде триметилсилиловых эфиров идентифицированы МФК (3%) и изобутил МФК (96%). Изобутил МФК, катализирующая процесс разложения VR, обнаружена в качестве одного из двух основных компонентов реакционной смеси. Вторым основным компонентом, согласно работе [12], должен быть 2-диэтиламиноэтантол, однако по данным [57] он практически полностью превращается в бис-(2-диэтиламиноэтил)дисульфид. Данный результат представляется вполне закономерным, т.к. по окончании автокаталитического разложения VR не должно быть препятствий для превращения меркаптана в дисульфид. В разбавленном водном растворе VR процесс превращение меркаптана в дисульфид выражен гораздо слабее. Даже через 100 дней меркаптана (2-диэтиламиноэтантола) в растворе обнаруживается существенно больше, чем дисульфида (бис-(2-диэтиламиноэтил)дисульфида) [58]. В работе [59] только три соединения: диизобутиловый эфир МФК, изобутилМФК, диэтиламиноэтантол, - были рекомендованы в качестве маркеров VR. Два последних присутствовали в реакционных массах с изобутилатом калия в качестве калиевых солей.

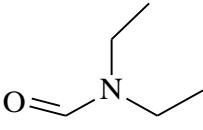
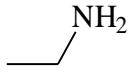
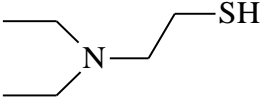
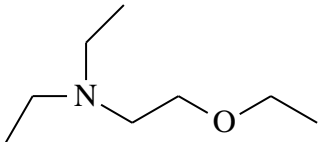
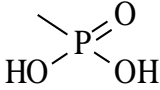
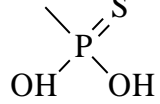
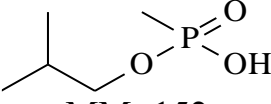
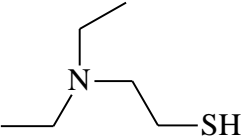
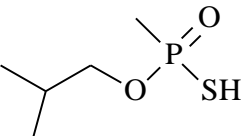
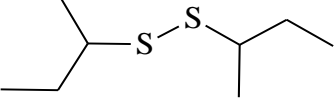
В реальных условиях исследование строительных материалов, ранее контактировавших с высокотоксичными соединениями, приходится проводить после их обработки дегазирующими рецептурами. Деконтаминация поверхностей, загрязненных VR, обычно проводится с помощью гипохлорита, суспензии хлорной извести, растворов щелочей или нейтрализующих рецептур. Оправдано применение растворов алкоголятов, аминоспиртов и целлозольвов в неводных смесях растворителей. Технику и объекты, зараженные VR, также иногда дегазируют хлорирующими средствами в неводных растворителях и окислителями. Для деконтаминации ограниченных пространств может использоваться насыщенный водяной пар и аммиак. Деконтаминирующие агенты используются в больших количествах, что приводит к накоплению жидких отходов, которые также необходимо утилизировать [60].

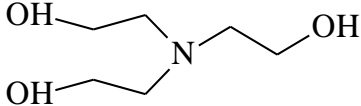
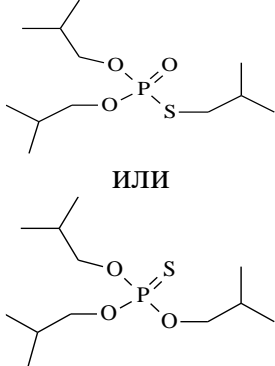
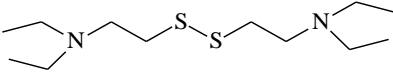
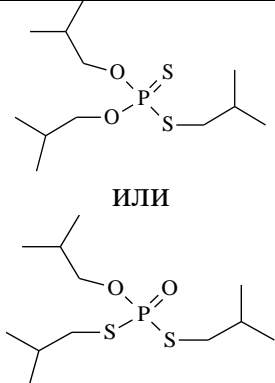
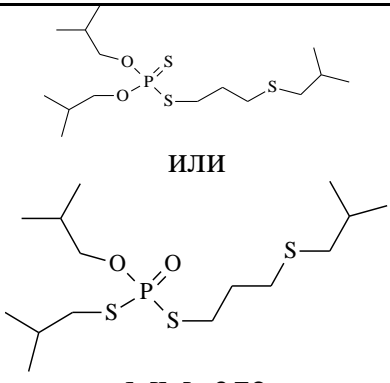
За многолетнюю историю существования объектов УХО обработка технологических поверхностей могла проводиться различными реагентами, поэтому трудно заранее предсказать, в виде каких продуктов превращений будет обнаружен токсичный агент. Эти продукты могут оказаться соединениями, ранее не известными и не охарактеризованными параметрами токсичности. С подобной проблемой столкнулись при проведении работ по оценке токсичности и опасности проб, представлявших собой фрагменты стен и полов бывшего предприятия по производству VR в г.Новочебоксарске Чувашской республики [61]. Проведение этих исследований было необходимо для разработки технического регламента для демонтажа здания. Обнаружение и идентификация продуктов конверсии вещества VR в строительных материалах проводились сотрудниками ФГУП «НИИ ГПЭЧ» в содружестве со специалистами Академии РХБЗ (д.х.н. проф. И.В. Рыбальченко, к.х.н. С.В. Василевским, д.х.н. В.М. Гончаровым, к.т.н. А.В. Аксеновым и др.).

Обобщенный список соединений, выделенных из проб строительных материалов, отобранных в производственных помещениях бывшего предприятия по производству VR, представлен в таблице 5. Водные и органические экстракты проб готовили в соответствии с Рекомендуемыми рабочими процедурами ОЗХО [62]. Исследование проб проводилось методом ГХ-МС в режиме как электронной ионизации, так и положительной химической ионизации метаном. Масс-спектры соединений, зарегистрированные в условиях положительной химической ионизации, были использованы для установления молекулярных масс и, соответственно, брутто-формул определяемых веществ. Масс-спектрометры высокого разрешения в начале 2000 х годов не были доступны для большинства лабораторий. Измельченные образцы строительных материалов (цемент, бетон, штукатурка, соскобы краски, полимеры) последовательно экстрагировали ацетонитрилом и дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили безводным сульфатом натрия, центрифугировали для удаления взвешенных частиц и концентрировали в токе азота. Аликвотные части подготовленных экстрактов подвергались прямому ГХ-МС анализу, а также ГХ-МС анализу после силилирования BSTFA и метилирования диазометаном. Для расчета линейных ИУ использовали смесь нормальных алканов С6 – С30.

Таблица 5. Органические соединения, связанные с VR, идентифицированные в пробах строительных материалов на бывшем объекте УХО в Новочебоксарске Чувашской республики [63].

RT, мин.	Соединение	Структурная формула, молекулярная масса	ИУ
4.19	Триэтиламин	 MM=101	
7.35	Диэтилдисульфид*	 MM=122	929

RT, мин.	Соединение	Структурная формула, молекулярная масса	ИУ
7.64	N,N-диэтилформамид	 MM=101	946
7,76	Этиламин* (в виде ТМС-производного).	 MM=45	952
8.44	Диэтиламиноэтантиол	 MM=133	996
8.72	2-этоксиэтил диэтиламин	 MM=145	1014
10.79	Метилфосфоновая кислота (в виде диТМС-).	 MM=96	1147
11.75	Метилтионфосфоновая кислота (в виде ТМС-производного)	 MM=112 (256)	1210
11.92	Изобутиловый эфир метилфосфоновой кислоты (в виде ТМС- и М-производного).	 MM=152	1223
12.46	N,N-диэтиламиноэтан-2-тиол (в виде ТМС-производного).	 MM=133	1261
12.58	О-изобутиловый эфир метилтиофосфоновой кислоты (в виде ТМС-производного).	 MM=165 (240)	1269
12,76	Бис(изобутил) дисульфид	 MM=178	1281

RT, мин.	Соединение	Структурная формула, молекулярная масса	ИУ
17.19	Трис-(2-оксиэтил) амин (в виде ТМС-производного)	 ММ=149	1635
17.79	О,О-диизобутил-S-изобутилтиофосфат или О,О,О-триизобутилтионфосфат	 ММ=282	1685
19.26	Бис-N,N-диэтиламиноэтил дисульфид	 ММ=264	1822 1828
19.94	О,О-диизобутил-S-изобутилтионфосфат или О-изобутил-S,S-диизобутилдитиофосфат	 ММ=298	1888
23.20	О,О-диизобутил-S-3-(изобутилтиопропил)-тионфосфат или О-изобутил S-изобутил-S-3-(изобутилтиопропил)-дитиофосфат	 ММ=372	2241

Наряду с продуктами превращения VR в исследованных пробах было обнаружено более 100 органических соединений, являющихся матричными

компонентами стройматериалов, растворителями, пластификаторами, продуктами взаимодействия дегазирующих агентов с матричными веществами и т.д. В пробах кирпича и бетона в высоких концентрациях (до 10 г/кг) были идентифицированы, так называемые, фиролы, входящие в состав рецептур, используемых в пенных огнетушителях. С точки зрения химического состава фиролы представляют собой смеси *трис*-(дибромалкил)фосфатов с фосфорной кислотой. Среди продуктов превращения VR, представленных в таблице 5, в максимальных концентрациях (до 5 мг/кг) обнаружены соединения с ИУ 1685; 1888; 2241, выделенные жирным шрифтом, для которых было предложено по два равновероятных варианта структуры. Эти соединения образовались в результате взаимодействия VR с фиролами. Известно, что в апреле 1974 г. на предприятии произошла авария, сопровождавшаяся разгерметизацией снарядов и пожаром, что привело к выбросу продукта. В ходе ликвидации аварии сначала тушили пожар, после чего проводили деконтаминационные мероприятия. Этим объясняется тот факт, что VR в первую очередь прореагировал с антипиренами. Продукты этого взаимодействия оказались чрезвычайно устойчивыми, поскольку более чем через 30 лет в высоких концентрациях были выделены из проб цемента, где в условиях влажной щелочной среды (рН 9 и выше) сам VR быстро разлагается. Данные соединения не могли быть предсказаны заранее и, соответственно, не были бы обнаружены в режиме целевого анализа, в то же время их обнаружение является доказательством факта загрязненности исследуемых объектов производственной среды веществом VR, имевшего место в прошлом. С помощью ГХ-МС низкого разрешения установить наличие/отсутствие VR и высокотоксичного продукта его гидролиза в проанализированных образцах не представлялось возможным. В максимальных концентрациях были обнаружены бис(2-диэтил-аминоэтил) дисульфид (ДЭАЭдиС) и изобутилМФК (иБМФК), что подтверждает тот факт, что эти вещества

являются маркерными при ретроспективной оценке степени возможной контаминации объектов VR в режиме ретроспективного анализа.

1.3 Применение ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС для определения ФТХ и продуктов их конверсии в сложных матрицах

До середины 2000-х годов отечественные лаборатории приборов для ВЭЖХ-МС не имели. Все вышеперечисленные исследования были проведены с использованием техники ГХ-МС. При этом с середины 90-х годов в ведущих зарубежных лабораториях ВЭЖХ-МС широко применяли для определения продуктов гидролитической трансформации ФТХ в сложных матрицах [64]. Публикации последней декады 1990-х годов и первой декады 2000-х годов были посвящены прямому ВЭЖХ определению продуктов гидролиза ФТХ [65,66]. Поскольку в рамках международных квалификационных тестов ОЗХО требовалось определять ТХ по крайней мере 2-мя независимыми методами, ВЭЖХ-МС применяли в качестве подтверждающего метода после того, как искомый ТХ уже был идентифицирован методом ГХ-МС [67,68]. Дериватизацию использовали в некоторых случаях для повышения чувствительности [69], но по большей части для улучшения хроматографических характеристик аналитов [70].

К этому же времени относятся публикации, посвященные первым разработкам многоцелевых процедур, охватывающих в одном анализе определение ФТХ и продуктов их конверсии или примесей [71,72]. Были опубликованы процедуры прямого определения VX [73] методом ВЭЖХ-МС, следствием чего стало, вероятно, последующее прекращение производства таблеток, импрегнированных фторидом серебра, необходимых для определения VX методами ГХ и ГХ-МС, что сделало невозможным исполнение российских аттестованных методик, основанных

на применении конверсии VR во фторангидрид с применением этих таблеток.

Совершенствование техники ВЭЖХ-МС анализа, появление и широкое распространение селективных МС/МС детекторов позволило существенно повысить чувствительность [74] и распространить многоцелевые методики определения различных продуктов конверсии ФТХ на биологические объекты.

Эволюция и современные достижения в определении алкилфосфоновых кислот методом ВЭЖХ-МС/МС представлены в обзоре [75]. Основные преимущества ВЭЖХ для использования в качестве метода разделения для алкилметилфосфоновых кислот очевидны. Алкилфосфоновые кислоты, как правило, водорастворимы и полярны. ВЭЖХ-МС для их определения чаще всего используется напрямую, без сложной процедуры дериватизации, тем самым значительно упрощая подготовку образцов для анализа. Еще одним дополнительным преимуществом отказа от дериватизации является то, что предварительная интерпретация фрагментации, в случае неизвестных аналитов, проще при использовании исходных веществ в сравнении с дериватами. Большинство методов, приведенных в литературе, используют обращенно-фазовую ВЭЖХ, но есть работы, в которых использовались ион-парная, а также в некоторых случаях жидкостная хроматография гидрофильного взаимодействия (HILIC).

В таблице 6 суммированы [76-107] условия проведения анализа различных образцов на присутствие продуктов гидролиза ФОВ.

Таблица 6 Процедуры определения продуктов гидролиза ФТХ методами ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС в объектах различного происхождения

Объекты анализа	Фаза колонки/ режим/ элюенты/аналиты/	Ссылка
Вода и грунт	C8-C18/ градиент/H ₂ O-ACN, CF ₃ COOH/ APCI/ МФК, иПрМФК, ПинМФК, ЦГМФК, ЕМФК, иБМФК, и другие	[76]
Вода	C8-C18/градиент/H ₂ O-ACN, CF ₃ COOH/ APCI и ESI/ МФК, иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК и другие	[77]
Вода, почва	C18/градиент/H ₂ O-CH ₃ OH, HCOONH ₄ / APCI/ МФК, иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК и другие	[78]
Вода	C18/градиент/H ₂ O-CH ₃ OH, HCOONH ₄ ESI МФК, иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК	[79]
Вода	C18/изократический/H ₂ O-ACN, HCOOH APCI и ESI МФК	[80]
Слюна, моча	C18/ градиент/ H ₂ O-CH ₃ OH, CH ₃ COOH ESI иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК	[81]
Моча	C18/ градиент/ H ₂ O-CH ₃ OH, HCOOH/ ESI/ иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК	[82]
Кровь сыворотка	C8-C18/ градиент/ H ₂ O-ACN, HCOOH/ ESI/ иПрМФК, ЦГМФК	[83]
Моча	C18/ градиент/ H ₂ O-ACN, HCOOH/ ESI/ иПрМФК, ПМФК, ЕМФК, иБМФК	[84]
Ногтевые срезы	C18/ градиент/ H ₂ O-CH ₃ OH, HCOOH/ ESI/ иПрМФК, ПМФК	[85]
Почва	C18/ градиент/ H ₂ O-ACN, CH ₃ COONH ₄ / ESI/ иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК	[86]
Кровь, плазма	C18/градиент/H ₂ O-ACN, HCOOH/ ESI /МФК	[87]
смывы с поверхностей	C18/градиент/H ₂ O-ACN, HCOOH/ ESI/ МФК, иПрМФК, ПМФК, ЕМФК	[88]
Вода	C18/градиент/H ₂ O-CH ₃ OH, NH ₄ OH ESI МФК, иПрМФК, ПМФК, ЕМФК, plus others	[89]
Стандартный образец VX после длительного хранения	C18/градиент/H ₂ O-ACN, CF ₃ COOH/ ESI/ продукты гидролиза VX	[90]
Почва	C18/ градиент/ H ₂ O-ACN, CF ₃ COOH ESI/ иПрМФК, ПМФК	[91]
Снег	C18/градиент/H ₂ O-ACN, CF ₃ COOH ESI МФК, иПрМФК	[91]
Стандартные	C18/изократический/H ₂ O-CH ₃ OH, соли	[92]

Объекты анализа	Фаза колонки/ режим/ элюенты/аналиты/	Ссылка
образцы	тетраалкиламмония, CH ₃ COONH ₄ / TS/ МФК, иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК	
Стандартные образцы	C8/изократический/H ₂ O-CH ₃ OH, различные ион-парные реагенты сNH ₄ /МФК, иПрМФК, ЕМФК	[93]
Стандартные образцы	C18/градиент/H ₂ O-ACN, гептафтормасляная кислота/ ESI МФК, иПрМФК, ЕМФК и другие	[94]
Кровь, сыворотка	Ионообменные /Изократический/H ₂ O-ACN,НСООН/ ESI/ иПрМФК	[95]
Моча	Ионообменные / Изократический/ H ₂ O-ACN, различные формиатные и ацетатные буферы/ ESI/ МФК	[96]
Моча	ОФ-онообменные/изократический/H ₂ O-ACN, НСООНH ₄ ESI МФК, иПрМФК	[97]
Вода	Адсорбционные, графитированная сажа/ изократический и градиент/ ESI МФК, иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК и другие	[98]
Вода	Пористые углеродные (PGC) /градиент/ MeOH-H ₂ O, НСООНH ₄ / ESI/ иПрМФК, ПМФК, ЕМФК, иБМФК и другие	[99]
Моча	Гидрофильного взаимодействия (HILIC)/ Изократический/ACN-H ₂ O, НСООНH ₄ / ESI/ иПрМФК, ПМФК, ЦГМФК, ЕМФК, иБМФК	[100]
Стандартные образцы	HILIC/ Изократический/ACN-H ₂ O, CH ₃ COONH ₄ / ESI/ иПрМФК, ПМФК, ЦГМФК, ЕМФК, иБМФК	[101]
Моча	HILIC/ Изократический/ ACN-H ₂ O, CH ₃ COONH ₄ / ESI/ иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК	[102]
Моча	Изократический/ACN-H ₂ O, НСООНH ₄ / ESI / иПрМФК	[103]
Кровь сыворотка и моча	HILIC/ Градиент/ACN-H ₂ O, CH ₃ COOH/ ESI/ иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК	[104]
Кровь, сыворотка	HILIC/ Изократический/ ACN-H ₂ O, CH ₃ COONH ₄ / ESI/ иПрМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК	[105]
Пыль, объекты окружающей среды	HILIC/ Предколоночная дериватизация/ градиент / ACN-H ₂ O, CH ₃ COONH ₄ / ESI/ МФК, иПрМФК, ПМФК, ЕМФК, иБМФК	[106]
Стандартные образцы	HILIC/ Градиент/ACN-H ₂ O, CH ₃ COONH ₄ / ESI/ iМФК, ПМФК, цГМФК, ЕМФК, иБМФК	[107]

ACN - ацетонитрил; APCI – химическая ионизация при атмосферном давлении; ESI – электрораспылительная ионизация; HILIC - хроматография гидрофильного взаимодействия; TS – ионизация термораспылением.

цГМФК - циклогексилМФК

ЕМФК – этилМФК

Как следует из таблицы 6, во многих работах использовались простые изократические системы, но все же преобладающим для анализа объектов со сложным матричным составом является градиентное элюирование. Следует отметить, что все соединения, перечисленные в таблице 6, являются полярными и могут рассматриваться как классические объекты для ВЭЖХ-МС анализа. В обзоре Рыбальченко и др. [20] отмечается, что преимущество использования различных вариантов ВЭЖХ-МС по сравнению с ГХ-МС заключается в возможности прямого (без дериватизации) определения маркеров ОВ независимо от степени их полярности. В то же время, очень трудно привести примеры работ, в которых были бы предложены процедуры определения полярных и неполярных продуктов трансформации ФОВ.

Количественное определение продуктов гидролитической трансформации ФТХ в объектах окружающей среды (поверхностные воды, почва, смывы с различных поверхностей и т.д.) или биологических образцах (кровь, сыворотка крови, слюна, моча и т.д.) требует решения проблем, связанных с хроматографическими и спектральными интерференциями и подавлением интенсивности сигнала матрицей. Несколько стратегий традиционно используются при разработке ВЭЖХ-МС методик для борьбы с проблемами подавления сигнала матрицей. Применение меченых стабильными изотопами внутренних стандартов (изотопное разбавление), таких как дейтерированные или C^{13} аналоги алкилметилфосфоновых кислот, обеспечивают максимальную достоверность анализа. При необходимости анализа образцов с насыщенным матричным составом возрастает актуальность предварительной очистки образца и достижения удовлетворительного хроматографического разделения. Удаление неорганических солей из матрицы образца помогает уменьшить подавление сигналов целевых ионов в источнике ESI. Твердофазная экстракция (ТФЭ)

или жидкостно-жидкостная экстракция (ЖЖЭ) могут быть использованы для очистки проб из окружающей среды или биологических образцов и уменьшить вероятность подавления ионов. С алкилметилфосфонатами наиболее часто коэлюируются кислотные компоненты матриц. Mawhinney и др. [98] обнаружили помехи в масс-спектре этилМФК, связанные с матрицей (моча). Roen и др. [84] использовали "онлайн" ТФЭ в режиме переключения предварительного концентрирования, а затем процедуру ЖЖЭ с высаливанием. В более поздней работе Roen с соавторами [108] представлена процедура определения этил-, изопропил-, изобутил-, циклогексил- и пинаколил- метилфосфоновых кислот в водных экстрактах почв различных типов. В цитируемой работе также использован метод онлайн ТФЭ – ВЭЖХ-МС.

Четыре различные стационарные фазы (ZrO_2 , TiO_2 , полимерная анионообменная фаза смешанного типа и графитированная сажа) были исследованы на предмет их пригодности в качестве материалов для ТФЭ в системе ТФЭ – ВЭЖХ-МС. Диоксид циркония был выбран из-за его высокого сродства к алкилметилфосфоновым кислотам и совместимости с ВЭЖХ-МС. Водные экстракты почвы подкисляли 0,1% уксусной кислотой, и аликвоты вводили в колонку ZrO_2 размером 2 мм × 10 мм. Разделение аналитов проводилось на обращенно-фазовой колонке в градиентном режиме. Валидация метода была проведена с добавлением аналитов в водные экстракты пяти различных типов почв. Перед анализом проводили корректировку pH водного экстракта. В 4-х из 5-ти исследованных экстрактов было возможно проведение количественного анализа в интервале концентраций 0.05–0.5 мкг/л. На рисунке 3, цитируемом из источника [100], показаны степени извлечения алкилметилфосфоновых кислот из экстракта суглинистой почвы, которые максимальны для всех аналитов при ТФЭ на ZrO_2 .

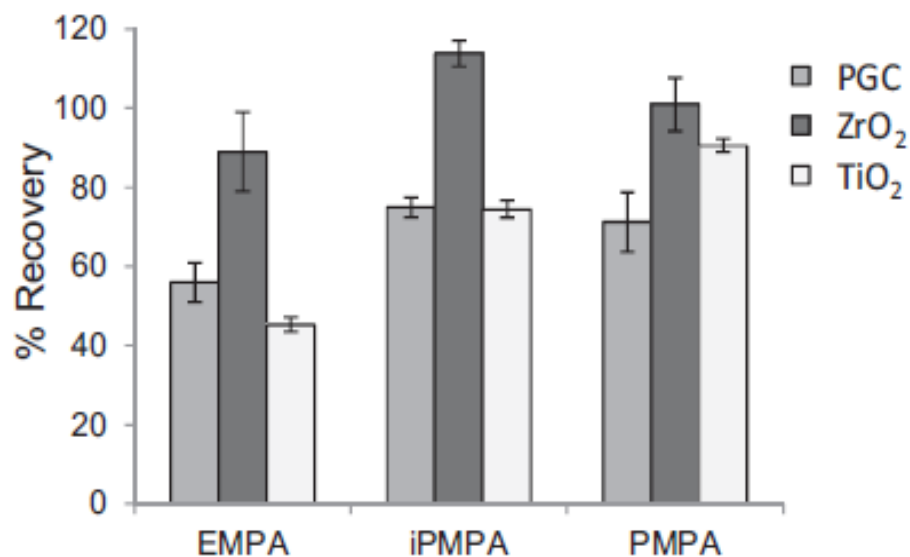


Рисунок 3 Извлечение ЭтилМФК (EMPA), иПМФК (iPMFA) и ПМФК (PMFA) из экстракта суглинистых почв при концентрировании методом ТФЭ на колонках с ZrO₂, TiO₂, и графитированной сажей [100].

Из экстрактов песчаных и суглинисто-песчаных почв достигаются приблизительно такие же степени извлечения, как из суглинистых. Из экстрактов глины – значительно более низкие: 18±1, 46±3, 72±4, 91±4, 66±8 для ЭтилМФК, иПМФК, иБМФК, цГМФК и ПМФК, соответственно. Низкие степени извлечения ЭтилМФК из экстрактов всех типов почв авторы связывают с мешающим влиянием сульфатов, присутствующих во всех типах почв. Наиболее эффективно, но не полностью сульфаты отделяются на ZrO₂ колонке.

Очень важно отметить, что в цитируемой статье оцениваются степени извлечения кислых эфиров МФК из экстрактов, но не оцениваются их степени извлечения из почв, которые по разным оценкам [78,83] составляют 20 – 80 % и даже меньше. По существу, авторами [100] оцениваются степени извлечения аналитов из водных растворов в присутствии мешающего влияния компонентов матриц. Активное внедрение в химию высокотоксичных соединений технологий ВЭЖХ-МС/МС анализа совпало

с тенденцией разработки многоцелевых методик, охватывающих несколько аналитов в одной процедуре. Наиболее яркое воплощение этой тенденции реализовано в работе [109], в которой с помощью ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии-квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрии (УВЭЖХ-QTOF) был разработан общий аналитический метод для обнаружения и идентификации широкого круга маркеров ОВ (включая прекурсоры, продукты деградации и синтетические примеси) в питьевой воде. Хроматографическое разделение 55 маркеров ОВ, включая изомерные и изобарные соединения, было выполнено в течение 20 минут с использованием колонки с размером частиц 1,8 мкм. Вид хроматограммы представлен на рисунке 4.

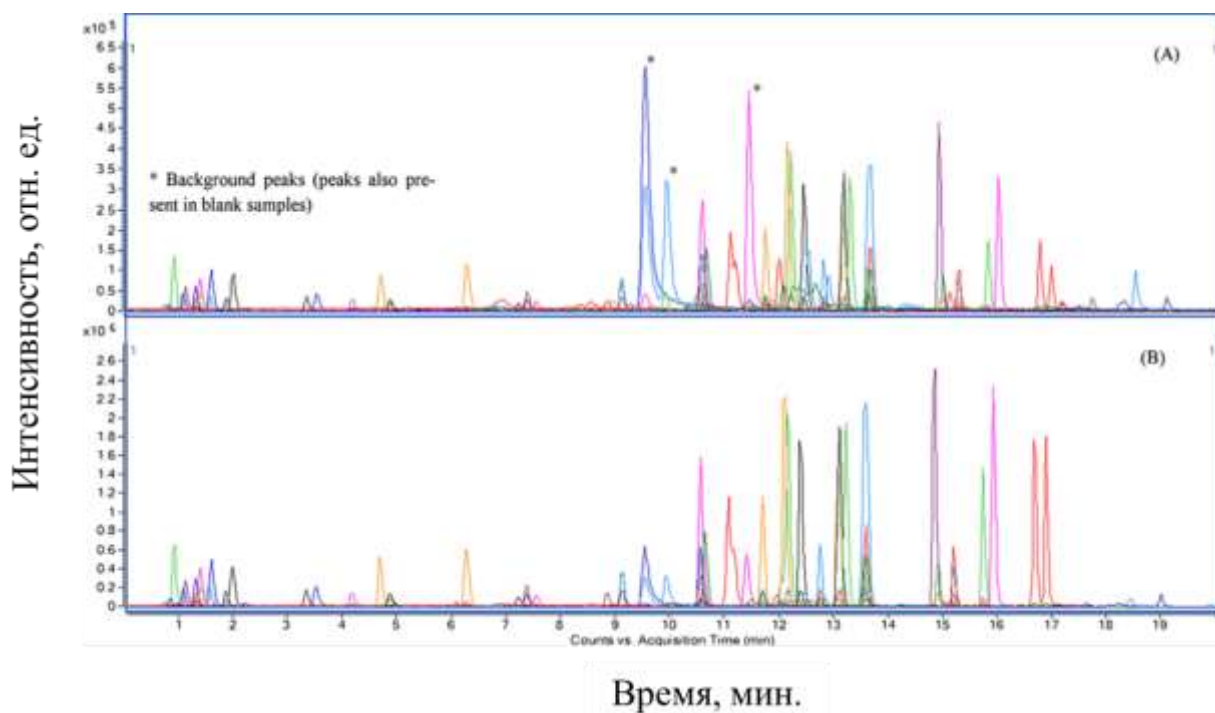


Рисунок 4. Реконструированные по характеристичным ионам масс-хроматограммы, иллюстрирующие определение 55 маркеров ОВ в режиме полного сканирования при концентрации аналитов 25 нг/мл (А) и 125 нг/мл (В) [105].

Идентификация соединений была достигнута путем точного измерения масс протонированных молекул $[M+H]^+$ или аммонийных

аддуктов $[M+NH_4]^+$ и фрагментных ионов. Изомерные и изобарные соединения различались по хроматографическому времени удерживания, характерным фрагментным ионам, генерируемым как при столкновении в источнике (CID), так и при CID в ячейке столкновения в экспериментах МС/МС. Пределы обнаружения и количественного определения метода были определены в питьевой воде и составили 1-50 нг/мл и 5-125 нг/мл, соответственно. Применимость предложенного метода к анализу чистой воды была доказана путем определения маркеров ФТХ при решении задач 34 квалификационного теста ОЗХО. На рисунке 3 знаками * помечены пики, которые присутствовали в бланковых образцах и, таким образом, соответствовали не полезным сигналам, а помехам. Применить процедуру к анализу загрязненных проб, в частности, контаминированных строительных материалов, вряд ли было бы возможно. ВЭЖХ-МС/МС обеспечивает более высокочувствительное определение алкилметилфосфоновых кислот в воде [110, 111] и биожидкостях [112] по сравнению с ГХ-МС, позволяя создавать экспрессные процедуры, без потерь в эффективности. Тандемная масс-спектрометрия позволяет добиваться высокой чувствительности, селективности и надежности определения в рамках многоцелевого анализа.

В работе 2020 г. [113] авторы продемонстрировали в рамках одной процедуры возможность определения аналитов с существенно различающимися физико-химическими свойствами (зарин, зоман, VX, VR, циклозарин, табун и продукты их трансформации) для трех объектов: вода, желе (агар 2 % масс.) и почва. Для аналитов были достигнуты пределы обнаружения (ПО) от 1 до 10 нг/мл методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения (ВР).

Дериватизацию алкилметилфосфоновых кислот проводят не только в целях получения летучих производных для определения методами ГХ, а для снижения предела обнаружения при анализе методом ВЭЖХ-МС/МС. В работе [114] дериватизацию этих соединений проводили п-

метоксифенацилбромидом. С помощью дериватизации 2-[(диметиламино)метил]фенолом [115] удалось достигнуть предела обнаружения продуктов конверсии зарина и зомана 1 пг/мл для образцов воды при детектировании методом ВЭЖХ-МС/МС.

Таким образом, в настоящее время наибольшим потенциалом для разработки многоцелевых методик, охватывающих определение летучих и нелетучих аналитов в сложных матрицах, обладает метод ВЭЖХ-МС/МС. Одновременное обнаружение и идентификация группы маркеров ФТХ представляет собой нетривиальную задачу как из-за различий в их физико-химических свойствах, так и из-за значительного матричного влияния. Анализируя обзоры, посвященные применению ВЭЖХ-МС/МС в анализе объектов окружающей среды, в качестве доминирующих можно выделить следующие темы:

- возможности и ограничения целевого и обзорного (нецелевого) ВЭЖХ-МС/МС анализа [116, 117];
- преимущества масс-спектрометрии высокого разрешения в целевом и нецелевом скрининге [118];
- общие тенденции в методологии анализа объектов различного происхождения и матричного состава [119];
- повышение производительности анализа за счет быстрой ВЭЖХ [120];
- новые приемы подготовки проб к ВЭЖХ-МС/МС анализу [121];
- стратегии идентификации продуктов трансформации органических загрязнителей [122].

Перечисленные направления отражают современные тенденции совершенствования методологии химического анализа в связи с требованиями к полноте и достоверности оценки экологических рисков. Если желательно в одном анализе объединить большую группу аналитов с различающимися физико-химическими свойствами, приходится мириться с

низкой степенью извлечения некоторых аналитов из матрицы и жертвовать процедурами очистки. Подготовка к анализу сводится к экстракции с последующим перерастворением в подвижной фазе или просто разбавлению образца подвижной фазой. Аналиты в пробе будут присутствовать в разных концентрациях, а диапазон линейности в методе ВЭЖХ-МС/МС для большинства аналитов не слишком велик. Многоцелевые по набору определяемых веществ и унифицированные по матричному составу анализируемых объектов методики заведомо не могут отвечать каноническим требованиям, предъявляемым к количественному химическому анализу. В связи с этим, современный хромато-спектральный анализ в экологической экспертизе может проводиться в соответствии с тремя протоколами:

- 1) обзорный анализ в целях выявления интересующей группы веществ;
- 2) многоцелевой скрининг в режиме подтверждения и полуколичественной оценки;
- 3) количественный анализ с применением метрологически охарактеризованных процедур определения ограниченного набора родственных соединений в определенных матрицах в установленном диапазоне концентраций.

С учетом высокой стоимости оборудования для ВЭЖХ-МС/МС анализа и особых требований к квалификации персонала проведение исследований образцов в рамках контроля химической безопасности целесообразно проводить не в региональных лабораториях, а в крупных исследовательских центрах, что ставит задачу разработки рекомендаций по обеспечению стабильности образцов при их хранении и транспортировке. Такие рекомендации применительно к контролю содержания ФТХ в твердых пробах и, тем более, в смывах с поверхностей, отсутствовали.

1.4 Оценка контаминации конструкционных материалов фосфорорганическими химикатами

Способность строительных материалов сорбировать фосфорорганические ретарданты, близкие по структуре к ФОВ, исследована в работе [123]. Основными показателями, влияющими на эффективность сорбции, являются коэффициенты распределения и диффузии. При этом, не представляется возможным учесть все прочие факторы для предсказания сорбционной емкости стройматериалов в отношении определенных фосфорорганических соединений. Модельные эксперименты, проводившиеся в течение 1000 ч, не позволили достичь насыщения сорбционной емкости.

Необратимое удерживание алкилфосфонатов анализируемыми матрицами может иметь разные причины. Величины pK_a кислых эфиров МФК находятся в интервале 2 – 3, из чего проистекает их сильное удерживание полярными центрами матриц и слабое – неполярными, гидрофобными. Известна также способность алкилфосфонатов образовывать комплексные соединения с различными металлами.

Большая часть исследований, связанных с сорбцией и десорбцией фосфорорганических химикатов, была сосредоточена на их превращениях в различных матрицах, подвергшихся воздействию дегазирующих рецептур или высоких температур [124, 125]. В одной из работ [108] имитатор зарина диметилМФК наносили на различные поверхности и обнаружили, что он быстрее высвобождается из ковровых покрытий, чем из потолочной плитки и стеновых панелей. Полная десорбция диметилМФК из ковра была достигнута при температуре 150 °С [108]. Теоретическая модель сорбции и десорбции зарина была разработана Карлссоном и Хубером (E. Karlsson, U. Huber) [126]. Модель была основана на теории Ленгмюра и использовала параметры, экстраполированные из предыдущих экспериментов по контаминации заринном различных поверхностей. Авторы пришли к

выводу, что зарин плохо сорбируется и быстро десорбируется на стеклянной подложке, в то время как на неокрашенном бетоне зарин сорбируется в значительной степени и медленно десорбируется. Параметры скорости сорбции были определены для диметилМФК, триэтилфосфата и диэтилэтилфосфоната в герметичных камерах с различными материалами, включая свежеекрашенные и давно окрашенные стеновые панели [127]. Методом парофазного анализа определяли концентрации имитаторов ФТХ в воздухе над контаминированными поверхностями. Оценку эмиссии ФТХ в воздушную среду проводили сразу после их нанесения на поверхности. Полноценно использовать эти данные для оценки возможностей ретроспективного анализа затруднительно. Другие исследования показали, что относительная влажность может влиять на поверхностную адсорбцию диметилМФК оксидами алюминия и кремния (Al_2O_3 , SiO_2). При этом диметилМФК не смывался водой после нанесения, т.к., по мнению авторов, молекулы воды слабее связывались с поверхностями, чем молекулы диметилМФК [128]. С другой стороны, эксперименты, проведенные Парком и коллегами [129], показали, что количество диметилМФК, адсорбированного на кремнеземе (SiO_2) уменьшалось на 77 %, если поверхности предварительно обрабатывались влажным воздухом. Видимо, молекулы воды, адсорбированные на поверхности, ингибировали адсорбцию диметилМФК. Во всех цитированных выше работах предполагаемый сценарий контаминации поверхностей ФТХ – адсорбция поверхностным слоем из воздушной среды. Сведений о глубине проникновения ФТХ в материалы различной текстуры при их контакте с жидкими смесями (реакционными массами) в доступных источниках обнаружить не удалось. Определенный интерес представляют исследования по оценке эффективности различных техник отбора проб при ретроспективном обнаружении ФТХ на поверхностях материалов [130,131]. Исследование, проведенное Валом и Колберном (J. H. Wahl, H.A. Colburn)

[109], показало, что смесь растворителей из ацетона и хлористого метилена (1:1) обеспечила эффективность экстракции более 60% для нескольких имитаторов зарины, нанесенных на окрашенные стеновые панели. Также методами ГХ-МС и ГХ-МС/МС были идентифицированы пять примесей, изначально присутствовавших в имитаторах. Авторы [132] отмечают, что экстракция ацетоном предпочтительна в сравнении с твердофазной микроэкстракцией при извлечении имитаторов ФТХ с поверхностей материалов, поскольку позволяет идентифицировать примеси, что важно при расследовании обстоятельств инцидентов, приведших к загрязнению материалов (атрибуция).

В упомянутых выше работах анализаторами были летучие ФОВ, а методом анализа – преимущественно ГХ-МС. В контексте настоящей диссертационной работы отдельного внимания заслуживает рассмотрение тех источников, в которых в качестве метода анализа использованы ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС. Так, в работе [133] в качестве объектов анализа исследованы напольные покрытия, поверхности стен, офисные ткани и бумажные изделия, которые были контаминированы в дозе 4-20 г/г техническим образцом табуна из боеприпасов, либо смесью из 3-х стандартных образцов ФОВ: зарин, циклогексилзарин, зоман и имитатор ФТХ триэтилфосфат. Были оценены возможности ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС с ионизацией электрораспылением (ESI – Electrospray ionisation) для ретроспективного обнаружения ФТХ. Также авторы исследовали возможности инновационной техники - десорбционной электрораспылительной ионизации (DESI-MS/MS) в сочетании с ТФМЭ. Отмечается, что водные экстракты, как правило, содержат меньше соэкстрагированных химических помех, чем органические экстракты, и обычно не растворяют и не разрушают матрицу образца, как это может происходить в случае экстракции органическими растворителями. Основным недостатком водной экстракции для определения ФТХ авторы

считают возможность гидролиза ФТХ во время обработки образца или при последующем хранении экстракта. Эффективность извлечения ФТХ в воду при обработке ультразвуком из шести исследованных материалов составила 50-85%. В некоторых случаях водные экстракты содержали многочисленные соэкстрагированные компоненты образца, которые затрудняли идентификацию ФТХ методом ВЭЖХ-МС. Эти помехи были сведены к минимуму в ходе ЖХ-ЭСМС/МС анализа, в рамках которого на основе полученных масс-спектров продукт-ионов все ФТХ были достоверно идентифицированы. При разрешении 9000 ошибка измерения массы не превышала 0,001 Da.

Наиболее близка к теме диссертации работа [134], в которой была исследована устойчивость нескольких продуктов конверсии ФТХ на поверхностях путем взятия смывов салфетками, экстракции салфеток и последующем ВЭЖХ-МС/МС анализе. Исследовали пористые/проницаемые поверхности (виниловая плитка, окрашенный гипсокартон, дерево) и непористые/непроницаемые (ламинат, оцинкованная сталь, стекло). Степени извлечения с непористых/непроницаемых поверхностей составили 60-103% для иПМФК, 61-91% для этилМФК (ЕМРА) и 60-98% для ПМФК. При этом диизопропил МФК (диПМФК) вообще не удавалось определить. Полученные пределы обнаружения для экстрактов салфеток составили 0,065 нг/см² для иПМФК; 0,079 нг/см² для МФК; 0,040 нг/см² для этилМФК; 0,078 нг/см² для этилгидро диметил МФК и 0,013 нг/см² для ПМФК. Непористые/непроницаемые материалы, по мнению автора, подходят для взятия смывов с их поверхностей. Пористые материалы пригодны для взятия смывов значительно в меньшей степени. Невозможность определения диПМФК автор связывает с его испарением с поверхностей. В работе [135] сорбцию-десорбцию органофосфатов авторам не удалось описать с помощью теоретических моделей. Авторы лишь

отмечают важность таких характеристик как гидрофильно-гидрофобные свойства сорбатов и химический состав принимающих сред.

Таким образом, обзор доступных источников показал, что разработка процедур для извлечения фосфорорганических химикатов с различных поверхностей продолжается. Степени извлечения фосфорорганических химикатов из материалов различной текстуры и химической природы варьируют в широких пределах. Техника взятия смывов больше подходит для непористых/непроницаемых поверхностей, при этом летучие аналиты могут быть утеряны за счет испарения. Извлечение загрязнителей из глубинных слоев анализируемых материалов может быть полным при растворении или полной дезинтеграции матрицы (сжигание при определении металлов). В остальных случаях неполное извлечение аналитов может быть обусловлено их необратимой сорбцией или даже разложением материалом матрицы. В этом случае более правомерно говорить об определении извлекаемых форм аналитов [136]. До настоящего времени не достигнуто консенсуса в оценке токсичности и опасности объектов, содержащих неизвлекаемые формы химикатов [137,138]. В любом случае неопределенность оценок степени загрязненности объектов обусловлена разной способностью разных матриц разлагать или необратимо удерживать загрязнители [139].

1.5 Оценка загрязненности элементов инфраструктуры бывших предприятий УХО фосфорорганическими токсичными химикатами в период их подготовки к перепрофилированию. Первый опыт обнаружения и идентификации маркеров ФТХ при подготовке бывшего объекта УХО к перепрофилированию

Исследования по идентификации продуктов превращений ФОВ, проведенные в конце 90-х – начале 2000-х годов легли в основу разработки

схем химического анализа в последующие годы в рамках санитарно-гигиенических исследований при уничтожении последствий деятельности предприятий УХО, выводу их из эксплуатации и перепрофилированию. При этом уже использовались современные приборные комплексы для проведения ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС анализа, однако многолетняя практика показала, что маркеры ФТХ 20 лет тому назад были идентифицированы верно (табл.2,3), и их перечень не нуждается в пересмотре. При этом методическое обеспечение для проведения санитарно-химического обследования элементов инфраструктуры для оценки безопасности бывших предприятий УХО разработано не было. Аттестованные методики, доступные к началу работ по перепрофилированию объектов УХО, представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Аттестованные методики определения устойчивых маркеров ФТХ в производственных средах по состоянию на 2019 г (Выписка из Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений)

Регистрационный код методики измерений, дата и номер свидетельства об аттестации	Обозначение и наименование документа на методику измерений
ФР.1.31.2012.13703 224.0424/01.00258/2011 от 09.11.2011	Методика измерений уровня загрязнения веществом типа Vx непитывающих поверхностей технологического оборудования, подлежащего перемещению/транспортировке за пределы объекта по уничтожению химического оружия, газохроматографическим методом с пламенно-фотометрическим детектированием
ФР.1.31.2012.13705 Свидетельство об аттестации № 224.0333/01.00258/2011 от 02.11.2011	Методика измерений уровня загрязнения веществом типа VX впитывающих поверхностей технологического оборудования, подлежащего перемещению/транспортировке за пределы объекта по уничтожению химического оружия, газохроматографическим методом с термоионизационным детектированием
ФР.1.31.2012.13706 Свидетельство об аттестации № 224.0426/01.00258/2011 от 09.11.2011	Методика измерений массовой доли вещества типа Vx в строительных отходах после термообезвреживания, газохроматографическим методом с пламенно-фотометрическим детектированием

Регистрационный код методики измерений, дата и номер свидетельства об аттестации	Обозначение и наименование документа на методику измерений
ФР.1.31.2012.13707 Свидетельство об аттестации № 224.0423/01.00258/2011 от 09.11.2011	Методика измерений массовой доли метилфосфоновой кислоты в строительных отходах, включая отходы после термического обезвреживания, газохроматографическим методом с масс-селективным детектированием

Как следует из таблицы 7, методически обеспечено определение МФК в отходах и VR на впитывающих и невпитывающих поверхностях, а также в отходах. Как отмечено ранее, хроматографические методики определения VR методом ГХ неосуществимы ввиду отсутствия таблеток, импрегнированных фторидом серебра, для конверсии VR во фторангидрид. Для определения прочих маркеров ФТХ методики вообще отсутствовали.

Для проведения первой работы по оценке контаминации элементов инфраструктуры бывшего предприятия УХО (Почеп Брянской области) при подготовке к перепрофилированию были разработаны временные методические рекомендации с применением 2-х методов анализа: ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС для определения летучих и нелетучих маркеров ФТХ соответственно. В таблице 8 суммированы методы идентификации маркеров ФТХ в объектах инженерной инфраструктуры при проведении исследований, направленных на оценку возможности сохранения некоторых элементов инфраструктуры при первом опыте перепрофилировании бывших предприятий УХО (Почеп Брянской области) [140].

Таблица 8 – Маркеры ФТХ и методы для их идентификации в объектах, контактировавших с ФТХ или реакционными массами от их уничтожения

ФОВ	Продукты деструкции (маркеры)	Метод идентификации
VR (вещество типа Vx)	2-диэтиламиноэтантол	ВЭЖХ-МС/МС
	бис(2-диэтиламиноэтил) дисульфид	ВЭЖХ-МС/МС ГХ-МС
	S-2-(диэтиламиноэтил) метилфосфонотиовая кислота (монотиол)	ВЭЖХ-МС/МС
	О-изобутилМФК	ВЭЖХ-МС/МС ГХ-МС
	Диизобутиловый эфир МФК	ГХ-МС
Зоман	О-пинаколилМФК	ВЭЖХ-МС/МС ГХ-МС
	Дипинаколиловый эфир МФК	ГХ-МС
	Изобутил-пинаколиловый эфир МФК	ГХ-МС
Зарин	О-изопропилМФК	ВЭЖХ-МС/МС ГХ-МС
Универсальный маркер зарина, зомана и VR	МФК	ВЭЖХ-МС/МС ГХ-МС

Схемы образования и условные обозначения маркеров ФТХ представлены на рисунках 5 и 6.

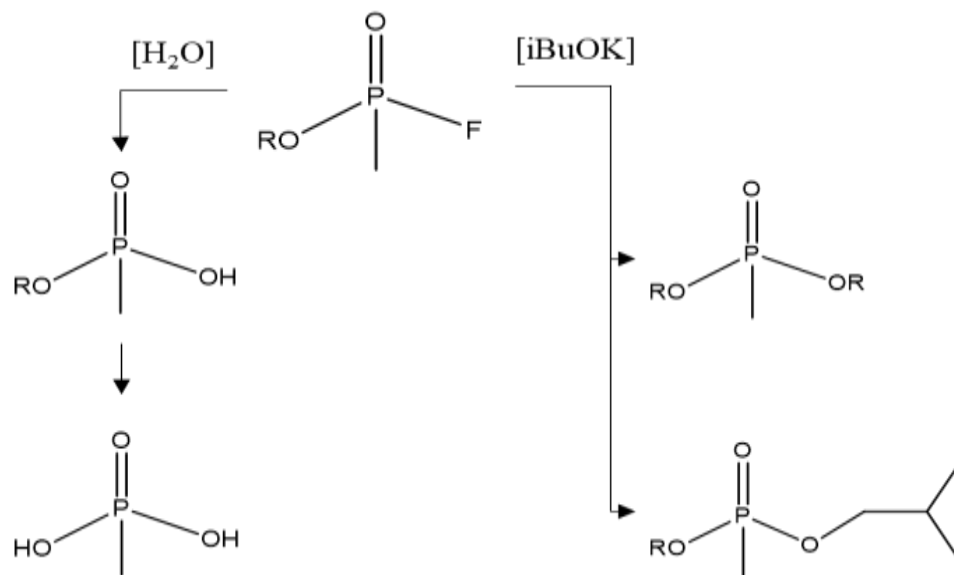


Рисунок 5 – Схема конверсии ФТХ G-типа зарина и зомана. R - C₃H₇ (изопропил) для зарина, - C₆H₁₄ (пинаколил) для зомана.

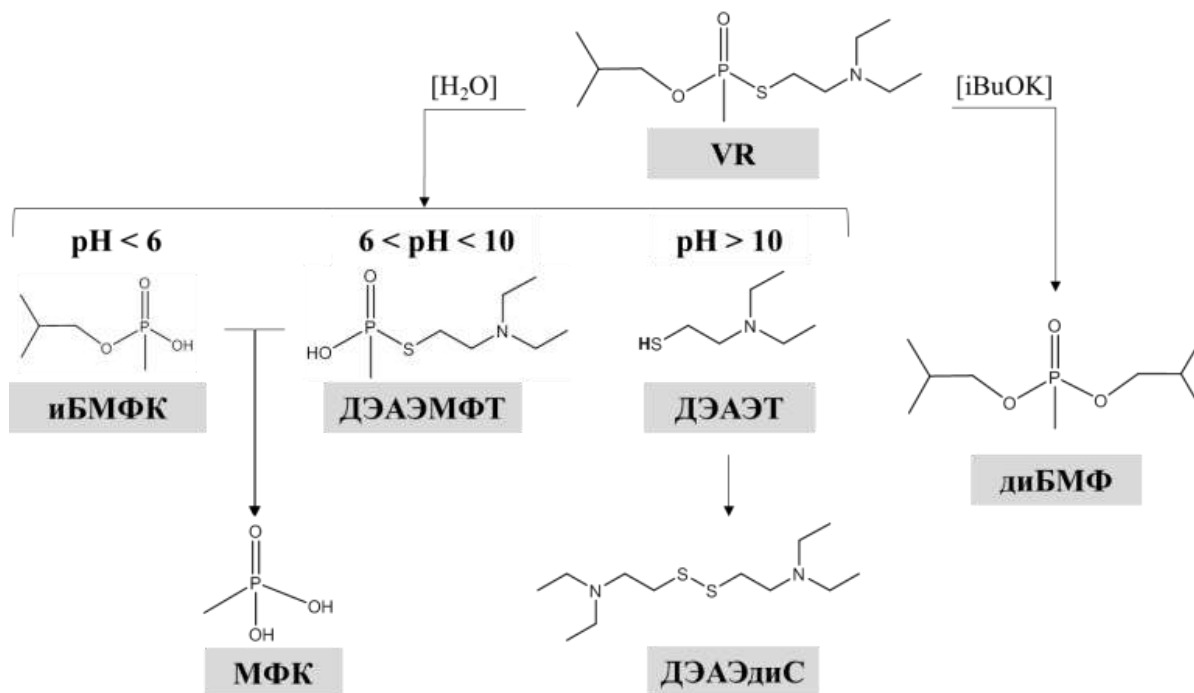


Рисунок 6 – Схема конверсии VR. VR - O-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфотиоат; диБМФ - диизобутил метилфосфонат; иБМФК - изобутил метилфосфоновая кислота; ДЭФЭТ - диэтиламиноэтантиол; ДЭАЭМФТ - S-2-(диэтиламиноэтил)

Протокол анализа, разработанного в целях обнаружения и идентификации маркеров ФТХ в объектах инфраструктуры бывших предприятий УХО представлен на рисунке 7. В качестве приоритетной задачи рассматривается максимальная пропускная способность лаборатории при анализе большого массива образцов с различными видами матриц. Протокол анализа состоял из [141]:

- ГХ-МС анализа проб (обзорный) с целью идентификации продуктов деструкции ФТХ и загрязнителей, связанных с деятельностью предприятия по уничтожению химического оружия;
- ВЭЖХ-МС/МС анализа проб (целевой) с целью идентификации продуктов деструкции ФТХ: 2-диэтиламиноэтантола (ДЕАЭТ), бис(2-диэтиламиноэтил)дисульфида (ДС), S-2-(диэтиламиноэтил)метилфосфотионовой кислоты (монотиол), O-изобутилметилфосфоновой кислоты (ИБМФК), O-пинаколилметилфосфоновой кислоты (ПМФК), O-изопропилметилфосфоновой кислоты (ИпМФК), метилфосфоновой кислоты (МФК) с использованием образцов сравнения;
- ГХ-МС анализа проб (целевой) с целью идентификации продуктов деструкции ФОВ: ДЕАЭТ, ДС, ИБМФК, ПМФК, ИпМФК, МФК с использованием образцов сравнения, а также «симметричных» и «нессимметричных» диэфиров метилфосфоновой кислоты в безэталонном режиме;
- количественной оценки (ориентировочной) содержания продуктов деструкции ФТХ в исследованных образцах.

Целевые методики определения ОВ, либо их маркеров, как правило, ориентированы на анализ матрицы определенного типа (строительные материалы, лакокрасочные покрытия, металлотходы и т.д.). При анализе смывов конкретизируется тип поверхности (впитывающие либо

невпитывающие). Проанализировать сотни образцов на присутствие маркеров ФТХ возможно только при использовании унифицированных методик, которые были бы применимы к любому типу матрицы и охватывали бы группу аналитов в одной процедуре.

На первом этапе, согласно разработанному протоколу (рисунок 7), каждая проба (экстракт) была разделена на 3 аликвоты. Одна аликвота направлялась на целевое исследование для определения продуктов деструкции ФТХ методом ВЭЖХ-МС/МС, другая аликвота – для проведения обзорного и целевого анализа методом ГХ-МС. Последняя аликвота (арбитражная проба) помещалась на хранение в морозильную камеру при -20°C . Арбитражные пробы использовались на завершающем этапе работы в целях перепроверки либо уточнения ранее полученных результатов.

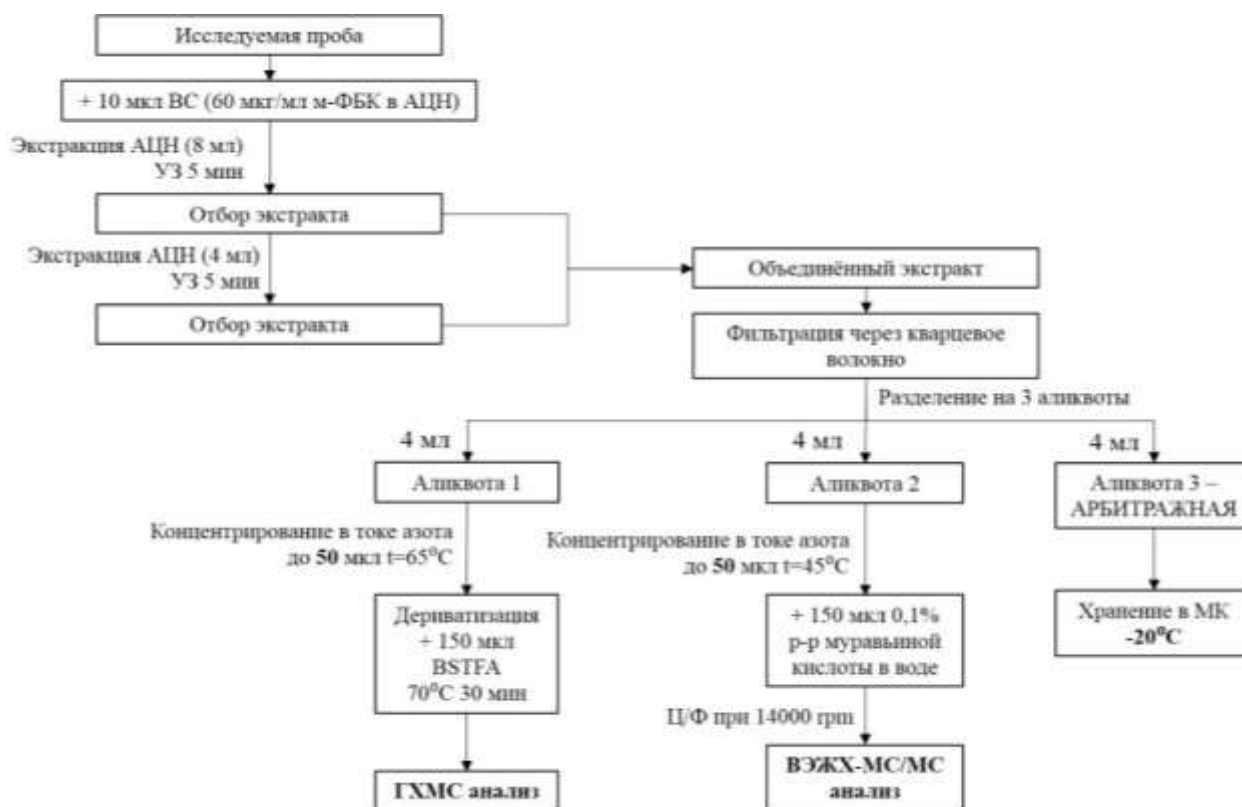


Рисунок 7 – Блок-схема протокола анализа проб смывов с поверхностей технологического оборудования и проб фрагментов строительных конструкций и инженерной инфраструктуры производственных помещений объекта.

Опыт обследования проб с первого из бывших объектов УХО показал, что в объектах, которые в прошлом находились в контакте с ФТХ и реакционными массами, обнаруживаются практически все ранее идентифицированные маркеры ФОВ. В наибольших концентрациях обнаруживались: изопропил-, изобутил- и пинаколил- МФК, диизобутиловый, дипинаколиловый и изобутил-пинаколиловый эфиры МФК, бис(2-диэтиламиноэтил)дисульфид.

Опыт проведения первой экспертизы показал, что в наибольших концентрациях в объектах, контаминированных в прошлом реакционными массами от уничтожения ФОВ, обнаруживаются несимметричные эфиры МФК. И симметричные, и несимметричные эфиры МФК, как и 20 лет тому назад, при экспертизе объекта Почеп определяли методом ГХ-МС. Стандартные образцы для количественного определения содержания этих соединений в исследуемых матрицах в этот период отсутствовали. Провести количественные оценки не представлялось возможным.

Как методология в целом, так и аналитическая часть исследований по оценке безопасности элементов инфраструктуры бывших объектов УХО в целях решения их дальнейшей судьбы в тот период разработаны не были.

Определение неполярных летучих продуктов конверсии зарина, зомана и VR проводили напрямую газохроматографическими методами, а для определения полярных метилфосфоновых кислот ранее требовалось проведение их дериватизации [142], но прямое их определение с применением техники ВЭЖХ-МС/МС отвечало задаче повышения производительности анализа.

Среди продуктов конверсии ФТХ наименее токсичными являются кислые эфиры МФК, умеренно токсичными - полные симметричные и несимметричные эфиры МФК. Обе группы веществ относятся к ирритантам. По аналогии с VX, наиболее токсичным продуктом гидролиза VR является S-2-(диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата (ДЭАЭМФТ),

образование следовых концентраций которого возможно при гидролизе VR в при значениях pH от 6 до 10 [63]. На данном этапе возможность количественного определения этих соединений в образцах на уровне порогов токсического действия отсутствовала.

На бывшем предприятии УХО «Почеп» в местах предполагаемого загрязнения ФТХ, либо реакционными массами от их уничтожения, было отобрано 320 проб, в том числе 160 проб смывов с поверхностей технологического оборудования и 160 проб фрагментов строительных конструкций и инженерной инфраструктуры. Для взятия смывов и приготовления экстрактов измельченных твердых проб использовали ацетонитрил. Все пробы были проанализированы на присутствие зарина и зомана по аттестованным методикам (МУК 4.1.049-2010 и МУК 4.1.048-2010, соответственно) методом газовой хроматографии с пламенно-фотометрическим детектированием. Ни в одной пробе зарин и зоман обнаружены не были. Однако при проведении скрининга экстрактов и смывов методом газовой хроматомасс-спектрометрии были идентифицированы продукты конверсии ФТХ, представленные под №№ 1 – 10 в таблице 9. Аналиты №№ 1 – 4 МФК и ее кислые эфиры были идентифицированы в виде триметилсилиловых эфиров ГХ-МС или прямым ВЭЖХ-МС/МС анализом, аналиты №№ 5-10 прямым ГХ-МС анализом (без получения производных). Открытым оставался вопрос о загрязненности объектов веществом VR и высокотоксичным продуктом его деструкции - ДЭФЭМТФ. Безопасные уровни содержания VR на поверхностях различных типов и в отходах строительных материалов были установлены еще в период действия программы УХО и составляют $3,3 \times 10^{-7}$ мг/дм² для поверхностей и 4×10^{-5} мг/кг для отходов, соответственно. Методом ГХ, независимо от используемого детектора, достигаемый предел прямого определения на 2-3 порядка хуже. ДЭФЭМТФ, токсичность которого ориентировочно лишь на порядок ниже токсичности VR, не был обеспечен

ни гигиеническим нормативом, ни методикой определения. Ввиду персистентности VR и ДЭФЭМТФ исключить загрязнение ими объектов инфраструктуры не представлялось возможным, однако для контроля этих соединений на уровне гигиенических стандартов необходимо было разработать и аттестовать методики измерений. Поскольку аналиты 1 – 8 относятся к малотоксичным соединениям и не обеспечены гигиеническими нормативами, рассматриваются как маркеры в ретроспективном анализе контаминации для их определения. VR и ДЭФЭМТФ также были включены в перечень аналитов для оценки загрязненности объектов маркерами ФТХ, однако для них предусмотрена подтверждающая процедура идентификации и количественного определения с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения в соответствии с разработанной и аттестованной методикой.

Таблица 9 - Целевые вещества для ретроспективного анализа загрязненности объектов инфраструктуры предприятий УХО, подготавливаемых к перепрофилированию

№ п/п	Аналит	Сокращение	Брутто формула	Молекулярная масса	CAS	Маркер ФТХ
1	бис(2-диэтиламиноэтил) дисульфид	ДЭАЭдиС	$C_{12}H_{28}N_2S_2$	264,17	589-32-2	VR
2	S-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфотиоат	ДЭФЭМТФ	$C_7H_{18}NO_2PS$	211,08	21068-51-9	
3	Метилфосфоновая кислота	МФК	CH_5O_3P	95,99	993-13-5	Универсальный
4	О-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфотиоат	VR	$C_{11}H_{26}NO_2PS$	267,14	159939-87-4	-
5	О-изопропил метилфосфоновая кислота	иПрМФК	$C_4H_{11}O_3P$	138,04	1832-54-8	Зарин
6	Диизопропил метилфосфонат	диПрМФ	$C_7H_{17}O_3P$	180,09	1445-75-6	
7	Изопропил-изобутил метилфосфонат	иПр-иБМФ	$C_8H_{19}O_3P$	194,11	---*	
8	О-изобутил метилфосфоновая кислота	иБМФК	$C_5H_{13}O_3P$	152,06	1604-38-2	VR
9	Диизобутил метилфосфонат	диБМФ	$C_9H_{21}O_3P$	208,12	7242-56-0	
10	О-пинаколил метилфосфоновая кислота	ПМФК	$C_7H_{17}O_3P$	180,09	616-52-4	Зоман
11	Изобутил-пинаколил метилфосфонат	иБПМФ	$C_{11}H_{25}O_3P$	236,15	92411-67-1	
12	Дипинаколил метилфосфонат	дПМФ	$C_{13}H_{29}O_3P$	264,19	7040-58-6	

Примечание. На май 2022 года номер не присвоен.

1.6 Заключение к литературному обзору

Перепрофилирование бывших предприятий УХО с частичным сохранением элементов инженерной инфраструктуры, не имеющих признаков контаминации ФТХ, является важной государственной задачей.

Ввиду того, что ФТХ являются нестойкими веществами, а все работы по УХО были завершены в 2017 г., загрязненность объектов ФТХ или реакционными массами от их уничтожения может быть установлена только в рамках ретроспективного анализа путем достоверной идентификации характеристичных продуктов конверсии ФТХ, так называемых, маркеров контаминации (далее маркеров).

На основе результатов скринингового исследования и доступной информации о персистентности ФТХ и продуктов их конверсии сформирован список маркеров ФТХ - целевых аналитов (таблица 9). До начала подготовки бывших предприятий УХО к вторичному использованию, все ФТХ определяли методами ГХ и ГХ-МС, проведение анализа образцов допускалось только непосредственно после отбора, а определение продуктов конверсии ФТХ и вовсе не было методически обеспечено. При проведении санитарно-химических исследований на первом предприятии УХО, подлежащем конверсии (2019 г) в качестве целевых аналитов определяли 12 маркеров ФТХ, при этом полярные нелетучие маркеры ФТХ определяли методом ВЭЖХ-МС/МС, а неполярные и летучие – методом ГХ-МС. Также в тот период методом ГХ-МС с предколоночной дериватизацией проводили нецелевой скрининг образцов. По данным нецелевого скрининга сделали заключение, что список маркеров ФТХ (табл.9) не нуждается в пересмотре, но процедуры целевого анализа нуждаются в оптимизации. Наиболее рациональным направлением оптимизации представлялось определение всех аналитов в рамках одной многоцелевой процедуры. При разработке схемы

многоцелевого анализа, охватывающей определение всех маркеров ФТХ в рамках одной процедуры, целесообразно применить метод ВЭЖХ-МС/МС, поскольку в компромиссных условиях может быть обеспечено хроматографическое разделение всех аналитов без использования дериватизации, а техника МС/МС обеспечивает селективное детектирование аналитов в сложных матрицах.

При этом методическое обеспечение для многоцелевого в отношении аналитов и унифицированного в отношении матриц ВЭЖХ-МС/МС анализа смывов с поверхностей и глубинных проб конструкционных материалов на присутствие маркеров ФТХ разработано не было.

Ввиду отсутствия возможности проведения ВЭЖХ-МС/МС анализа в лабораториях объектов УХО, необходимо разработать рекомендации для обеспечения стабильности образцов при их хранении и транспортировке в стационарную лабораторию.

Неопределенность оценок степени загрязненности объектов преимущественно обусловлена разной способностью разных матриц необратимо удерживать загрязнители. Количественные оценки относятся к извлекаемым (подвижным) формам аналитов.

Для определения высокотоксичных и, в то же время, персистентных VR и ДЭФЭМТФ на уровне порогов токсического действия необходимо разработать и аттестовать методики количественного анализа.

2. Материалы и методы исследований

2.1. Реактивы и стандартные образцы

ГСО вещества VR с массовой долей основного вещества 95,0 % масс.; СОП (стандарт предприятия) S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфоноата (содержание основного вещества 95 %), метилфосфоновая кислота, МФК («Sigma-Aldrich», содержание основного вещества 98 %), параоксон (РОХ) («Sigma», содержание основного вещества 95 %), бис(2-диэтиламиноэтил) дисульфид (ДЭАЭдиС) («Clearsynth», содержание основного вещества 99 %).

Ввиду отсутствия стандартных образцов были синтезированы:

О-изопропил метилфосфоновая кислота (**иПрМФК**), О-изобутил метилфосфоновая кислота (**иБМФК**), О-пинаколил метилфосфоновая кислота (**ПМФК**), диизопропил метилфосфонат (**диПрМФ**), изопропил-изобутил метилфосфонат (**иПр-иБМФ**), диизобутил метилфосфонат (**диБМФ**), изобутил-пинаколил метилфосфонат (**иБПМФ**), дипинаколил метилфосфонат (**дПМФ**).

Синтез кислых эфиров МФК (**иПрМФК**, **иБМФК**, **ПМФК**) осуществляли способом, описанным в работе [143].

В качестве исходного реагента использовали дихлорангидрид метилфосфоновой кислоты (**ДМФК**). **ДМФК** получали по методу [144]: в качестве исходного продукта использовали триизопропилфосфит («Sigma-Aldrich», содержание основного вещества 95 %).

На первой стадии в результате взаимодействия триизопропилфосфита со спиртом (в зависимости от необходимого конечного продукта – изопропиловым, изобутиловым или пинаколиловым) в среде диэтилового эфира, при внесении триэтиламина в качестве акцептора хлористого водорода, по схеме (I) получали соответствующий

хлорэфир. Пинаколиновый спирт, синтезировали по методике [145] восстановлением пинаколona боргидридом натрия.

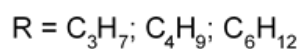
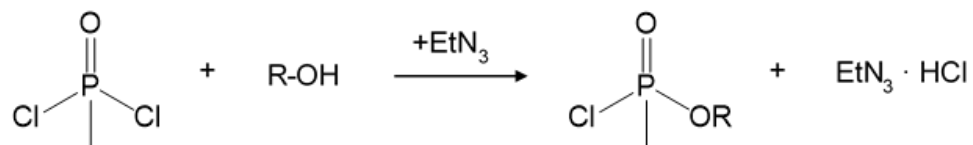


Схема I.

Затем проводили гидролиз полученных хлорэфиров в присутствии муравьиной кислоты до соответствующих кислых эфиров МФК (схема II).

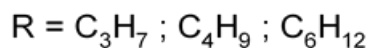
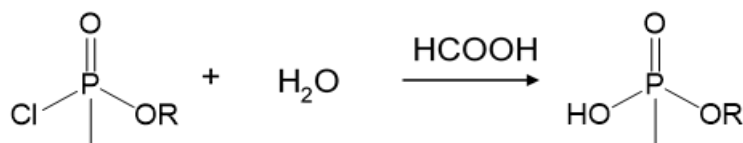


Схема II.

Симметричные диалкилметилфосфонаты синтезировали схожим со схемой (I) образом: к дихлорангидриду МФК добавляли соответствующий спирт в молярном соотношении 1:2, также в среде диэтилового эфира и в присутствии триэтиламина (схема III).

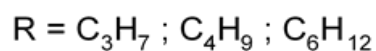
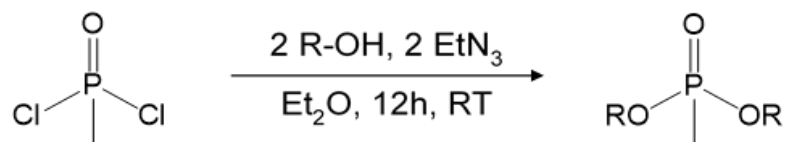
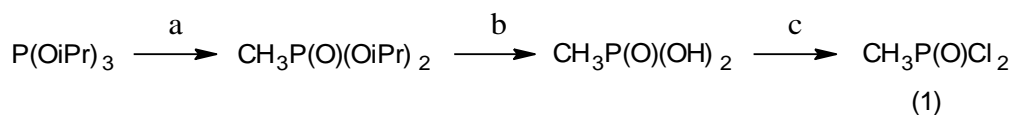


Схема III.

В качестве стандартных образцов полных эфиров МФК были синтезированы:

- 1) О-изопропил-О-изобутилметилфосфонат (4);
- 2) О-пинаколил-О-изобутилметилфосфонат (5);
- 3) О,О-диизобутилметилфосфонат (6);

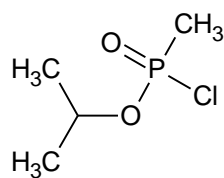
Дихлорангидрид метилфосфоновой кислоты (1) был получен по известной методике [146] при использовании коммерчески доступного (Aldrich) триизопропилфосфита в качестве исходного продукта (Схема IV).



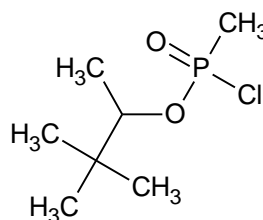
Реагенты и условия: а) CH_3I или CD_3I , $t^\circ\text{C}$, 2 ч; б) H_2O , H^+ ; в) SOCl_2

Схема IV.

Исходные О-изопропилхлорметилфосфонат (2) и О-пинаколилхлорметилфосфонат (3) были синтезированы по известной методике [147].



(2)



(3)

Для синтеза хлорангирида (2) использовали коммерчески доступный (Aldrich) изопропанол, пинаколиновый спирт, необходимый для синтеза (3) синтезировали по методике [148] восстановлением пинаколона боргидридом натрия.

Полные эфиры метилфосфоновой кислоты (4) и (5) были получены взаимодействием хлорангидридов (2) и (3) с соответствующими спиртами

в присутствии триэтиламина по схеме V. Вещество (6) синтезировано из дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты (1) и изобутилового спирта в присутствии триэтиламина по схеме VI

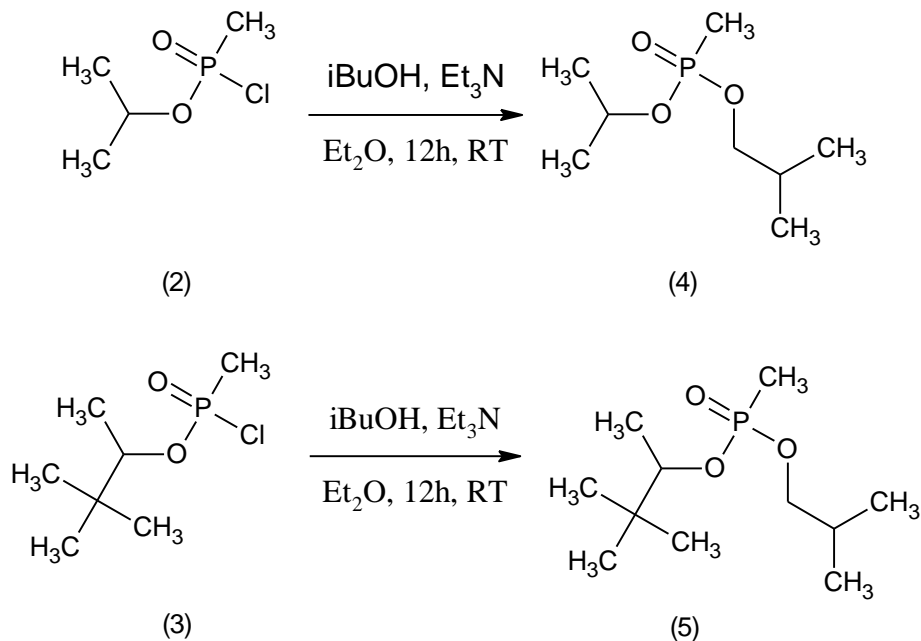


Схема V.

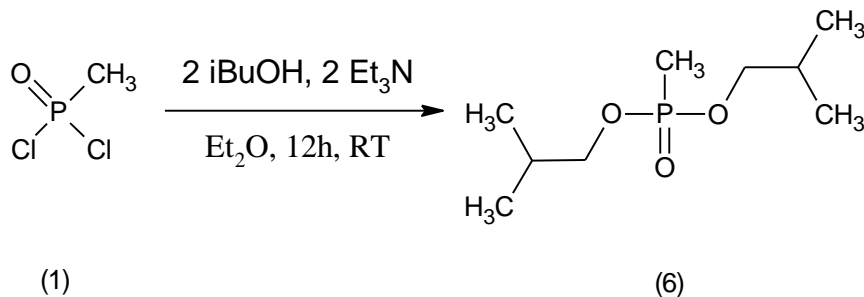


Схема VI.

Содержание основного вещества, установленное методом ЯМР, во всех синтезированных образцах после очистки составляло не менее 95 %.

Для приготовления растворов аналитов и элюентов использовали ацетонитрил («Panreac», кат. № 221881.1611), метанол для ВЭЖХ («J.T. Baker», кат. № 8402), муравьиную кислоту («Sigma», кат. № 251364).

Исходные растворы аналитов и внутреннего стандарта с концентрацией 10 мг/см^3 готовили в отдельных хроматографических виалах растворением навесок 12 аналитов и параоксона в ацетонитриле. Рабочие растворы аналитов готовили путем смешивания и разбавления ацетонитрилом исходных растворов аналитов. Рабочий раствор внутреннего стандарта с концентрацией 10 мкг/см^3 готовили разбавлением исходного раствора в 1000 раз. На основе рабочих растворов аналитов и внутреннего стандарта готовили градуировочные растворы с концентрациями аналитов от 0,0001 до $1,0 \text{ мкг/см}^3$ и фиксированной концентрацией внутреннего стандарта $0,1 \text{ мкг/см}^3$. Растворы хранили в морозильной камере при температуре не выше минус $20 \text{ }^\circ\text{C}$ не более 2-х недель.

2.2 Оборудование для ВЭЖХ-МС/МС анализа

Работа выполнена с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20AD, оснащенного автодозатором и масс-селективным детектором Shimadzu LCMS-8050 с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении. Для подтверждающего анализа применяли комплекс ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения, включающий жидкостный хроматограф UltiMate 3000 (Thermo, США) с масс-селективным детектором Thermo Scientific Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении. Анализ проводили в условиях, идентичных условиям анализа на комплексе Shimadzu.

2.3 Анализируемые образцы

В качестве объектов анализа были исследованы 8 материалов: кирпич, пластик **ABS** «акрил-бутадиен-стирол» (кабель-каналы), полипропилен (водопроводные трубы), бетон, плитка глазурованная, резина черная, оцинкованная сталь (металлические шайбы с зубьями), силикон. При проведении модельных экспериментов использовали

материалы с бывших предприятий УХО, но их отбор проводили в тех помещениях, в которых контакт с ФТХ или продуктами их переработки был заведомо исключен. Все материалы измельчали механическим способом до размера частиц 1-3 мм. В отдельные вials с завинчивающимися крышками отбирали навески по $1,00 \pm 0,01$ г каждого материала.

К навескам добавляли смесь аналитов в ацетонитриле с концентрацией каждого аналита (кроме МФК) - $0,05$ мкг/см³, перемешивали и выдерживали в течение установленного времени (30 минут и 48 часов). Далее в вials с образцами вносили по $0,01$ см³ рабочего раствора внутреннего стандарта и 4 см³ экстрагента (ацетонитрила или метанола), тщательно перемешивали и подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 минут. Отбирали поверхностный слой и повторяли экстракцию. Объединенный экстракт пропускали через мембранный фильтр (пористость $0,45$ мкм), затем концентрировали в токе азота до объема 100 мм³. К концентрату добавляли 200 мм³ $0,1\%$ водного раствора муравьиной кислоты. Полученную пробу анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме мониторинга заданных реакций (**MRM**). Объем вводимой пробы – $0,005$ см³.

При проведении мониторинга ФТХ в объектах окружающей среды исследователи сталкиваются с чрезвычайным разнообразием анализируемых матриц, что усложняет создание универсальной надежной процедуры пробоподготовки, в особенности это касается определения следовых количеств ФТХ.

Были опробованы два наиболее универсальных для ВЭЖХ экстрагента – метанол и ацетонитрил. Оба растворителя активно проникают в материалы как гидрофильной, так и гидрофобной природы. Для выбора оптимального экстрагента были приготовлены три отдельные серии образцов: по 3 навески кирпича, пластика ABS, и полипропилена.

2.4 Отбор и подготовка к анализу проб с объектов УХО

2.4.1 Взятие образцов смывов

При сравнительном исследовании эффективности отбора смывов традиционно используемыми ватно-марлевыми тампонами и марлевыми тампонами без ваты было установлено, что марлевые салфетки предпочтительнее ввиду того, что из них достигается более полное извлечение аналитов. Поэтому отбор проб смывов с поверхностей технологического оборудования, элементов инфраструктуры и др. осуществляли с помощью марлевых тампонов, изготовленных из куска марли размером примерно (40 x 40) мм, сложенных 2 x 3 раза вдоль и поперек. Вес тампона составлял 0,2 г. Три тампона для взятия смыва смачивали ацетонитрилом и протирали ими последовательно с помощью пинцета участок контролируемой поверхности, выделенный с помощью шаблона. Затем аналогичным образом выполняли смыв с квадрата поверхности размером 1 дм², находящегося рядом с первым квадратом. Тампоны, полученные от смывов двух квадратов (всего 6 тампонов), помещали в один стеклянный флакон, закрывали завинчивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой и помещали в автохолодильник с температурой минус 18 - 20 °С для транспортировки проб в лабораторию. В лаборатории флаконы переносили в морозильную камеру бытового холодильника, где их хранили при температуре минус (20 ± 2) °С до начала выполнения измерений.

2.4.2 Отбор «глубинных» проб строительных конструкций, проб полимерных и других впитывающих материалов

Отбор "глубинных" проб строительных конструкций проводили способом скалывания с помощью электрического перфоратора с алмазной коронкой высверливанием одного отверстия на глубину 100 мм с последующим скалыванием материала вокруг этого отверстия в диаметре

50 мм. Части оборудования, изготовленные из материалов впитывающей текстуры (прокладки, уплотнители, кабельно-проводниковые изделия), изымали, фрагментировали и герметизировали в плотных полиэтиленовых пакетах с замком типа Zip Lock.

Срок хранения проб смывов был установлен как не превышающий 2-х недель, твердых образцов – не более 3-х месяцев. Данные сроки предусматривали высокие требования к производительности анализа.

2.4.3 Подготовка твердых образцов к ВЭЖХ-МС/МС анализу

Твердые образцы измельчали пестиком в фарфоровой ступке или с применением механических измельчителей, просеивали через сито с диаметром отверстий 1,0 мм, перемешивали и делили на две части (пробы). Одну пробу анализировали, другую сохраняли в качестве резервной. Образцы пластика измельчают до размера частиц не более 2 мм при помощи ножниц по металлу, перемешивают и также делят на 2 пробы, одну из которых подвергают анализу, вторая – резервная.

2.4.4 Экстракция образцов

Пробу смыва (тампоны 6 шт.) или навеску измельченного твердого материала массой ($4,0 \pm 0,5$) г с помощью пинцета помещали во флакон вместимостью 22 см^3 , вносили с помощью автоматического дозатора 4 см^3 метанола и 10 мм^3 раствора внутреннего стандарта параоксона в ацетонитриле с концентрацией 10 мкг/см^3 (100 нг). Полученную смесь перемешивали с помощью механического устройства и подвергали ультразвуковой экстракции в течение 10 мин, далее экстракт переносили в чистый стеклянный флакон объемом 15 см^3 . Во флакон с пробой с помощью автоматического дозатора вносили еще 4 см^3 метанола и проводили повторную экстракцию. Второй экстракт декантировали во флакон с первым экстрактом. Полученный объединенный экстракт разделяли на 2 равные аликвоты, каждую из которых переносили в

стеклянные флаконы номинальной вместимостью 4 см³: одну аликвоту подвергали ВЭЖХ-МС/МС анализу, вторую – хранили в морозильной камере при температуре минус (20 ± 2) °С и использовали в случае необходимости в качестве арбитражной. Срок хранения не более 2 недель.

Аликвоту экстракта (около 4 см³), концентрировали в токе азота при 45 °С до объема (100 – 200) мм³, добавляли дозатором (200 – 400) мм³ 0,1 %-го водного раствора муравьиной кислоты и переносили полученный образец в пробирку типа эппендорф вместимостью 1,5 см³. Далее образец центрифугировали в течение 5 минут при 14000 об/мин, переносили надосадочный слой в хроматографическую вials объемом 1,5 см³.

Схема отбора образцов с объектов УХО и их подготовки к анализу представлена на рисунке 8.

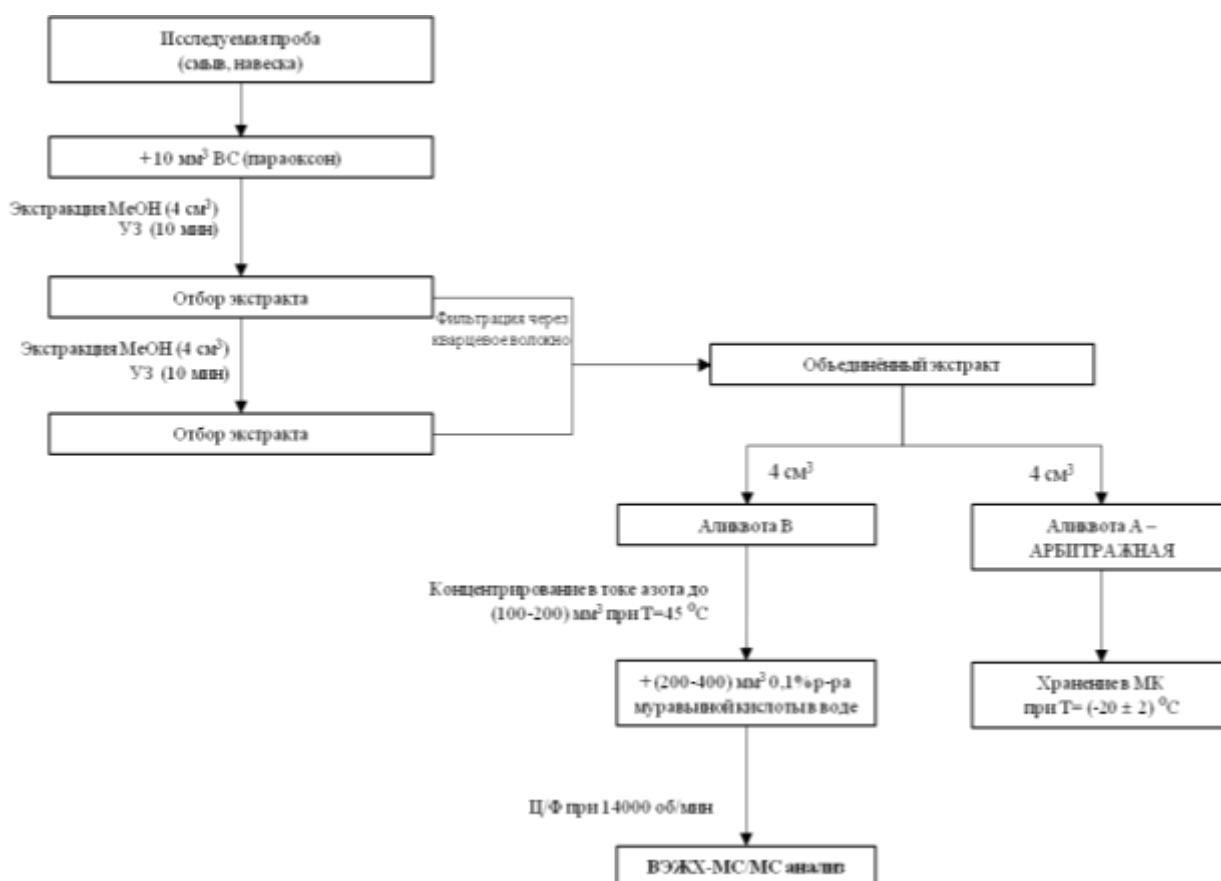


Рисунок 8 Схема аликвотирования проб и подготовки к анализу

Обозначения на схеме: ВС- внутренний стандарт; MeOH – метанол; УЗ – ультразвуковая экстракция; МК – морозильная камера

2.5 Критерии достоверности идентификации аналитов

Для оценки достоверности идентификации в разных регуляторных системах устанавливаются специальные критерии [149], основой которых является требование к степени совпадения хроматографических и спектральных характеристик определяемых аналитов и образцов сравнения, как различаются.

Вещества, подлежащие определению в данной работе, относятся к так называемым «списочным токсичным химикатам», контролируемым в соответствии с Конвенцией о запрещении химического оружия, что позволило использовать масс-спектрометрические критерии надежной идентификации, установленные в соответствии с требованиями ОЗХО. В соответствии с критериями ОЗХО в масс-спектрах аналитов требуется присутствие всех характеристичных продукт-ионов с соотношением сигнал/шум (S/N) не менее 5. Также необходимо соответствие в рамках допустимых расхождений относительных интенсивностей сигналов продукт-ионов в масс-спектрах аналитов пробы (смыв, экстракт измельченного материала) и аналитов в стандартном (градуировочном) растворе. Относительные интенсивности сигналов продукт-ионов рассчитывают относительно самого интенсивного пика в масс-спектре, интенсивность которого принимают за 100 %.

Критерий идентичности, T (Tolerance, %), определяют по формуле (1):

$$T = R_{\text{Аст}} \cdot \Delta / 100 \quad (1)$$

где: $R_{\text{Аст}}$ – относительная интенсивность продукт-иона в масс-спектре стандартного раствора; Δ , % - норматив отклонения между относительными интенсивностями сигналов ионов в масс-спектрах аналита из пробы и из стандартного раствора. В соответствии с требованиями ОЗХО для величины допустимого норматива Δ действует

«прогрессивная» шкала: ± 20 ; ± 25 ; ± 30 ; ± 50 % при $R_{\text{Аст}} > 50$; 20 – 50; 10 – 20; < 10 %, соответственно.

В качестве хроматографического критерия идентификации было установлено отклонение времени удерживания аналита от времени удерживания стандарта не более $\pm 0,2$ мин.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В главе 3 «Результаты и их обсуждение» приведены разработанные рекомендации по обеспечению стабильности образцов при их транспортировке в стационарную лабораторию, оптимизированные условия хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования маркерных аналитов, результаты разработки процедур подготовки проб к анализу, результаты оценки матричных факторов и степеней извлечения аналитов из различных матриц. Представлена сравнительная оценка информативности анализа смывов с поверхностей и глубинных проб конструкционных материалов при проведении санитарно-химического обследования элементов инженерной инфраструктуры бывших предприятий УХО при их подготовке к перепрофилированию. Также представлены результаты разработки, метрологической оценки и подготовки к аттестации методики количественного определения наиболее токсичных маркеров ФТХ в смывах с поверхностей и глубинных пробах конструкционных материалов.

3.1 Разработка рекомендаций для обеспечения стабильности образцов при их хранении и транспортировке в стационарные лаборатории.

Обеспечение стабильности образцов, предположительно содержащих ФТХ, при их транспортировке от места отбора в стационарную лабораторию является предметом исследований, как важнейшее условие для получения достоверных результатов. В соответствии с рекомендациями экспертов ОЗХО [150] неоднородные необработанные образцы - такие как почва, металлические фрагменты, соскобы краски или других впитывающих материалов, предположительно содержащие относительно высокие или следовые уровни химических веществ, представляющих интерес, должны храниться в герметичных

стеклянных или полиэтиленовых контейнерах высокой плотности при температуре $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ в среде инертного газа (например, аргона или азота), чтобы гарантировать стабильность образцов до 6 месяцев. Что касается смывов с поверхностей, то рекомендации по их транспортировке отсутствуют. Предполагается, что смывы должны быть проанализированы сразу после отбора. Ввиду того, что разрабатываемые в диссертационном исследовании процедуры относятся к области ретроспективного анализа, и в качестве аналитов выступают персистентные вещества, представлялось возможным смягчить требования к доставке проб от места отбора (объект УХО) в стационарную лабораторию. Было предложено транспортировку твердых проб проводить в герметичной таре без заморозки и инертного газа, а смывы сразу после отбора помещать в герметичную упаковку, после чего сразу замораживать до -18° и хранить до анализа в замороженном виде. Стабильность аналитов в смывах при 2-х циклах заморозки-разморозки была подтверждена при подготовке к аттестации методики количественного определения VR и наиболее токсичного продукта его гидролиза в смывах с поверхностей. Рекомендации по отбору проб с объектов УХО, их упаковке, транспортировке в стационарную лабораторию, хранению и подготовке к ВЭЖХ-МС/МС анализу представлены в разделе 2.4.

Как симметричные, так и несимметричные диэфиры МФК стабильны в водных растворах в широком диапазоне pH [151]. Это стойкие вещества, обнаружение которых указывает на загрязнение исследуемых объектов реакционными смесями, полученными в результате нейтрализации ФТХ, а не исходными веществами.

3.2 Подбор условий ВЭЖХ-МС/МС анализа

3.2.1 Условия хроматографического разделения

В работе [152] персистентные продукты нейтрализации ФТХ было предложено идентифицировать в качестве химических маркеров при установлении факта контаминации тех или иных объектов ФТХ или реакционными массами от их уничтожения. В доступной литературе удалось обнаружить только 2 работы, авторам которых удалось объединить определение полярных и неполярных маркеров ФТХ в рамках одного ВЭЖХ-МС/МС анализа. В работе [153] предложена процедура обнаружения и идентификации моно- и диэфиров МФК в питьевой воде методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения. Работа [154] тематически более близка к теме настоящего исследования. В ней представлена процедура определения моноалкиловых эфиров МФК и диизопропилметилфосфоната в смывах с поверхностей методом УВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием в режиме электрораспылительной ионизации. В обоих источниках подчеркивается, что удовлетворительные результаты при хроматографическом разделении компонентов удалось получить только благодаря УВЭЖХ. Отдельного внимания заслуживает работа [155], в которой представлен метод определения кислых моноэфиров МФК в пробах окружающей среды. В работах использованы колонки с размером частиц сорбента C18 около 2 мкм (1,8 мкм, 1,7 мкм, 2,2 мкм).

В настоящей работе для нахождения оптимальной скрининговой процедуры для исследований инфраструктуры бывших объектов УХО было сравнено 5 разных колонок (приложение 1) для ВЭЖХ. Оптимальные, с точки зрения определения разных по химическим свойствам аналитов, хроматографические параметры удерживания и

разделения (таблица 10) достигались при использовании колонки Gemini-NX 3u C18 110A (Phenomenex) длиной 150 мм, диаметром 2 мм, размером частиц 3 мкм. Разделение компонентов проводили в градиентном режиме. Программа элюирования: 0,0 – 0,8 мин - 10% компонента В; 0,8 – 3,0 мин - от 10 до 95 % компонента В; 3,0 – 6,0 мин - 95 % компонента В; 6,1 – 9,0 мин - 10% компонента В. Компонент А – 0,1% раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде; компонент В – 0,1% раствор муравьиной кислоты в метаноле. Скорость потока элюента – 0,4 см³/мин, температура термостата колонок 40 °С, температура термостата отделения для проб 5 °С. Объем вводимой пробы – 0,001 см³.

Представленный окончательный подход является компромиссным, с точки зрения многоцелевого анализа, и позволяет в рамках короткого (9 минут) анализа идентифицировать 11 ретроспективных маркеров конверсии ФТХ, а также самого VR.

Для оценки параметров k' (фактор удерживания), N (число теоретических тарелок) вышеописанной системы (таблица 2) использовали «нулевое» время удерживания 0,64 мин, ширину пика на половине высоты ($w_{1/2}$), определенную с помощью программного обеспечения Lab Solution Quant Browser. Параметры хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования представлены в таблицах 10 и 11 соответственно.

Таблица 10. Параметры хроматографического разделения.

Аналит	Время удерживания, мин	$w_{1/2}$	k'	N (ЧТТ)
ДЭАЭдиС	0,64	0,07	0,00	464
ДЭАЭМТФ	1,21	0,08	0,89	1269
МФК	1,25	0,08	0,95	1354

Аналит	Время удерживания, мин	w ½	k'	N (ЧГТ)
VR	3,56	0,06	4,56	19521
иПрМФК	3,93	0,07	5,14	17478
диПрМФ	4,57	0,05	6,14	46323
иПр-иБМФ	4,76	0,06	6,44	34899
иБМФК	4,82	0,08	6,53	20129
диБМФ	4,92	0,07	6,69	27393
ПМФК	5,14	0,07	7,03	29897
иБПМФ	5,15	0,07	7,05	30014
дПМФ	5,37	0,08	7,39	24984
Параоксон (BC)	4,72	0,06	6,38	34315

Тем не менее, факт определения ДЭАЭдиС в «нулевом» времени удерживания, требует, в случае его обнаружения в пробе, проведения дополнительного подтверждающего анализа с использованием других параметров хроматографического разделения. Наиболее приемлемой, в этом свете, является работа И.В. Родина с соавторами [111] в которой продемонстрирован способ совместного определения продуктов конверсии VR: ДЭАЭдиС и ДЭАЭМТФ. Для их определения была использована колонка Zorbax SB-C18 без эндкеппинга¹ длиной 150 мм, диаметром 4,6 мм и с размером частиц 1,8 мкм. Объемный расход подвижной фазы на протяжении анализа составлял 0,7 см³/мин. В качестве подвижной фазы использовались деионизированная вода и ацетонитрил с добавлением

¹ Эндкеппинг – привитие полярных групп (например, триметилсилильных) к остаточным силанольным группам твердой фазы для осуществления специфического связывания аналитов.

муравьиной кислоты (разведенная до ее конечного содержания 0,5% в каждом из компонентов подвижной фазы). Времена удерживания ДЭАЭдиС и ДЭАЭМТФ в данной работе – 3,2 и 3,4 минуты соответственно, а факторы удерживания составили 3,6 и 3,9 соответственно. При попытке воспроизведения этого подхода были получены другие характеристики, также позволяющие проводить надежное определение ДЭАЭдиС, ДЭАЭМТФ.

При оптимизации хромато-масс-спектрометрических параметров в рамках разработки унифицированной экспрессной процедуры определения 11 маркеров конверсии ФТХ и VR было установлено, что подвижная фаза вода – метанол с добавкой 0,1% муравьиной кислоты более предпочтительна ввиду того, что метанол является протонным растворителем, в отличие от ацетонитрила. Использование ацетонитрила в качестве подвижной фазы приводило к подавлению аналитических сигналов диэфиров МФК. К тому же, ацетонитрил имеет более высокую элюирующую силу в сравнении с метанолом, что в совокупности приводило к получению худших результатов эффективности жидкостной системы для большинства аналитов. Немаловажен тот факт, что используемая колонка Gemini NX-C18 имеет эндкеппинг триметилсилильными группами, что как видится, дает возможность осуществления более быстрого анализа в сравнении с Zorbax SB-C18 (время анализа с учетом неполярных диэфиров МФК составляет 19 минут).

Ход анализа при использовании хроматографической колонки Gemini-NX 3u C18 110A (Phenomenex) проиллюстрирован масс-хроматограммами, представленными на рисунках 9 – 13.

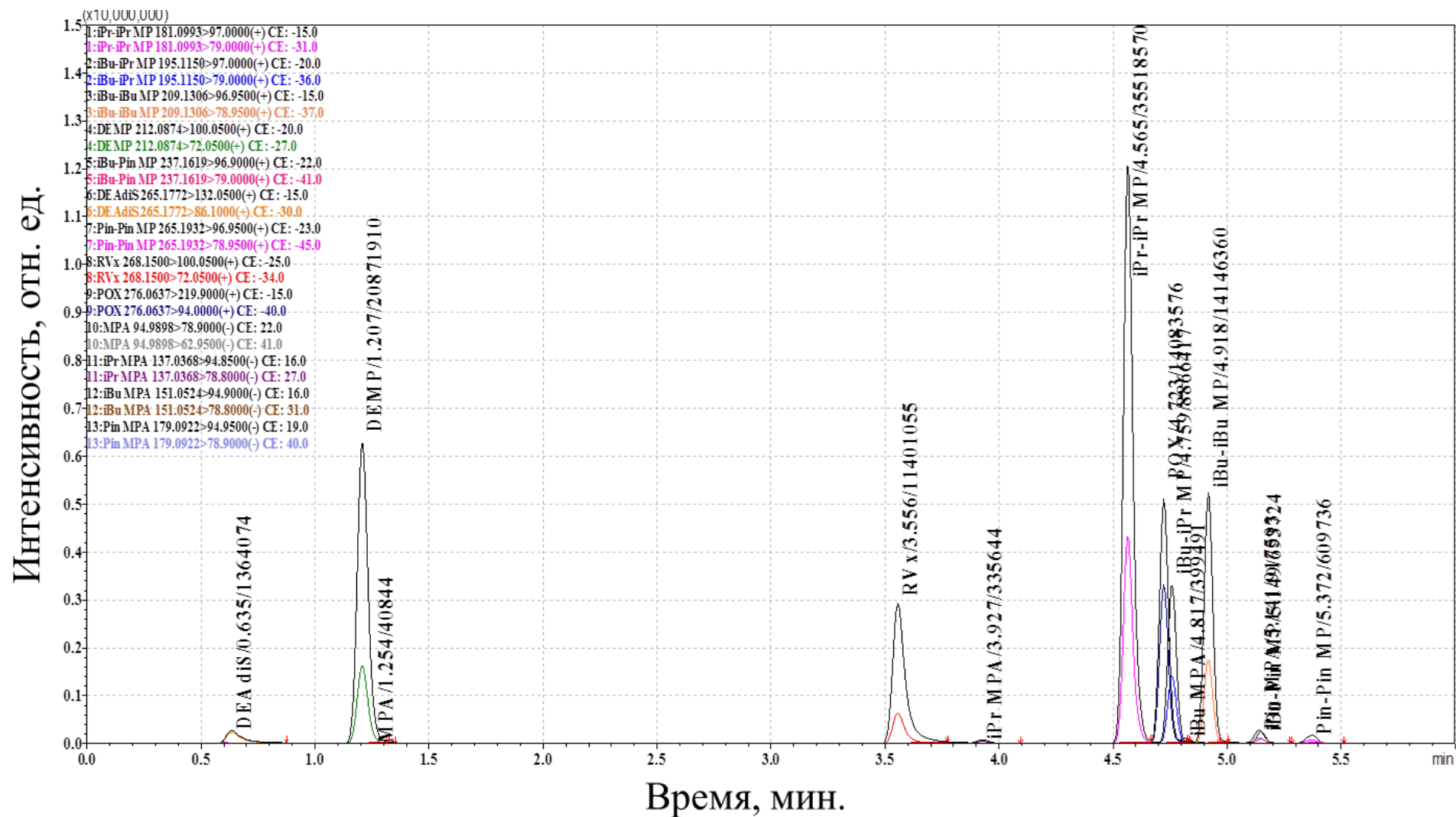


Рисунок 9 - Общая хроматограмма при анализе с использованием колонки Gemini NX-C18.

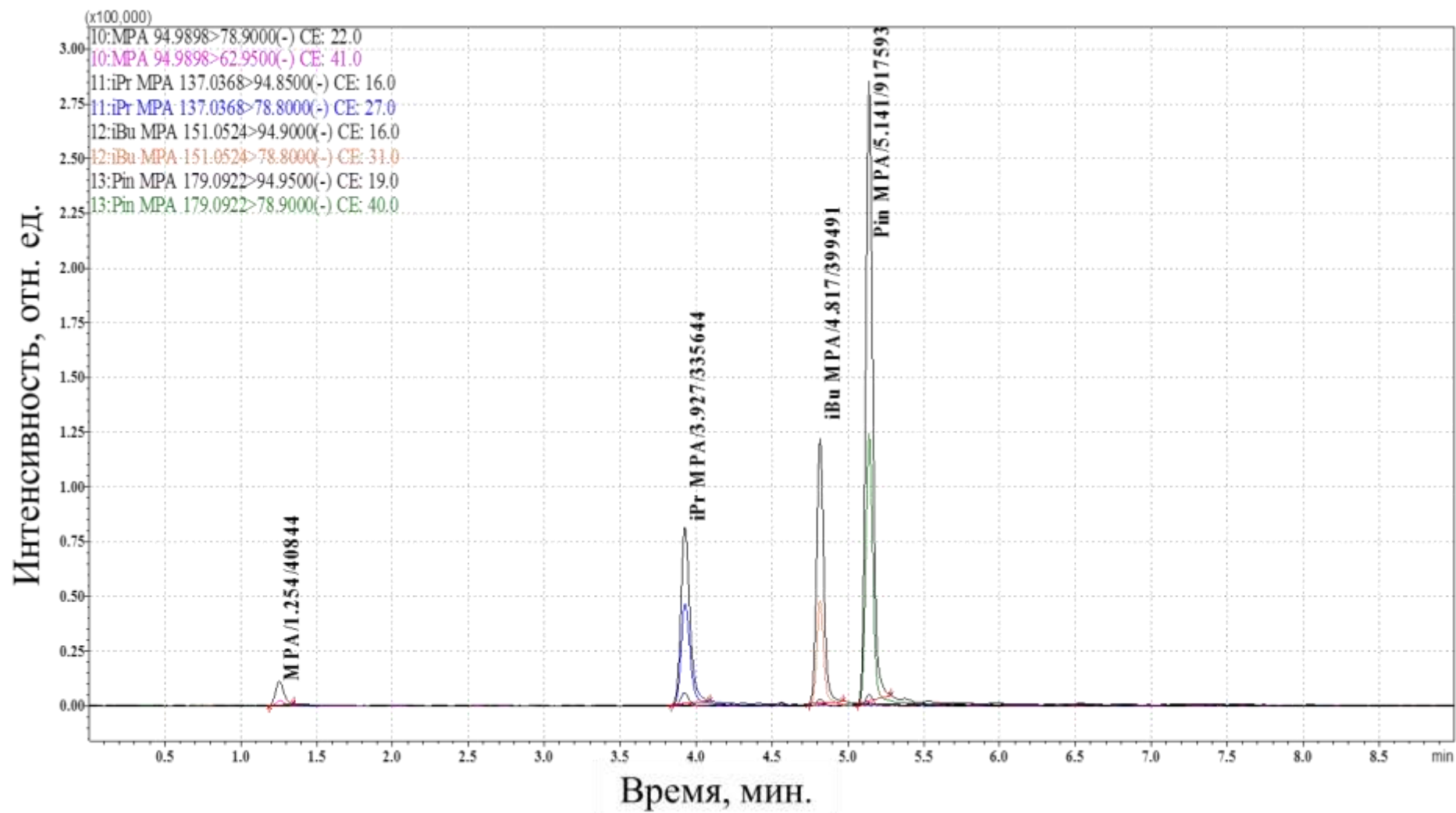


Рисунок.10– Хроматограмма МФК (MPA), иПрМФК (iPrMPA), иБМФК (iBuMPA), ПМФК (PinMPA).

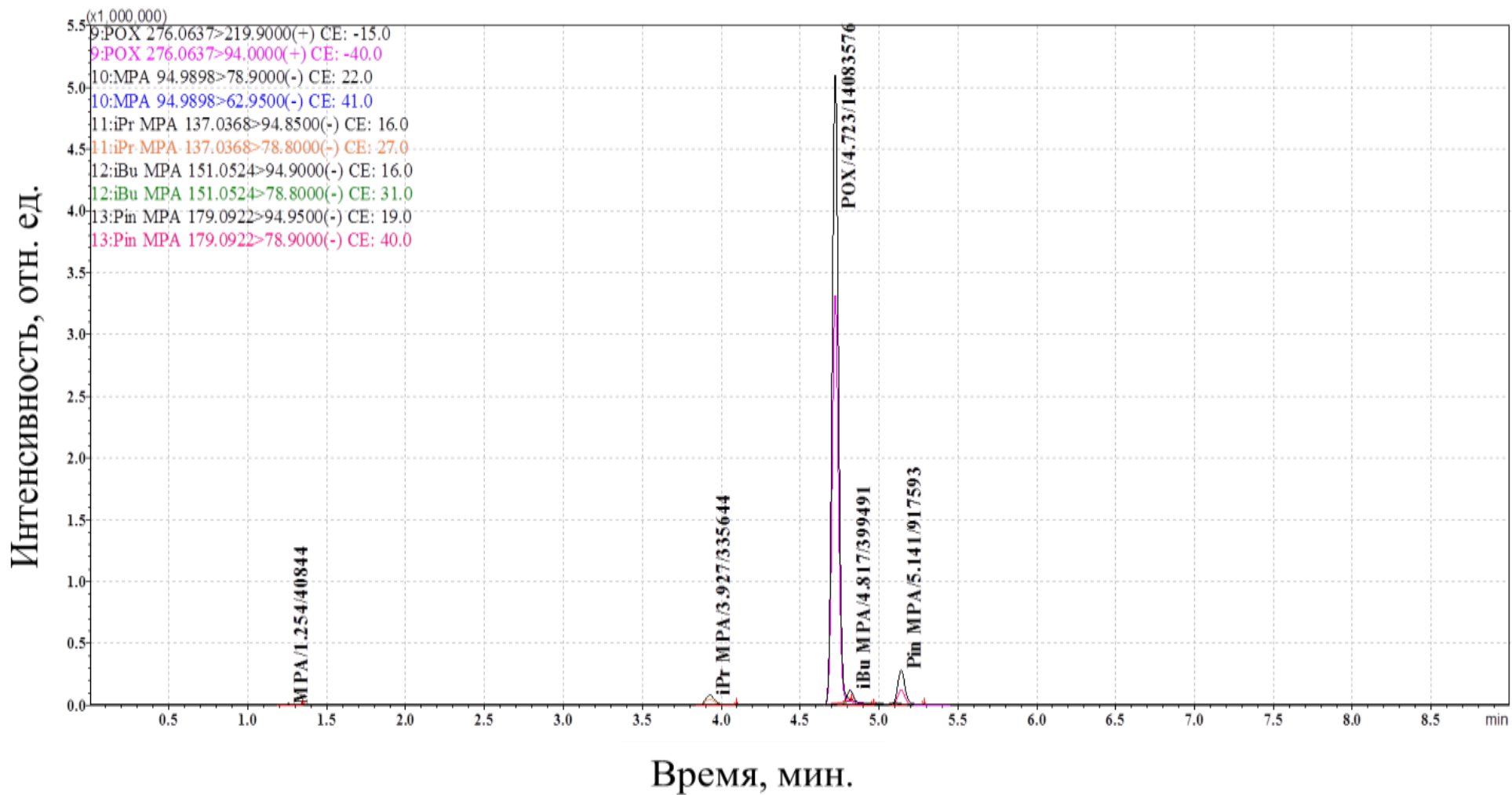


Рисунок 11 – Хроматограмма МФК (MPA), иПрМФК (iPrMPA), иБМФК (iBuMPA), ПМФК (PinMPA) и параоксона (POX).

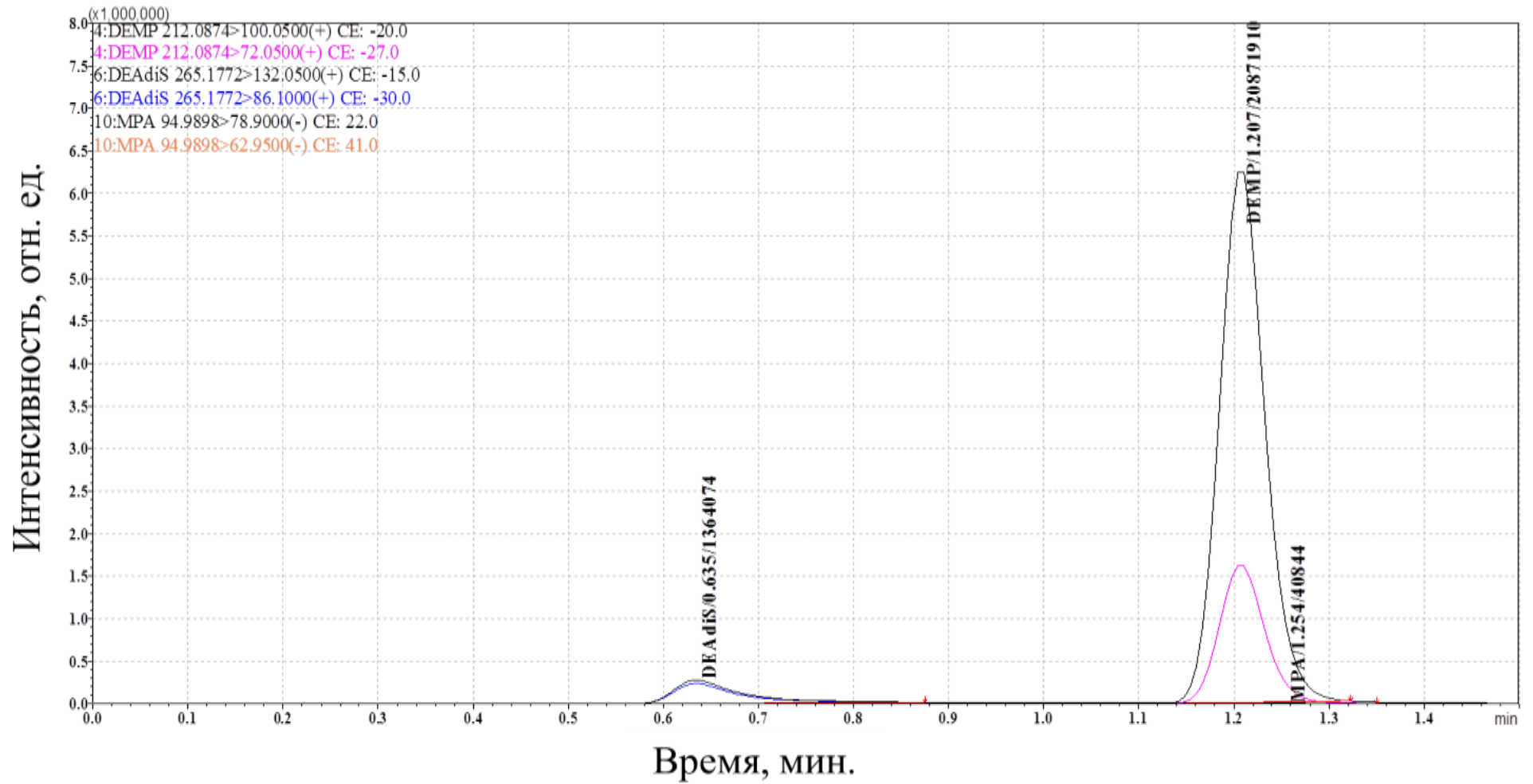


Рисунок 12. – Хроматограмма ДЭАЭдиС (DEAdiS), ДЭАЭМФТ (DEMP), МФК (MPA).

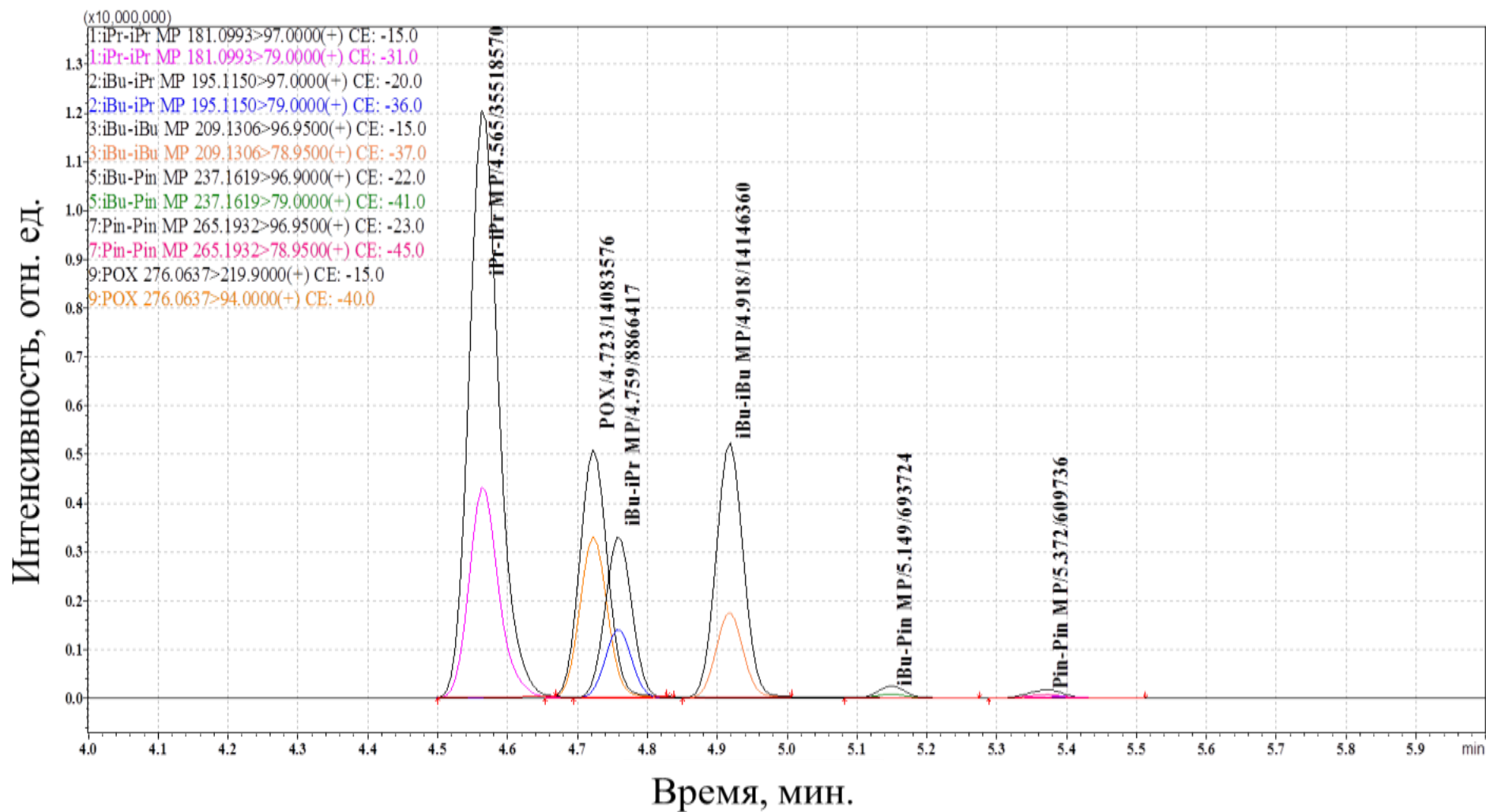


Рисунок 13 – Хроматограмма диПрМФ (iPr-iPr MP), иБ-иПМФ (iBu-iPr MP), диБМФ (iBu-iBu MP), иБ-ПМФ (iBu-Pin MP), диПМФ (Pin-Pin MP) и параоксона (РОХ).

3.2.2 Условия масс-спектрометрического детектирования

Скорость потока газа-осушителя - 10 дм³/мин; скорость потока вспомогательного газа - 10 дм³/мин; скорость потока на распылителе - 3 дм³/мин; температура интерфейса - 200 °С; температура линии десольватации - 250 °С; температура нагревателя - 350 °С; напряжение на капилляре - 3500 В. Фрагментация целевых аналитов осуществлялась при диссоциации, вызванной столкновениями в инертной среде аргона.

Ключевым моментом при оптимизации условий ионизации оказалась необходимость снижения температуры интерфейса до 200 °С для надежного определения неполярных полных эфиров МФК (диПрМФ, иПр-иБМФ, диБМФ, иБ-ПМФ, дПМФ). При более высокой температуре интерфейса наблюдалось снижение отклика для данных аналитов, предположительно, из-за более низких температурах кипения и как следствие термолабильности в условиях повышенной температуры интерфейса (стандартно 300 °С).

Детектирование осуществляли в режиме мониторинга заданных реакций (MRM - Multiple Reactions Monitoring) при регистрации положительно заряженных ионов для неполярных и слабополярных аналитов и отрицательно заряженных ионов для полярных аналитов (таблица 11) [156]. Структуры прекурсор-ионов и продукт-ионов определяемых аналитов представлены на рисунке 14.

Таблица 11. Масс-спектрометрические характеристики аналитов и внутреннего стандарта для режима MRM детектирования, полученные в ходе работы.

Аналит	Энергия коллизии, В	MRM переход, m/z*	Относительная интенсивность продукт-иона, R _{Аст} , %	Критерий идентичности, T, %
ДЭАЭдиС	-15	265,10→132,10	100,0	
	-30	265,10→86,10	84,0	± 16,8
ДЭАЭМТФ	-20	212,10→100,10	100,0	
	-27	212,10→72,05	25,7	± 6,4
МФК	22	95,00→78,95	100,0	
	41	95,00→63,00	52,6	± 10,5
VR	-25	268,00→100,10	100,0	
	-34	268,00→72,05	19,1	± 5,7
МФК	15	137,00→95,00	100,0	
	27	137,00→78,95	40,0	± 8,0
диПрМФ	-15	181,00→97,00	100,0	
	-31	181,00→79,00	39,1	± 9,8
иПр-иБМФ	-20	195,00→97,00	100,0	
	-36	195,00→79,00	95,0	± 19,0
иБМФК	16	151,05→95,00	100,0	
	31	151,05→78,95	25,6	± 6,4
диБМФ	-15	209,00→97,00	100,0	
	-37	209,00→79,00	47,0	± 11,8
ПМФК	19	179,10→95,00	100,0	
	4	179,10→78,95	18,6	± 5,6
иБ-ПМФ	-22	237,00→97,00	100,0	
	-41	237,00→79,00	13,4	± 4,0
дПМФ	-23	265,00→97,00	100,0	
	-45	265,00→79,00	36,0	± 9,0
Параоксон (ВС)	-15	276,00→220,00	100,0	
	-40	276,00→94,05	48,2	± 12,1

Примечание. Полужирным шрифтом обозначены основные MRM-переходы для количественного определения, ниже подтверждающие MRM-переходы для оценки критериев идентичности.

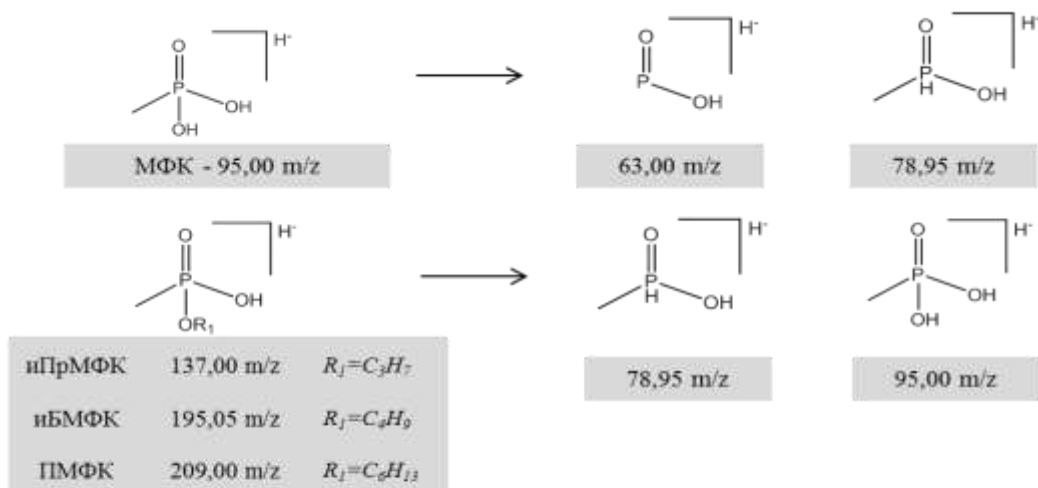
Исходя из изложенных выше требований к критериям достоверности идентификации, на основе данных об относительных интенсивностях (R_{Аст}, %), для каждого аналита в стандартном растворе были определены критерии идентичности (Т, %). Далее рассчитывались R_{Аст} для всех аналитов в образцах. Их отклонения от Т, оценивались в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения Lab Solution Quant Browser. В ходе экспериментов недопустимых отклонений выявлено не было.

Данный подход, наряду с оценкой допустимых отклонений хроматографических времен удерживания, обеспечивал достоверность идентификации маркеров контаминации ФТХ.

Характеристичные MRM-переходы МФК, иПрМФК, иБМФК, ПМФК, регистрируемые в отрицательной ионизации, а также диПрМФ, иПр-иБМФ, диБМФ, иБПМФ, дПМФ, регистрируемые в положительной ионизации, являются результатом расщепления одной σ -связи О-Р у прекурсор-ионов с образованием соответствующих продукт-ионов. Продукт-ионами МФК являются $[\text{CH}_3\text{HPO}_2]^-$ (m/z 78,95) и $[\text{PO}_2]^-$ (m/z 63,00). Для остальных кислых моноэфиров характерными являются ионы $[\text{CH}_3\text{H}_2\text{PO}_3]^-$ (m/z 95,00) и $[\text{CH}_3\text{HPO}_2]^-$ (m/z 78,95). При диссоциации ДЭАЭдиС происходит разрыв дисульфидной связи, с образованием продукт-ионов $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NS}]^+$ (m/z 132,10) и $[\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NS}]^+$ (m/z 86,10). VR и ДЭФЭМФТ охарактеризованы наиболее интенсивными $[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}]^+$ (m/z 132,10) и $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (m/z 72,05).

Подтверждающий анализ на хроматомасс-спектрометре высокого разрешения проводили в режиме мониторинга параллельных реакций (PRM – Parallel Reactions Monitoring). Данный подход позволяет получать масс-спектр в более широком диапазоне m/z с точностью измерений до пятого знака после запятой.

Регистрация в режиме отрицательной ионизации



Регистрация в режиме положительной ионизации

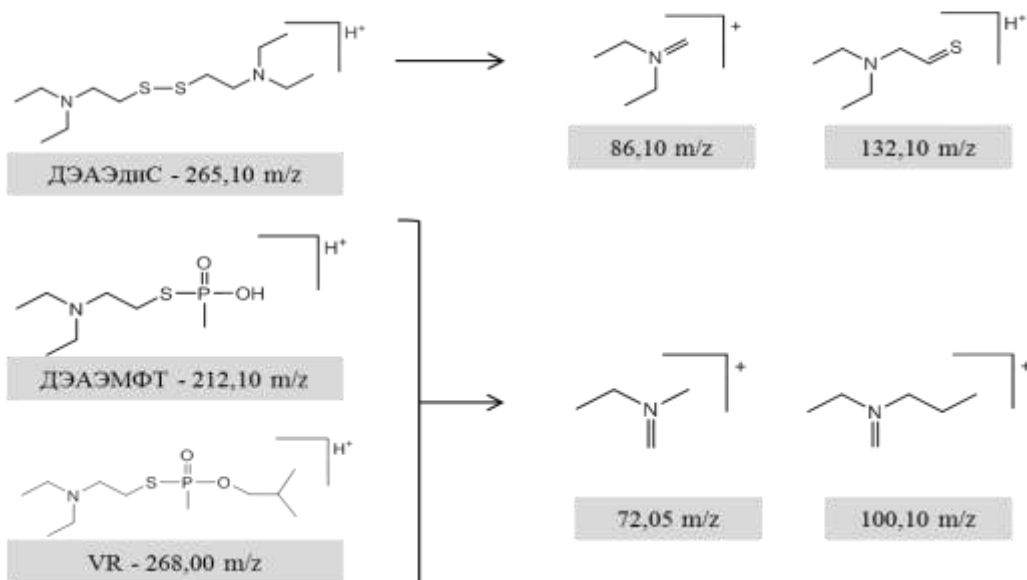
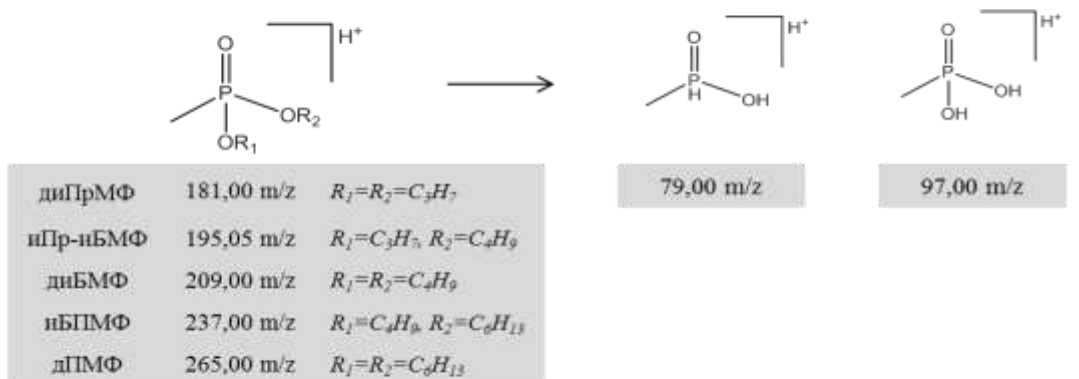


Рисунок 14 – Схема фрагментации при масс-селективном детектировании маркеров конверсии ФТХ и VR. Слева представлены ионы-прекурсоры, справа - соответствующие продукт-ионы.

В работе Bell et al. [157] описаны направления фрагментации VX и VR после их ионизации электрораспылением и детектирования с помощью анализатора типа “ионная ловушка” (ESI/ITMS). Было установлено, что в режиме ионизации электрораспылением VX и VR демонстрируют различные направления фрагментации. Основным направлением фрагментации иона-предшественника является потеря алкена C₄H₈. Для VX априори также ожидалась потеря алкена, но оказалось, что преобладающим направлением является потеря фосфорсодержащего фрагмента. Особенность фрагментации VR, по-видимому, объясняется более высокой кислотностью протона у четвертичного атома углерода изобутильной группы VR по сравнению с метильным протоном этильной группы VX.

3.2.3 Линейные диапазоны определения и пределы обнаружения.

Установление пределов обнаружения при соотношении сигнал/шум не менее 5:1 линейных диапазонов измерений проводили с помощью градуировочных зависимостей аналитов, установленных методом внутреннего стандарта. Каждый градуировочный раствор анализировали не менее трех раз (n=3) (таблица 12).

Градуировочные зависимости представлены в виде уравнений $C = k \cdot R + b$, где C – концентрация аналита, нг/мл; k - коэффициент угла наклона, нг/мл • отн. ед.; R – отношение площади аналита к площади внутреннего стандарта, отн. ед.; b – свободный коэффициент.

Таблица 12 - Линейные диапазоны и пределы обнаружения маркеров контаминации в модельных растворах

Маркер контаминации	Предел обнаружения, нг/мл	Диапазон измерений, нг/мл	Уравнение градуировочной зависимости	Коэффициент корреляции
ДЭАЭдиС	0,2	50,0 – 500,0	$C^* = 0,011 \cdot AR^{**} - 0,413$	0,9978
ДЭАЭМТФ	0,05	1,0 – 50,0	$C = 0,03243 \cdot AR - 0,00077$	0,9996
МФК	0,5	5,0 – 500,0	$C = 0,000064 \cdot AR - 0,000108$	0,9979
VR	0,05	10,0 – 375,0	$C = 0,014 \cdot AR + 0,086$	0,9988
иПрМФК	0,5	1,0 – 75,0	$C = 7428,9 \cdot AR + 1466,2$	0,9995
диПрМФ	1,0	2,5 – 50,0	$C = 0,049 \cdot AR + 0,051$	0,9944
иПр-иБМФ	1,0	2,5 – 100,0	$C = 0,012 \cdot AR + 0,008$	0,9982
иБМФК	0,5	1,0 – 75,0	$C = 17178 \cdot AR + 2605$	0,9984
диБМФ	0,5	3,75 – 100,00	$C = 0,0188 \cdot AR + 0,0288$	0,9986
ПМФК	1,0	10,0 – 500,0	$C = 0,0013 \cdot AR - 0,0140$	0,9959
иБ-ПМФ	2,5	25,0 – 500,0	$C = 0,0008 \cdot AR + 0,0029$	0,9979
дПМФ	2,5	37,5 – 500,0	$C = 0,0015 \cdot AR - 0,0478$	0,9980

*C - концентрация аналита, нг/мл.

**AR - отношение площади аналита к площади внутреннего стандарта, отн. ед.

3.3 Анализ экстрактов измельченных твердых проб и смывов

3.3.1 Оценка матричного фактора

Одной из основных задач настоящей работы было определение в рамках одной процедуры группы соединений с различными физико-химическими свойствами (сульфиды, неполярные полные эфиры и полярные моно-эфиры МФК), что потребовало унифицированной пробоподготовки и ограничивало возможности очистки аналитической пробы от матричных компонентов.

Для оценки матричных факторов (**МФ**) использовали экстракты исследуемых материалов, полученные через 30 мин после нанесения чистого растворителя, не содержащего смеси аналитов. В каждый экстракт вносили аликвоту смеси аналитов таким образом, чтобы концентрация каждого аналита составляла 0,05 мкг/мл. Сравнение проводили с градуировочным раствором, содержащим аналиты в той же концентрации. По результатам ВЭЖХ-МС/МС анализа рассчитывали абсолютное (не нормализованное к внутреннему стандарту) значение матричного фактора по формуле (2).

$$\text{МФ} = \frac{S_{\text{пр}}}{S_{\text{р}}} \times 100 \%, \quad (2)$$

где МФ –матричный фактор, %; $S_{\text{э}}$ – площадь пика аналита в экстракте пробы с матрицей; $S_{\text{гр}}$ – площадь пика аналита в градуировочном растворе.

3.3.2 Оценка степеней извлечения аналитов из матриц

Степени извлечения целевых веществ из твердых материалов оценивали через 30 минут (для 8 материалов) и 48 часов после внесения модельной смеси (для кирпича, пластика ABS, полипропилена и бетона) [158]. Оценка степеней извлечения аналитов из таких объектов как кирпич, пластик, полипропилен и бетон проводилась в двух временных точках

ввиду их наиболее частого использования в качестве строительных материалов. Для глазурованной плитки, резины, металла и силикона взято по одной временной точке.

Модельную смесь готовили разбавлением ацетонитрилом рабочих растворов аналитов до 0,05 мкг/см³. МФК в ходе эксперимента не вносили в модельную смесь для контроля возможного полного гидролиза целевых веществ.

В виалы с навесками строительных материалов вносили аликвоту (1 см³) модельной смеси. Непосредственно перед экстракцией в виалы с образцами вносили 0,01 см³ рабочего раствора внутреннего стандарта. Экстракцию проводили аналогично описанной выше процедуре.

Определение степеней извлечения аналитов из различных матриц рассчитывали по формуле (3).

$$R = \frac{AR_{\text{пр}}}{AR_{\text{гр}}} \times 100 \%, \quad (3)$$

R – степень извлечения, %, AR_{пр} – отношение площадей пиков аналитов к площади пика внутреннего стандарта в пробе, приготовленной по процедуре, AR_{гр} – отношение площадей пиков аналитов к площади пика внутреннего стандарта в градуировочном растворе. Степени извлечения параоксона из различных материалов рассчитаны как отношение площади его пика в пробе к площади пика в растворе с той же концентрацией.

3.3.3 Анализ экстрактов измельченных твердых проб

Матричные факторы и степени извлечения аналитов из разных материалов представлены на рисунках 5-8. Как видно из рисунков 5 – 7, экстракция аналитов метанолом, ввиду существенно менее значительного подавления сигнала матрицей и более высоких степеней извлечения из матриц, предпочтительна в сравнении с экстракцией ацетонитрилом. Далее (рисунок 15) в качестве экстрагента использовали метанол.

Рисунки 16 -24 иллюстрируют результаты оценки матричных факторов и степеней извлечения ФТХ при анализе различных материалов на присутствие ФТХ.

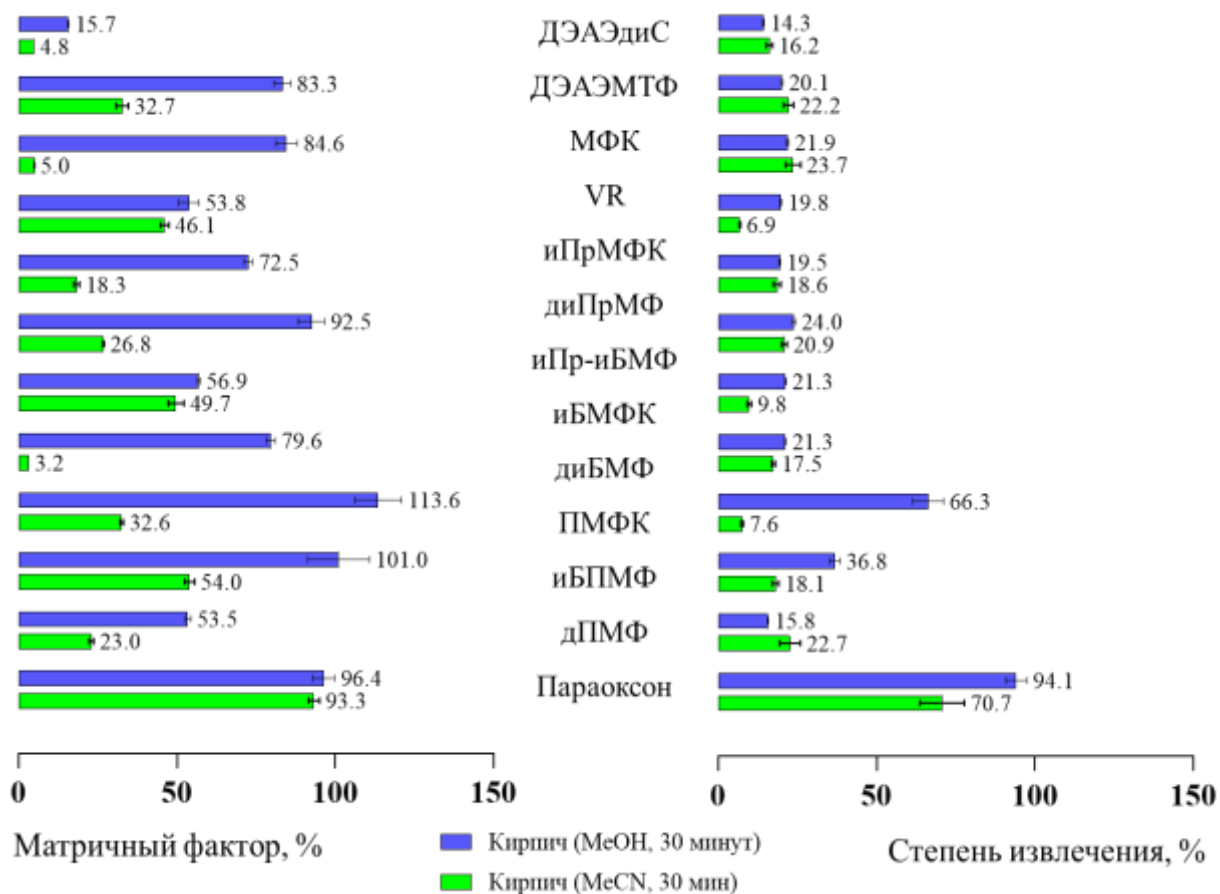


Рисунок 15. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из кирпича.

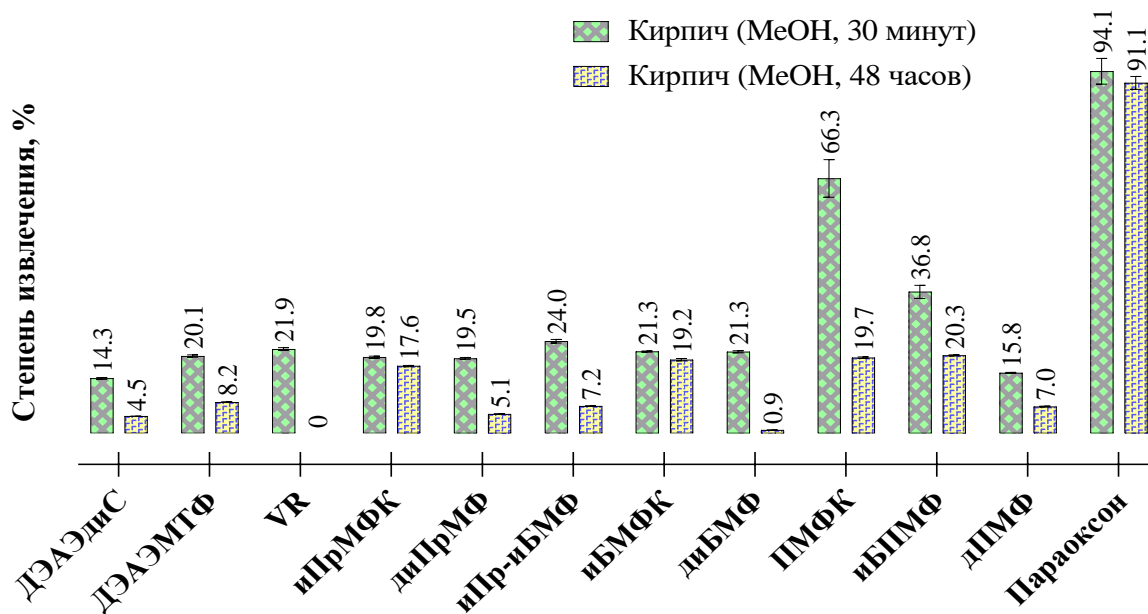


Рисунок 16. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из кирпича.

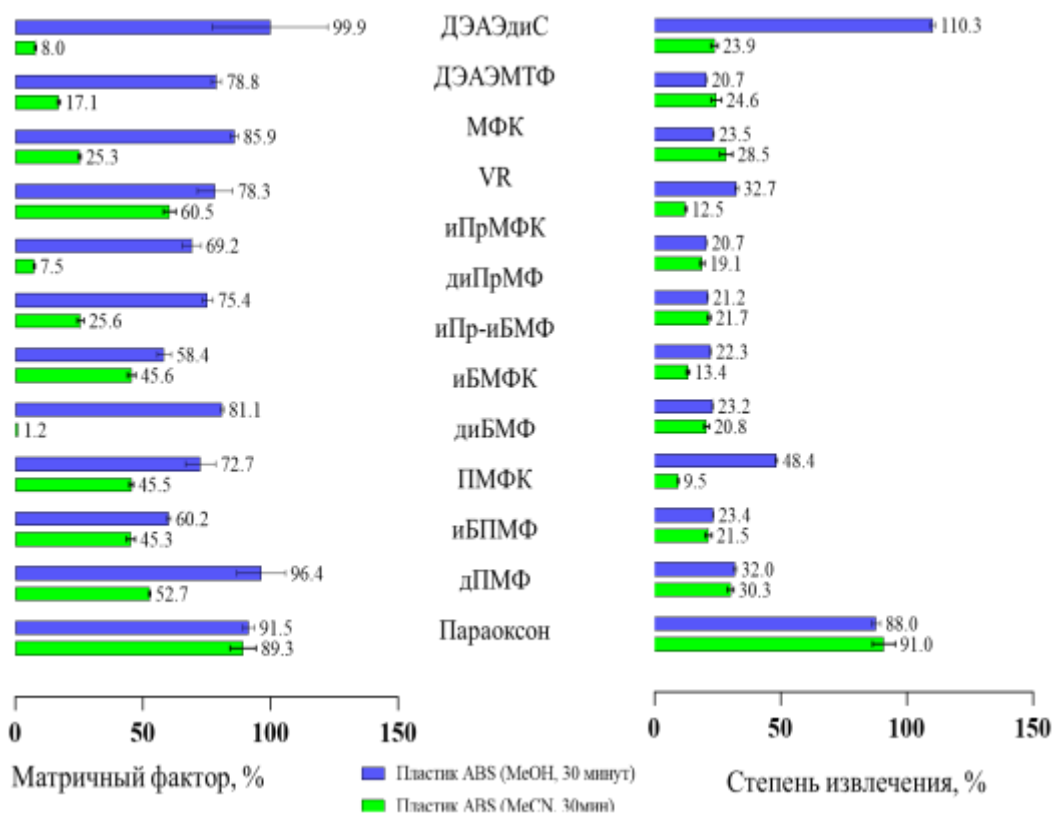


Рисунок 17. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из пластика ABS (акрил-бутадиен-стирол).

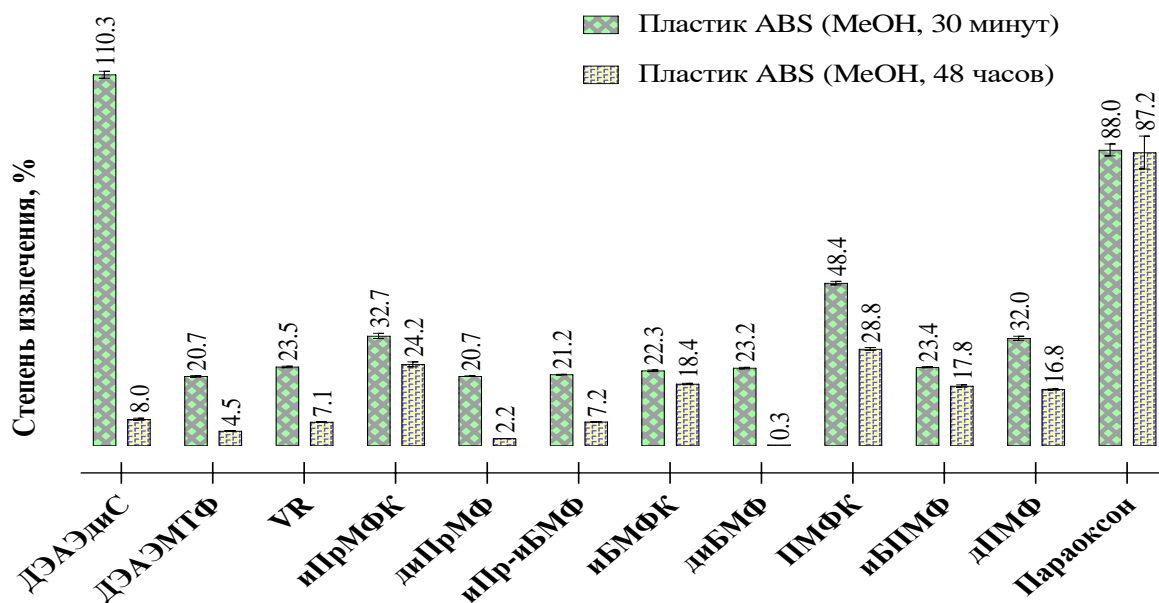


Рисунок 18. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из пластика ABS (акрил-бутадиен-стирол).

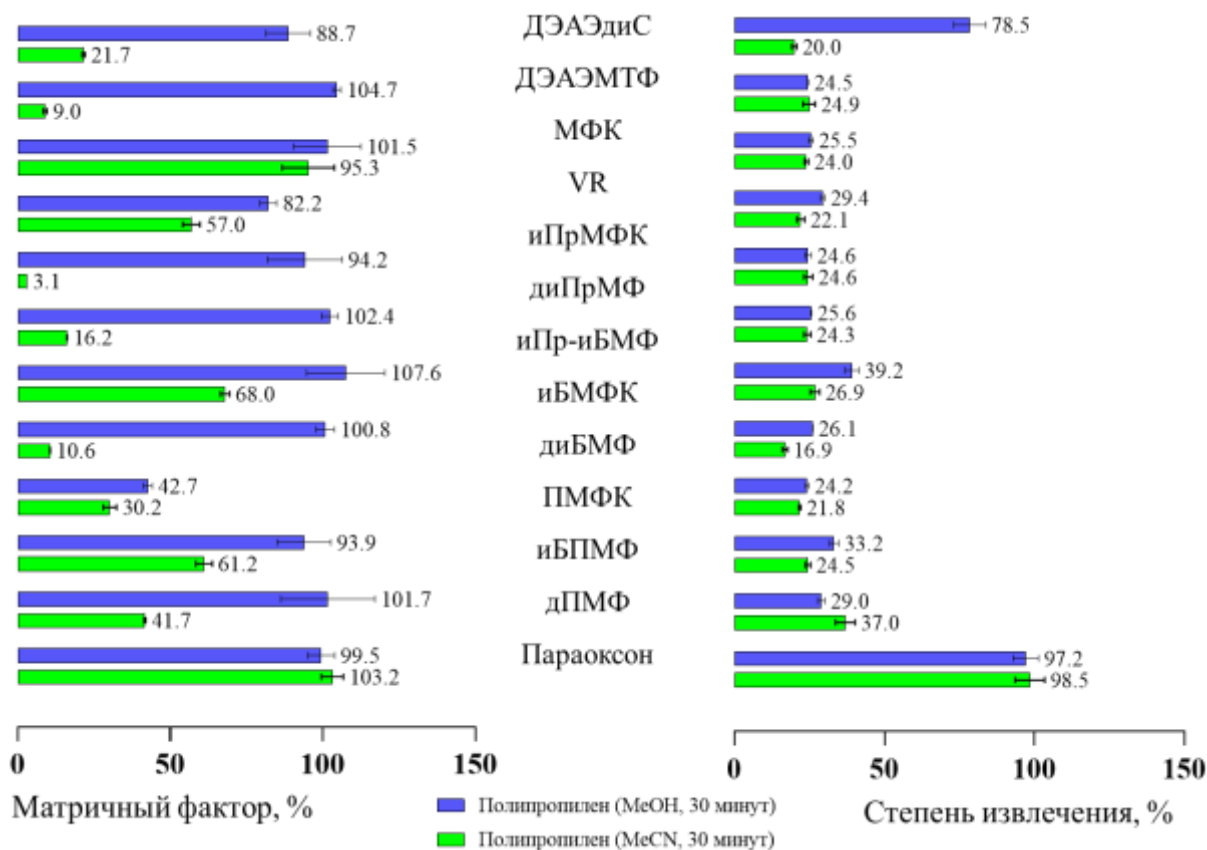


Рисунок 19. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из полипропилена.

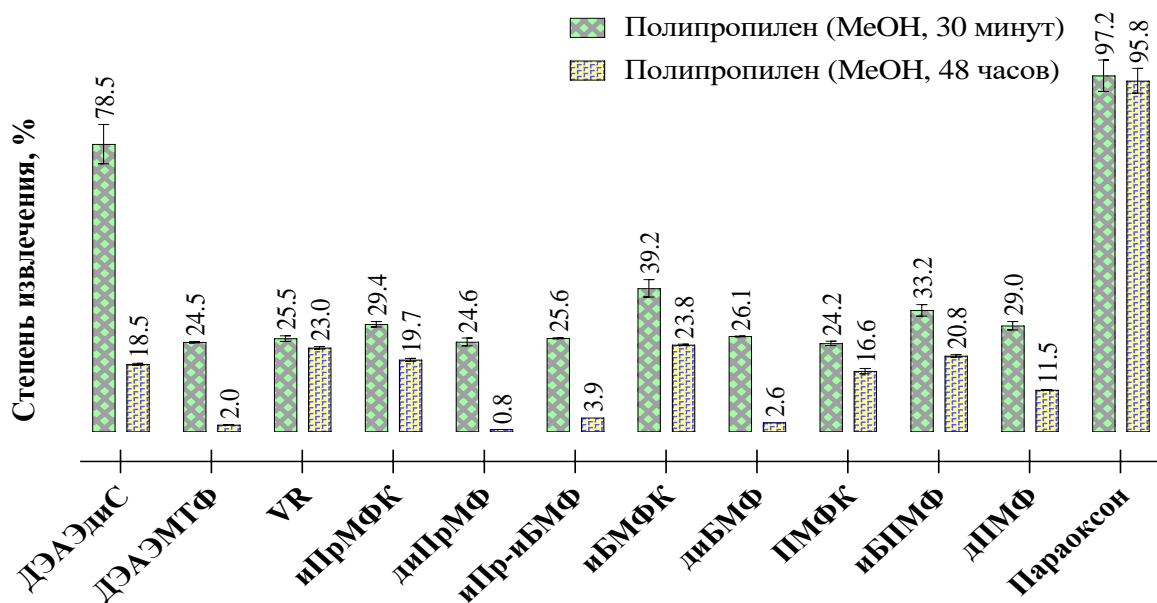


Рисунок 20. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из полипропилена.

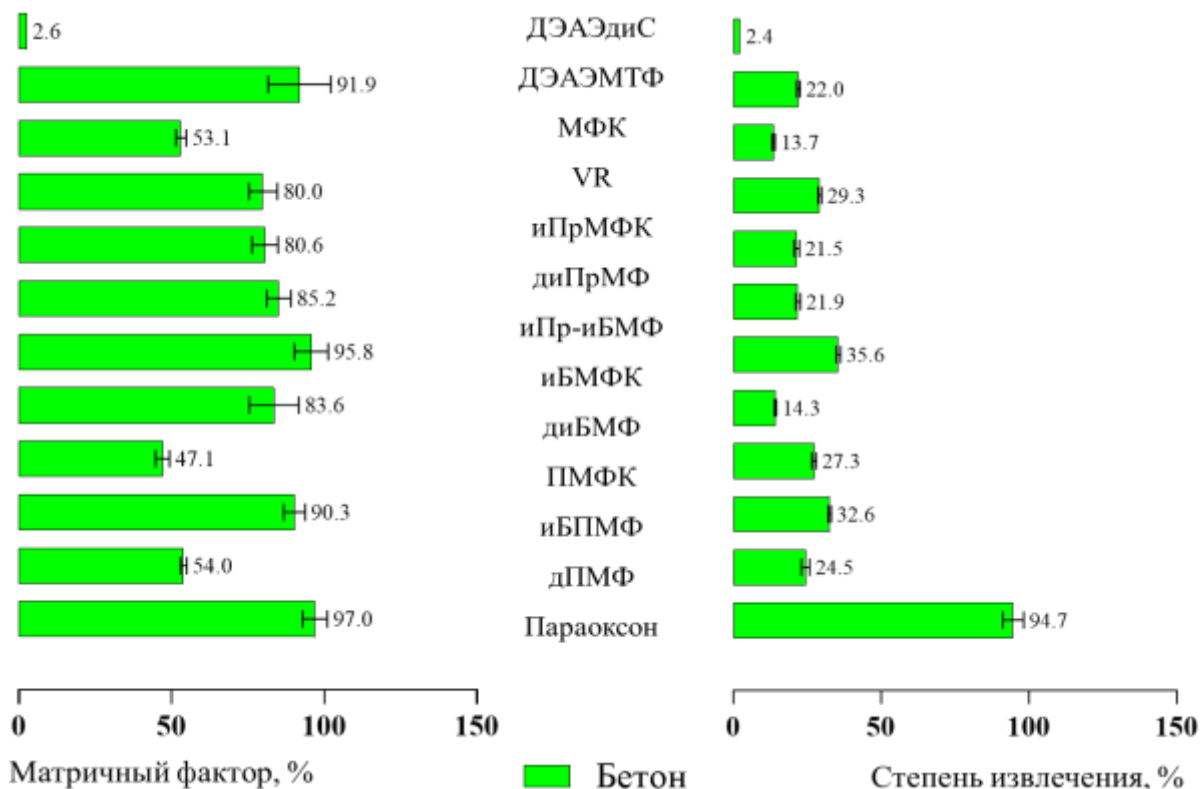


Рисунок 21. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из полипропилена.

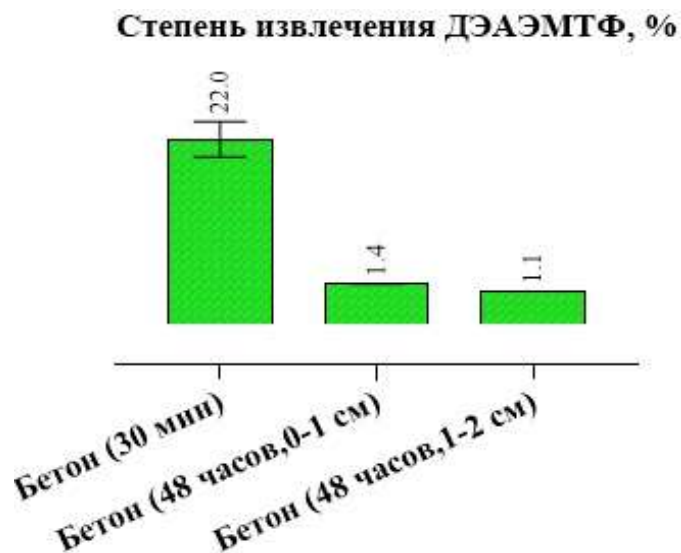


Рисунок 22. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона ацетонитрилом (MeCN) и метанолом (MeOH) из полипропилена.

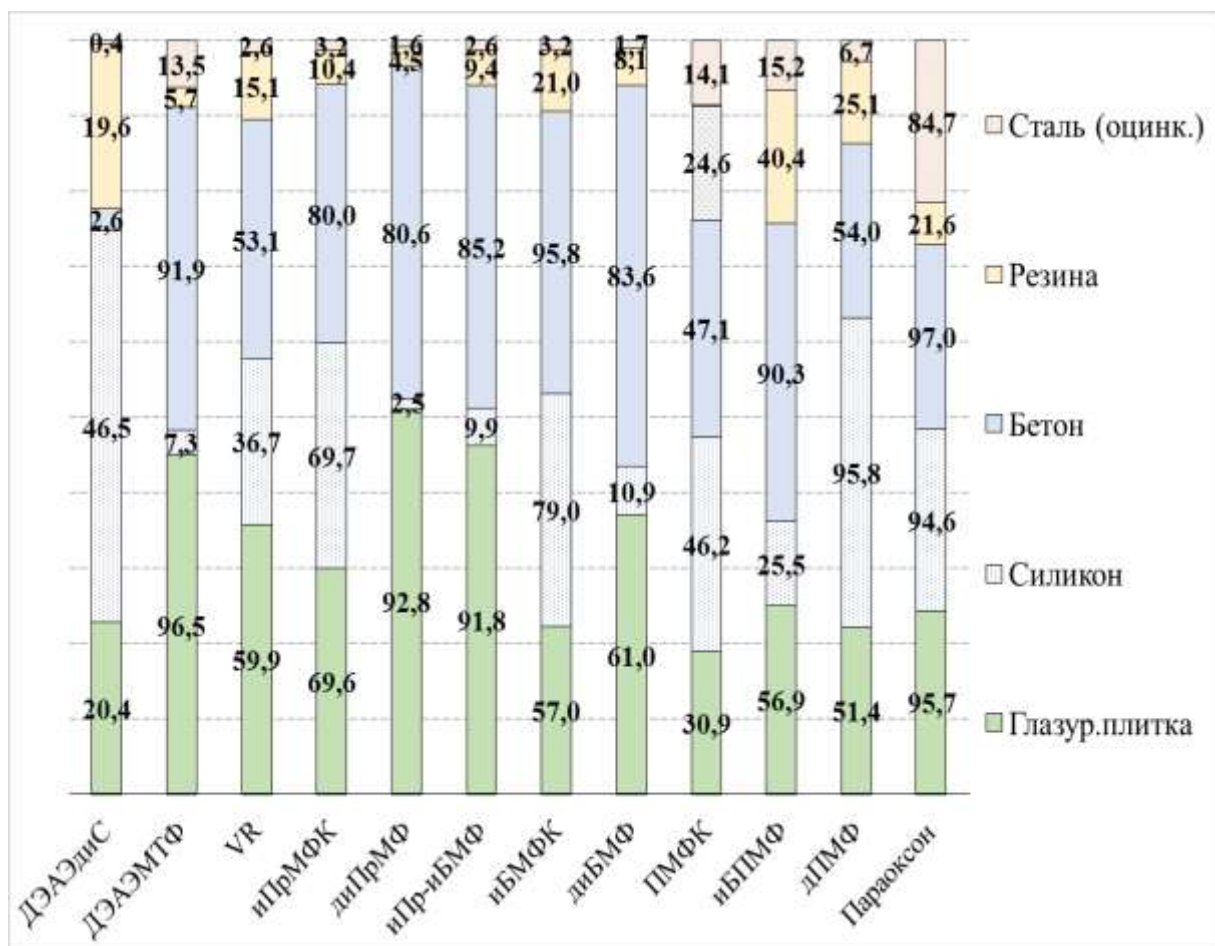


Рисунок 23. Матричные факторы (\pm СКО, %) при извлечении метанолом маркеров ФТХ из разных материалов через 30 мин. после нанесения.

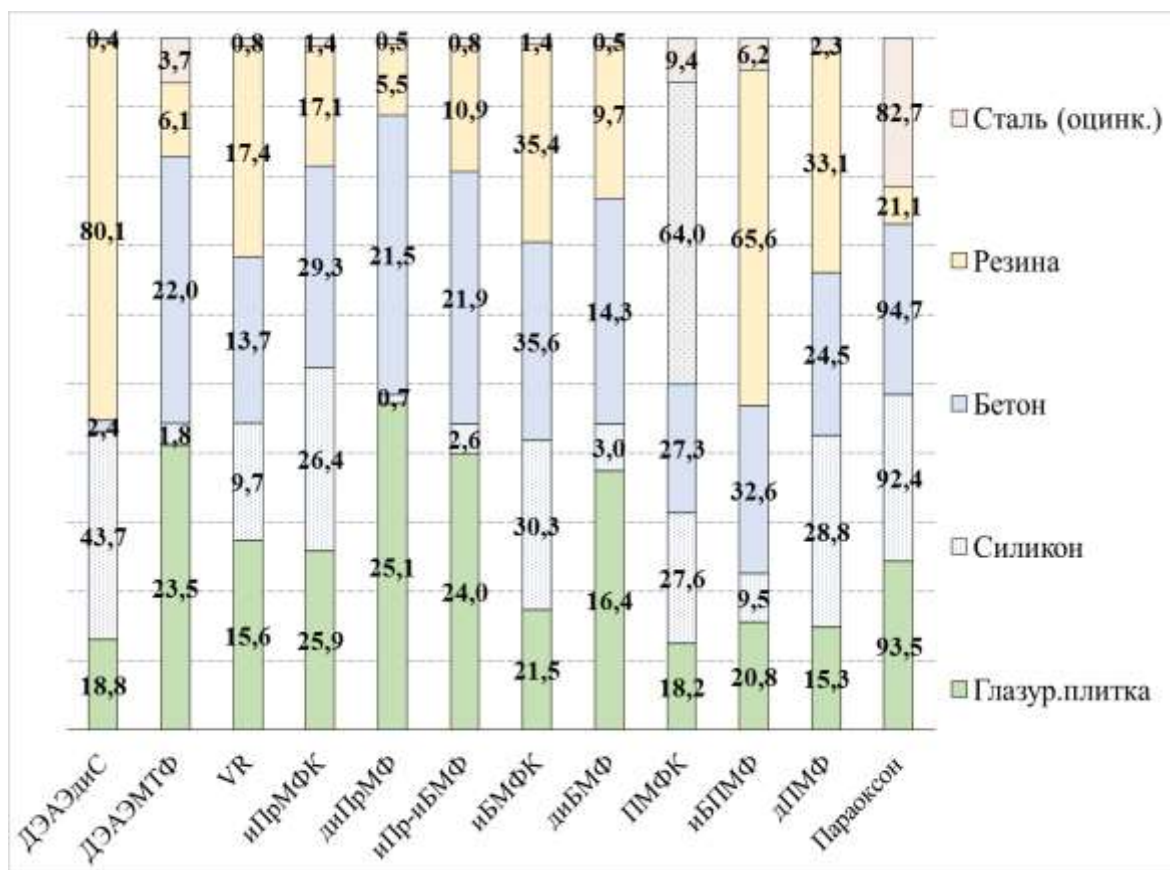


Рисунок 24. Степени извлечения (\pm СКО, %) метанолом маркеров ФТХ из разных материалов через 30 мин. после нанесения.

Для оценки глубины проникновения маркеров в бетон вырезали фрагмент бетона высотой 2 см, длиной и шириной по 1 см. и массой около 5 г. По каплям наносили модельную смесь (0,05 мкг/мл каждого аналита, кроме МФК и параоксона). Спустя 48 часов, делили фрагмент на равные части: 0-1см - с обработанной поверхностью; 1-2 см - глубинный слой). После измельчения верхнего и нижнего слоев в измельченные пробы вносили параоксон. Из всех аналитов только ДЭАЭМТФ удалось обнаружить в экстракте из бетона через 48 ч после нанесения. Степень его извлечения из поверхностного слоя (0 – 1 см) составила $1,4 \pm 0,2$ %, а из слоя с глубиной 1-2 см - $1,1 \pm 0,1$ %.

Извлечение параоксона из бетона составляло $94,7 \pm 3,7$ % через 30 мин после нанесения и $82,9 \pm 2,4$ % через 48 ч после нанесения.

Матричный фактор при детектировании параоксона для 7-ми из 8-ми анализируемых объектов находится в диапазоне 85-100 %. Ни в одной из проб МФК в качестве продукта деструкции аналитов обнаружена не была. Максимальное подавление сигнала матрицей практически для всех аналитов наблюдается при анализе металла и резины. При анализе кирпича, глазурованной плитки, полипропилена, бетона матричные влияния можно оценить, как незначительные для большинства аналитов.

Крайне низкие степени извлечения можно наблюдать для всех аналитов при экстракции из измельченных металлических изделий, что в данном случае может быть связано со способностью алкилфосфонатов связываться металлами, железом и цинком, в частности. Существенное снижение (в 2-3 раза) эффективности извлечения из кирпича, пластика ABS, полипропилена через 48 часов после нанесения демонстрируют все диэфиры МФК.

3.3.4. Анализ смывов с поверхностей

В качестве неразрушающего контроля загрязненности оборудования используется техника анализа смывов. Для оценки эффективности контроля смывов на исследуемые поверхности площадью 1 дм² (плитка ПВХ, ламинат, стальная пластина), не содержащие целевых соединений, наносили модельную смесь, не содержащую МФК. Появление МФК в пробах указывало бы на деструкцию аналитов. Через 30 минут поверхности образцов последовательно протирали двумя тампонами, увлажненными метанолом, и одним сухим тампоном. Все 3 тампона помещали в виалу вместимостью 7 мл, закрывали крышкой и хранили при -20 °С до начала анализа. Подготовка образцов к анализу включала экстракцию аналитов из тампонов метанолом с последующими фильтрацией, концентрированием экстрактов и перерастворением в водном растворе 0,1 % муравьиной кислоты.

Оптимальной процедурой подготовки проб смывов к анализу была установлена двукратная экстракция метанолом (2 x 4 мл) [159]. При однократной экстракции достигалось недостаточное извлечение целевых веществ, а при трехкратной более выраженное влияние матричного эффекта.

Матричный фактор для параоксона при двукратной экстракции составил $(95,7 \pm 6,5) \%$, что говорит об отсутствии значимого подавления сигнала.

Оценка степеней извлечения целевых ФТХ также подтверждает выбор в пользу двукратной экстракции (рисунок 25).

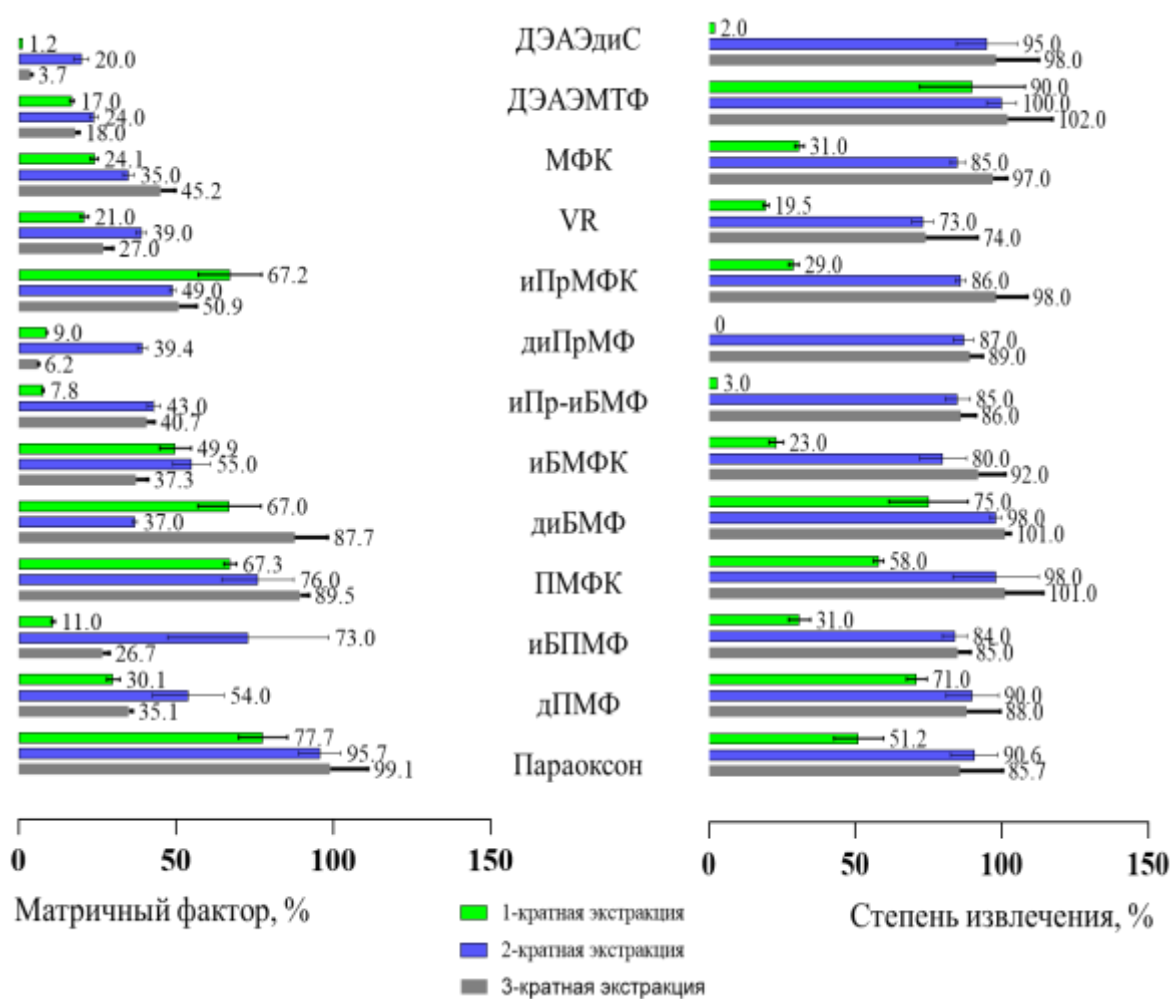


Рисунок 25. Матричные факторы и степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ и параоксона из тампонов на основе марлевой ткани после 1-,2- и 3-кратной экстракции метанолом.

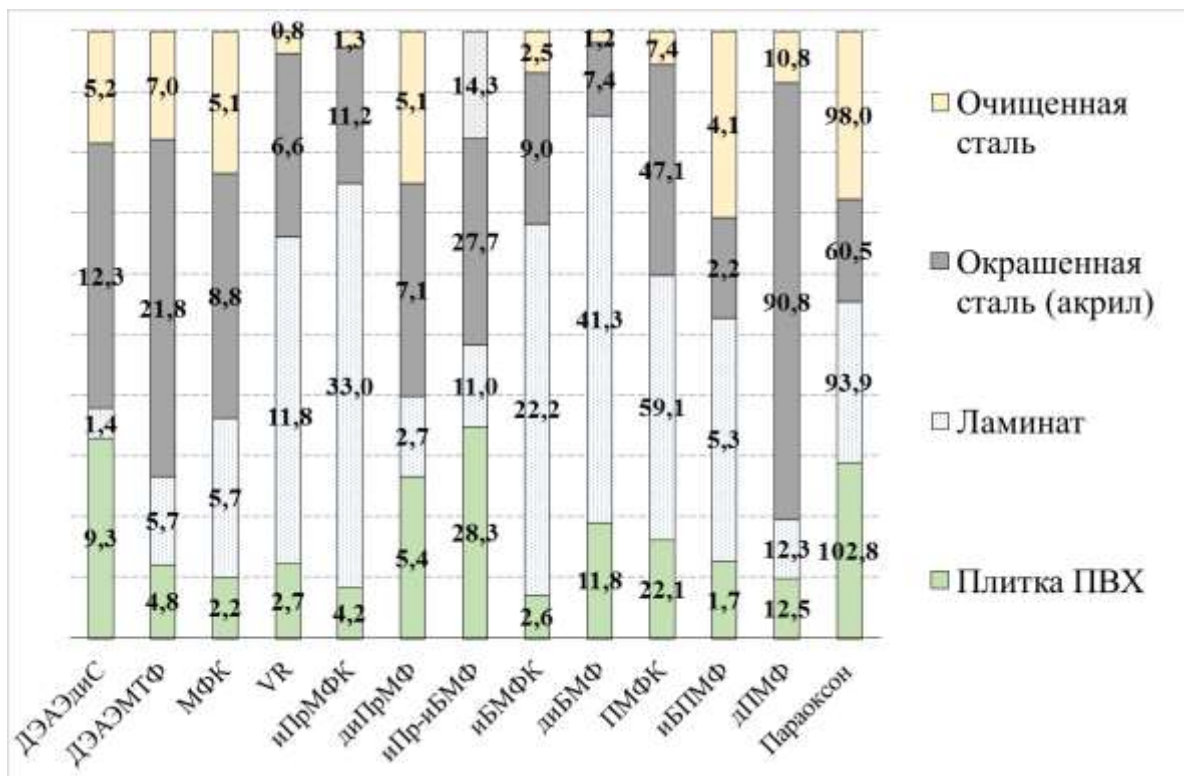


Рисунок 26. Матричные факторы (\pm СКО, %) маркеров ФТХ при двукратной экстракции метанолом с разных типов поверхности.

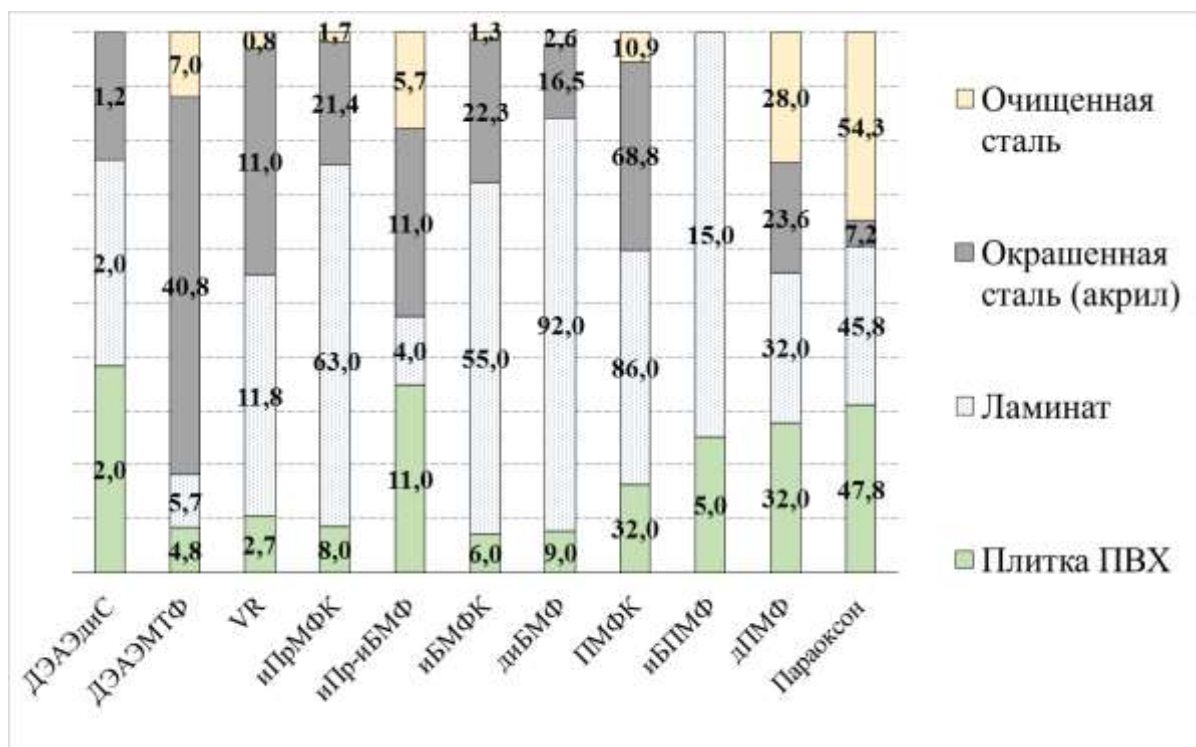


Рисунок 27. Степени извлечения (\pm СКО, %) маркеров ФТХ при двукратной экстракции с разных типов поверхности.

Оценка результатов экспериментов по извлечению маркеров ФТХ с поверхностей (таблица 13 и рисунки 26-27), различных по своим свойствам, приводит к выводу о том, что наибольшее подавление сигнала матричными компонентами характерно для полных эфиров МФК (неполярные соединения).

Смывы с неокрашенных стальных поверхностей проводить нецелесообразно, а наиболее информативным материалом для поверхностного контроля является ламинат.

Поскольку использование предложенного метода подразумевается проводить для проб смывов и образцов строительных материалов различной текстуры, охарактеризовать степени извлечения маркеров ФТХ с их поверхностей и из глубинных слоев с позиций количественного анализа затруднительно. Установлено, что низкие степени извлечения маркеров ФТХ имеют тенденцию к дальнейшему снижению со временем. Таким образом, процедуры позволяют идентифицировать маркеры ФТХ, извлекаемые из образцов на момент проведения анализа. При этом матричные факторы материалов во времени не изменяются, что позволяет оценить пределы обнаружения подвижных форм аналитов в смывах и глубинных пробах конструкционных материалов (таблица 5) в соответствии с формулой (4).

$$П. О. м = \frac{П. О. р}{МФ} \times K, \quad (4)$$

где П.О.м – предел обнаружения с учетом матричного фактора, (мг/кг или мг/дм²); П.О.р - предел обнаружения в растворе, нг/мл; МФ – матричный фактор, %; K – коэффициент, учитывающий перевод единиц измерений.

Различные материалы обладают разной сорбционной активностью в отношении маркеров ФТХ и проявляют разные матричные эффекты в

условиях ВЭЖХ-МС/МС анализа. Однако наиболее важным моментом является выделение и измерение содержания маркеров ФТХ с подтвержденной токсичностью и охарактеризованных гигиеническими нормативами. Для нетоксичных маркеров достаточным является получение результата идентификации в формате «да/нет» или «присутствие/отсутствие» [160].

Таблица 13. Ориентировочные пределы обнаружения маркеров ФТХ с учетом матричных факторов разных материалов.

Тип объекта	Пределы обнаружения с учетом матричного фактора										
	иПрМФК	иБМФК	ПМФК	диПрМФ	иПр-иБМФ	диБМФ	иБПМФ	дПМФ	ДЭАЭдИС	ДЭАЭдТ	VR
Раствор, нг/см ³ (отсутствие матричного фактора)	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	2,5	2,5	0,2	0,05	0,05
Фрагменты строительных конструкций, инженерной инфраструктуры, 10 ⁻⁶ мг/кг											
Кирпич	0,9	0,9	0,4	1,4	1,1	1,3	2,5	4,7	1,3	0,06	0,06
Пластик ABS	0,6	0,9	0,7	1,4	1,3	1,2	4,2	2,6	0,2	0,06	0,06
Полипропилен	0,6	0,5	1,2	1,1	1,0	1,0	2,7	2,5	0,2	0,05	0,05
Бетон	0,6	0,5	1,1	1,2	1,2	1,2	2,8	4,6	7,7	0,05	0,09
Глазур.плитка	0,7	0,9	1,6	1,1	1,1	1,6	4,4	4,9	1,0	0,05	0,08
Резина	4,8	2,4	2,0	22,2	10,6	12,3	6,2	10,0	1,0	0,88	0,33
Силикон	0,7	0,6	1,1	40,0	10,1	9,2	9,8	2,6	0,4	0,68	0,14
Сталь (оцинк.)	15,6	15,6	3,5	62,5	38,5	58,8	16,4	37,3	50,0	0,37	1,92
Смывы с поверхностей, 10 ⁻⁷ мг/дм ²											
Плитка ПВХ	12,0	18,9	2,3	18,5	3,5	8,5	147	20	2	1,04	1,85
Ламинат	1,5	2,2	0,8	37,0	9,1	2,4	47	20	14	0,88	0,42
Окрашенная сталь (акрил)	4,5	5,5	1,1	14,1	3,6	13,5	114	3	2	0,23	0,75
Очищенная сталь	38,5	20,0	6,7	19,6	7,0	85,3	61	23	4	0,71	6,25

3.4 Разработка методики измерений массовой концентрации VR и ДЭАЭМФТ в смывах с поверхностей и твердых образцах методом ВЭЖХ-МС/МС

Для случаев обнаружения маркеров конверсии VR по предложенной процедуре разработана и аттестована методика измерений (МИ) концентраций О-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил]метилтиофосфоната (VR) и наиболее токсичного продукта его гидролиза S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата (ДЭАЭМФТ) в смывах и твердых образцах. МИ зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений с присвоенным номером ФР.1.31.2020.36539 (Приложение 2).

Крупными исследовательскими центрами разработано и накоплено достаточное количество методик определения ФТХ и продуктов их деструкции в сложных матрицах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) [161]. Тем не менее, возможность разработки таких процедур, обеспечивающих определение маркеров ФТХ на уровне концентраций ppb (parts per billion – миллиардных долей) и ниже, наметилась лишь в последние годы с появлением тандемных масс-спектрометров (МС/МС).

В статье Стаббса (S.Stubbs) с соавт. [162] была представлена процедура определения VX в микродиализатах плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) при ионизации электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Способ был валидирован в диапазоне концентраций 0,002 - 1,0 нг/см³. Поскольку плазма крови является не менее сложной матрицей в сравнении с пробами объектов окружающей среды, задача определения веществ группы VX в смывах с поверхностей и измельченных твердых

строительных материалах уже представлялась решаемой. В работе Рейтера (G. Reiter) с соавт. [163] при определении энантиомеров VX в плазме крови в качестве внутреннего стандарта использовали VR. Также в качестве внутреннего стандарта VR использовали Дебойт (C. Debouit) с соавт. [164] при разработке высокочувствительной методики определения VX в плазме крови при проведении токсикокинетических исследований. Таким образом, в ряде работ была подтверждена возможность прямого высокочувствительного определения не только VX, но и VR методом ВЭЖХ-МС/МС. Еще более привлекательной выглядела перспектива определения VR и S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата в рамках одной методики, хотя в доступной литературе соответствующих примеров обнаружить не удалось.

Разработанная методика предназначена для применения в испытательных (аналитических, химических и т.п.) лабораториях для определения *O*-изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил)метилтиофосфоната (VR) и S-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата в смывах с поверхностей технологического оборудования и в пробах фрагментов строительных конструкций и инженерной инфраструктуры методом ВЭЖХ-МС/МС [165].

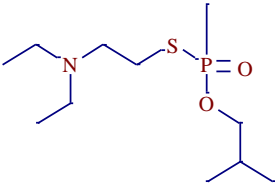
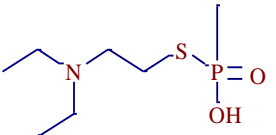
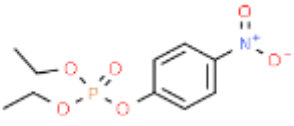
Отбор проб и их подготовку к анализу проводили как описано ранее (глава 3.1). Стабильность определяемых VR и его приоритетного продукта гидролиза S-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата достигала: в марлевых тампонах для взятия смывов с поверхностей технологического оборудования – до 2 недель при заморозке [166].

Измерение основано на внесении в пробу внутреннего стандарта параоксона, экстракции пробы органическим растворителем, концентрировании экстракта в токе азота и последующем анализе методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме мониторинга заданных реакций (MRM). Идентификацию осуществляют сравнением абсолютных (или

относительных) времен удерживания аналитов и соотношениям соответствующих характеристичных продукт-ионов, образовавшихся в процессе фрагментации иона-прекурсора. При обнаружении аналитов в анализируемых пробах проводят подтверждающий анализ на хроматомасс-спектрометре высокого разрешения. Связь интенсивности сигнала детектора хроматомасс-спектрометра с массовой концентрацией определяемого компонента в растворе устанавливают с помощью градуировочной характеристики.

Основные характеристики определяемых веществ и внутреннего стандарта приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Формулы и молекулярные массы аналитов и внутреннего стандарта

№	Название	Структурная формула	Брутто формула	Мол. масса
1	<i>O</i> -изобутил-S-(2-диэтиламиноэтил) метилтиофосфонат (VR)		$C_{11}H_{26}NO_2PS$	267.14219
2	S-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфонотиоат		$C_7H_{18}NO_2PS$	211.07959
3	Параоксон (внутренний стандарт)		$C_{10}H_{14}NO_6P$	275.055878

Для оценки показателя воспроизводимости в качестве образцов для контроля использовали рабочие пробы, охватывающие диапазон концентраций аналитов, предусмотренных в методике. Соответствующие уровни концентраций приведены в таблице 15. Необходимое число пар результатов измерений, полученных в условиях воспроизводимости равно 15.

Таблица 15. Концентрации аналитов, использованные для установления показателя воспроизводимости

Массовая концентрация VR	Массовая концентрация ДЭАЭМФТ
Смывы, мг/дм²	
$5 \cdot 10^{-7}$	$7,5 \cdot 10^{-7}$
	$7,5 \cdot 10^{-6}$
	$1 \cdot 10^{-5}$
	$5 \cdot 10^{-4}$
Фрагменты, мг/кг	
$2,5 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
$7,5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-3}$
$7,5 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-1}$
$1 \cdot 10^{-4}$	
$7,5 \cdot 10^{-3}$	
$1 \cdot 10^{-3}$	
$1 \cdot 10^{-2}$	
$4 \cdot 10^{-1}$	

Диапазон измерений массовой концентрации, значения показателей точности, правильности, повторяемости и воспроизводимости МИ приведены в таблице 16.

Таблица 16. Метрологические характеристики методики измерений ФР.1.31.2020.36539.

Определяемое вещество, единица измерений	Диапазон измерений	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P = 0,95$), $\pm\sigma$, %	Показатель правильности (границы относительно систематической погрешности), $\pm\delta_c$, %	Показатель воспроизводимости (относительное СКО воспроизводимости), σ_R , %
Смывы с поверхностей				
О-изобутил-S- [(2-диэтиламино)этил] метилтиофосфоната (VR), мг/дм ²	от 5×10^{-7} до 5×10^{-4}	31	10	15
S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата (ДЭАЭМФТ), мг/дм ²	включительно			
Фрагменты строительных конструкций, инженерной инфраструктуры				
О-изобутил-S- [(2-диэтиламино)этил] метилтиофосфоната (VR), мг/кг	от 25×10^{-6} до 25×10^{-4}	25	8	10
S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата (ДЭАЭМФТ), мг/кг	включительно			

В случае обнаружения в пробе *O*-изобутил-*S*-(2-диэтиламиноэтил) метилтиофосфоната и *S*-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфонотиоата, для подтверждения проводят повторный анализ пробы методом ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении в соответствии с параметрами, представленными в таблице 17.

Таблица 17 - Аналитические характеристики VR и ДЭАЭМФТ в режиме подтверждающего анализа методом ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения

Вещество	Прекурсор-ион		Продукт-ионы	
VR	268.14946	$C_{11}H_{26}NO_2PS+H$	212.08686	$C_7H_{19}NO_2PS+$
			100.11208	$C_6H_{14}N+$
ДЭАЭМФТ	212.08686	$C_7H_{18}NO_2PS+H$	134.0998	$C_6H_{16}NS+$
			100.11208	$C_6H_{14}N+$

В случае обнаружения в пробе *O*-изобутил-*S*-(2-диэтиламиноэтил) метилтиофосфоната и *S*-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата, для подтверждения проводят повторный анализ пробы методом ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении в соответствии с параметрами, представленными в таблице 17.

При положительном результате идентификации пиков проводят вычисление массовой концентрации *O*-изобутил-*S*-(2-диэтиламиноэтил) метилтиофосфоната и *S*-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата в пробе в автоматическом режиме.

Идентификацию аналитов проводят по абсолютным или относительным временам удерживания. Аналит считается идентифицированным если:

- абсолютное время удерживания аналита не отличается от установленного в процессе градуировки более чем на 0,1 мин или относительное время удерживания аналита относительно внутреннего стандарта не отличается от рассчитанного в процессе градуировки более чем на 5 %;

- при реализации режима MRM переходов в масс-спектре аналита присутствуют все характеристичные продукт-ионы с соотношением сигнал/шум (S/N) не менее 3.

- относительные интенсивности продукт-ионов аналитов, рассчитанные в процентах к наиболее интенсивному продукт-иону соответствующего аналита, должны совпадать с таковыми в снятом в тех же условиях масс-спектре одного из градуировочных растворов с концентрацией аналита, близкой к концентрации аналита в анализируемой пробе с допустимыми отклонениями, приведенными в таблицах 19-20. Примеры расчета отношений интенсивностей характеристичных ионов приведены в таблицах 18-19.

Таблица 18 - Пример расчета критерия идентичности по соотношению ионов аналитов для *O*-изобутил-*S*-(2-диэтиламиноэтил) метилтиофосфоната

Ions	Sample		Standard		Criteria	Result
	Area	Ion Ratio	Area	Ion Ratio	Tolerance	
268.0000>100.1000	860252	100	457515	100		
268.0000>72.0500	166381	19,34	87335	19,09		acceptable
268.0000>212.0000	81611	9,49	42916	9,38		acceptable
Tolerance = 19 * 30/100 = 5,7						
Tolerance = 9 * 50/100 = 4,5						

Таблица 19 - Пример расчета критерия идентичности по соотношению ионов аналитов для S-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата,

Ions	Sample		Standard		Criteria	Result
	Area	Ion Ratio	Area	Ion Ratio	Tolerance	
212.1000>100.1000	232237	100	43942	100		
212.1000>72.0500	55455	23,88	11285	25,68		acceptable
Tolerance = 26 * 25/100 = 6,5						

Анализ реального образца смыва с поверхности оборудования, отобранного на бывшем объекте УХО, иллюстрирует рисунок 28. Масс-хроматограммы экстрактов проб обрабатывают с использованием компьютерной системы обработки данных и установленных градуировочных зависимостей.

Обработка масс-хроматограмм экстрактов может быть выполнена без использования компьютерной системы обработки данных. В этом случае концентрацию идентифицированного аналита в пробе смыва, C , мг/дм², рассчитывают по формуле 5:

$$C = \frac{\sum A_i \cdot M_{is}}{\sum A_{is} \cdot RF_{cp} \cdot 2 \cdot 1000} \quad (5)$$

где $\sum A_i$ - сумма площадей пиков продукт-ионов аналита;
 $\sum A_{is}$ - сумма площадей пиков продукт-ионов внутреннего стандарта;
 M_{is} - масса внутреннего стандарта в пробе, мкг;
 RF_{cp} - фактор отклика аналита;
 2 - площадь поверхности, 2 дм².

Массовую долю аналита в твердой пробе, W , мг/кг, рассчитывают по формуле 6:

$$W = \frac{\sum A_i \cdot M_{is}}{\sum A_{is} \cdot RF_{cp} \cdot m} \quad (6)$$

где m - масса навески пробы, г.

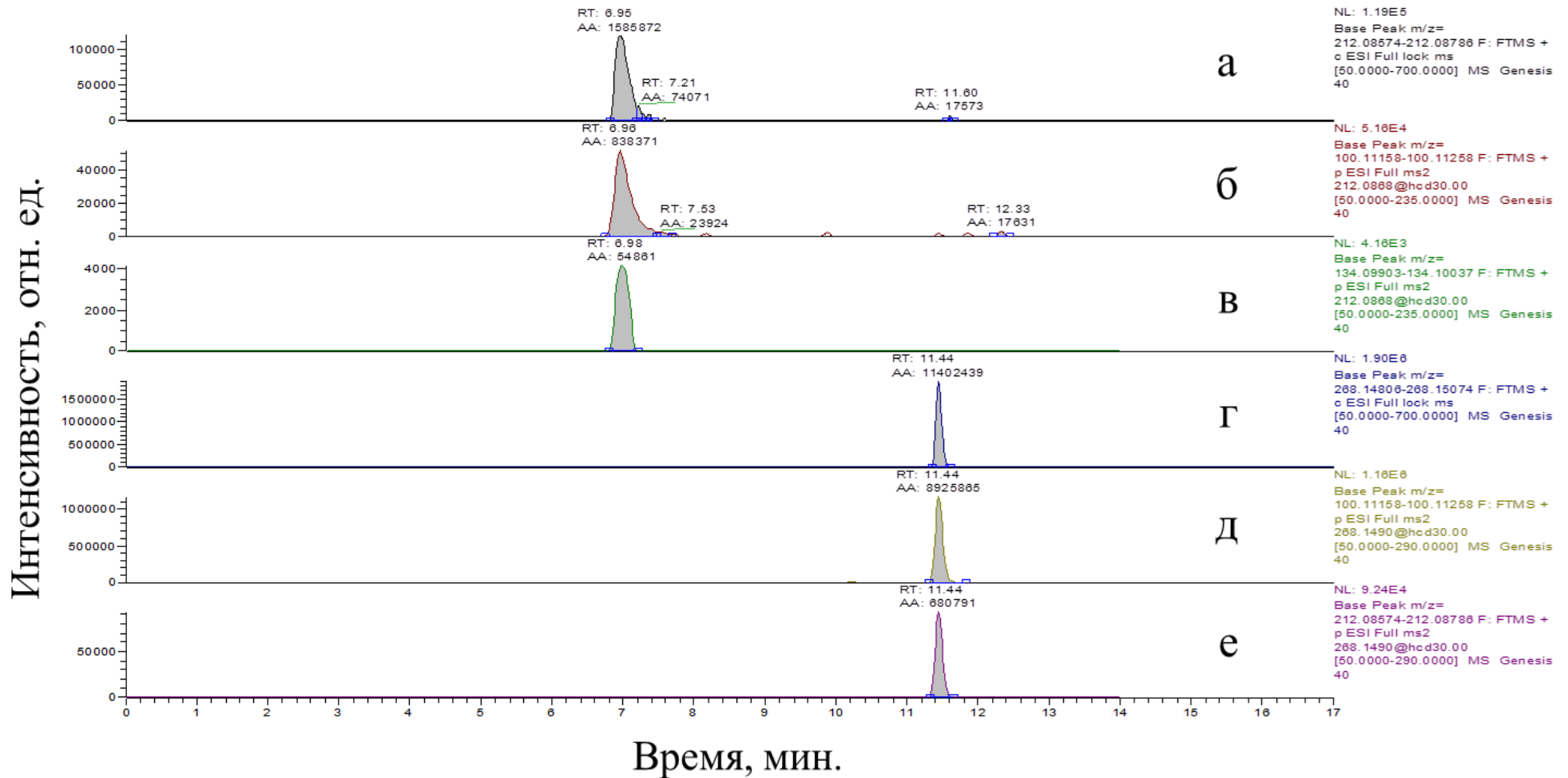


Рисунок 28 - Масс-хроматограммы образца пробы смыва со строительных конструкций, реконструированные по:
а) по иону S-2-(диэтиламиноэтил) метилфосфонотиоата $[M+H]^+$ - 212,08686; б) по основному продукт-иону с m/z 100,11208; в) по подтверждающему продукт-иону с m/z 134,09980; г) по иону VR $[M+H]^+$ - 268,14946; д) по основному продукт-иону с m/z 100,11208; е) по подтверждающему продукт-иону с m/z 212,08686.

При реализации процедуры пределы обнаружения VR позволили контролировать его содержание на поверхностях и в глубинных пробах на уровне 5×10^{-7} мг/дм² для поверхностей и $2,5 \times 10^{-5}$ мг/кг для твердых образцов, что отвечает установленным в РФ гигиеническим нормативам. Для S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата достигались те же пределы обнаружения, что и для VR [167].

Методика определения VR и S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата в смывах и твердых образцах позволяет доказательно устанавливать наличие, либо отсутствие загрязненности объектов различного матричного состава извлекаемыми (подвижными) формами данных ТХ. В отдельных экспериментах установлена стабильность аналитов в замороженных смывах и герметично упакованных твердых пробах. Таким образом, пробы для анализа могут быть отобраны на месте предполагаемой химической опасности и транспортированы в стационарную лабораторию, располагающую высокопрецизионным оборудованием. Практика исследования сотен образцов с бывших объектов УХО показала, что VR и токсичный продукт его гидролиза обнаруживались только в тех пробах, в которых в высоких концентрациях (заведомо достаточных для определения ВЭЖХ-МС/МС низкого разрешения) обнаруживаются другие продукты конверсии VR – в первую очередь моно- и диизобутиловые эфиры МФК. Таким образом, метод ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения для доказательной идентификации высокотоксичных ФТХ в высоких концентрациях целесообразно применять только для тех проб, в которых обнаруживаются стабильные маркеры - малотоксичные эфиры МФК. При необходимости для количественного определения VR и токсичного продукта его гидролиза может быть применен только метод ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения в соответствии с аттестованной методикой [168].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана унифицированная процедура обнаружения и идентификации 12 маркеров ФТХ в рамках одной методики пробоподготовки и ВЭЖХ-МС/МС анализа. В сравнении с методикой, разработанной в МГУ (И.А.Родин, диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, 2016 г) расширен перечень аналитов (12 против 4-х), снижены пределы обнаружения, освоены более сложные матрицы. Оценены пределы обнаружения подвижных форм аналитов с учетом матричных факторов для конструкционных материалов различного химического состава и текстуры. Неопределенность количественных оценок содержания маркеров ФТХ в конструкционных материалах обусловлена преимущественно их необратимой сорбцией этими материалами.

Схема контроля объектов инженерной инфраструктуры бывших предприятий УХО при подготовке к перепрофилированию заключается в применении многоцелевой методики, обеспечивающей достоверную идентификацию подвижных форм ретроспективных маркеров контаминации ФТХ методом ВЭЖХ-МС/МС в смывах с поверхностей и «глубинных пробах», для скринингового анализа. Разработаны рекомендации по отбору проб, транспортировке в стационарную лабораторию и хранению до анализа. Установлено, что оптимальным режимом подготовки проб к анализу является двукратная экстракция метанолом. Производительность, достигаемая за счет экспрессности анализа, обеспечивает высокую пропускную способность лаборатории, оснащенной двумя приборными комплексами для ВЭЖХ-МС/МС анализа, до 600 образцов в месяц. Предложенная процедура может быть применена также в рамках верификационной деятельности в соответствии с Конвенцией о запрещении химического оружия.

Разработана, аттестована и внесена в федеральный информационный фонд методика, обеспечивающая контроль содержания извлекаемых форм высокотоксичных VR и S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата на поверхностях и в глубинных пробах на уровне 5×10^{-7} мг/дм² для поверхностей и $2,5 \times 10^{-5}$ мг/кг для твердых образцов, что отвечает установленным в РФ гигиеническим нормативам для VR.

Практические рекомендации по проведению санитарно-химического контроля элементов инженерной инфраструктуры бывших объектов УХО реализованы в соответствующих инструкциях и методических рекомендациях.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Унифицированная процедура обнаружения и идентификации 12 маркеров ФТХ в рамках одной методики пробоподготовки и ВЭЖХ-МС/МС анализа имеет перспективы применения на дальнейших этапах ликвидации последствий и перепрофилирования бывших объектов УХО. Предложенные подходы могут быть применены при мониторинговых исследованиях в рамках контроля химической безопасности.

Все маркеры ФТХ являются «списочными химикатами», контролируемые в рамках Конвенции о запрещении ХО. Разработанные подходы актуальны для верификационной деятельности и возможных расследований инцидентов, связанных с ХО.

Приведение системы контроля чрезвычайно токсичных соединений в соответствие с современным уровнем развития аналитической техники: многоцелевые в отношении аналитов и унифицированные в отношении матриц высокопроизводительные методики взамен устаревших методик, организованных по принципу: одно вещество в одном типе матриц.

Разработанная методология обнаружения и идентификации маркеров ФТХ в сложных матрицах была положена в основу заявки, выигравшей

конкурсный отбор на грант ОЗХО «Study of the transformations of VR in grain and the microscopic fungus alternaria alternate cultivated on it». В настоящее время работа находится в стадии исполнения.

ВЫВОДЫ

1. Установлены 12 маркеров для ретроспективной оценки загрязненности анализируемых объектов ФТХ G и V-типа, включающий метилфосфоновую кислоту, ее изопропиловый, изобутиловый и пинаколиловый кислые эфиры, полные эфиры: диизопропиловый, изопропил-изобутиловый, диизобутиловый, изобутил-пинаколиловый и дипинаколиловый; бис S-[(2-диэтиламино)этил]дисульфид, S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоат, O-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоат. В перечень включены основные стабильные компоненты реакционных масс от уничтожения ФТХ, а также персистентные VR и приоритетный по токсичности продукт его гидролиза.

2. Разработана унифицированная процедура высокочувствительного и экспрессного скрининга в целях ретроспективного установления контаминации материалов ФТХ или продуктами их конверсии. Оптимизированы условия хроматографического разделения и масс-селективного детектирования маркеров ФТХ. Оптимальным режимом извлечения маркеров ФТХ из тампонов после взятия смывов и измельченных твердых проб является двукратная экстракция метанолом, степень извлечения аналитов при этом варьируется от 73 до 100%.

3. Установлены пределы обнаружения подвижных форм маркеров контаминации ФТХ с учетом матричных факторов, которые составили $0,05 - 62,50 \times 10^{-6}$ мг/кг для измельченных твердых образцов и $0,4 - 85,3 \times 10^{-7}$ мг/дм² для смывов с поверхностей. Используемый в качестве внутреннего стандарта параоксон оказывает незначительное влияние на определение аналитов. Степени извлечения маркеров контаминации ФТХ из кирпича, пластика ABS, полипропилена и бетона через 30 мин после нанесения составляют в среднем 20 - 30 %, но они резко снижаются через 48 ч после нанесения.

4. Разработана и аттестована методика количественного определения VR и его приоритетного продукта гидролиза S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоата в диапазонах концентраций: в смывах от 5×10^{-7} до 5×10^{-4} мг/дм² и твердых образцах от 25×10^{-6} до 25×10^{-4} мг/кг. Методика зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений с присвоенным номером ФР.1.31.2020.365395. Методика позволяет контролировать не только VR, но и приоритетный продукт его гидролиза - S-[(2-диэтиламино)этил]метилфосфонотиоат.

5. Предложенная схема контроля применена при санитарно-химическом обследовании 3-х бывших предприятий УХО на этапе их подготовки к репрофилированию. Объекты с признаками загрязнения ФТХ были направлены на повторную дегазацию.

Список литературы

1. Указ Президента Российской Федерации "Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу" от 11.03.2019 № 97 // Официальный интернет-портал правовой информации. - 2019
2. Савельева Е.И. Современные аналитические методы контроля химической безопасности. (обзор) / Савельева Е.И., Ленинский М.А., Васильева И.А.// Химическая безопасность. - 2020. - Т. 4, № 1. - С. 8-30.
3. Bajgar, J. Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment / Bajgar, J. // Advances in clinical chemistry. – 2004. – V.38. – P.151– 216.
4. N. B. Munro. The sources, fate, and toxicity of chemical warfare agent degradation products. / N. B. Munro, S. S. Talmage, G. D. Griffin [et al.] // Environ Health Perspect. V. 107. P. 933
5. Chapter «Nerve Agents» in: S. L. Hoenig. Compendium of Chemical Warfare Agents. New York: Springer New York. 2007. pp. 77-128.
6. Е. Н. Ефременко. Ферменты деструкции фосфорорганических нейротоксинов. / Е. Н. Ефременко, С. Д. Варфоломеев. // Успехи биологической химии. 2004. Т. 44. С. 307—340
7. Cooper G. Chemical casualties-special issue. / Cooper G, Rice P, Greaves I. // J R Army Med Corps 2002; 4: 328-404.
8. "Joint Publication 3-11, Operations in Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear (CBRN) Environments," Headquarters, Department of the Army, the Navy, and the Air Force, Washington DC, 26 August 2008.
9. S. Franke, Manual of Military Chemistry Volume 1. Chemistry of Chemical Warfare Agents, Deutscher Militärverlag: Berlin (East), 1967: Translated from German by U.S Department of Commerce, National Bureau of Standards, Institute for Applied Technology, NTIS no. AD-849 866, p. 135, 1967.

10. "Field Manual No. 3-5, NBC Decontamination," Headquarters, Department of the Army, Washington DC, 28 July 2000.

11. J. H. Blanch, B. A. Johnsen, and E. Odden, "Analysis of snow samples contaminated with chemical warfare agents - part 2," Forsvarets forskningsinstitutt, Kjeller, Norway, FFIrapport 83/6003 1983.

12. Jacquet P. Enzymatic Decontamination of G-Type, V-Type and Novichok Nerve Agents. / Jacquet P., Rémy B., Bross R.P.T. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021-V. 22, 8152.

13. Gupta R.C. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 3rd ed. / Young, R.A.; Watson, A. Chapter 8. Organophosphate nerve agents. // Eds. Academic Press: Boston, MA, USA, 2020; pp. 97–126, ISBN 978-0-12-819090-6.

14. Aschner M. Advances in Neurotoxicology. / Gupta R.C. Chapter Two. Neurotoxicity of organophosphate nerve agents. // Eds.; Neurotoxicity of Pesticides; Academic Press: Boston, MA, USA – 2020 – V. 4 - pp. 79–112.

15. Poirier L. Decontamination of organophosphorus compounds: Towards new alternatives. / Poirier L., Jacquet P., Elias M. [et al.] // Ann. Pharm Fr. - 2017 - V 75, N 3 - P. 209-226.

16. Демидюк В.В., Шалганова И.В., Широков А.Ю. Эколого-гигиеническая характеристика российской двухстадийной технологии химической детоксикации зарина, зомана, Ви-газов (предварительное сообщение). М.–СПб, 1998. 30 с.

17. Демидюк В.В., Калугин Г.Д., Петрунин В.А., Шелученко В.В. Уничтожить химическое оружие – безопасно. Современная российская двухстадийная технология безопасного, надежного и экологически чистого уничтожения химического оружия. М. 1997. 27 с

18. Васильев И.А. Кинетика и механизм взаимодействия зарина с моноэтаноламином и математическое моделирование реакторного узла детоксикации / Васильев И.А., Швыряев Б.В., Либерман Б.М. [и др.] // Рос.хим.журнал. 1995. Т.39. Вып.4.С. 10 – 15.

19. Федеральная целевая программа «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации»: утв. постановлением Правительства Рос. Федерации от 21 марта 1996 г. № 305 : в ред. постановления Правительства Рос. Федерации от 24 окт. 2005 г. № 639 // Собр. законодательства Рос. Федерации. – 2005. – № 44, ст. 4563. – С. 12763–12793.

20. Савельева Е.И. Исследование состава газовыделений битумно-солевых масс, включающих продукты уничтожения иприта / Савельева Е.И., Радилов А.С., Кузнецова Т.А. [и др.] // Журнал прикладной химии. 1999. - Т.72., №.9 - С.1501 – 1505.

21. Савельева Е.И. Определение метилфосфоновой кислоты и ее эфиров как химических маркеров фосфорорганических отравляющих веществ. / Савельева Е.И., Радилов А.С., Кузнецова Т.А. [и др.] // Журн. приклад. химии. - 2001. - Т74, №.10 - С. 1671-1677.

22. Рыбальченко И.В. Хромато-масс-спектрометрические методы определения маркеров и биомаркеров отравляющих веществ / Рыбальченко И.В., Байгильдиев Т.М., Родин И.А. // Журн. аналит. химии. - 2021. - Т. 76, № 1 - С. 32-50.

23. Wilkins Ch.L. Hyphenated Techniques for Analysis of Complex Organic Mixtures. / Wilkins Ch.L. // Science. - 1983. - V. 222, № 4621 - P.291 – 295.

24. Brickhouse M.D. Multiple-technique analytical characterization of a mixture containing chemical-weapons simulant from a munition. / Brickhouse M.D., Creasy W.R., Williams B.R. [et al.] // J.Chromatogr. – 2000 - V.883 - P. 185 – 198.

25. Creasy W.R. Identification of chemical-weapons-related compounds in decontamination solutions and other matrices by multiple chromatographic techniques. / Creasy W.R., Stuff J.R., Williams B. [et al.]. // J.Chromatogr. – 1997 - V.774 - P. 253–263.

26. Rohrbaugh D.R. Characterization of equimolar VX-water reaction product by gas chromatography-mass spectrometry. / Rohrbaugh D.R. // J.Chromatogr. – 1998 - V.809 - P. 131 – 139.

27. Chemical weapons: destruction and conversion. / Lons Kh. Destruction or conversion of chemical warfare agents: possibilities and alternatives. // 1983 - Taylor & Francis Ltd. - London. - 201 p.

28. Convention on the Prohibition of the Development, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction. Technical Secretariat of the Organisation for Prohibition of Chemical Weapons, The Hague, 1997. <http://www.opcw.org>. (21.03.2021).

29. Рыбальченко И.В. Идентификация токсичных химикатов / Рыбальченко И.В. // Рос.хим.ж. (Ж.рос.хим.об-ва им.Д.И.Менделеева) – 2002 - Т. 46, № 4 - С. 64-70.

30. Rautio M. (Ed.) Recommended Operating Procedures for Sampling and Analyses in the Verification of Chemical Disarmament. The Ministry for Foreign Affairs of Finland. Helsinki. 1994.

31. Рыбальченко И.В. Роль аналитической химии в обеспечении международного контроля исполнения Конвенции о запрещении химического оружия / Рыбальченко И.В. // Рос. хим. журнал (Журн. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2007 - Т. 51, № 2 - С. 101.

32. Киреев А.Ф. Идентификация производных алкилфосфоновых кислот методами ИК и масс-спектрометрии / Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Савчук В.И. [и др.] // Журн. аналит. химии. 2000. Т. 55. С. 933-941.

33. Василевский С.В. Масс-спектрометрическая идентификация силилированных производных алкилфосфоновых, алкилтиофосфоновых и диалкиламидофосфоновых кислот / Василевский С.В., Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В. // Журн. аналит. химии. – 2002 - Т. 57 - С. 597.

34. Рыбальченко И.В. Химико-аналитический контроль в рамках Конвенции о запрещении химического оружия / Рыбальченко И.В., Киреев А.Ф., Цехмистер В.И. // Рос. хим. журнал. (Журн. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). - 1994 - Т. 45, № 5 - С. 11.

35. Киреев А.Ф. Качественный хромато-масспектрометрический анализ высокотоксичных производных алкилфторфосфонатов и алкилтиофосфонатов. / Киреев А.Ф., Рыбальченко И.В., Савчук В.И. // Журн. аналит. химии. 2002 - том 57, №8 – С. 842-851

36. Зенкевич И.Г. Интерпретация масс-спектров органических соединений. / Зенкевич И.Г., Иоффе Б.В. // Л. - Изд-во Химия – 1986 - 175 с.

37. Trap H.C. Gas Chromatographic Techniques for the Analysis of Chemical Warfare Agents / Trap H.C., van der Shans M. // LCGC Europe – 2007 - V 20, N 4 – P. 202–207.

38. Kokko M. Effect of Variations in Gas Chromatographic Conditions on the Linear Retention Indices of Selected Chemical Warfare Agents / Kokko M. // Journal of Chromatography A - 1993 - 630 - P. 231-249.

39. Witkiewicz Z. Chromatographic analysis of chemical warfare agents / Witkiewicz Z., Mazurek M., Szulc J. // J Chromatogr. – 1990 - V. 503, 2 – P. 293-357.

40. Kientz C.E. Chromatography and mass spectrometry of chemical warfare agents, toxins and related compounds: state of the art and future prospects / Kientz C.E. // J.Chromatogr. A – 1998 - v.814 - p.1.

41. Lakso H-A. Determination of Chemical Warfare Agents in Natural Water Samples by Solid-Phase Microextraction / Lakso H-A [et al.] //Anal. Chem. – 1997 – V. 69, №10 – P. 1866–1872.

42. Black R.M. Application of gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-tandem mass spectrometry to the analysis of chemical warfare samples, found to contain residues of the nerve agent sarin, sulphur mustard and their degradation products / Black R.M., Clarke R.J., Read R.W. // J Chromatogr A. – 1994 – V. 662, №2 – P. 21.

43. Корягина Н.Л. Особенности анализа фосфорорганических отравляющих веществ, реактивированных из состава аддуктов с белками крови при установлении факта воздействия химического оружия /

Корягина Н.Л., Савельева Е.И., Хлебникова Н.С. // Токсикологический вестник. – 2014 - № 4 - С.39-46

44. Корягина Н.Л. Хроматомасс-спектрометрическое определение алкилметилфосфоновых кислот в моче / Корягина Н.Л., Савельева Е.И., Хлебникова Н.С. // Масс-спектрометрия – 2015 - Т. 12, № 4 - С. 236-246.

45. Савельева Е.И. Исследование продуктов превращений фосфорорганических отравляющих веществ методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии / Савельева Е.И., Зенкевич И.Г., Кузнецова Т.А. // Рос. Хим. журн. - 2002 – Т. 46, № 6 – С. 82-91.

46. Soderstrom M.T. Identification of compounds relevant to the chemical weapons convention using selective gas chromatography detectors, gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography – Fourier transform infrared spectroscopy in international trial proficiency test / Soderstrom M.T., Bjork H., Hakkinen V. // J.Chromatogr. - 1996 - V. A 742 - P.191-203.

47. Малочкина Е.И. Химико-аналитические исследования и токсикологическая оценка продуктов деструкции фосфорорганических отравляющих веществ, вымываемых из битумно-солевых масс / Малочкина Е.И., Зотова Т.А., Торубаров А.И. // Токсикологический вестник. – 2006 - № 5. - С. 22–27.

48. Малочкина Е.И., Радилов А.С., Уткин А.Ю. Научно-методические основы токсиколого-гигиенической оценки безопасности двухстадийной технологии уничтожения фосфорорганических отравляющих веществ. Открытый электронный журнал «Химическое разоружение в Российской Федерации». Электронный ресурс <http://www.химразоружение РФ>, дата обращения 30.05.2022

49. Rastogi V.K. Enzymatic Hydrolysis of Russian VX by Organophosphorus Hydrolase. / Rastogi V.K., DeFrank J.J., Cheng T. [et al.] // Biochem.Biophys.Res.Com. – 1999 - V.241 - p.294-295.

50. D'Agostino P.A. Analysis of O-ethyl S-[2-diisopropylamino)ethyl] methylphosphonothiolate (VX) by capillary column gas chromatography—mass

spectrometry / D'Agostino P.A., Provost L.R., Visentini J. // J.Chromatogr. – 1987 - V. 402 - P.221

51. D'Agostino P.A. Analysis of O-ethyl S-[2-(diisopropylamino)ethyl] methylphosphonothiolate (VX) and its degradation products by packed capillary liquid chromatography-electrospray mass spectrometry / D'Agostino P.A., Hancock J.R., Provost L.R. // J.Chromatogr. A – 1999 – V. 837 - pp 93-105.

52. Мариничев А.Н., Турбович М.Л., Зенкевич И.Г. Физико-химические расчеты на микро-ЭВМ. Справочник, Л.: Химия. 1990, 254 с.

53. Савельева Е.И. Идентификация продуктов химической нейтрализации 0-изобутил-S(2-диэтиламиноэтил)метилтиофосфоната в составе битумно-солевых масс / Савельева Е.И., Зенкевич И.Г., Радилов А.С. // Журнал аналитической химии. 2003, Т.58, № 2, С. 135-145.

54. Savel'eva E.I., Zenkevich I.G, Radilov A.S. 25th International Symposium on Capillary Chromatography. Riva del Garda, Italy. .May 13-17, 2002. N 09. CD ROM

55. Станьков И.Н. Газохроматографический анализ О-изобутилового S-2-(N,N-диэтиламино)этилового эфира метилфосфоновой кислоты и сопутствующих примесей. / Станьков И.Н., Поляков В.С., Сергеева А.А. // Журн. аналит. химии – 1999 - Т.54, №2 - с.214-218.

56. Wilson S.A. Investigation of the Persistence of Nerve Agent Degradation Analytes on Surfaces through Wipe Sampling and Detection with Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. / Wilson S.A. // Anal. Chem. - 2015 - V.87 - 1034–1041.

57. Савельева Е.И. Исследование стабильности и продуктов превращения российского отравляющего вещества VX в водных средах / Савельева Е.И., Густылева Л.К. // Экологическая химия. – 2014 – Т. 23, № 3 - С. 180-183.

58. Густылева Л.К. Определение следовых количеств российского отравляющего вещества VX / Густылева Л.К., Савельева Е.И. // Журн. общ. Химии. – 2014 - Т. 84, № 11 - С. 1734-1741.

59. Мандыч В. Г. Обоснование перечня продуктов деструкции отравляющих веществ типа Vx, обеспечивающих его идентификацию при уничтожении блоков авиационных бомб. / Мандыч В. Г., Островский А. А., Адысев О.В. [и др.] // Теоретическая и прикладная экология – 2014 - №4 - С.88-91

60. Решетников В.М. Поиск оптимального соотношения между компонентами для получения пенной дегазирующей рецептуры / Решетников В.М., Аржанухин И.О. // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2015. №3 (26). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poisk-optimalnogo-sootnosheniya-mezhdu-komponentami-dlya-polucheniya-pennoy-degaziruyuschey-retseptury> (дата обращения: 30.05.2022).

61. Радилов А.С., Нагорный С.В., Рембовский В.Р., Ермолаева Е.Е., Тидген В.П., Савельева Е.И., Гончаров Н.В., Цибульская Е.А., Глашкина Л.М., Кузнецова Т.А., Силантьев В.Ф., Корягина Н.Л., Хлебникова Н.С., Густылева Л.К., Пшеничная Г.В., Рыкова С.В., Войтенко Н.Г., Раскопанская Л.А. Оценка опасности отходов особо опасных предприятий химического профиля. Методические рекомендации. Регистр. № 15-09. Подкомиссия по специальному нормированию Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию. Протокол № 60 от 20.05.2009. М.49с

62. Recommended Operating Procedures for Analysis in the Verification of Chemical Disarmament, Vanninen, P., Ed., Helsinki: Univ. Helsinki, 2017

63. Gupta, R.C. Handbook of the Toxicology of Chemical Warfare Agents. 3rd ed. / Rembovskiy V., Savelieva E., Radilov A. [et al.] Chapter IX Russian VX. // Academic Press. Elsevier. Amsterdam. – 2020 - pp.127-141. ISBN: 978-0-12-819090-6. pp. 1284

64. D'Agostino P.A. Chenier C.L. Analysis of Chemical Warfare Agents: General Overview, LC-MS Review, In-House LC-ESI-MS Methods and Open Literature Bibliography. 2006. (DRDC Suffield TR 2006-022). RDDC Suffield.

65. Wils E. R. J. Determination of organophosphorus acids by thermospray liquid chromatography-mass spectrometry. / Wils E. R. J., Hulst A. G. // *J. Chromatogr.* -1988 – V. 454 – P. 261-272.

66. Black R.M. Analysis of degradation products of organophosphorus chemical warfare agents and related compounds by liquid chromatography-mass spectrometry using electrospray and atmospheric pressure chemical ionization. / Black R.M., Read R.W. // *J. Chromatogr. A.* -1998 – V. 794 – P. 233-244.

67. Hooijschuur E.W.J. Identification of chemicals related to the Chemical Weapons Convention during an interlaboratory proficiency test. TRAC / Hooijschuur E.W.J., Hulst A.G., De Jong A.L. [et al.] // *Trend. Anal. Chem.* – 2002 – V. 21 – P. 116-130.

68. Liu Q. Determination of nerve agent degradation products in environmental samples by liquid chromatography time-of-flight mass-spectrometry with electrospray ionization. / Liu Q., Hu X.Y., Xie J.W. [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2004 – V.512 P. 93-101.

69. Creasy W.R. Postcolumn derivatization liquid chromatography/mass-spectrometry for detection of chemical-weapons-related compounds. / Creasy W.R. // *J. Am. Soc. Mass-Spectrom.* 1999 – V.10 – p. 440-447.

70. Black R.M. Derivatisation reactions in the chromatographic analysis of chemical warfare agents and their degradation products. / Black R.M., Muir B. // *J. Chromatogr. A* -2003 – V. 1000 - 253-281.

71. D'Agostino P.A. Mass spectrometric analysis of chemical warfare agents and their degradation products in soil and synthetic samples. / D'Agostino P.A., Hancock J.R., Chenier C.L. // *Eur.J. Mass Spectrom.* – 2003 – V.9 – P. 609-618.

72. D'Agostino P.A. Determination of sarin, soman and their hydrolysis products in soil by packed capillary liquid chromatography electrospray mass spectrometry. / D'Agostino P.A., Hancock J.R., Provost L.R. // *J. Chromatogr. A* – 2001 – V.912 – p. 291-299.

73. D'Agostino P.A. Analysis of o-ethyl s-[2-(diisopropylamino)ethyl] methylphosphonothiolate (VX) and its degradation products by packed capillary liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. / D'Agostino P.A., Hancock J.R., Provost L.R. // *J. Chromatogr.A.* 1999 – V. 837 –p. 93-105.

74. Rubin K. M. Detection of Chemical Weapon Nerve Agents in Bone by Liquid Chromatographyâ Mass Spectrometry. / Rubin K. M., Goldberger B. A., Garrett T. J. // *Journal of Analytical Toxicology.* - 2020.

75. B'Hymer C. A Brief Overview of HPLC–MS Analysis of Alkyl Methylphosphonic Acid Degradation Products of Nerve Agents / B'Hymer C. // *Journal of Chromatographic Science* – 2019 - V. 57, № 7 – p. 606–617.

76. Black R.M. Application of liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry, and tandem mass spectrometry, to the analysis and identification of degradation products of chemical warfare agents. / Black R.M., Read R.W. // *Journal of Chromatography A* – 1997 – V.759 – p.79–92.

77. Black R.M. Analysis of degradation products of organophosphorus chemical warfare agents and related compounds by liquid chromatography-mass spectrometry using electrospray and atmospheric pressure chemical ionization. / Black R.M., Read R.W. // *Journal of Chromatography A.* – 1998 – V. 794 – p.233–244.

78. Read R.W. Rapid screening procedures for the hydrolysis products of chemical warfare agents using positive and negative in liquid chromatography-mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization. / Read R.W., Black R.M. // *Journal of Chromatography A* – 1999 – V. 862 – p.169–177.

79. Liu Q. Determination of nerve agent degradation products in environmental samples by liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry with electrospray ionization. / Liu Q., Hu X., Xie J. // *Analytica Chimica Acta* – 2004 – V.514 – P. 93–101.

80. Baygildiev T.M. Time-efficient LC/MS/MS determination of low concentrations of methylphosphonic acid. / Baygildiev T.M., Rodin I.A., Stavrianidi A.N. [et al.] // *Inorganic Materials*. – 2017 – V.53 – p. 1382–1385.

81. Hayes T.L. Feasibility of direct analysis of saliva and urine for phosphonic acids and thiodiglycol-related species associated with exposure to chemical warfare agents using LC-MS/MS. / Hayes T.L., Kenny D.V., Kenny L.H. // *Journal of Medicine Chemistry Def.* – 2004 – V.2. – p.1–23.

82. Ciner F.L. Isotope dilution LC/MS/MS for the detection of nerve agent exposure in urine. / Ciner F.L., McCord C.E., Plunkett R.W. [et al.] // *Journal of Chromatography B* – 2007 – V.846 – p. 42–50.

83. Evans R.A. Quantification of sarin and cyclosarin metabolites isopropyl methylphosphonic acid and cyclohexyl methylphosphonic acid in minipig plasma using isotope-dilution and liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry / Evans R.A., Jakubowski E.M., Muse W.T. [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2008 – V.32 – p. 78–85.

84. Rodin I. “Dilute-and shoot” RSLC-MS-MS method for fast detection of nerve and vesicant chemical warfare agent metabolites in urine; / Rodin I., Braun A., Stavrianidi A. [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology* – 2014 – V.39 – p. 69–74.

85. Appel A.S. Analysis of nerve agent metabolites from nail clippings by liquid chromatography tandem mass spectrometry. / Appel A.S., Logue B.A. // *Journal of Chromatography B* – 2016 – V.1031 p. 116–122.

86. Roen B.T. Trace determination of primary nerve agent degradation products in aqueous soil extracts by on-line solid phase extraction-liquid chromatography-mass spectrometry using ZrO₂ for enrichment. / Roen B.T., Sellebag S.R., Dybendal K.E. [et al.]. // *Journal of Chromatography A* – 2014 – V. 1329 – p. 90–97.

87. Baygildiev T.M. Determination of methylphosphonic acid in human blood plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. / Baygildiev T.M., Rodin I.A., Stavrianidi A.N. [et al.]. // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2017 – V. 72 p.1307–1311.

88. Willison S.A. Investigation of the persistence of nerve agent degradation analytes on surfaces through wipe sampling and detection with ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. / Willison S.A. // *Analytical Chemistry* – 2014 – V.87 – p.1034–1041.

89. Tak V. Simultaneous detection and identification of precursors, degradation and co-products of chemical warfare agents in drinking water by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. / Tak V., Purohit A., Pardasani D. [et al.]. // *Journal of Chromatography A* – 2014 – V.1370 –p. 80–92.

90. D'Agostino P.A. Analysis of O-ethyl S-[2-(diisopropylamino)ethyl] methylphosphonothiolate (VX) and its degradation products by packed capillary liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. / D'Agostino P.A., Hancock J.R., Provost L.R. // *Journal of Chromatography A*. – 1999 – V.837 – p. 93–105.

91. D'Agostino P.A. Determination of sarin, soman and their hydrolysis products in soil by packed capillary liquid chromatography electrospray mass spectrometry. / D'Agostino P.A., Hancock J.R., Provost L.R. // *Journal of Chromatography A* – 2001 – V. 912 – p.291–299.

92. D'Agostino P.A. Packed capillary liquid chromatography-electrospray mass spectrometry of snow contaminated with sarin. / D'Agostino P.A., Chenier C.L., Hancock J.R. // *Journal of Chromatography A*. – 2002 – V.950 – p.149–156.

93. Richardson D.D. Reversed phase ion-pairing HPLC-ICP-MS for analysis of organophosphorus chemical warfare agent degradation products. / Richardson D.D., Sadi B.B.M., Caruso J.A. // *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* – 2006 – V.21 – p.396–403.

94. Cazes, J. (ed).; *Encyclopedia of Chromatography*, 3rd edition. / B'Hymer C., Cheever K.L. Chemical warfare agent degradation products: HPLC/MS analysis. // 2010 - Chemical Rubber Company, Boca Rotan, Florida, Taylor & Francis - pp. 386–394.

95. Noort D. Quantitative analysis of O-isopropyl methylphosphonic acid in serum samples of Japanese citizens allegedly exposed to sarin: estimation of internal dose. / Noort D., Hulst A.G., Platenburg D.H.J.M. [et al.]. // *Archives of Toxicology* – 1998 – V.72 – p.671–675.

96. Baygildiev T. Rapid IC-MS/MS determination of methylphosphonic acid in urine of rats exposed to organophosphorus nerve agents. / Baygildiev T., Zahirakha A., Rodin I. [et al.]. // *Journal of Chromatography B* – 2017 – V. 1058 – p.32–39.

97. Riches J. Analysis of polar nerve agent hydrolysis products. / Riches J. // *Chromatography Today* – 2013 – V.6 – p.36–38.

98. Mercier J.P. Liquid chromatography analysis of phosphonic acids on porous graphitic carbon stationary phase with evaporative light-scattering and mass spectrometry detection. / Mercier J.P., Morin P., Dreux M. [et al.]. // *Journal of Chromatography A*. – 1999 – V.849 – p.197–207.

99. Tak V. Liquid-Liquid-liquid microextraction of degradation products of nerve agents followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. / Tak V., Pardasani D., Kanaujia P.K. [et al.]. // *Journal of Chromatography A* – 2009 – V.1216 – p.4319–4328.

100. Mawhinney D. B. The determination of organophosphonate nerve agent metabolites in human urine by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectroscopy. / Mawhinney D.W., Hamelin E.I., Fraser R. [et al.]. // *Journal of Chromatography B* – 2007 – V.852 – p.235–243.

101. Mawhinney D.B. Enhancing the response of alkyl methylphosphonic acids in negative electrospray ionization liquid chromatography tandem mass spectrometry by post-column addition of organic solvents. / Mawhinney D.B., Stanelle R.D., Hamelin E.I. [et al.]. // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* – 2007 – V.18 – p.1821–1826.

102. Swaim L.L. Quantification of organophosphorous nerve agent metabolites using a reduced-volume, high-throughput sample processing format and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. / Swaim L.L., Johnson

R.C., Zhou Y., [et al.]. // *Journal of Analytical Toxicology* – 2008 – V.32 – p.774–777.

103. Riches J. Analysis of polar nerve agent hydrolysis products. / Riches J. // *Chromatography Today* – 2013 – V.6 – p.36–38.

104. Roen B.T. Quantification of nerve agent biomarkers in human serum and urine. / Roen B.T., Sellebag S.R., Lundanes E. // *Analytical Chemistry*. – 2014 – V.86 – p.11833–11840.

105. Schulze N.D. Evaluation of multiple blood matrices for assessment of human exposure to nerve agents. / Schulze N.D., Hamelins E.I., Winkeljohn W.R. [et al.]. // *Journal of Analytical Toxicology* – 2016 – V.40 – p.229–235.

106. Baygildiev T.M. Hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry methylphosphonic and alkyl methylphosphonic acids determination in environmental samples after pre-column derivatization with p-bromophenacyl bromide. / Baygildiev T.M., Rodin I.A., Stravrianiidi A.N. [et al.]. // *Journal of Chromatography A* – 2016 – V.1442 – p.19–25.

107. O'Connor A.M. Analysis of Nerve Agent Degradation Products by UPLC/MS/MS, Application Note. Waters Corporation, Milford, MA. (2007).

108. Roen B.T. On-line solid phase extraction-liquid chromatography-mass spectrometry for trace determination of nerve agent degradation products in water samples / Roen B.T., Sellevag S. R., Lundanes E. // *Anal. Chim. Acta.* – 2013 – V. 761 – P. 109.

109. Taka V. Simultaneous detection and identification of precursors, degradation and co-products of chemical warfare agents in drinking water by ultra-high performance liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry. / Taka V, Purohita A., Pardasania D. [et al.]. // *Journal of Chromatography A*. 2014 – V.1370 – p.80–92.

110. Родин И. Обнаружение маркеров нервно-паралитических отравляющих веществ методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии -тандемной масс-спектрометрии / Родин И., Браун А., Ставрианиди, А. [и др.] // *Аналитика и контроль*. – 2012 - Т.16, № 3 - С. 254–259.

111. Rodin I. Determination of the hydrolysis products of nerve agents in natural waters by liquid chromatography–mass spectrometry / Rodin I., Braun A., Baygildiev T. [et al.]. // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2015 - V. 70, № 14 - P.1671–1677.

112. Корягина Н. Хроматомасс-спектрометрическое определение алкилметилфосфоновых кислот в моче. / Корягина Н., Савельева Е., Хлебникова Н. [и др.] // *Масс-спектрометрия*. – 2015 - Т. 12, № 4. - С. 236-246

113. Zhang M. Sensitive Untargeted Screening of Nerve Agents and Their Degradation Products Using Liquid Chromatography–High Resolution Mass Spectrometry. / Zhang M., Liu Y., Chen J. [et al.]. // *Analytical Chemistry* - 2020 - V.92, №15 - p. 10578–10587

114. Baygildiev T. p-Methoxyphenacyl Bromide as a Versatile Reagent for the Determination of Alkylphosphonic and Alkylmethylphosphonic Acids by High-Performance Liquid and Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection. / Baygildiev T., Vokuev M., Oreshkin D. [et al.]. // *Journal of Analytical Chemistry* – 2020 - V 75, №13 - p.1708–1718

115. Weissberg A. Determination of trace amounts of G-type nerve agents in aqueous samples utilizing “in vial” instantaneous derivatization and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. / Weissberg A., Madmon M., Elgarisi M. [et al.]. // *Journal of Chromatography A*. – 2017 - V. 1512 - p. 71–77.

116. Petrovic M. Recent trends in the liquid chromatography - mass-spectrometry analysis of organic contaminants in environmental samples. / Petrovic M., Farre M., Lopez de Alda M. [et al.]. // *J. Chromatogr. A*. – 2010 – V.1217. p. 4004 - 4017.

117. Krauss M. LC-high resolution MS in environmental analysis: from target screening to the identification of unknowns. / Krauss M., Singer H., Hollender J. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010 – V. 397 – p. 943 - 951.

118. Hernandez F. Current use of high-resolution mass spectrometry in the environmental sciences. / Hernandez F., Sancho J.V., Ibanez M [et al.]. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2012 – V. 403 - p. 1251 - 1264.

119. Farre M. Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass-spectrometry and bioanalytical techniques. / Farre M., Kantiani L., Petrovic M. [et al.]. // *J. Chromatogr. A.* 2012 – V.1259 – p. 86 - 99.

120. Nunez O. New trends in fast liquid chromatography for food and environmental analysis. / Nunez O., Gallart-Ayala H., Martins C.P.B. [et al.]. // *J. Chromatogr. A.* 2012 – V. 1228 p. 298 - 323.

121. Berton P. State of the art of environmentally friendly sample preparation approaches for determination of PBDEs and metabolites in environmental and biological samples: a critical review. / Berton P., Lana N.B., Ríos J.M. [et al.]. // *Anal. Chim. Acta* - 2016 – V. 905 - p.24 - 41.

122. LaFarre M. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC Trends* / LaFarre M., Perez S., Kantiani L. [et al.]. // *Anal. Chem.* – 2008 – V.27, №11 – p. 991 - 1007.

123. Liu X. Characterization of organophosphorus flame retardants' sorption on building materials and consumer products / Liu X., Allen M.R., Roache N.F. // *Atmospheric Environment* – 2016 – V.140 – p. 333 – 341.

124. S.D. Serre, C.W. Lee, P.M. Lemieux. Disposal of Residues from Building Decontamination Activities, AWMA Annual Meeting, 2005.

125. Y.C. Yang. Decontamination of chemical warfare agents / Y.C. Yang, J.A. Baker, J.R. Ward. // *Chem. Rev.* 1992 - V.92, № 8 – p. 1729–1743

126. E. Karlsson. Influence of desorption on the indoor concentration of toxic gases. / E. Karlsson, U. Huber. // *J. Hazard. Mater.* – 1996 –V.49, № 1 - p. 15–27.

127. B.C. Singer. Indoor sorption of surrogates for sarin and related nerve agents. / B.C. Singer, A.T. Hodgson, H. Destailats [et al.]. // *Environ. Sci.Technol.* 2005 – V. 39, №9 – p.3203–3214.

128. V.M. Bermudez. Effect of Humidity on the Interaction of Dimethyl Methylphosphonate (DMMP) Vapor with SiO₂ and Al₂O₃ surfaces, studied using infrared attenuated total reflection spectroscopy. / V.M. Bermudez // *Langmuir*. – 2010 – V. 26, № 23 - p. 18144–18154.

129. E.J. Park Adsorption and desorption of chemical warfare agent simulants on silica surfaces with hydrophobic coating. / E.J. Park, Y.D. Kim. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2013 – V. 34, № 7 – p. 1967–1971.

130. S.D. Harvey. On-matrix derivatization for dynamic headspace sampling of nonvolatile surface residues. / S.D. Harvey, J.H. Wahl. // *J. Chromatogr. A* – 2012 – V. 1256 - p. 58–66.

131. J.H. Wahl. Extraction of chemical impurities for forensic investigations: a case study for indoor releases of a sarin surrogate. / J.H. Wahl, H.A. Colburn. // *Build. Environ.* – 2010 – V. 45, № 5 - p. 1339–1345

132. K.-F. Mo. Evaluating and modeling the effects of surface sampling factors on the recovery of organic chemical attribution signatures using the accelerated diffusion sampler and solvent extraction. / K.-F. Mo, A. Heredia-Langner, C.G. Fraga. // *Talanta*. – 2017 – V. 164 – p. 92–99.

133. P.A. D'Agostino. Liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometric and desorption electrospray ionization tandem mass spectrometric analysis of chemical warfare agents in office media typically collected during a forensic investigation. / P.A. D'Agostino, J.R. Hancock, C.L. Chenier [et al.]. // *J. Chromatogr. A*. – 2006 – V. 1110, №1 – p. 86–94.

134. Wilson S.A. Investigation of the Persistence of Nerve Agent Degradation Analytes on Surfaces through Wipe Sampling and Detection with Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. / Wilson S.A. // *Anal. Chem.* – 2015 – V. 87 – p. 1034–1041.

135. Cristale J. (2017). Sorption and desorption of organophosphate esters with different hydrophobicity by soils. / Cristale J., Álvarez-Martín A., Rodríguez-Cruz S. [et al.]. // *Environmental Science and Pollution Research* – 2017 – V.24, № 36 – p. 27870–27878.

136. Zhuang J, Xing X, Wang D. [et al.]. Toxicity assessment of the extractables from multi-layer coextrusion polyethylene bags exposed to pH=5 solution containing 4% benzyl alcohol and 0.1 M sodium acetate. / Zhuang J, Xing X, Wang D. [et al.]. // Regul Toxicol Pharmacol. – 2018 – V.94, №47 – p.56.

137. Wang Y.F. Fate of phenanthrene and mineralization of its non-extractable residues in an oxic soil. / Wang Y.F., Xu J., Shan J. [et al.]. // Environ Pollut – 2017 – V. 224 – p.377–383

138. Zhu X. Formation and fate of point-source nonextractable DDT-related compounds on their environmental aquatic-terrestrial pathway. / Zhu X., Dsikowitzky L., Kucher S. [et al.]. // Environ Sci Technol. – 2019 – V.53 – p.1305–1314

139. Harmsen J. Certainties and uncertainties in accessing toxicity of non-extractable residues (NER) in soil / Harmsen J., Hennecke D., Hund Rinke K. [et al.]. // Environ Sci Eur – 2019 – V. 31 – p. 99.

140. Гуляев Д.В. Обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности инфраструктуры объекта по уничтожению химического оружия «Почеп», планируемого к вовлечению в хозяйственный оборот / Гуляев Д.В., Комбарова М.Ю., Радилов А.С [и др.] // Мед-на экстрем. сит. – 2019 - № 4. - С. 556–562

141. Medical biological aspects of chemical safety: Collection of works of the 3rd All-Russian scientific conference of young scientists [Mediko-biologicheskie aspekty khimicheskoy bezopasnosti: Sbornik trudov III vserossiyskoy nauchnoy konferentsii molodykh uchenykh]. Ed. A.S. Radilov and V.R. Rembovsky, Sankt Petersburg. / Shmurak V.I., Kessenikh E.D., Shachneva M.D. [et al.]. Determination of the destruction products of organophosphorus compounds by HPLC–MS/MS. // 2018 – p. 51-2. (in Russian).

142. Ленинский М.А. Методы разделения и концентрирования при определении высокотоксичных органических соединений (отравляющих

веществ). / Ленинский М.А., Шачнева М.Д., Савельева Е.И. [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2021 - Т. 76, № 9 - С. 771-787.

143. Н. С. Денисов. Особенности синтеза кислых эфиров метилфосфоновой кислоты. / Н. С. Денисов, Р. С. Тумский // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2015 - Т. 15, №. 3.

144. A. J. Bennet. Catalytic recruitment by phosphonyl derivatives as inactivators of acetylcholinesterase and substrates for imidazole-catalyzed hydrolysis: .beta.-deuterium isotope effects. / A. J. Bennet, I. M. Kovach, J. A. Bibbs. // J. Am. Chem. Soc. – 1989 - V. 111, №. 16. - pp. 6424–6427.

145. Y. Sayed. A series of synthetic organic experiments demonstrating physical organic principles. / Y. Sayed, C. A. Ahlmark, N. H. Martin. // J. Chem. Edu. – 1989 - V. 66, №. 2 - P. 174

146. Bennet A. J. Catalytic recruitment by phosphonyl derivatives as inactivators of acetylcholinesterase and substrates for imidazole-catalyzed hydrolysis: .beta.-deuterium isotope effects. / Bennet A. J., Kovach I. M., Bibbs J. A. // Journal of the American Chemical Society – 1989 – V.111, № 16 – p.6424–6427.

147. Briseño-Roa L. Analogues with Fluorescent Leaving Groups for Screening and Selection of Enzymes That Efficiently Hydrolyze Organophosphorus Nerve Agents. / Briseño-Roa L., Hill J., Notman S. [et al.]. // Journal of Medicinal Chemistry. 2006 – V.49,№ 1 – p.246–255.

148. Sayed Y. H. A series of synthetic organic experiments demonstrating physical organic principles. / Sayed Yousry, Ahlmark Chris A., Martin Ned H. // Journal of Chemical Education - 1989 – V. 66, № 2 – p.174

149. Мильман Б.Л. Обобщенные критерии идентификации химических соединений методами хроматографии – масс-спектрометрии. / Мильман Б.Л., Журкович И.К. // Аналитика и контроль. – 2020 - Т. 24, № 3 - С. 164-173.

150. Timperley C. M. Advice on chemical weapons sample stability and storage provided by the Scientific Advisory Board of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons to increase investigative capabilities

worldwide. / Timperley C. M., Forman J.E., Abdollahi M. [et al.]. // *Talanta*, 2018, S0039914018303680 doi:10.1016/j.talanta.2018.04.022

151. N.A. Samchenko. Assessment of contamination of infrastructure elements of former chemical weapons destruction facilities with products of transformation of organophosphorus toxic substances. / N.A. Samchenko, G.V. Karakashev, M.A. Leninsky [et al.]. // *Actual scientific & technical issues of chemical safety 2020 - Book of Abstracts*. P. 198.

152. Савельева Е.И. Определение метилфосфоновой кислоты и ее эфиров как химических маркеров фосфорорганических отравляющих веществ. / Савельева Е.И., Радиллов А.С., Кузнецова Т.А. [и др.] // *Ж. Приклад. Х.* - 2001 – Т.74, № 10 - С. 1671-1677.

153. Така V. Simultaneous detection and identification of precursors, degradation and co-products of chemical warfare agents in drinking water by ultra-high performance liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry. / Така V., Purohita A., Pardasania D. [et al.]. // *J. Chromatogr. A.* – 2014 - V. 1370 - P. 80–92.

154. Wilson S.A. Investigation of the Persistence of Nerve Agent Degradation Analytes on Surfaces through Wipe Sampling and Detection with Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. / Wilson S.A. // *Anal. Chem.* – 2015 – V.87 - p. 1034–1041.

155. Байгильдиев Т.М. Экспрессное определение низких содержаний метилфосфоновой кислоты методом ВЭЖХ-МС/МС. / Байгильдиев Т.М., Родин И.А., Ставрианиди А.Н. [и др.] // *Зав. Лаб. Диагностика материалов.* – 2016 - Т. 82, № 2 - С. 5-8.

156. Ленинский М.А. Определение продуктов конверсии фосфорорганических отравляющих веществ в строительных материалах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. / Ленинский М.А., Савельева Е.И., Каракашев Г.В. [и др.] // *Масс-спектрометрия*. 2021. Т. 18. № 2. С. 89-100.

157. Bell A. J. Fragmentation and reactions of two isomeric O-alkyl S-(2-dialkylamino)ethyl methylphosphonothiolates studied by electrospray

ionization / ion trap mass spectrometry / Bell A. J., Murrell J., Timperley C.M. [et al] // J. Amer. Soc. Mass Spectr. – 2001 – V.12, №8 – p.902–910.

158. Ленинский М.А. Оценка уровней извлечения продуктов конверсии фосфорорганических отравляющих веществ из строительных материалов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. / Ленинский М.А., Савельева Е.И., Васильева И.А // Химическая безопасность. – 2021 - Т. 5, № 1 - С. 166-184.

159. Шачнева М.Д. Возможности и ограничения анализа смывов с поверхностей для контроля контаминации объектов высокотоксичными органическими соединениями. / Шачнева М.Д., Ленинский М.А., Савельева Е.И. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021 - Т. 23, № 2 - С. 41-47.

160. М.А. Ленинский. Определение стабильных маркеров фосфорорганических токсичных химикатов в конструкционных материалах методом ВЭЖХ-МС/МС. / М.А. Ленинский, Е.И. Савельева, И.А. Васильева [и др.]. // Сборник тезисов докладов VI Всероссийского симпозиума с международным участием «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии», Краснодар, 2021 г. С. 207.

161. P.A. D'Agostino. Liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometric and desorption electrospray ionization tandem mass spectrometric analysis of chemical warfare agents in office media typically collected during a forensic investigation / P.A. D'Agostino, J. R. Hancock, C. L. Chenier. [et al.] // J. Chromatogr. A. 2006. Vol. 1110. P. 86-94.

162. Stubbs S.J. Liquid chromatography tandem mass spectrometry applied to quantitation of the organophosphorus nerve agent VX in microdialysates from blood probes / Stubbs S.J., Read R.W. // J. Chromatogr. B. – 2010 - Vol. 878 - P. 1253-1256.

163. Reiter G. Chromatographic resolution, characterization and quantification of VX enantiomers in hemolysed swine blood samples / Reiter G.,

Mikler J., Hill I. [et al.] // J. Chromatogr. B. 2008. Vol. 873(1). P. 86 - 94. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.08.001.

164. Debout C. Methodological contributions towards LC–MS/MS quantification of free VX in plasma: An innovative approach / Debout C., Bazire A., Lallement G. [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2010. Vol. 878, № 30. P. 3059-3066. DOI.org/10.1016/j.jchromb.2010.08.050

165. М.А. Ленинский. Идентификация продуктов превращения фосфорорганических отравляющих веществ методом ВЭЖХ-МС/МС. / М.А. Ленинский, Е.И. Савельева, И.А. Васильева. //Сборник тезисов докладов 11-й Всероссийской Научной конференции и школы «Аналитика Сибири и Дальнего Востока», Новосибирск, 2021 г. С.141.

166. М.А. Leninsky Development of co-determination method of O-isobutyl-S-[(2-diethylamino)ethyl]methylthiophosphonate and its hydrolysis product on surfaces and internal samples of different materials. / М.А. Leninsky, E.I. Savelieva, I.A. Vasilieva. [et al.] // Actual scientific & technical issues of chemical safety. Kazan, Russia, 2020. Book of Abstracts. P. 190.

167. Васильева И.А. Определение о-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата и продукта его деструкции в смывах с поверхностей и твердых образцах. / Васильева И.А., Савельева Е.И., Самченко Н.А. [и др.] // Сборник тезисов докладов IV Всероссийской конференции с международным участием «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез», Краснодар, 2020 г. С. 96.

168. Савельева Е.И. Определение следовых количеств О-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил] метилфосфонотиоата и токсичного продукта его гидролиза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. / Савельева Е.И., Ленинский М.А., Васильева И.А. [и др.] // Аналитика и контроль. 2021. Т. 25. № 1. С. 43-52.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1-1. Параметры хроматографического разделения 11 ретроспективных маркеров ФТХ и VR в зависимости от используемой колонки для жидкостной хроматографии.

Колонка	(1) Gemini NX C18 2 x 150 мм, 3 мкм			(2) Hypersil Gold C8 1 x 100 мм, 1,9 мкм		
Элюирование	9 мин, 0,4 мл/мин 10-95% В Вода(А)-МеОН(В) 0,1% FA			14 мин, 0,1 мл/мин 2-90% В Вода(А)-МеОН(В) 0,1% FA		
Параметр	Rt	Rt'	w1/2	Rt	Rt'	w1/2
Нулевое время удерживания	<u>0,64</u>			<u>0,52</u>		
ДЭАЭдиС	0,64	0,00	0,07	1,05	0,53	0,15
ДЭАЭМФТ	1,21	0,57	0,08	1,20	0,68	0,20
МФК	1,25	0,61	0,08	0,95	0,43	0,30
VR	3,56	2,92	0,06	8,08	7,56	0,25
иПрМФК	3,93	3,29	0,07	2,96	2,44	0,37
диПрМФ	4,57	3,93	0,05	8,61	8,09	0,15
иПр-иБМФ	4,76	4,12	0,06	9,00	8,48	0,15
иБМФК	4,82	4,18	0,08	6,95	6,43	0,50
диБМФ	4,92	4,28	0,07	9,26	8,74	0,15
ПМФК	5,14	4,50	0,07	8,44	7,92	0,12
иБ-ПМФ	5,15	4,51	0,07	10,01	9,49	0,12
дПМФ	5,37	4,73	0,08	10,49	9,97	0,10
Параоксон (BC)	4,72	4,08	0,06	8,91	8,39	0,15

Продолжение таблицы 1-1.

Колонка	(3) HyperCarb 2,1 x 100 мм, 5 мкм			(4) Zorbax SB-C18 4,6 x 150 мм, 1,8 мкм		
Элюирование	9 мин, 0,4 мл/мин 10-95% В Вода(А)-МеОН(В) 0,1% FA			10 мин, 0,7 мл/мин 5-95% В Вода(А)-МеСN(В) 0,1% FA		
Параметр	Rt	Rt'	w1/2	Rt	Rt'	w1/2
Нулевое время удерживания	<u>0,53</u>			<u>1,87</u>		
ДЭАЭдиС	3,14	2,61	0,41	4,57	2,70	0,12
ДЭАЭМФТ	2,80	2,27	0,08	2,55	0,68	0,10
МФК	1,90	1,37	0,10	1,90	0,03	0,10
VR	3,20	2,67	0,80	5,15	3,28	0,08
иПрМФК	4,27	3,74	0,25	2,78	0,91	0,18
диПрМФ	3,30	2,77	0,11	5,63	3,76	0,09
иПр-иБМФ	1,85	1,32	0,09	5,99	4,12	0,09
иБМФК	5,68	5,15	0,26	4,80	2,93	0,13
диБМФ	2,81	2,28	0,07	6,32	4,45	0,09
ПМФК	7,51	6,98	0,27	5,60	3,73	0,30
иБ-ПМФ	3,11	2,58	0,07	5,04	3,17	0,10
дПМФ	3,30	2,77	0,08	7,51	5,64	0,10
Параоксон (BC)	4,90	4,37	0,12	6,21	4,34	0,09

Примечания: Вода – деионизированная вода; МеОН – метанол; МеСN – ацетонитрил; FA – муравьиная кислота; Rt – время удерживания, мин; Rt' – приведенное время удерживания, за вычетом нулевого времени удерживания, мин; w1/2 – ширина пика на полувысоте, мин.

Таблица 1-2. Рассчитанные факторы удерживания по маркерам ФТХ и VR.

Параметр	Фактор удерживания k'			
	1 (Gemini NX)	2 (Gold C8)	3 (HyperCarb)	4 (SB-C18)
ДЭАЭдиС	0,00	1,02	4,92	1,44
ДЭАЭМФТ	0,89	1,31	4,28	0,36
МФК	0,95	0,83	2,59	0,02
VR	4,56	14,54	5,04	1,75
иПрМФК	5,14	4,69	7,06	0,49
диПрМФ	6,14	15,56	5,23	2,01
иПр-иБМФ	6,44	16,31	2,49	2,20
иБМФК	6,53	12,37	9,72	1,57
диБМФ	6,69	16,81	4,31	2,38
ПМФК	7,03	15,23	13,16	1,99
иБ-ПМФ	7,05	18,25	4,86	1,70
дПМФ	7,39	19,17	5,23	3,02
Параоксон (BC)	6,38	16,13	8,25	2,32

Таблица 1-3. Рассчитанные ЧТТ (число теоретических тарелок) на метр, с учетом длины колонки.

Параметр	ЧТТ на метр			
	1 (Gemini)	2 (Gold C8)	3 (HyperCarb)	4 (SB-C18)
ДЭАЭдиС	3090	2717	3252	53614
ДЭАЭМФТ	8457	1996	67926	23981
МФК	9025	556	20909	13345
VR	130139	57922	887	152898
иПрМФК	116520	3549	15920	8818
диПрМФ	308818	182694	49010	144658
иПр-иБМФ	232660	199620	23429	163749
иБМФК	134191	10713	26492	50397
диБМФ	182618	211320	89546	182289
ПМФК	<i>199315</i>	274299	42865	12881
иБ-ПМФ	<i>200092</i>	385840	109101	93901
дПМФ	166563	610172	94352	208492
Параоксон (BC)	228766	195648	92455	175998

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



Федеральное бюджетное учреждение
«Государственный региональный центр стандартизации, метрологии
и испытаний в Свердловской области»
(ФБУ «УРАЛТЕСТ»)
620990, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. Красноармейская, 2а
(рег. № в реестре аккредитованных лиц № 30058-13)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
ОБ АТТЕСТАЦИИ МЕТОДИКИ (МЕТОДА) ИЗМЕРЕНИЙ
№ 00000070.01.20-30058-13**

методика (метод) измерений массовой концентрации свободных форм **О-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил]метилтиофосфоната** и продукта его деструкции **S-(2-диэтиламиноэтил)метилфосфонотиоата** в смывах в диапазоне от $5 \cdot 10^{-7}$ до $5 \cdot 10^{-3}$ мг/дм² и твердых образцах (фрагментах строительных конструкций, инженерной инфраструктуры производственных помещений и т.д.) в диапазоне от $2,5 \cdot 10^{-5}$ до 25 мг/кг методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС)

наименование методики (метода) измерений, включая указание измеряемой величины, шкалы величины (шкалы измерений), объекта измерений, диапазона измерений, реализуемого способа измерений и, при необходимости, дополнительных параметров

разработанная ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России (188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, корпус 93)

наименование и адрес разработчика методики измерений

содержащаяся в документе: «Методика измерений массовой концентрации **О-изобутил-S-[(2-диэтиламино)этил]метилтиофосфоната** и продукта его деструкции **S-(2-диэтиламиноэтил) метилфосфонотиоата** в смывах и твердых образцах (отходах, фрагментах строительных конструкций, инженерной инфраструктуры производственных помещений и т.д.) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием», утвержденном в 2020 г., на 22 листах

обозначение и наименование документа, содержащего методику (метод) измерений, год его утверждения, число страниц

аттестована в соответствии с Приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 15 декабря 2015 г. № 4091 «Порядок аттестации первичных референтных методик (методов) измерений, референтных методик (методов) измерений и методик (методов) измерений и их применения» и по результатам аттестации признана соответствующей предъявляемым к ней требованиям, приведенным в Федеральном законе от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений», ГОСТ Р 8.563-2009 «ГСИ. Методики (методы) измерений»

обозначение и наименование НД (нормативного правового акта), на соответствие требованиям которого аттестована методика (метод) измерений (при наличии) или указание требований, в соответствии с которыми аттестована методика (метод) измерений

Аттестация проведена по результатам: **метрологической экспертизы материалов по разработке методики измерений и результатов экспериментального исследования**

указание способа установления показателей точности результатов измерений, получаемых по аттестуемой методике (методу) измерений для подтверждения соответствия методики (метода) измерений установленным метрологическим требованиям к измерениям (теоретические и (или) экспериментальные исследования)

Показатели точности методики измерений приведены в приложении к настоящему свидетельству

И. о. генерального директора ФБУ «УРАЛТЕСТ»,
руководитель службы по обеспечению единства
измерений



«31» января 2020 г


МП

Ю. М. Суханов