

УДК 661.12; 661.143; 662.1/4

## МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ТОКСИКАНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ РЕАГЕНТОВ

А.В. Соснов<sup>1\*</sup>, М.И. Власов<sup>1</sup>, С.В. Садовников<sup>1</sup>, К.А. Руфанов<sup>1</sup>, Ф.М. Семченко<sup>1</sup>, А.А. Соснова<sup>1</sup>, А.С. Радилов<sup>2</sup>, Е.И. Савельева<sup>2</sup>

**Резюме.** Описано и систематизировано использование люминесцентных реагентов для определения токсикантов, включая отравляющие вещества, пестициды, продукты их деструкции и прекурсоры. На примере фосфорорганических токсикантов и продуктов их деструкции (ФОВ) показано, что чувствительность люминесцентных методов на основе органических комплексов лантаноидов (в первую очередь  $\text{Eu}^{3+}$ ) находится на уровне наиболее совершенных инструментальных хроматографических и биохимических методов анализа с пределом определения на уровне единиц ррт, что позволяет определять супертоксианты на уровне требований безопасности, время анализа – от нескольких секунд до 10 мин. Высокая селективность идентификации достигается за счет использования импринтированных материалов, модифицированных циклодекстринов, а также люминесцентных сенсорных матриц. Это является основой разработки новых технологий индикации следов токсикантов и продуктов их разложения, включая возможную технологию использования люминесцентных контрастных реагентов для увеличения чувствительности спектральных методов и дистанционного определения токсикантов. Показаны возможности разработки принципиально новых материалов для индивидуальных средств защиты, оборудования и мультифункциональных контактных поверхностей, обеспечивающих визуализацию и идентификацию токсикантов, а также каталитическую самодегазацию. Продемонстрирована взаимосвязь технологий обеспечения безопасности людей и окружающей среды на стыке аналитической химии, криминалистики, химической безопасности и фармацевтики.

**Ключевые слова:** люминесцентный реагент, лантаноид, токсикант, пестицид, продукт деструкции, предел определения, идентификация, химическая безопасность.

### DETECTION OF TOXICANTS BASED ON LUMINESCENT REAGENTS

A.V. Sosnov<sup>1\*</sup>, M.I. Vlasov<sup>1</sup>, S.V. Sadovnikov<sup>1</sup>, K.A. Rufanov<sup>1</sup>, F.M. Semchenko<sup>1</sup>, A.A. Sosnova<sup>1</sup>, A.S. Radilov<sup>2</sup>, E.I. Savelieva<sup>2</sup>

**Abstract.** Application of luminescent reagents for detection of toxicants including warfare agents, pesticides and their degradation products and precursors has been systematically reviewed. Methods of organophosphorus toxicants and products of their destruction (OP) detection based on lanthanide luminescent complexes (primarily  $\text{Eu}^{3+}$ ) have the similar sensitivity as the most advanced instrumental chromatographic and biochemical assays with detection level in the range of several ppts that allows to determine supertoxicants at the safety requirements concentration levels and at appropriate analysis duration from a few seconds to 10 minutes. High selectivity of toxicants identification is achieved by means of imprinted materials, modified cyclodextrins and luminescent sensor arrays. This is the basis for development of new technologies for trace analysis of toxicants and their decomposition products, including possible technology of luminescent contrast agents' application to increase sensitivity of spectroscopic methods and remote determination of toxicants on the ground. Further possibilities to develop next generation materials for protective gear, equipment and multifunctional contact surfaces providing visualization and identification of toxicants and simultaneous catalytic self-decontamination is discussed. Relationship between technologies for improving safety and security at the crossroads of analytical chemistry of warfare agents, criminalistics, chemical safety and pharmaceuticals has been demonstrated.

**Keywords:** luminescent reagent, lanthanide, warfare agent, pesticide, degradation product, detection limit, identification, chemical safety and security.

1 – ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» (ФГУП «ГосЗМП»), 111024, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 23

2 – ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, к. 93

1 – Federal State Unitary Enterprise «State Pharmaceutical Plant» (FSUE «GosZMP»), 23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia

2 – Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, 93, v. Kuz'molovskiy, Vsevolozhskii district, Leningrad region, 188663, Russia

\* адресат для переписки:

E-mail: andrey.sosnov@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время химическое оружие (ХО) относится к запрещенным видам вооружений, поэтому любые действия, противоречащие Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении (Конвенция) [1], являются предметом международного расследования. Попытки

расследования инцидентов с военным использованием токсичных веществ в Сирии [2] и других странах региона показали, что в настоящее время не существует оперативной, удобной и безопасной для персонала международных миссий по расследованию инцидентов технологии индикации и визуализации области распространения отравляющих веществ (ОВ) на местности и в усло-

виях урбанизированной (городской или любой плотно населенной) среды. Типовое расследование Организации по запрещению химического оружия (ОПХВ) происшествий с возможным применением ОВ основано на рутинном отборе и анализе большого количества проб с места инцидента и биомедицинских проб пострадавших с последующим их анализом [3, 4]. Расследование ставит целью установление факта наличия конкретного токсиканта и/или продуктов его трансформации, но не обеспечивает быстрого и надежного выяснения общей картины заражения и установления причин происшествия в целом. Поэтому разработка технологии оперативной визуализации общей картины и особенностей заражения, включая идентификацию токсиканта, оценку способа его применения и зон заражения, была бы востребована при расследовании случаев как военного, так и криминального использования ОВ, особенно в условиях вооруженных конфликтов, крайне затрудняющих планомерный отбор большого количества проб.

В настоящее время более 95% мировых запасов ОВ ликвидировано [5], процесс уничтожения объявленных запасов ХО заканчивается, поэтому наиболее вероятным сценарием можно считать именно диверсионное/террористическое использование ОВ, скрытно произведенное в относительно небольших количествах, а также возможные инциденты с затопленным и другим брошенным ОВ. Возможное количество токсикантов для проведения террористического акта может быть оценено как равное количеству обычно используемых для этого взрывчатых веществ. При этом результаты применения ОВ малопредсказуемы, поскольку опыт таких инцидентов ограничен, а результат зависит не только от факторов, связанных с поражающими свойствами использованного агента и его количеством. Так, например, синхронное использование в нескольких местах токийского метро достаточно мощного и эффективного в закрытых помещениях ОВ зарин в 1995 г. не привело к значительной летальности [6, 7], даже несмотря на выбор эффективного места для атаки и неготовность служб спасения. Количество наиболее эффективных нервно-паралитических фосфорорганических ОВ для применения в диверсионных и ограниченных военных целях на открытой местности должно быть значительным. Использование относительно небольших количеств мощных нервно-паралитических фосфорорганических ОВ, а также других типов ОВ с меньшей боевой эффективностью (например, удушающих, кожно-нарывных или психоактивных) в количестве до 1 тонны будет оказывать скорее демонстративный и психологический эффекты, но не будет иметь существенного военного значения. Это косвенно подтверждается положениями Конвенции о возможности производства до 1 т/год ОВ каждой из стран-участниц в целях, не противоречащих Конвенции [1].

В целом криминально используемые летальные ОВ могут быть весьма разнообразными. При кустарном производстве с большей степенью вероятности основные прекурсоры и вспомогательные вещества будут выбраны по двум основным критериям – известность в технической литературе и доступность реагентов. Вполне вероятно ожидать использования веществ, отличных от ранее производимых ОВ, что в свою очередь влечет увеличение разнообразия возможных прекурсоров. В качестве косвенного примера использования наиболее доступных прекурсоров в кустарных методах синтеза ОВ можно привести обнаружение уротропина во многих пробах зарина, примененного в Сирии [8, 9]. Данный доступный и недорогой амин, вероятно, используется в качестве акцептора фтористого водорода на последней стадии синтеза.

Разнообразие описанных в литературе высокотоксичных агентов, в первую очередь нервно-паралитических фосфорорганических веществ (ФОВ), ставит как задачу универсальной индикации (с последующей идентификацией) наиболее опасных агентов в случае их неожиданного применения, так и задачи, связанные с превентивным обнаружением подозрительных манипуляций с токсикантами, а также тщательным расследованием даже небольших инцидентов. Так, своевременное расследование инцидента в г. Мацумото в 1994 г. [10] могло бы предотвратить химическую атаку в токийском метро в 1995 г.

## АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ИНДИКАЦИИ И ВИЗУАЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ

Технология быстрой индикации, визуализации области заражения и идентификации типа агентов (в первую очередь наиболее летальных, нервно-паралитических) весьма актуальна как для проведения защитных и следственных действий, так и для обнаружения запрещенных работ с контролируруемыми токсичными веществами (производство, попытка модификации промышленных продуктов, перевозка, хранение, подготовка к использованию и др.), в том числе при проведении международных инспекций и расследований силами Fact Finding Mission (FFM) [9], а также национальных расследований террористических угроз и инцидентов.

Вывод ОПХВ, сделанный более чем через 10 дней после инцидента 4 апреля 2017 г. в Khan Shaykhun Сирийской Арабской Республики [9], не содержит однозначного подтверждения использования именно зарина, поскольку к этому моменту был выполнен анализ только биомедицинских проб пострадавших, которые содержали только продукты биодеструкции, предположительно, зарина. Отбор проб на месте инцидента ОПХВ FFM не проводился. Соответственно, не был и не мог быть определен способ применения токсиканта.

Этот пример свидетельствует о необходимости дополнительной разработки методологии оперативного установления факта использования ОВ и визуализации области заражения, пригодной для использования в районах боевых действий с учетом требований безопасности персонала ФФМ. Методология быстрой индикации и визуализации зоны заражения в идеале должна не только определять тип или подтип агента [например, нервно-паралитические ФОВ G или V-типа (рисунок 1)], но и позволять сделать выводы о техническом средстве его применения по характерным картинам заражения местности токсикантом и продуктами его деструкции. Характер и соотношение продуктов деструкции, например соотношение продуктов термораспада и гидролиза, а также формы точечных областей заражения (в результате воздействия боеприпасов) позволят идентифицировать тип применения, а в идеале – вид и мощность боеприпасов.

Эпоха запасов штатных химических боеприпасов заканчивается [5], однако развитие технологий и доступность информации ведет как к расширению возможностей для создания более эффективных средств применения, так и к увеличению разнообразия выбора токсичных агентов. Серьезным прецедентом является сам факт нарушения Конвенции – производство и/или использование даже относительно небольших количеств ОВ, имеющее не столько военное значение, сколько политические последствия для страны или организации – нарушителя. Поэтому актуально совершенствование технологий, применимых при расследовании инцидентов с использованием ОВ и других токсикантов, в том числе и для выявления нарушителя Конвенции.

Описываемая в статье перспективная технология визуализации и идентификации на основе контрастных люминесцентных реагентов относится больше к области криминалистики, чем к области защиты от военного применения ОВ. Вероятно, поэтому данная технология не была ранее детально разработана как элемент системы химической защиты в период холодной войны, даже несмотря на наличие существенного научно-технического задела. С точки зрения международного сообщества, факты систематического скрытого диверсионного или террористического использования ОВ рассматриваются как вызов, что требует технологического решения в рамках верификационных задач Конвенции, поэтому в последние годы люминесцентная технология индикации и идентификации активно развивается, в том числе и в форме миниатюрных универсальных устройств первичной индикации ОВ.

Технология визуализации и идентификации типа токсичного агента также актуальна при создании улучшенных средств индивидуальной защиты, например перчаток, обладающих индикаторными свойствами. Это снизит вероятность неожиданного поражения (например, персонала служб быстрого реагирования, взрывотехников и других специалистов, действующих

в условиях первичной неопределенности) при контакте с предметами и поверхностями, зараженными нелетучими и/или трудно определяемыми токсикантами с высокой трансдермальной токсичностью. Важным аспектом применения экспресс-индикации ОВ является предупреждение последствий инцидентов, связанных с контактом с затопленным или захороненным ХО. Следует отметить, что в передовых зарубежных исследованиях и разработках имеется тенденция к созданию средств индикации, встроенных в средства защиты, например перчатки, а также тенденция к интеграции средств индикации и/или средств защиты с элементами индикации со смартфоном [11].

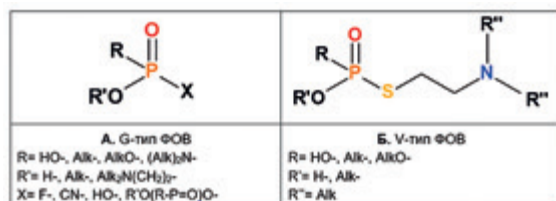
Возможным техническим решением для перечисленных задач является разработка высокочувствительных и специфичных к целевым классам соединений (в первую очередь ФОВ) люминесцентных реагентов (контрастных агентов) и покрытий на их основе, изменяющих спектр и/или интенсивность поглощения и испускания излучения при взаимодействии с контролируемыми токсичными веществами и продуктами их деструкции. Наиболее актуальной представляется технология на основе комплексных и супрамолекулярных соединений лантаноидов, позволяющих оперативно определять ФОВ в концентрациях ниже опасных. Для оперативного анализа и визуализации значительной зоны заражения актуально создание бесконтактной технологии индикации, включающей распыление разбавленного раствора контрастного люминесцентного агента, последующую фиксацию и сравнительный анализ изображений поверхностей или местности в узких спектральных диапазонах. Некоторые подходы в рамках предлагаемой технологии на основе использования комплексов лантаноидов, вероятно, позволят создавать средства индивидуальной защиты и покрытия техники с возможностью самодегазации, то есть катализирующие разложение токсикантов.

## ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ И ПРОДУКТЫ ИХ ДЕСТРУКЦИИ

Типы реально использованных и потенциальных ОВ подробно описаны в [12, 13]. Списки контролируемых соединений и их прекурсоры представлены в Приложении по химическим веществам Конвенции [1]. С одной стороны, списки ОВ Конвенции относятся только к токсикантам, когда-либо использованным, произведенным или разработанным для военного применения, но не охватывают всего химического разнообразия соединений, пригодных для массового поражения. С другой стороны, данные списки являются основным источником информации как для правоохранительных организаций, так, вероятно, и для потенциальных нарушителей Конвенции.

Большая часть фосфорорганических ОВ – ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChE), отобранных по критериям известности из литературы и просто-

ты получения, а также фосфорсодержащие продукты их гидролиза [12–16], биодеструкции и терморазложения [17] могут быть описаны двумя общими формулами, представленными на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Обобщенные формулы фосфорорганических ОВ – мощных ингибиторов холинэстераз G- (А) и V- (Б) типов и продуктов их распада [1, 12–17]

Различие между токсичными ФОВ G и V-типов состоит в наличии основного атома азота в составе «уходящей» группы. В случае веществ V-типа отщепляемая при ингибировании холинэстераз тиохолиновая группа обладает способностью ориентировать молекулу ингибитора в области активных центров холинэстераз [12, 13, 16]. При этом может несколько увеличиваться специфичность токсиканта к целевой синаптической ацетилхолинэстеразе (AChE) относительно других эстераз, выполняющих защитные функции. В раздел рисунка 1А (G-тип ФОВ) также включены токсиканты, которые в некоторых зарубежных публикациях относят к смешанному GV-подтипу ФОВ [12, 13, 16, 96], что не совсем обоснованно.

Проблему определения химических агентов и продуктов их деструкции можно проиллюстрировать на одном характерном ОВ, например зарине. Зарин не является наиболее мощным и эффективным с военной точки зрения, но в силу дешевизны, а также простоты получения и применения наиболее часто (по сравнению с другими реальными ОВ) использовался в различных инцидентах [12, 19]. Данное вещество производилось и использовалось как штатное ОВ в составе боеприпасов различных стран, а также как средство террора, с использованием весьма разнообразных технических средств, включая бинарные системы получения. Летучесть зарина (22 г/м<sup>3</sup> при 25 °С) приблизительно соответствует летучести воды, температура кипения 158 °С. Вещество достаточно термостабильно (температура начала разложения ~150 °С), неограниченно смешивается с водой, наиболее гидролитически нестабильно из всего ряда реально использованных фосфорорганических ОВ G-типа – фторангидридов кислот фосфора [20]. Зарин в отличие от других фосфорсодержащих ОВ крайне слабо сорбируется на различных материалах. Вещество эффективно в основном при ингаляционном воздействии. Физико-химические свойства зарина позволяют переводить его в парогазовое состояние любым известным простым способом – взрывом, термовозгонкой, выливом. При температуре выше 20 °С на открытой местности вещество быстро испаряется [18, 20]. Вероятно, именно нестойкость зарина на местности в условиях тепло-

го климата делает его привлекательным для военного применения в урбанизированной среде: разрушения минимальны, дегазация не требуется, само вещество через несколько часов после применения определить сложно, что подтверждается результатами практических расследований последствий инцидентов, например в Khan Shaykhun 4.04.2017 [21, 22].

Разложение зарина при нагревании и гидролизе дает различные фосфорорганические вещества (рисунок 2):

- продукт термического разложения зарина – метилфторфосфонат [17, 23];
- продукт гидролиза и биодеградация – О-изопропилметилфосфонат [16, 24, 25].



**Рисунок 2.** Образование двух типов продуктов деструкции зарина

Оба фосфорорганических продукта деструкции – нелетучие гигроскопичные производные метилфосфоновой кислоты. По соотношению продуктов распада зарина можно различить методы его применения, даже при отсутствии фрагментов средства применения. Следует отметить, что результат анализа образцов, полученных OPCW FFM от «неправительственных организаций» с места инцидента в Khan Shaykhun 4.04.2017, не включает обнаружение продукта термического разложения зарина – метилфторфосфоната [22]. По одной из версий, в Khan Shaykhun имел место взрыв химического боеприпаса (или боеприпасов), что однако опровергается некоторыми исследованиями, например анализом Prof. Postol [26], который утверждает, что источник зарина был иной. При исследовании места взрыва отбор образцов должен был производиться сотрудниками OPCW FFM по утвержденной процедуре, однако FFM на месте инцидента не работала, поскольку это было опасно.

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОГО УРОВНЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ ПРИ РАССЛЕДОВАНИИ ИНЦИДЕНТОВ

Требования к чувствительности инструментальных методов анализа для задач химической безопасности обоснованы в публикациях [27–29]. Службы контроля нуждаются в аналитических методах, которые могут обнаруживать химические вещества вплоть



до уровней единиц на миллиард (ppb) для контроля отходов, чтобы соответствовать различным государственным нормам, касающимся классификации опасных отходов. Разработаны аналитические методы измерения содержания зарина (GB) и зомана (GD) на уровнях ppb, которые включают предварительное концентрирование относительно больших объемов (40–150 мкл) экстракта на картридже сорбента с последующей термической десорбцией и анализом с помощью газового хроматографа с пламенно-фотометрическим детектором. Сертифицированные пределы обнаружения (CRL), полученные с помощью этих методов, варьировались от 8,3 до 19 ppb для GB и от 1,8 до 5,3 ppb для GD. Пределы обнаружения (MDL), достигнутые с помощью этих методов, варьируются от 1,7 до 8,2 ppb для GB и от 0,39 до 1,2 ppb для GD. Таким образом, в качестве границы практической значимости технологии для задач контролирующей службы постулируется предел обнаружения ФОВ на уровне единиц ppb [27]. Для сравнения в таблице 1 приведены гигиенические нормативы РФ содержания фосфорорганических ОВ в объектах производственной и окружающей сред и отходах процессов уничтожения ХО [30].

ПДК ФОВ в почве районов размещения объектов уничтожения ХО находится на уровне 0,1 ppb. ПДК в материалах строительных конструкций составляет от 100 ppb. ПДК в отходах после сжигания составляет от 250 ppb. Данные показатели (от 0,1 до 250 ppb) можно принять в качестве нижней и верхней границы возможности идентификации химического объекта (в том числе и скрытого), производящего или использующего ФОВ.

## ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ РЕАГЕНТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ СЛЕДОВ ТОКСИКАНТОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ДЕСТРУКЦИИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ

Использование контрастных агентов – эффективный метод увеличения чувствительности спектральных методов детектирования, а также идентификации химических и биологических соединений. Контрастные хемолюминесцентные агенты используются в криминалистике для визуализации места преступления

Таблица 1.

Гигиенические нормативы РФ содержания фосфорорганических ОВ в объектах производственной и окружающей сред и отходах [30]

Гигиенический норматив	Зарин	Зоман	Вещество типа Vx
ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup>	2,0×10 <sup>-5</sup> ГН 2.2.5.2829-11	1,0×10 <sup>-5</sup> ГН 2.2.5.2728-10	5,0×10 <sup>-6</sup> ГН 2.2.5.1371-03
ПДК в воде водоемов, мг/л	5,0×10 <sup>-5</sup> ГН 2.1.5.2738-10	5,0×10 <sup>-6</sup> ГН 2.1.5.2947-11	2,0×10 <sup>-6</sup> ГН 2.1.5.2036-05
ОБУВ в атмосферном воздухе, мг/м <sup>3</sup>	2,0×10 <sup>-7</sup> ГН 2.1.6.2736-10	1,0×10 <sup>-7</sup> ГН 2.1.6.2737-10	5,0×10 <sup>-8</sup> ГН 2.1.6.2737-10
ПДК в атмосферном воздухе, мг/м <sup>3</sup>	–	5,0×10 <sup>-7</sup> ГН 2.1.6.2157-07	–
ПДК в почве районов размещения объектов уничтожения ХО, мг/кг	2,0×10 <sup>-4</sup> ГН 2.1.7.2751-10	1,0×10 <sup>-4</sup> ГН 2.1.7.2751-10	5,0×10 <sup>-5</sup> ГН 2.1.7.2035-05
ПДУ загрязнения технологического оборудования, мг/дм <sup>2</sup>	1,0×10 <sup>-5</sup> ГН 2.2.5.2945-11	1,0×10 <sup>-6</sup> ГН 2.2.5.2945-11	2,0×10 <sup>-6</sup> Пер. № 08-96
ПДУ загрязнения кожи, мг/см <sup>2</sup>	1,0×10 <sup>-6</sup> ГН 2.2.5.2827-11	1,0×10 <sup>-7</sup> ГН 2.2.5.2827-11	3,0×10 <sup>-8</sup> ГН 2.2.5.2032-05
ПДУ загрязнения СИЗ, мг/см <sup>2</sup>	1,0×10 <sup>-6</sup> ГН 2.2.5.2219-07	1,0×10 <sup>-7</sup> ГН 2.2.5.2219-07	3,0×10 <sup>-8</sup> ГН 2.2.5.2219-07
ПДУ загрязнения металлических отходов, мг/дм <sup>2</sup>	1,0×10 <sup>-4</sup> ГН 2.1.7.2727-10	1,0×10 <sup>-5</sup> ГН 2.1.7.2727-10	–
ПДК в материалах строительных конструкций, мг/кг	0,4 ГН 2.1.7.2946-11	0,1 ГН 2.1.7.2946-11	–
ПДК в отходах после печей сжигания, мг/кг	0,5 на утверждении	0,25 на утверждении	–
АПВ в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup> :			
30 мин	1,3×10 <sup>-1</sup>	9,6×10 <sup>-3</sup>	3,0×10 <sup>-4</sup>
1 час	6,7×10 <sup>-2</sup>	4,7×10 <sup>-3</sup>	1,5×10 <sup>-4</sup>
2 часа	3,4×10 <sup>-2</sup>	3,3×10 <sup>-3</sup>	7,5×10 <sup>-5</sup>
4 часа	1,6×10 <sup>-2</sup>	1,5×10 <sup>-3</sup>	3,5×10 <sup>-5</sup>
	ГН 2.2.5.2389-08	ГН 2.2.5.2388-08	ГН 2.2.5.2220-07
АПВ в атмосферном воздухе, мг/м <sup>3</sup> :			
1 час	8,0×10 <sup>-4</sup>	1,2×10 <sup>-4</sup>	1,6×10 <sup>-5</sup>
4 часа	2,0×10 <sup>-4</sup>	3,0×10 <sup>-5</sup>	4,1×10 <sup>-6</sup>
8 часов	1,0×10 <sup>-4</sup>	1,5×10 <sup>-5</sup>	2,0×10 <sup>-6</sup>
24 часа	3,3×10 <sup>-5</sup>	5,0×10 <sup>-6</sup>	6,6×10 <sup>-7</sup>
	ГН 2.1.6.2658-10	ГН 2.1.6.2658-10	ГН 2.1.6.2658-10

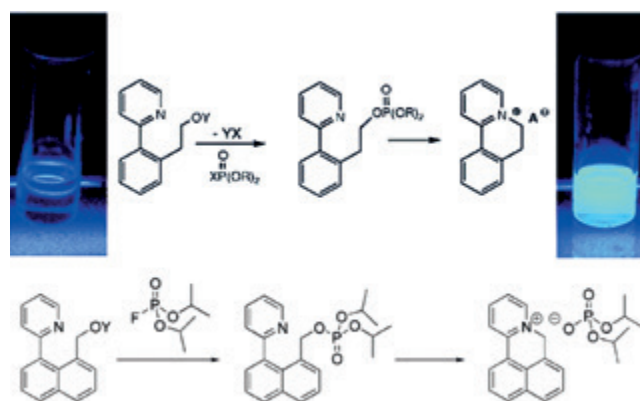
на наличие, например крови и других биологических жидкостей [31]. Подход на основе увеличения чувствительности спектральных методов используется для анализа лекарств, в том числе и с применением микрочипов [32]. Использование контрастных агентов приводит к увеличению чувствительности методов и снижению предела обнаружения веществ в различных матрицах, включая биопробы. Разработаны технологии использования биолюминесцентных методов для детектирования токсичных веществ, включая нервно-паралитические вещества (ингибиторы АСhЕ) из различных химических классов [33], имеются приборы для специфического детектирования химических и биологических агентов [34].

Описанные в литературе лабораторные химические люминесцентные методы обнаружения и идентификации ОВ обладают значительно более высокой чувствительностью по сравнению с близкими к ним по исполнению, широко распространенными колориметрическими методами, используемыми в составе штатных средств индикации, например индикаторными бумагами М8 и М9 и другими колориметрическими средствами индикации ОВ [35]. Общей полезной особенностью люминесцентных и колориметрических методов анализа является возможность использования бытовых устройств типа смартфона для сбора и обработки результатов тестирования [36], что в перспективе позволит автоматически обрабатывать данные, полученные с большого числа сенсорных устройств индивидуальных пользователей [37]. Продемонстрирована возможность использования бытового смартфона со вспышкой для определения наличия стабилизатора (вещества, обладающего слабой люминесценцией) в стандартном образце зарины, упакованного в пластиковую вialу со стеклянной вставкой, без вскрытия вialы [38]. В настоящее время на основе технологии SCiO Sensor производятся смартфоны с функцией спектрального анализа образцов Changhong H2 и смартфонсовместимый микроспектрометр – портативный сканер SCiO для бытового использования [39].

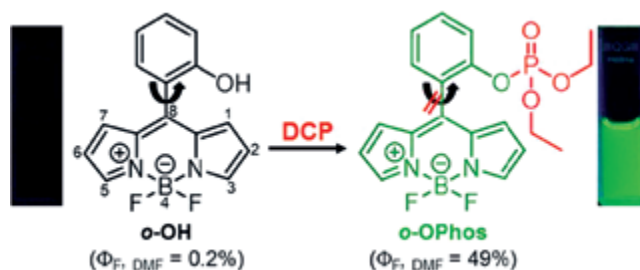
Люминесцентные реагенты, применимые для обнаружения ФОВ, можно разделить на два типа:

- вступающие в химическую реакцию с ФОВ с образованием новых соединений, проявляющих или резко усиливающих интенсивность люминесценции;
- образующие координационную (нековалентную) связь с ФОВ и/или продуктом его деструкции, что приводит как к усилению, так и к гашению люминесценции.

К первому типу относятся органические люминесцентные реагенты, например представленные на рисунках 3 и 4, обеспечивающие предел обнаружения ФОВ 100 ppb – 1 ppm, что примерно соответствует чувствительности колориметрических методов анализа.



**Рисунок 3.** Функционирование простых молекулярных люминесцентных сенсоров при взаимодействии с O,O'-диизопропилфторфосфатом (ДФФ/DFFP). Возникновение флуоресценции в течение 5 с после воздействия O,O'-диэтилхлорфосфата (DCP) и DFP [40]



**Рисунок 4.** Молекулярный сенсор на основе блокирования вращения при взаимодействии с DCP [41]

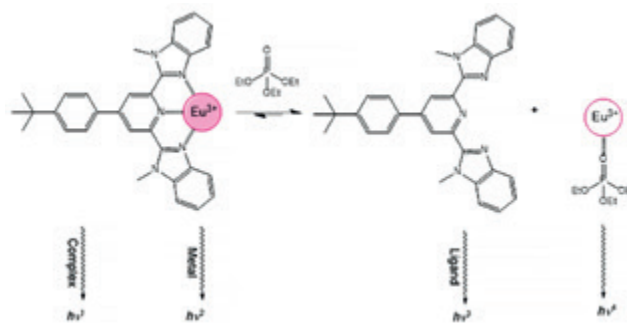
Использование для анализа **люминофоров, образующих ковалентную связь с ФОВ**, имеет ряд существенных недостатков:

- 1) реагируют только на соединения, обладающие относительно высокой реакционной способностью, т.е. способностью отщеплять «уходящую» группу в процессе нуклеофильного замещения у атома фосфора, что обычно коррелирует с гидролитической нестабильностью ФОВ, тогда как высокая токсичность ФОВ обусловлена способностью к специфическому необратимому ингибированию фермента АСhЕ в области нервных синапсов, что прямо не коррелирует со способностью к нуклеофильному замещению у атома фосфора;
- 2) чувствительность анализа на основе данных люминесцентных агентов находится на уровне лучших колориметрических методов определения, однако этого недостаточно для определения безопасных концентраций наиболее токсичных ФОВ;
- 3) метод, вероятно, непригоден для определения продуктов деструкции токсичных ФОВ, включая токсиканты типа EA 2192, т.е. S-[2-(N,N-диалкиламино)этил]метилтиофосфонаты и их аналоги, устойчивые к действию нуклеофильных агентов.

Наиболее практически интересными представителями люминесцентных соединений являются **реагенты, образующие нековалентные координационные связи с ФОВ, в основном органические комплексы катионов лантаноидов**. Их высокая чувствительность при обнаружении фосфорорганических веществ, содержащих фосфорильную группу P=O, например соединений общей формулы R<sub>3</sub>P=O (где R – органический заместитель, атом галогена, NC-, HO- и другие группы), обусловлена большим сродством связанных в комплекс ионов лантаноидов и ФОВ. Этот факт может быть использован разными способами.

Люминесценция координационных комплексов лантаноидов напрямую зависит от эффективности возбуждения под действием излучения УФ или видимой части спектра. Сами по себе ионы лантаноидов в незначительной степени способны поглощать излучение в этих диапазонах, проблема, однако, легко решается с привлечением групп, способных поглотить энергию и передать ее иону лантаноида. Такой эффект получил название «эффект антенны» (рисунок 5А). Он обеспечивает внутримолекулярный безызлучательный перенос энергии, поглощенной присутствующими, но не обязательно координированными непосредственно по иону лантаноида (рисунок 5Б) органическими или металлоорганическими (рисунок 5В) фрагментами [42–44].

Высокое сродство ионов лантаноидов к координационному нековалентному связыванию с фосфорильной группой (в том числе ионов лантаноидов, уже находящихся в координированном виде с фрагментами, обеспечивающими «эффект антенны»), обуславливает перестройку исходного люминесцентного комплекса, что в свою очередь приводит к существенному изменению его спектральных свойств (рисунок 6) при образовании стабильного конъюгата лантаноида с ФОВ. Это может быть зарегистрировано различными спектральными инструментальными методами. Показано, что высокой чувствительностью к нековалентному связыванию с фосфорильной группой обладают координационные и супрамолекулярные соединения на основе Eu<sup>3+</sup> и Tb<sup>3+</sup>, которые обладают люминесценцией в красной и зеленой областях соответственно [45], в том числе и в водных растворах [44, 46, 47].



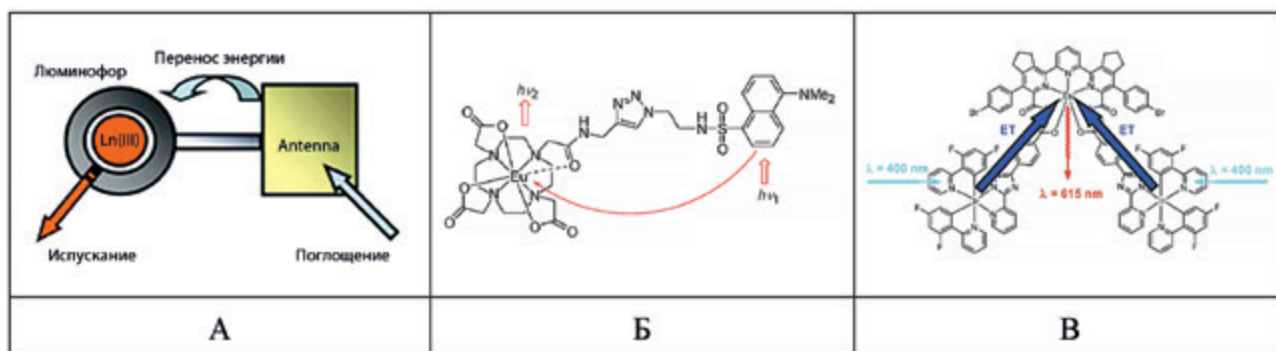
**Рисунок 6.** Иллюстрация изменения спектра испускания и снижения интенсивности люминесценции (в результате подавления «эффекта антенны») относительно исходного комплекса при связывании иона лантаноида (Eu<sup>3+</sup>) с имитатором ОВ-триэтилфосфатом [48, модифицировано]

Высокая чувствительность спектра испускания комплексов лантаноидов к присутствию поглощающих ультрафиолетовое и видимое излучение лигандов с «эффектом антенны» позволяет использовать эти комплексы для анализа взаимодействия люминофоров с ОВ в условиях естественного освещения.

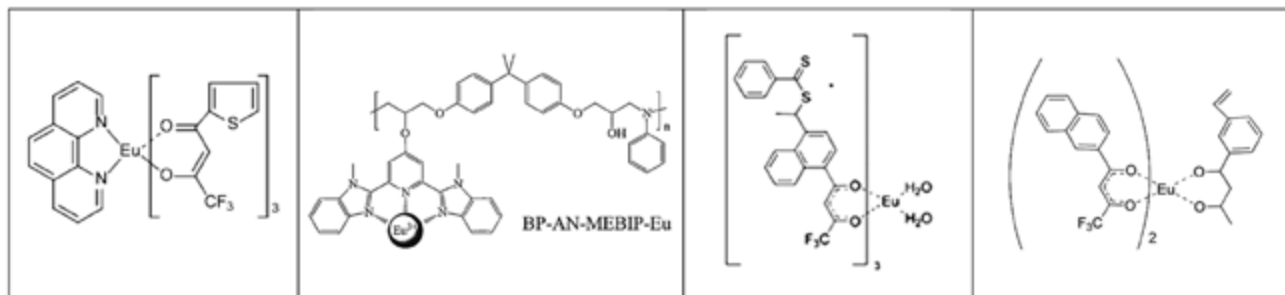
Материалы, содержащие коммерчески доступные комплексные соединения Eu<sup>3+</sup>, например Eu(TTA)<sub>3</sub>Phen [49–50] на носителях, в том числе на силикагеле, позволяют детектировать пары диизопропилфторфосфата (ДФФ/DFP) в концентрации от 3 ppm [45]. Разработаны перспективные люминесцентные полимеры на основе комплексных соединений европия, например Eu(TTA)<sub>3</sub>Phen [51], BP-AN-MeBIP-Eu [52] и др. (рисунок 7).

Ионы лантаноидов, связанных в координационные комплексы, содержащие гидратные лиганды, обладают слабой люминесценцией, что связано со значительно более эффективным переносом энергии с иона лантаноида на эти лиганды с последующей диссипацией энергии за счет О-Н-осцилляций на водородных связях.

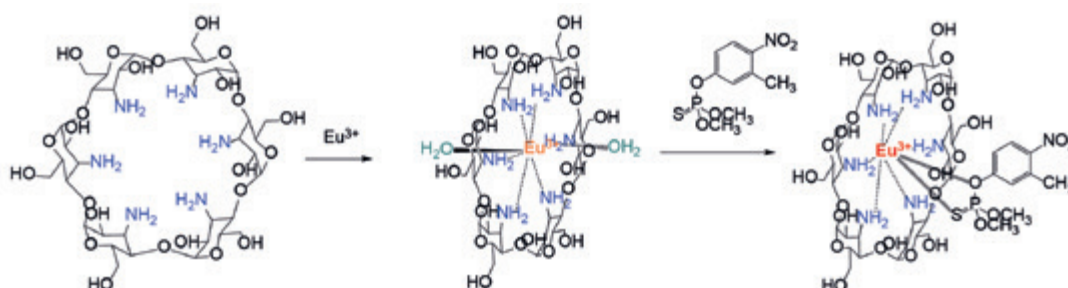
Описано использование комплексов модифицированных циклодекстринов для определения фосфорорганических пестицидов, например комплекса пер-6-амино-бета-циклодекстрина с Eu<sup>3+</sup> (Per-6-



**Рисунок 5.** Схема процесса непрямого переноса энергии в люминесцентных комплексах на основе катионов лантаноидов



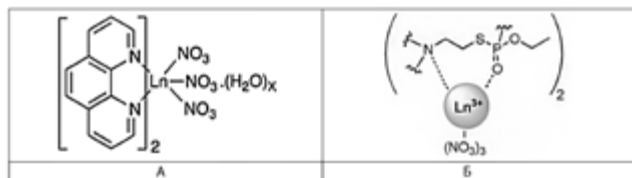
**Рисунок 7.** Примеры люминесцентных реагентов на основе европия, используемых для обнаружения ФОВ в составе экспериментальных композиций на различных носителях



**Рисунок 8.** Механизм образования гидратированного комплекса Per-6-ABCD-Eu<sup>3+</sup> и его взаимодействие с фенитротионом в воде, приводящее к резкому усилению люминесценции

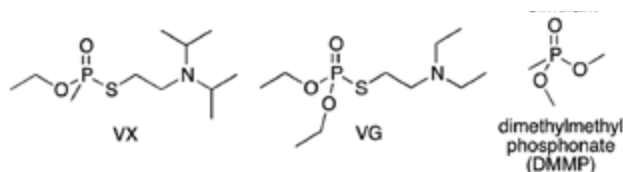
ABCD-Eu<sup>3+</sup>) для селективного определения (рисунок 8) пестицида фенитротиона с пределом обнаружения 10<sup>-12</sup> М или ~300 ppq [53]. Фенитротион замещает гидратные лиганды, образуя стабильный координационный комплекс, обеспечивающий дополнительный перенос энергии за счет «эффекта антенны». Чувствительность данной тест-системы уменьшалась в ряду пестицидов фенитротион >>> хиналфос > метилпаратион > паратион > метилпараоксон > параоксон > фенхлофос > профенофос > малатион [53].

Различия одно- и двухцентрового молекулярного хелатирования ФОВ были продемонстрированы [54] при сравнительном спектральном исследовании продуктов связывания [Ln(phen)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>], где phen=1,10-фенантролин и Ln=Eu<sup>3+</sup>, x=3; Ln=Tb<sup>3+</sup>,



**Рисунок 9.** Взаимодействие гидратированного комплекса лантаноида и 1,10-фенантролина (А) с ФОВ вызывает гашение люминесценции при образовании именно двухцентрового связывания в комплексе ФОВ V-типа – лантаноид (Б) в результате подавления «эффекта антенны»

А. Комплекс лантаноидов и фенантролина: Ln=Eu<sup>3+</sup>, x=3; Ln=Tb<sup>3+</sup>, x=2  
 Б. Двухцентровое связывание ФОВ V-типа



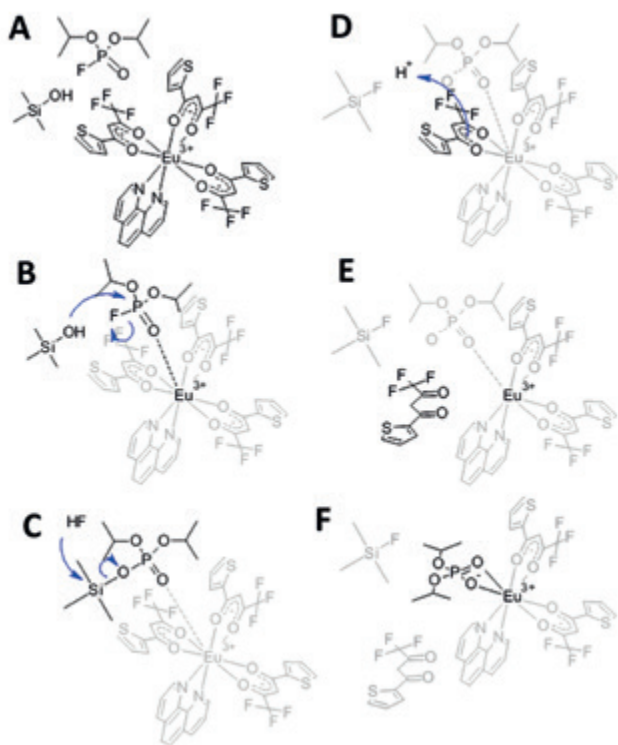
**Рисунок 10.** Вещества Vx и VG, а также имитатор O,O'-диметилметилфосфонат (DMMP), использованные для сравнительного изучения связывания ФОВ с комплексами лантаноидов и 1,10-фенантролина

x=2 (рисунок 9А), с ОВ Vx и VG, а также имитатором O,O'-диметилметилфосфонат (DMMP) – рисунок 10. В случае ФОВ V-типа (Vx и VG) взаимодействие с комплексами лантаноидов включает дополнительное нековалентное связывание с неподеленной парой электронов аминогруппы (рисунок 9Б), что эффективно хелатирует ион лантаноида и специфично гасит люминесценцию при связывании ФОВ V-типа в отличие от связывания DMMP [54].

Показана возможность использования комплексов типа Eu(TTA)<sub>3</sub>Phen на силикагеле для разложения ФОВ O,O'-диизопропилфторфосфат (ДФФ/ДФР) в присутствии молекул воды (рисунок 11).

Практически важным свойством комплексов на основе лантаноидов является возможность идентификации следов не только ОВ, но и продуктов их деструкции. Определение сорбированных на почве и на различных поверхностях продуктов деструкции ОВ через

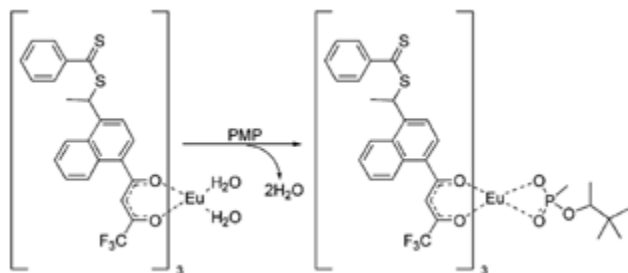




**Рисунок 11.** Быстрое каталитическое разложение ДФФ (DFP) в тонкой пленке диоксида кремния. Люминесцентный комплекс  $\text{Eu}(\text{TТА})_3\text{Phen}$  на основе катиона европия меняет свои спектральные свойства и катализирует разложение токсиканта [45]

несколько суток после заражения может являться ключевым преимуществом метода анализа на основе использования контрастного люминесцентного агента. Связывание продуктов деструкции фосфорсодержащих ОВ с некоторыми комплексами лантаноидов приводит к резкому увеличению интенсивности люминесценции. На рисунках 12 и 13 показаны схемы связывания стабильным гидратированным комплексом бета-дикетона и лантаноида ( $\text{Eu}^{3+}$ ) продукта гидролиза зомана – пинаколилметилфосфоната (PMP), что приводит к изменению спектра и резкому увеличению интенсивности люминесценции (рисунок 14).

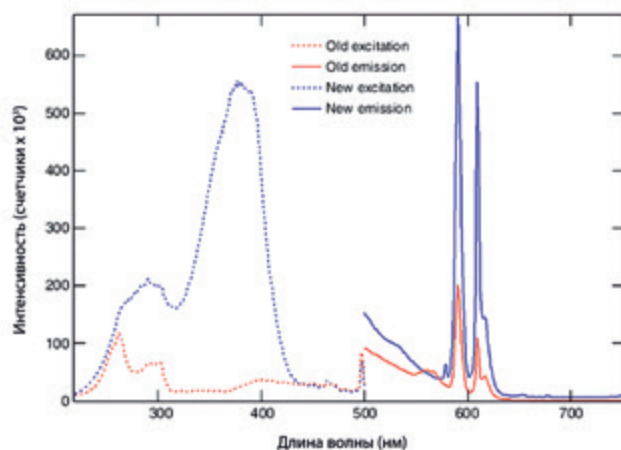
При образовании аддуктов с PMP наблюдается резкое увеличение интенсивности испускания. Пре-



**Рисунок 12.** Схема связывания гидратированным комплексом бета-дикетона и лантаноида ( $\text{Eu}^{3+}$ ) продукта гидролиза зомана (PMP), приводящего к изменению спектра и увеличению интенсивности люминесценции



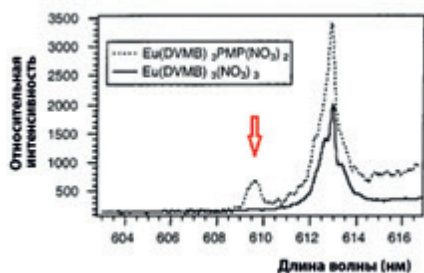
**Рисунок 13.** Синтез комплексов 1,3-дикетонов ( $\text{R}_1=4$ -винилфенил или 3,5-дивинилфенил,  $\text{R}_2$ =метил или фенил,  $\text{R}_3=\text{H}$ , аллил или 4-винилбензил) и их взаимодействие с продуктом гидролиза зомана PMP [55, 56]



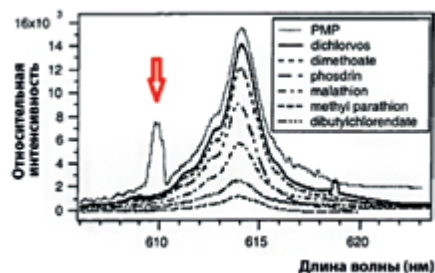
**Рисунок 14.** Сравнение спектров поглощения и испускания исходного комплекса (красным) и аддукта с PMP (синим) [55, 56]

дел обнаружения PMP оценивается на уровне единиц ppb [55, 56].

С целью увеличения селективности люминесцентной технологии идентификации, вплоть до идентификации отдельных соединений (как токсикантов, так и продуктов их деструкции), а также возможности ее использования в составе сенсорной технологии используется подход на основе растворимых, молекулярно импринтированных полимеров (МИП). С использованием полимеризации, в том числе и объемной реверсивной контролируемой радикальной полимеризации (Reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT-полимеризации), получены МИП с хорошей чувствительностью (пределы обнаружения ФОВ – в диапазоне единиц ppb) и очень высокой селективностью даже при определении соединений-аналогов. При этом полимеры должны обладать необходимой пористостью и кинетикой обмена. Растворимые МИП являются значительным шагом вперед в производстве «синтетических антител» – улучшенных химических датчиков или высокостабильных и эффективных люминесцентных пластиков [57]. Например, использование водорастворимого комплекса европия с метил-3,5-дивинилбензоатом (DVMB) –  $\text{Eu}(\text{DVMB})_3(\text{NO}_3)_3$  – в реакции с продуктом гидролиза зомана – PMP (рисунок 15) приводит к образованию  $\text{Eu}(\text{DVMB})_3\text{PMP}(\text{NO}_3)_2$ , обладающего более интенсивным испусканием [58, 59].



**Рисунок 15.** Различия спектров испускания исходного  $\text{Eu}(\text{DVMB})_3(\text{NO}_3)_3$  и образующегося в результате связывания РМР комплекса  $\text{Eu}(\text{DVMB})_3\text{PMP}(\text{NO}_3)_2$  [58]



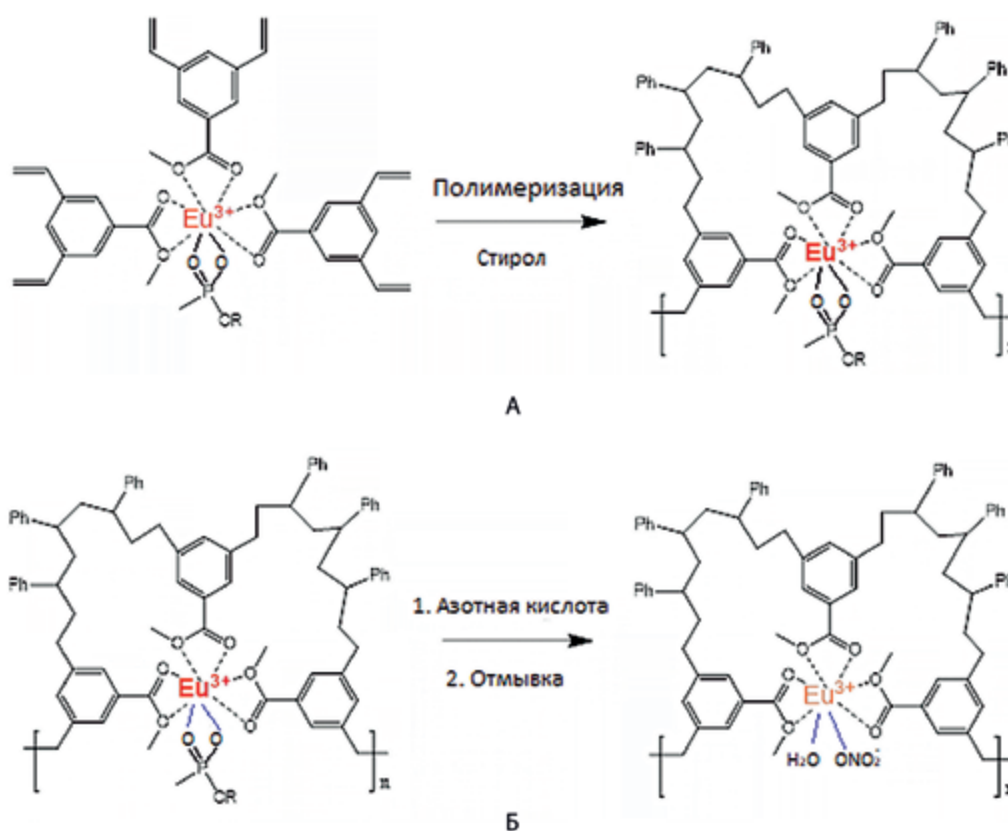
**Рисунок 17.** Сравнение спектров испускания РМР-селективного импринтированного материала после взаимодействия с РМР и различными пестицидами. Испускание в области 610 нм является уникальным именно для связывания РМР [58, 59]

Использование люминесцентного реагента  $\text{Eu}(\text{DVMB})_3(\text{NO}_3)_3$  с введением импринтирующего иона и полимеризацией (рисунок 16А) с последующим удалением импринтирующего иона азотной кислотой и промывкой от слабо связанных нитратов (рисунок 16Б) позволяет создать полимерный люминесцентный материал, высокоселективный к РМР [58, 59].

На рисунке 17 представлено сравнение спектров испускания импринтированного материала, связанного с РМР и фосфорорганическими пестицидами, в том числе и рекомендованными для использования в качестве имитаторов ФОВ [15, 60]. Во всех случаях,

кроме связывания РМР, испускание в области 610 нм отсутствует.

Использование данного импринтированного полимера позволяет определять РМР в воде на уровне 660 ppq для лабораторного инструментального исполнения анализа и на уровне 7 ppt для портативного приборного исполнения, то есть определяемая концентрация продукта гидролиза зомана в воде находится на уровне  $\sim 10^{-6}$  мг/л. Время анализа РМР в лабораторном и портативном исполнении составляет 8 мин [58, 59].



**Рисунок 16.** Стадии получения люминесцентного импринтированного полимерного материала, селективно изменяющего спектральные свойства при связывании с ионом РМР.

- А. Получение импринтированного полимера
- Б. Удаление импринтирующего иона (РМР) с получением РМР-селективного люминесцентного полимерного материала

Для сравнения:

- граница измерения массовой концентрации зомана в воде по ГХ-методике составляет  $5 \times 10^{-6}$  мг/л согласно МУК 4.1.011-2010 [61], время анализа составляет около часа;
- предел лабораторного обнаружения экологически безопасных концентраций наиболее токсичного ФОВ – вещества типа Vx (российского аналога вещества Vx) в воде биохимическим методом составляет  $10^{-6}$  мг/л, т.е. 1 ppt согласно МУК 4.1.66-2004 [62]. Используемый биохимический метод позволяет определять только конкретное вещество, является чувствительным к примесям, долгим и весьма трудоемким.

Другим примером является определение наиболее мощных ФОВ – ингибиторов фермента бутирилхолинэстеразы (BuChE) *in vitro* биохимическим методом. Авторами данной статьи разработаны эффекторы клеточной холинэстеразы (регулятор динамики холестерина в живой клетке) [63], которые вследствие структурного подобия и способности мощно и селективно ингибировать BuChE *in vitro* и *in vivo* могут также использоваться в качестве малотоксичных имитаторов ФОВ G- и V-типов [64–67]. Показано, что данные вещества могут быть определены в воде методом Элмана с использованием BuChE на уровне  $10^{-10}$  M [67], т.е.  $\sim 10^{-5}$  мг/л или 10 ppt.

Использование люминесцентных контрастных реагентов, вероятно, позволит не только упростить анализ, но и проводить прямое и быстрое определение некоторых типов нервно-паралитических ОВ, которые не могут быть обнаружены используемыми ферментативными и колориметрическими методами, например устойчивых к гидролизу слабых ингибиторов холинэстераз типа EA 2192 (крайне слабо ингибирующих холинэстеразы – биоловухи крови типа BuChE и PrChE, используемые для ферментативного анализа токсичных ФОВ) и их аналогов. Это высокотоксичные продукты деструкции веществ V-типа, образующиеся при значениях pH водного раствора 6–10, то есть близких к нейтральным [68]. Вещества относятся к V-типу ФОВ, имеют характерные особенности и самостоятельное значение, входят в список 1А Конвенции о запрещении ХО [1]. Определение веществ типа

EA 2192 и монотиола (т.е. S-[2-(N,N-диалкиламино)этил]метилтиофосфонатов и их токсичных аналогов, рисунок 18) инструментальными хроматографическими методами требует сложной пробоподготовки, занимает несколько часов и трудно выполнимо в полевых условиях [69, 70]. Связывание данных веществ с комплексами лантаноидов не изучено. По аналогии с РМР можно предположить, что взаимодействие цвиттерионов – S-[2-(N,N-диалкиламино)этил]метилтиофосфонатов с комплексами лантаноидов и фенантролина будет приводить к усилению люминесценции в отличие от электронейтральных веществ V-типа (рисунок 9). В качестве имитаторов данных ФОВ можно предложить нетоксичное лекарственное вещество амифостин.

Таким образом, чувствительность люминесцентных методов обнаружения ФОВ и некоторых других веществ с использованием комплексов лантаноидов находится на уровне чувствительности современных лабораторных методов инструментального и ферментативного анализа (единицы ppt). При этом трудоемкость и время анализа существенно меньше.

Сравнение чувствительности люминесцентных методов с близкими по простоте использования и экспрессности колориметрическими методами детектирования ФОВ в виде изделий для полевого анализа показывает:

1. Чувствительность экспериментального лабораторного биохимического метода с использованием AChE и фотометрическим детектированием для определения веществ зарин и Vx составляет  $5 \times 10^{-9}$  M [71], то есть  $10^{-4}$ – $10^{-3}$  мг/л или 0,1–1 ppb. Это на два-три порядка ниже чувствительности люминесцентных методов на основе импринтированных полимеров [58, 59] и конъюгатов модифицированного циклодекстрина с лантаноидами [53], значительно более устойчивых к условиям окружающей среды, чем фермент AChE. Следует отметить, что ферментативные методы анализа весьма чувствительны к условиям эксперимента и наличию в анализируемой пробе посторонних соединений, например аминов.
2. Штатные колориметрические изделия НАТО [72], например химические индикаторные бумаги M8 и M9 (определения капель концентрированной композиции ОВ от 100 мкг) и M-272 Water Test Kit

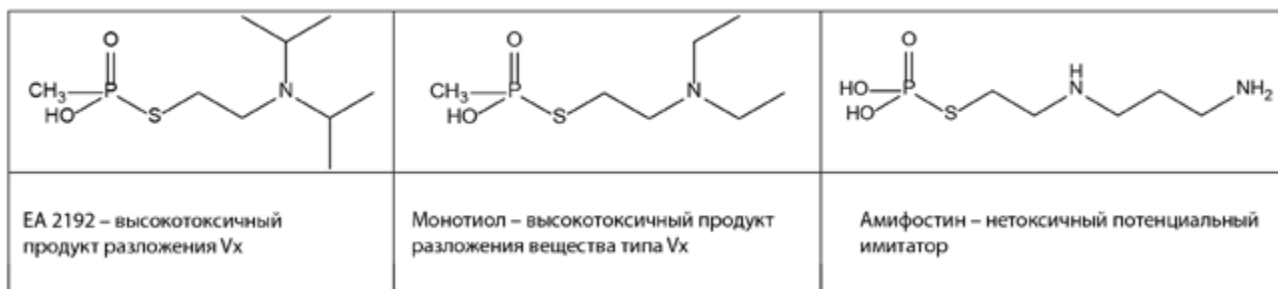
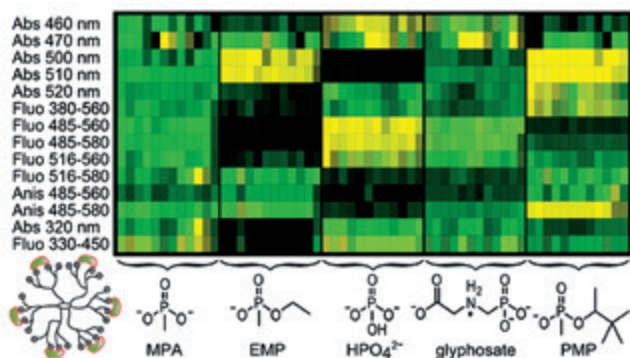


Рисунок 18. Высокотоксичные продукты разложения промышленных ФОВ V-типа и их возможный имитатор амифостин



с границей определения ФОВ в воде 0,02 мг/л, т.е. 20 ppb, обеспечивают чувствительность на 4 порядка ниже чувствительности люминесцентных изделий, т.е. принципиально уступают чувствительности люминесцентных методов.

Высокая селективность люминесцентных методов достигается за счет описанных выше технологий создания различных импринтированных материалов и использования модифицированных циклодекстринов [53], а также за счет использования различных люминесцентных сенсорных матриц [48, 73, 74]. Пример использования люминесцентных матриц для анализа фосфорсодержащих анионов (продукты гидролиза ОВ, гербицид и др.) представлен на рисунке 19.



**Рисунок 19.** Люминесцентная матрица для анализа фосфорсодержащих анионов на основе коммерчески доступных люминофоров, привитых на дендример [74]

В работе [75] представлены тест-полоски, которые в сочетании с переносным флуоресцентным считывающим устройством или цифровой камерой могут быстро и выборочно обнаруживать химические боевые агенты табуна, зарина и зомана и их имитаторы в газовой фазе. Полоски содержат зоны гибридного индикаторного материала, включающего флуоресцентный индикатор, ковалентно закрепленный в каналах пористых микрочастиц диоксида кремния. Реакция гашения флуоресценции обеспечивает обнаружение ОВ за несколько секунд.

В случае кустарных методов синтеза ОВ (как правило, на основе простого смешения реагентов и без последующей очистки) в образующейся смеси присутствуют существенные количества исходных реагентов и побочных продуктов синтеза. Полученные таким образом токсиканты менее стабильны и более разнообразны по составу, чем полученные промышленным способом. Колориметрические и ферментативные методы созданы для анализа штатных ОВ, входящих в состав боеприпасов промышленного изготовления. С одной стороны, данные методы не способны идентифицировать продукты распада ОВ (в том числе и высокотоксичные, например S-[2-(N,N-диалкиламино)этил]метилтиофосфонаты), с другой стороны, чувствительность к широкому спектру органических реагентов.

Мировые запасы ранее произведенных и детально изученных ОВ в ближайшие годы должны быть полностью ликвидированы, что делает маловероятным масштабное военное использование штатных ОВ, но не снимает проблему диверсионного, террористического и криминального использования токсикантов. Поэтому актуально создание средств индикации и идентификации, дополняющих или заменяющих (с увеличением чувствительности и расширением возможностей) простые и удобные колориметрические индикаторные средства, с учетом двух крайних прогнозов: расширения химического разнообразия используемых токсикантов и/или создания высокотехнологичных препаратов и изделий на основе супертоксикантов. С одной стороны, наблюдается тенденция использования весьма разнообразных ОВ кустарного изготовления в ходе локальных военных конфликтов, например в Сирии. С другой стороны, имеется угроза возможного создания высокотехнологичных препаратов и изделий с использованием наиболее эффективных ОВ и на основе современных фармтехнологий, в том числе затрудняющих определение ОВ. В качестве примера можно привести убийство Ким Чен Нама.

## СРАВНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ОВ НА ПРИМЕРЕ ФОВ G-ТИПА

ФОВ G-типа, то есть токсичные ангидриды производных кислот фосфора, – мощные ингибиторы АСhE (рисунок 1А), а также продукты их деструкции могут быть выбраны для сравнения чувствительности методов анализа, поскольку данный тип веществ наиболее часто использовался в различных инцидентах, универсален при применении и наиболее прост в получении. Чувствительность методов анализа ФОВ G-типа представлена в таблице 2. Следует отметить, что данные по исследованиям и разработкам с использованием реальных ОВ G-типа ограничены, так как работы с подобными веществами могут проводиться только в специализированных лабораториях.

Из данных таблицы 2 видно, что среди практически используемых методов анализа ОВ лучшей чувствительностью обладают биохимические (ферментативные) методы (от 10 ppt), но анализ может быть выполнен только в лаборатории. Чувствительность более удобных для полевых условий и более быстрых ферментативно-колориметрических методов анализа (то есть биохимических методов анализа с использованием различных холинэстераз с фотометрическим детектированием) примерно на 2–3 порядка ниже (1–10 ppb).

Зарубежные промышленные люминесцентные сенсоры обеспечивают предел обнаружения фосфорорганических пестицидов до 1 ppb [35]. При этом описан пример экспериментального сенсора для определения фосфорорганических пестицидов с уникальным пределом детектирования ~300 ppb [53].



Таблица 2.

Сравнительная оценка чувствительности методов анализа ФОВ G-типа

Метод анализа ФОВ	Чувствительность метода анализа для ФОВ G-типа	Возможность определения продуктов деструкции ФОВ	Ссылки
Химические колориметрические методы анализа	~100 ppb	Не определяются	72
Биохимические (ферментативные) портативные колориметрические методы и средства анализа	1–10 ppb	Не определяются	71
Лабораторные ферментативные методы анализа мощных ингибиторов холинэстераз (требуется пробоподготовка)	~10 ppt	Не определяются	62, 66, 67, 76
Портативный люминесцентный анализ, в том числе на основе селективных молекулярно импринтированных полимеров	от 7 ppt	Определяются	58, 59
Лабораторный люминесцентный анализ, в том числе на основе селективных молекулярно импринтированных полимеров	от 0,7 ppt	Определяются	58, 59, 77–79
Портативные носимые газоанализаторы и хроматографы	1–10 ppb	Не определяются	80–82
Стационарные лабораторные ГХ/ПФД-, ГХ/МС-методы для контроля ОБ и отходов (требуется пробоподготовка)	100–500 ppt 1 ppb (для продуктов деструкции)	Для определения продуктов деструкции требуется химическая модификация пробы	27–29, 61, 83
Стационарные лабораторные LC/MS-методы для определения ФОВ и продуктов деструкции (требуется пробоподготовка)	1 ppb	Определяются	84

Использование предлагаемых к разработке люминесцентных соединений на основе лантаноидов, например производных европия на полимерной или циклодекстриновой матрицах, позволяет добиться предела обнаружения органофосфатов от 1 ppt до десятков ppb в зависимости от исполнения. В работе [79] определен предел обнаружения ОБ G-типа с использованием комплексов различных лантаноидов ( $Dy^{III}$ ,  $Tb^{III}$  и  $Eu^{III}$ ) на уровне 6 ppb.

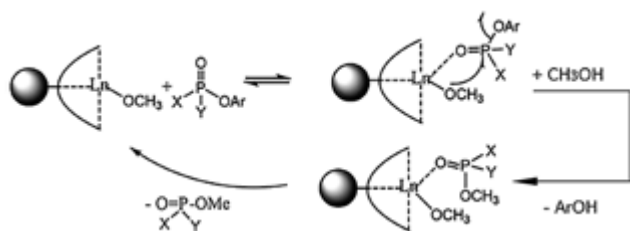
Минимальные значения предела обнаружения ФОВ люминесцентными методами находятся на уровне сотен ppt (сотни на квадриллион или  $\sim 10^{-7}$  мг/л). Это превышает чувствительность подавляющего большинства методов детектирования ОБ, используемых в составе полевых инструментальных средств и методов обнаружения и идентификации ОБ. Это является предпосылкой создания на основе люминесцентных методов анализа еще более чувствительных методик и изделий. Для сравнения на уровне приборов наиболее низким пределом обнаружения летучих ФОВ G-типа (на уровне единиц ppb) обладают носимые детекторы APD 2000 (Advanced Portable chemical agent Detector) [80], AP2C(e) Vapor and Liquid Agent Detector, APACC Chemical Control Alarm Portable Apparatus, ppbRae [81], а также переносные газовые хроматографы Napsite<sup>®</sup>, Voyager Portable Gas Chromatograph, CMS200 [81, 82].

Наиболее высокой чувствительностью к летучим ФОВ обладает метод газовой хроматографии с пламенно-фотометрическим детектором (ГХ/ПФД) – ~100 ppt [27–29, 61, 83]. Чувствительность ГХ/МС-методов детектирования на один-два порядка ниже, но может быть увеличена за счет усложнения и удорожания оборудования. Увеличение чувствительнос-

ти хроматографических методов в целом достигается за счет концентрирования проб, что требует извлечения вещества из матрицы и проведения пробоподготовки. Определение продуктов деструкции ФОВ ГХ-методами возможно, но требует химической модификации анализируемой пробы [27–29]. Стационарные лабораторные ВЭЖХ/МС-методы для определения ФОВ и продуктов их деструкции демонстрируют чувствительность на уровне единиц ppb [84].

## КАТАЛИЗ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У АТОМА ФОСФОРА ЛАНТАНОИДАМИ

Каталитические количества соединений лантаноидов способны значительно увеличивать скорость реакции нуклеофильного замещения у атома фосфора для фосфатов, фосфонатов, тиоловых эфиров фосфорной и фосфоновой кислот. Использование в качестве катализатора трифторметилсульфоната лантана ( $La(OTf)_3$ , где  $OTf = -OS(O)_2CF_3$ ), приводит к мощному увеличению скорости метанолиза ФОВ [85]. Изучение каталитической активности комплекса трехвалентного лантана с 1,5,9-триазациклододеканом демонстрирует увеличение скорости метанолиза *O,O'*-диэтил-*S*-(4-нитро)фенилтиофосфата почти на 7 порядков. При использовании метоксипроизводных лантаноидов ( $La^{3+}$ ,  $Sm^{3+}$ ,  $Eu^{3+}$ ,  $Yb^{3+}$ ) наблюдается ускорение метанолиза более чем на 4 порядка [86]. Производные лантана общей формулы  $La_2(OCH_3)_x$  были подробно изучены в качестве средств деконтаминации ФОВ [85–92]. Предполагаемый каталитический механизм метанолиза представлен на рисунке 20.



**Рисунок 20.** Возможный механизм лантаноидкатализируемого метанолиза ОФВ [86, модифицировано]

Недостатком использования алколюлятов лантана в качестве катализатора разложения ОФВ (кроме их высокой стоимости) является необходимость применения безводных спиртов в качестве нуклеофилов. Использование комплексных соединений катионов лантаноидов в качестве катализатора позволяет использовать воду в качестве нуклеофильного дегазирующего агента [45].

Имеются отечественные дегазирующие средства ИПП-10 и ИПП-11 на основе разработанной в СССР в начале 1980-х годов водной полидегазирующей рецептуры «Ланглик» ИПП (ТУ-6-02-3-287-84) на основе нитрата лантана [93]. Рецептура люминесцентными свойствами не обладает, количественных данных по ее каталитической активности в отношении ОВ в литературе нет. Показано, что рецептура «Ланглик» обладает бактерицидным действием и может быть использована для лечения инфицированных ран [94, 95].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Люминесцентные реагенты и материалы на их основе могут быть использованы для создания контрастных агентов, резко увеличивающих чувствительность спектральных методов анализа токсикантов. Наиболее выраженный эффект дает использование комплексных соединений лантаноидов, в первую очередь соединений  $\text{Eu}^{3+}$ , для анализа фосфорорганических средств защиты растений и токсикантов, продуктов их деструкции и прекурсоров. Это является основой разработки нового поколения средств индикации наиболее опасных ОВ G- и V-типов [96] и продуктов их разложения.

Предел обнаружения наиболее опасных фосфорорганических токсикантов нервно-паралитического действия и продуктов их деструкции с использованием люминесцентных реагентов находится на уровне наиболее совершенных инструментальных лабораторных хроматографических и биохимических методов, то есть единиц ррт. Минимальные значения предела обнаружения ОФВ люминесцентными методами находятся на уровне сотен ррр ( $\sim 10^{-7}$  мг/л). Таким образом, предел чувствительности люминесцентных методов позволяет проводить индикацию ОФВ на уровне требований безопасности. Технология позволяет создавать миниатюрные универсальные сигнализа-

торы и анализаторы. Основные текущие зарубежные разработки в данном направлении ориентированы на создание портативных средств индикации и идентификации ОВ, например модернизация химического многоканального детектора Black Canary™ для использования люминесцентных картриджей [96].

Импринтированные полимерные материалы и модифицированные циклодекстрины на основе лантаноидов (главным образом  $\text{Eu}^{3+}$ ), а также использование люминесцентных сенсорных матриц на основе различных соединений лантаноидов обеспечивают сочетание высокой чувствительности и высокой селективности обнаружения ОВ. Модификации технологии позволяют идентифицировать подтипы ОВ токсикантов (как известные, так и вероятные) и пестицидов, а также продукты их деструкции. Возможна разработка тест-систем, различающих близкие структурные аналоги ОВ. Время проведения анализов с использованием люминесцентных реагентов – от нескольких секунд до 10 мин.

На основе описанных разработок возможно создание технологии обнаружения и визуализации зоны заражения ОВ путем сравнительного спектрального анализа различных поверхностей и матриц, предварительно обработанных раствором контрастного люминесцентного реагента. Использование контрастных реагентов возможно в процессе расследования происшествий с использованием токсичных агентов в военных и криминальных целях, обнаружения незаконного производства и других скрытых манипуляций с токсикантами и прекурсорами, в том числе для разработки технологии дистанционного обнаружения и визуализации области распространения токсикантов в зонах катастроф и военных конфликтов без взятия проб, что безопасно и удобно для проводящего расследование персонала.

Возможна разработка принципиально новых материалов покрытий средств защиты людей, оборудования, а также мультифункциональных контактных поверхностей в урбанизированной среде, способных не только к визуализации и идентификации токсикантов, но и к каталитической самодегазации.

Подход на основе контрастных люминесцентных реагентов позволит создать комплекс изделий и технологий для обеспечения химической безопасности в условиях урбанизированной среды с минимальным участием персонала, в том числе простые тест-системы и люминесцентные сенсорные матрицы, совместимые с бытовыми устройствами анализа, обработки, визуализации и передачи информации типа смартфонов. Аналитические и криминалистические технологии с использованием смартфонов открывают новые возможности для мобильной и портативной индикации [97, 98], обеспечивают оперативное получение информации и оценку чрезвычайных ситуаций в реальном времени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении. Официальный документ ООН и OPCW. Редакция от 29.07.2005. URL: [https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/CWC/CWC\\_ru.pdf](https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/CWC/CWC_ru.pdf) (дата обращения 04.09.2017).
2. Timeline of Syrian Chemical Weapons Activity, 2012-2017. ACA 2017. URL: <https://www.armscontrol.org/factsheets/Timeline-of-Syrian-Chemical-Weapons-Activity> (дата обращения 04.09.2017).
3. E. Dearing, C. Flood. Sampling and analysis relevant to the implementation of the chemical weapons convention. 2015. OPCW Laboratory. – Rijswijk, The Netherlands: OPCW Laboratory. 2015. URL: [https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/Science\\_Technology/Sampling\\_and\\_Analysis\\_-\\_LAB.pdf](https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/Science_Technology/Sampling_and_Analysis_-_LAB.pdf) (дата обращения 04.09.2017).
4. N. Grigoriu, G. Epure, R. Ginghina, D. Mosteanu. An overview of the opcw's programme for biomedical samples analysis // International conference knowledge-based organization. Conference proceedings. 2015. V. XXI, № 3. URL: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/kbo.2015.21.issue-3/kbo-2015-0138/kbo-2015-0138.pdf> (дата обращения 04.09.2017).
5. OPCW AT 20. 20<sup>th</sup> anniversary of the entry into force of the Chemical Weapons Convention. URL: <https://20years.opcw.org/> (дата обращения 09.06.2017).
6. A.T. Tu. Overview of Sarin Terrorist Attacks in Japan // ACS Symposium Series. 1999. V. 745. P. 304–317.
7. Chemical terrorism: horrors in Tokyo subway and Matsumoto City / Ed. by A.T. Tu. – Fort Collins: Alaken, 2002. 240 p.
8. OPCW Fact-Finding Mission Reports. Syria and the OPCW. OPCW. URL: <https://www.opcw.org/special-sections/syria/fact-finding-mission-reports/> (дата обращения 04.09.2017).
9. OPCW Director-General Shares Incontrovertible Laboratory Results Concluding Exposure to Sarin. OPCW. 19.04.2017. URL: <https://www.opcw.org/news/article/opcw-director-general-shares-incontrovertible-laboratory-results-concluding-exposure-to-sarin/> (дата обращения 04.09.2017).
10. A.T. Tu. Toxicological and chemical aspects of sarin terrorism in japan in 1994 and 1995 // Toxin Reviews. 2007. V. 26. P. 231–274.
11. R.K. Mishra, L.J. Hubble, A. Martín et al. Wearable Flexible and Stretchable Glove Biosensor for On-Site Detection of Organophosphorus Chemical Threats // ACS Sens. 2017. V. 2(4). P. 553–561.
12. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. 2<sup>nd</sup> ed. by R.C. Gupta. – Elsevier. 2015. 1184 p.
13. J. Bajgar. Laboratory Diagnosis of Organophosphates/Nerve Agent Poisoning // Klin. Biochem. Metab. 2005. V. 13 (34). № 1. P. 40–47.
14. Chemical Warfare Agents. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics / Ed. by J.A. Romano, Jr. – NY: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2008. 723 p.
15. Y.J. Jang, K. Kim, O.G. Tsay, D.A. Atwood, D.G. Churchill. Destruction and Detection of Chemical Warfare Agents // Chem. Rev. 2015. V. 115(24). P. 1–76.
16. E. Haláček, Z. Kobliha. Potenciální bojové chemické látky // Chem. Listy. 2011. V. 105. P. 323–333.
17. M.D. Crenshaw. Methylphosphonofluoridic Acid A Thermal Degradation Product Of Some Nerve Agents. Report. 2002. Battelle Memorial Institute Columbus. Ohio. URL: [www.dtic.mil/gettr-doc/pdf?AD=ADA436023](http://www.dtic.mil/gettr-doc/pdf?AD=ADA436023) (дата обращения 04.09.2017).
18. T.E. McKone, B.M. Huey, E. Downing, L.M. Duffy. Editors Strategies to Protect the Health of Deployed U.S. Forces. Detecting, Characterizing, and Documenting Exposures. – Washington, D.C.: National academy press, 2000. 272 p.
19. Sarin // Wikipedia. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Sarin> (дата обращения 04.09.2017).
20. Sarin. NIOSH emergency response card. URL: <http://cs.erplan.net/WMD/ChemFiles/Links/ChemicalAgents/Niosh/SarinNiosh.htm> (дата обращения 04.09.2017).
21. Note by the technical secretariat. Status update of the opcw fact-finding mission in Syria regarding a reported incident in Khan Shaykhun, 4 April 2017. OPCW Technical Secretariat. S/1497/2017. 12.04.2017.
22. Note by the technical secretariat report of the OPCW Fact-finding mission in Syria regarding an alleged incident in Khan Shaykhun, Syrian Arab Republic. April 2017. OPCW Technical Secretariat. S/1510/2017. 29.06.2017.
23. R.W. Baier, S.W. Weller. Catalytic and Thermal Decomposition of Isopropyl Methyl Fluorophosphonate // I&EC. Proc. Des. Develop. 1967. V. 6. P. 380–385.
24. L.L. Swaim, R.C. Johnson, Y. Zhou, C. Sandlin, J.R. Barr. Quantification of Organophosphorus Nerve Agent Metabolites Using a Reduced-Volume, High-Throughput Sample Processing Format and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry // Journal of Analytical Toxicology. 2008. V. 32(9). P. 774–777.
25. E.I. Hamelin, N.D. Schulze, R.L. Shaner, R.M. Coleman, R.J. Lawrence, B.S. Crow, E.M. Jakubowski, R.C. Johnson. Quantitation of five organophosphorus nerve agent metabolites in serum using hydrophilic interaction liquid chromatography and tandem mass spectrometry // Anal Bioanal Chem. 2014. V. 406(21). P. 5195–5202.
26. T. Postol. Khan Sheikhoun, Syria: The Nerve Agent Attack that Did Not Occur. Analysis of the Times and Locations of Critical Events in the Alleged Nerve Agent Attack at 7 AM on April 4, 2017 in Khan Sheikhoun, Syria. Global Research. 19.04.2017. URL: <http://www.globalresearch.ca/khan-sheikhoun-syria-the-nerve-agent-attack-that-did-not-occur/5585818>; <http://www.ibtimes.co.uk/mit-expert-claims-latest-chemical-weapons-attack-syria-was-staged-1617267> (дата обращения 04.09.2017).
27. H.J. O'Neill, K.L. Brubaker, J.F. Schneider, L.F. Sytsma, T.A. Kimmell. Development of an analytical methodology for sarin (GB) and soman (GD) in various military-related wastes // J Chromatogr A. 2002. V. 12(962(1-2)). P. 183–95.
28. M. Hamel, J. Hamoniaux, L. Rocha, S. Normand. Ppb detection of Sarin surrogate in liquid solutions // Proc. of SPIE. 2013.V. 8710. USACHPPM Technical Guide 230: Chemical Exposure Guidelines for Deployed Military Personnel. 2006. URL: <http://chppm> (дата обращения 04.09.2017).
29. R.A. Potyrailo, C. Surman, N. Nagraj et al. Materials and Transducers Toward Selective Wireless Gas. Sensing // Chem. Rev. 2011. V. 111. P. 7315–7354.
30. Н.Г. Британов. Гигиенические аспекты перепрофилирования или ликвидации объектов по хранению и уничтожению химического оружия: дисс. ... д.м.н. – Волгоград. 2014. URL: [http://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/6-605-britanov\\_nikolaj\\_grigorevich.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/6-605-britanov_nikolaj_grigorevich.pdf) (дата обращения 04.09.2017).
31. P. Khan, D. Idrees, M.A. Moxley. Luminol-Based Chemiluminescent Signals: Clinical and Non-clinical Application and Future Uses // Biochem Biotechnol. 2014. V. 173(2). P. 333–355.
32. Y.S. Suh, M. Kamruzzaman, A.-M. Alam. Chemiluminescence determination of moxifloxacin in pharmaceutical and biological samples based on its enhancing effect of the luminol–ferricyanide system using a microfluidic chip // Luminescence. 2014. V. 29(3). P. 248–253.
33. M.J. Corey. Coupled Bioluminescent Assays: Methods, Evaluations, and



- Applications. – NY: John Wiley & Sons, 2008. 308 p.
34. S. Ripp, P. Jegier, C. Johnson, S. Moser, S. Islam, G. Saylor. Bioluminescent bioreporter assays for targeted detection of chemical and biological agents // Proc. of SPIE. 2008. V. 6945. URL: [https://www.researchgate.net/profile/Steven\\_Ripp/publication/252199541\\_Bioluminescent\\_bioreporter\\_assays\\_for\\_targeted\\_detection\\_of\\_chemical\\_and\\_biological\\_agents/links/00b4953722abfcd2fb000000/Bioluminescent-bioreporter-assays-for-targeted-detection-of-chemical-and-biological-agents.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/profile/Steven_Ripp/publication/252199541_Bioluminescent_bioreporter_assays_for_targeted_detection_of_chemical_and_biological_agents/links/00b4953722abfcd2fb000000/Bioluminescent-bioreporter-assays-for-targeted-detection-of-chemical-and-biological-agents.pdf?origin=publication_detail) (дата обращения 04.09.2017).
  35. S.L. Fox, K.A. Daum, C.J. Miller, M.M. Cortez. Emergency First Responders' Experience With Colorimetric Detection Methods. Report. U.S. Department of Homeland Security. 2007. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.517.2914&rep=rep1&type=pdf> (дата обращения 04.09.2017).
  36. M.J. Kangas, R.M. Burksb, J. Atwater, R.M. Lukowicz, P. Williams, A.E. Holmes. Colorimetric Sensor Arrays for the Detection and Identification of Chemical Weapons and Explosives // Critical reviews in analytical chemistry. 2017. V. 47. № 2. P. 138–153.
  37. P. Emanuel. Biological & Chemical Sensors for Emerging Applications. Opening keynote presentation. Biological & Chemical Sensors for Emerging Applications. December 6-7, 2016.
  38. А.В. Соснов, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко. Разработка и выпуск стандартных образцов контролируемых биологически активных веществ ограниченного использования // Доклад на II-й Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург, 2015. URL: [https://www.researchgate.net/publication/315457651\\_Development\\_and\\_production\\_of\\_reference\\_standards\\_of\\_controlled\\_high-potent\\_biologically\\_active\\_substances](https://www.researchgate.net/publication/315457651_Development_and_production_of_reference_standards_of_controlled_high-potent_biologically_active_substances) (дата обращения 04.09.2017).
  39. Pocket-sized micro spectrometer URL: <https://www.consumerphysics.com/business/technology/> (дата обращения 04.09.2017).
  40. S.-W. Zhang, T. Swager. Fluorescent Detection of Chemical Warfare Agents: Functional Group Specific Ratiometric Chemosensors // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. P. 3420–3421.
  41. Tae-Il, K. Shubhra, B. Maity, J. Bouffard, Y. Kim. Molecular Rotors for the Detection of Chemical Warfare Agent Simulants // Anal. Chem. 2016. V. 88(18). P. 9259–9263.
  42. J.R. Schwierking, L.W. Menzel, E.R. Menzel. Organophosphate Nerve Agent Detection with Europium Complexes // The Scientific World Journal. 2004. V. 4. P. 948–955.
  43. J.C. Bunzli, C. Piguet. Lanthanide-containing molecular and supramolecular polymeric functional assemblies // Chem. Rev. 2002. V. 102 (6). P. 1897–1928.
  44. G.H. Dennison, M.R. Sambrook, M.R. Johnston. VX and VG chemical warfare agents bidentate complexation with lanthanide ions // Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 195–197.
  45. J. Como. A Europium Complex Doped Silica Sol-Gel Thin Film for Detection of Trace Organophosphate Vapor: PhD Dissertation. – Texas: Tech University, 2010. URL: <https://ttu-ir.tdl.org/ttu-ir/bitstream/handle/2346/ETD-TTU-2010-12-1123/COMO-DISSERTATION.pdf?sequence=1> (дата обращения 04.09.2017).
  46. S. Quici, G. Marzanni, M. Cavazzini et al. Highly Luminescent Eu<sup>3+</sup> and Tb<sup>3+</sup> Macrocyclic Complexes Bearing an Appended Phenanthroline Chromophore // Inorganic Chemistry. 2002. V. 41(10). P. 2777–2784.
  47. D. Knapton, M. Burnworth, S.J. Rowan, C. Weder. Fluorescent Organometallic Sensors for the Detection of Chemical-Warfare-Agent Mimics // Angew. Chem. Int. Ed. 2006. V. 45. P. 5825–5829.
  48. M. Burnworth, S.J. Rowan, C. Weder. Fluorescent Sensors for the Detection of Chemical Warfare Agents // Chem. Eur. J. 2007. V. 13. P. 7828–7836.
  49. E.R. Menzel, L.W. Menzel, J.R. Schwierking. Rapid fluorophosphate nerve agent detection with lanthanides // Talanta, 2005. V. 67. P. 383–387.
  50. Patent WO 2006076430 A1. Nerve agent detection method and device / E.R. Menzel; Texas Tech University. 2005.
  51. S. Zhao, L. Zhang, W. Li, L. Li. Preparation and Fluorescent Property of Eu(TTA)3Phen Incorporated in Polycarbonate Resin // Polymer Journal. 2006. V. 38(6). P. 523–526.
  52. H.-X. Zhang, R.-B. Wei, C.-Z. Chen, X.-L. Tuo, X.-G. Wang. A novel fluorescent epoxy resin for organophosphate pesticide detection // Chinese Chemical Letters. 2015. V. 26. P. 39–42.
  53. K. Kanagaraj, A. Affrose, S. Sivakolunthu, K. Pitchumani. Highly selective fluorescent sensing of fenitrothion using per-6-amino-beta-cyclodextrin:Eu(III) complex // Biosensors and Bioelectronics. 2012. V. 35. P. 452–455.
  54. G.H. Dennison, M.R. Sambrook, M.R. Johnston. VX and VG chemical warfare agents bidentate complexation with lanthanide ions // Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 195–197.
  55. J.W. Boyd, G.P. Cobb, G.E. Southard, G.M. Murray. Development of Molecularly Imprinted Polymer Sensors for Chemical Warfare Agents // Johns Hopkins Apl. Technical Digest. 2004. V. 25(1). P. 44–49.
  56. G.M. Murray. Molecularly imprinted polymer solution anion sensor. 2003. WO 2003034043 A2 The Johns Hopkins University.
  57. A. Verma, G.M. Murray. A Path to Soluble Molecularly Imprinted Polymers // J. Funct. Biomater. 2012. V. 3. P. 1–22.
  58. A.L. Jenkins, O. Manuel Uy, G.M. Murray. Polymer-Based Lanthanide Luminescent Sensor for Detection of the Hydrolysis Product of the Nerve Agent Soman in Water // Anal. Chem. 1999. V. 71. P. 373–378.
  59. Patent US 20120164027 A1. Polymer Based Lanthanide Luminescent Sensors for the Detection of Organophosphorus Compounds / G.M. Murray, O.M. Uy, A.L. Jenkins. 2012.
  60. S.L. Bartelt-Hunt, D.R.U. Knappe, M.A. Barlaz. A Review of Chemical Warfare Agent Simulants for the Study of Environmental Behavior // Critical Reviews in Environmental Science and Technology. 2008. V. 38(2). P. 112–136.
  61. МУК 4.1.011-2010. Методические указания по методам контроля. Методика выполнения измерений массовой концентрации зомана в пробах водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования методом газовой хроматографии (утв. заместителем руководителя ФМБА России 18.05.2010).
  62. МУК 4.1.66-2004. Методика измерений массовой концентрации Vx в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования биохимическим методом. ФГУП «УНИИМ» – ГНМЦ. 2004. Свидетельство №224.01.17.209/2004.
  63. S.V. Sadovnikov, A.V. Sosnov, E.A. Fokin et. al. Investigation of Antiatherosclerotic Properties of Selective BuChE Inhibitors // XIVth International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC-14, Cincinnati, USA). 1998. P. 226.
  64. Патент РФ 2041878. N,N-диалкиламидофтор-о-(транс-2-замещенные циклоалкил)фосфаты / С.В. Садовников, А.В. Соснов, Е.А. Фокин и др. – Заявл. 30.07.93; опубл. 20.08.95. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2041878>.
  65. Патент РФ 2102398. N-(2-диизопропилокси фосфорилтиоэтил)-п-(замещенные бензил)-п,п-диалкиламмоний, пиперидиний или морфолиний галогениды / М.А. Кочетков, С.В. Садовников, А.В. Соснов, Е.А. Фокин и др. – Заявл. 11.11.96; опубл. 20.01.98. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2102398> (дата обращения 04.09.2017)..



66. K.A. Anikienko, S.V. Sadovnikov, A.V. Sosnov, E.A. Fokin et. al. Selective butyrylcholinesterase inhibitors among dialkylphosphoramidofluoridates // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2006. V. 130(1). P. 115–129.
67. K.A. Anikienko, S.V. Sadovnikov, A.V. Sosnov et. al. Selective Butyrylcholinesterase Inhibitors as Model Substances // The 7th International Symposium on Protection against Chemical and Biological Warfare Agents. – Stockholm, Sweden. 2001.
68. Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment / Ed. By Timothy T. Marrs. – NY: John Wiley & Sons, 2007. 750 p.
69. I.N. Stan'kov, I.D. Derevyagina, V.B. Kondrat'ev, V.B. Sitnikov, S.V. Sadovnikov, S.N. Mylova. Gas-Chromatographic Determination of Trace S-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]Methylphosphonothioic Acid in Water // Journal of Analytical Chemistry. 2008. V. 63(7). P. 668–673.
70. S.V. Sadovnikov, I.N. Stan'kov, I.D. Derevyagina, A.V. Sosnov. Development of samples preparation scheme for detection of S-[2-(N,N-diethylamino)ethyl] methylthiophosphonate trace amounts in a water environment // 33<sup>rd</sup> AMOP Technical Seminar on Environmental Contamination and Response. Canada. 2010.
71. M. Pohankaa, J. Zdarova Karasovab, K. Kucaa, J. Pikulac, O. Holasb, J. Korabecnyb, J. Cabal. Colorimetric dipstick for assay of organophosphate pesticides and nerve agents represented by paraoxon, sarin and VX // Talanta. 2010. V. 81. P. 621–624.
72. Chemical and Biological Terrorism: Research and Development to Improve Civilian Medical Response / Committee on R&D Needs for Improving Civilian Medical Response to Chemical and Biological Terrorism Incidents. – Washington (DC): National Academies Press, 1999. 304 p.
73. B. Díaz de Gren et. al. Fluorescent Discrimination between Traces of Chemical Warfare Agents and Their Mimics // J. Am. Chem. Soc. 2014. V. 136. P. 4125–4128.
74. Y. Liu, M. Bonizzoni. A Supramolecular Sensing Array for Qualitative and Quantitative Analysis of Organophosphates in Water // J. Am. Chem. Soc. 2014. V. 136. P. 14223–14229.
75. E. Climent, M. Biyikal, K. Gawlitza, T. Dropa, M. Urban, A.M. Costero, R. Martnez, K. Rurack. A Rapid and Sensitive Strip-Based Quick Test for Nerve Agents Tabun, Sarin, and Soman Using BODIPY-Modified Silica Materials // Chem. Eur. J. 2016. V. 22. P. 1–6.
76. E.T. Gainullina, K.V. Kondratyev, S.B. Ryzhikov, V.F. Taranchenko. Fluorescent Method for Evaluation of Cholinesterase Inhibitors // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006. V. 142(6). P. 751–752.
77. S. Royo, R. Martinez-Manez et. al. Chromogenic and fluorogenic reagents for chemical warfare nerve agents' detection // Chem. Commun. 2007. V. 46 P. 4839–4847.
78. G.E. Southard, K.A. Van Houten et. al. Luminescent sensing of organophosphates using europium(III) containing imprinted polymers prepared by RAFT polymerization // Anal Chim Acta. 2007. V. 9 (581/2). P. 202–207.
79. R. Shunmugam, G.N. Tew. Terpyridine–Lanthanide Complexes Respond to Fluorophosphate Containing Nerve Gas G-Agent Surrogates // Chem. Eur. J. 2008. V. 14. P. 5409–5412.
80. R. Sferopoulos. A Review of Chemical Warfare Agent (CWA) Detector Technologies and Commercial-Off-The-Shelf Items. Human Protection and Performance Division DSTO. Defence Science and Technology Organisation. 2009.
81. A.A. Fatah, R.D. Arcilesi, J.C. Peterson, C.H. Lattin, C.Y. Wells, J.A. McClintock. Guide for the Selection of Chemical Detection Equipment for Emergency First Responders. 3<sup>rd</sup> edition. Office of Law Enforcement Standards. National Institute of Standards and Technology. 2007.
82. B.M. Gandhi. Chemical Detectors in Defence. A Guide Book. – NeoBioMed Services. 2017.
83. МУК 4.1.012-2010. Методические указания по методам контроля. Методика выполнения измерений массовой концентрации зарина в пробах водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования методом газовой хроматографии (утв. заместителем руководителя ФМБА России 18.05.2010).
84. I.A. Rodina, A.V. Brauna, I.A. Anan'eva, O.A. Shpiguna, E.I. Savel'eva, I.V. Rybal'chenko, S.L. Bolotov, G.M. Rodchenkov. Detection of nerve agent markers by liquid chromatography-mass spectrometry // Journal of Analytical Chemistry. 2011. V. 66. № 14. P. 1417–1422.
85. J.S. Tsang, A.A. Neverov, R.S. Brown. Billion-fold Acceleration of the Methanolysis of Paraoxon Promoted by La(OTf)<sub>3</sub> in Methanol // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125(25). P. 7602–7607.
86. T. Andrea, A.A. Neverov, R.S. Brown. Efficient Methanolytic Cleavage of Phosphate, Phosphonate, and Phosphonothioate Esters Promoted by Solid Supported Lanthanide Ions // Ind. Eng. Chem. Res. 2010. V. 49(15). P. 7027–7033.
87. B.B. Dhar, D.R. Edwards, R.S. Brown. A Study of the Kinetics of La<sup>3+</sup>-Promoted Methanolysis of S-Aryl Methylphosphonothioates: Possible Methodology for Decontamination of EA 2192, the Toxic Byproduct of VX Hydrolysis // Inorg. Chem. 2011. V. 50. P. 3071–3077.
88. Л.К. Густылева, Н.С. Хлебникова, Е.И. Савельева, А.С. Радиков. Анализ химического состава продуктов разложения российского вещества vx в условиях каталитического метанализа // Аналитика и контроль. 2013. Т. 17(2). С. 190–195.
89. V. Blinov, K. Volchek, W. Kuang, C.E. Brown, A. Bhalerao. Two-Stage Decontamination of Organophosphorus Compounds on Sensitive Equipment Materials // Ind. Eng. Chem. Res. 2013. V. 52. P. 1405–1413.
90. V. Blinov, K. Volchek, W. Kuang, A. Bhalerao, C.E. Brown. Decontamination of Paraoxon and Parathion on Sensitive Equipment Materials by Catalytic Methanolysis // Ind. Eng. Chem. Res. 2014. V. 53. P. 13856–13861.
91. Patent US 8722956 B2. Kit for decomposing organophosphorus compounds / R.S. Brown, A.A. Neverov, J.S.W. Tsang. – 2014.
92. D.R. Edwards, R.S. Brown. Development of metal-ion containing catalysts for the decomposition of phosphorothioate esters // Biochimica et Biophysica Acta. 2013. V. 1834. P. 433–442.
93. ИПП-11. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%9F%D0%9F-11> (дата обращения 04.09.2017).
94. Патент РФ № 2050849. Средство для лечения гнойных ран / В.Р. Рембовский, А.Б. Слободской, В.И. Сериков и др. 1995. URL: <http://ru-patent.info/20/50-54/2050849.html> (дата обращения 04.09.2017).
95. Patent WO 2007027118 A1. Dermatological composition / V.S. Polyakov, A.P. Gorshkov, N.A. Vorotyagina. – 2005.
96. G.H. Dennison, C.G. Bochet, C. Curty et. al. The foundations for selective, sensitive and rapid next generation detection of v-series chemical warfare agents with trivalent lanthanide based systems // 12<sup>th</sup> International Symposium on Protection against Chemical and Biological Warfare Agents. Stockholm, Sweden. 2016.
97. A.W. Fountain III. Trends and future challenges for the cbrne detection. Plenary lecture Detection and On-Site Analysis // 12<sup>th</sup> International Symposium on Protection against Chemical and Biological Warfare Agents. Stockholm, Sweden. 2016.
98. Report of the scientific advisory board's workshop on emerging technologies. OPCW Twenty-Sixth Session. OPCW. 2017.