

Новые подходы Организации по запрещению химического оружия в области лабораторного обеспечения контроля за нераспространением химического оружия

В.А. Игнатъев, Д.О. Корнеев, А.А. Родионов, В.Н. Фатеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации,
105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский переулок, д. 13

Поступила 01.12.2017 г. Принята к публикации 20.12.2017 г.

Развитие за рубежом исследовательских методов и производственных технологий двойного назначения, увеличение номенклатуры новых токсичных химикатов, а также технические возможности создания отравляющих веществ (ОВ) нового поколения, формально не запрещенных действующей Конвенцией о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении, создают новые угрозы распространения химического оружия. Это обстоятельство, в свою очередь, заставляет иметь не только правовые возможности, но и соответствующее лабораторное обеспечение для контроля за нераспространением. Если ранее акцент в рассматриваемой области делался на анализе проб токсичных химикатов в воздухе, почве, растительности и воде, то на современном этапе Организация по запрещению химического оружия в области лабораторного обеспечения контроля за нераспространением химического оружия при проведении оперативных исследований по фактам применения ОВ и токсичных химикатов (ТХ) особую значимость придает исследованию биомедицинских пробы тканей и физиологических жидкостей организма, источником которых являются люди или животные. Необходимую чувствительность при обнаружении и идентификации биомаркеров поражений ОВ и ТХ обеспечивает тандем-масс-спектрометрия в сочетании с газожидкостной или жидкостной хроматографией. Основные усилия по разработке новых способов анализа биомаркеров и продуктов метаболизма ОВ и ТХ сосредоточены в трех направлениях: подготовка биомедицинских проб к анализу (удаление мешающих примесей из пробы, извлечение, концентрирование и дериватизация целевых веществ); оптимизация условий хроматографического (газожидкостного, жидкостного) разделения проб; накопление и интерпретация масс-спектрометрических характеристик. В статье приводятся примеры использования данной методологии для обнаружения признаков поражения фосфорорганическими веществами и серным ипритом.

Ключевые слова: аналитическая лаборатория; биомаркеры и идентификаторы; Конвенция; Организация по запрещению химического оружия; отравляющие вещества; продукты метаболизма; токсичные химикаты; химическое оружие.

Библиографическое описание: Игнатъев В.А., Корнеев Д.О., Родионов А.А., Фатеев В.Н. Новые подходы организации по запрещению химического оружия в области лабораторного обеспечения контроля за нераспространением химического оружия // Вестник войск РХБ защиты. 2017. Т. 1. № 4. С. 24–34.

Ведущие зарубежные страны изучают возможность продолжения деятельности Организации по запрещению химического оружия (ОЗХО) после 2017 года в связи с тем, что была принята программа уничтожения ХО всеми го-

сударствами, его имеющими. При этом декларируется необходимость реализации комплекса практических мероприятий по поддержанию режима нераспространения химического оружия в мире и проведения оперативных рас-

следований по фактам применения отравляющих веществ и токсичных химикатов [1].

В качестве обоснования угрозы такого распространения рассматривается развитие используемых за рубежом исследовательских методов и производственных технологий двойного назначения, увеличение номенклатуры новых токсичных химикатов, а также технические возможности создания отравляющих веществ нового поколения, формально не запрещенных действующей Конвенцией о запрещении химического оружия (КЗХО) [2].

Данный вопрос обсуждался, в частности, еще на 54-й сессии Исполнительного совета (14–17 октября 2008 г.) и 13-й конференции стран – участниц КЗХО (2–5 декабря 2008 г.), где было подчеркнуто, что ОЗХО должна иметь не только правовые возможности, но и соответствующую методическую базу и лабораторное обеспечение.

Цель данной статьи – обобщить новые подходы ОЗХО в области лабораторного обеспечения контроля за нераспространением химического оружия, разрабатываемые в связи с необходимостью поддержания режима нераспространения химического оружия в мире и проведения оперативных исследований по фактам применения отравляющих веществ и токсичных химикатов.

Если ранее акцент в рассматриваемой области делался на анализ проб токсичных химикатов в воздухе, почве, растительности и воде, то на современном этапе особую значимость, по мнению экспертов ОЗХО, приобретают биомедицинские пробы тканей и физиологических жидкостей организма, источником которых являются люди или животные. Физиологические жидкости содержат

конкретные биомаркеры (идентификаторы), определяющие степень поражения людей отравляющими веществами и токсичными химикатами [3]. Они объединяют продукты метаболизма отравляющих веществ, токсичных химикатов и аддукты, образующиеся в результате взаимодействия химикатов и их метаболитов с аминокислотами, ферментами, белками и ДНК в организме. Некоторые из них можно обнаружить в тканях организма через 120 суток после воздействия отравляющего вещества. Такой длительный период стабильности соединений может обеспечить прочные доказательства применения отравляющих веществ и токсичных химикатов [4].

В этой связи в качестве предложения на последней сессии Исполнительного совета ОЗХО был вынесен вопрос об организации подготовки национальных кадров в области обнаружения, идентификации и специальной обработки биомаркеров отравляющих веществ для обеспечения эффективного инспектирования объектов, контролируемых этой организацией.

В организме человека при воздействии отравляющих веществ и в процессе их метаболизма образуются два типа биомаркеров – короткоживущие (от нескольких минут до часов) и долгоживущие (от одних суток до нескольких недель) [5].

Первый тип образуется в результате взаимодействия отравляющих веществ с электрофильными субстанциями организма, а второй – с нуклеофильными реагентами. Долгоживущие биомаркеры включают метаболиты отравляющих веществ (продукты гидролиза и окисления), протеиновые и ДНК-аддукты (таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1 — Динамика образования биомаркеров отравляющих веществ и токсичных химикатов в тканях человека

ОВ, продукты метаболизма и биомаркеры	Исследуемые ткани и физиологические жидкости	Время нахождения в тканях организма человека
Отравляющие вещества	Ткани легких, экскременты, кровь	От минут до нескольких часов
Продукты метаболизма (гидролиза и окисления)	Моча	От одних суток до двух недель
ДНК-аддукты	Кровь	2–4 недели
Белковые аддукты, образованные с:		
холинэстеразами	Кровь	5–16 суток
альбумином	Кровь	21 сутки
гемоглобином	Кровь	45 суток

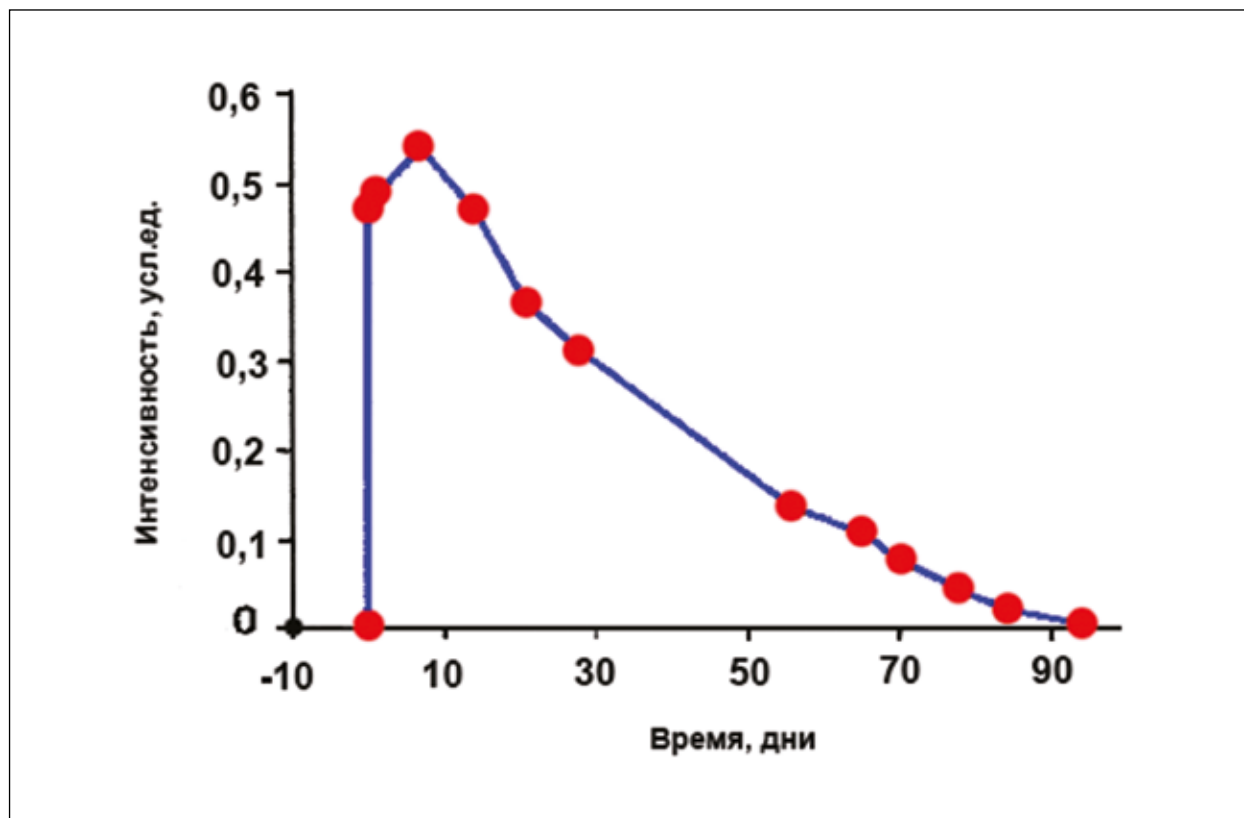


Рисунок 1 — Динамика образования и разрушения N-валин-аддукта в гемоглобине, обнаруживаемого нидерландскими специалистами в течение 90 сут после поражения человека серным ипритом в концентрации 4,1 мг/кг (in vivo)

Полученные за рубежом данные свидетельствуют о том, что 50–90 % отравляющих веществ разрушаются, а 70–90 % образующихся метаболитов выводятся из организма в первые 48–72 ч. В то же время белковые и ДНК-аддукты сохраняются в физиологических жидкостях организма в течение 3–6 мес.

Ввиду того, что центральная аналитическая лаборатория ОЗХО не располагает техническими возможностями для анализа биомедицинских проб, а критерии оценки результатов такого анализа еще окончательно не отработаны (во всем мире только в нескольких лабораториях имеются соответствующее оборудование, методы исследования и специалисты), Научно-консультативный совет организации рекомендовал провести ряд международных химических экспериментов, которые позволили бы аккредитованным лабораториям выработать общие требования и стандарты анализа биомедицинских проб (таблица 2).

В ходе фундаментальных и прикладных исследований химической структуры биомаркеров и способов их анализа зарубежными специалистами уже сформированы базы данных аналитических характеристик и определены их специфические параметры, необходимые для экспресс-анализа [3].

В 2003–2007 гг. научные лаборатории США, Великобритании, Израиля, Японии и Германии разработали эффективные методы анализа биомаркеров для оценки степени воздействия отравляющих веществ и токсичных химикатов (рисунок 2).

По зарубежной оценке, необходимую чувствительность при обнаружении и идентификации биомаркеров обеспечивает тандем-масс-спектрометрия в сочетании с газожидкостной или жидкостной хроматографией.

Основные усилия по разработке новых способов анализа биомаркеров и продуктов метаболизма отравляющих веществ и токсичных химикатов сосредоточены в трех направлениях:

подготовка биомедицинских проб к анализу (удаление мешающих примесей из пробы, извлечение, концентрирование и дериватизация целевых веществ);

оптимизация условий хроматографического (газожидкостного, жидкостного) разделения проб;

накопление и интерпретация масс-спектрометрических характеристик.

Одним из основных способов анализа биомаркеров являются исследования в области

Таблица 2 — Аккредитованные при ОЗХО химико-аналитические лаборатории, которые могут быть задействованы при отработке новых процедур анализа биомедицинских проб, содержащих отравляющие вещества

Страна	Название лаборатории	Подчиненность	Город, регион
Бельгия	Химическая лаборатория	Министерство обороны	Вилворле
Великобритания	Оборонная научно-техническая лаборатория	Центр химических и микробиологических исследований	Портон-Даун, гр. Уилтшир
Германия	Химическая лаборатория	Научно-исследовательский центр защиты от ОМП МО	Мюнстер
Индия	Химическая лаборатория	Индийский институт химических технологий	
Индия	Лаборатория «Вертокс»	Организация оборонных исследований и разработок	Гвалиор, шт. Мадхья-Прадеш
Иран	Военная лаборатория химической защиты	Оборонная промышленность Ирана	Кередж
Испания	Химическая лаборатория	Государственное предприятие «Мараньоса»	Мадрид
Китай	Лаборатория аналитической химии	Научно-исследовательский институт химической защиты	Янгфан, пров. Пекин
Китай	Лаборатория анализа токсинов	Академия военной медицины, институт фармакологии и токсикологии	Пекин
Малайзия	Лаборатория химического департамента	Министерство науки	Селандор
Нидерланды	Лаборатория обороны и безопасности	Центр оборонных исследований	Рейсвейк
Польша	Лаборатория по проверке Конвенции о химическом оружии	Военный институт химии и радиометрии	Варшава
Республика Корея	Химическая аналитическая лаборатория	Химико-биологическое управление агентства оборонных исследований	Тэджон
Румыния	Лаборатория химического анализа и испытаний	Научно-исследовательский центр РХБ-защиты и экологии	Бухарест
Словакия	Химическая лаборатория	Министерство обороны	Брезно
Сингапур	Химическая лаборатория	Министерство здравоохранения и защиты	Сингапур Эджвуд
США	Аналитический центр судебной экспертизы в области химии и биологии	Департамент медицины	шт. Мэриленд
США	Ливерморская лаборатория им. Лоуренса	Калифорнийский университет	Ливермор, шт. Калифорния
Турция	Лаборатория химического анализа	Военно-медицинская академия	Бурса
Финляндия	Химическая лаборатория	Университет Хельсинки	Хельсинки
Франция	Химическая лаборатория	Министерство обороны	Вер-лэ-Пети, 25 км юж. Парижа
Чехия	Научно-исследовательский институт органического синтеза	Центр экологии, токсикологии и аналитической химии	Пардубице
Швеция	Химическая лаборатория	Научно-исследовательский институт тотальной обороны	Умео
Швейцария	Химическая лаборатория	Лаборатория в г. Шпиц, центр РХБ-защиты МО	Шпиц

Примечание.
Оценка результатов официального теста OPCW (42PT-итоговый-отчет) [6]

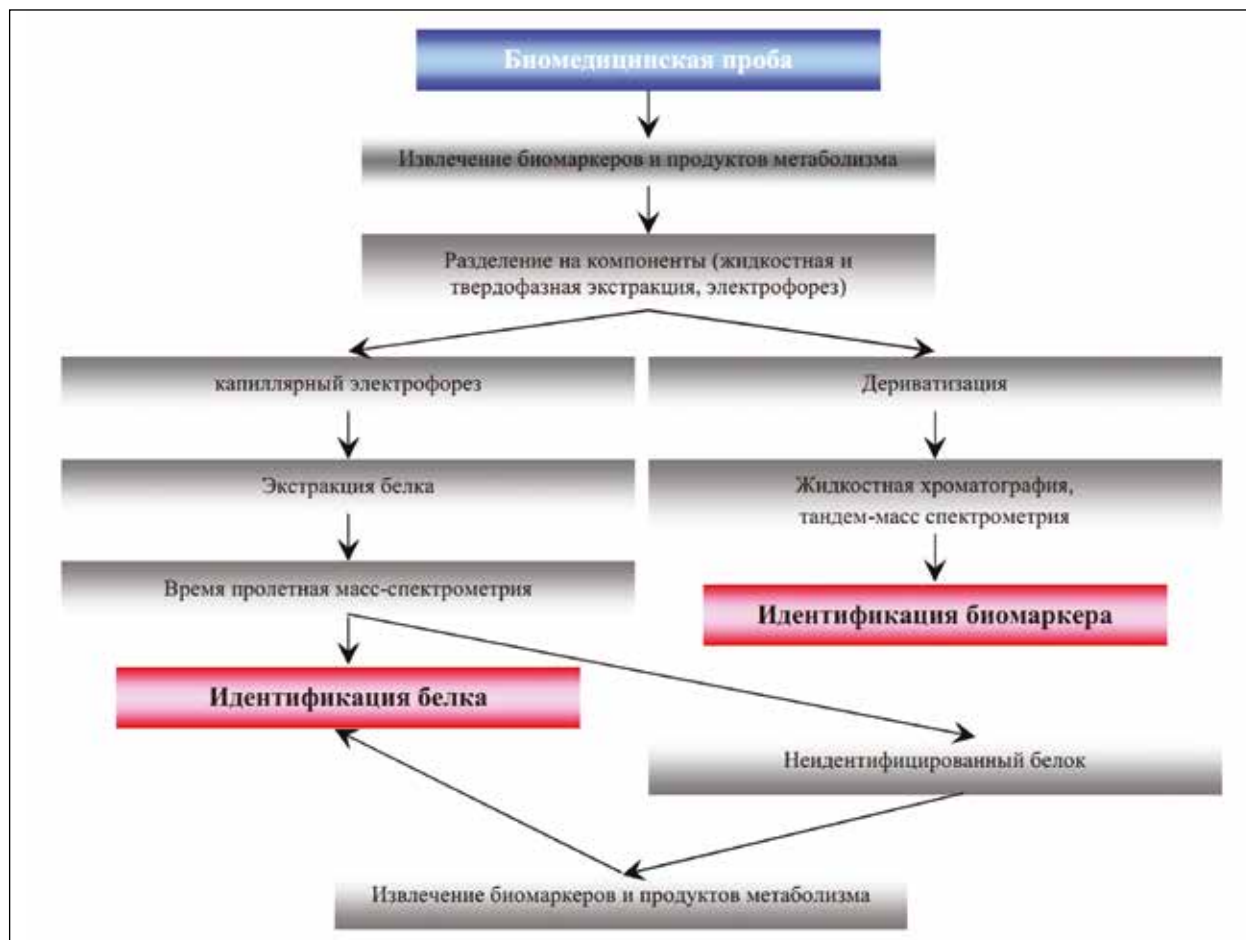


Рисунок 2 — Алгоритм подготовки к анализу и исследованию биомедицинских проб, содержащих биомаркеры отравляющих веществ

жидкостной и твердофазной экстракции, которые предусматривают извлечение до 70 % отравляющих веществ, продуктов метаболизма и биомаркеров из анализируемых проб. Для эффективного и достоверного установления структуры веществ применяются процедуры дериватизации биомаркеров. В частности, британскими специалистами разработан способ определения альбумин-аддуктов фосфорорганических веществ, который предусматривает обработку пробы проназой (смесь частично очищенных протеолитических ферментов, относящихся к классу гидролаз) для разрушения связей в структуре белка и образования специфических фрагментов молекул биомаркеров (рисунок 3) [7].

В химической лаборатории им. Мауритца предложены два способа анализа холинэстераз-аддуктов фосфорорганических веществ. В первом случае пробы подвергаются воздействию фторирующих агентов до образования соответствующих фторангидридов алкилфосфоновых кислот (рисунок 4).

Во втором способе для установления природы и структуры поражающего агента ис-

пользуется пепсин (фермент класса гидролаз, рисунок 5). При этом образуется пептид, фосфорилированный по функциональной группе серина, который определяется методом жидкостной хроматографии – тандем-масс-спектрометрии.

Недостатком этого способа считается низкая вероятность определения зомана и табуна ввиду того, что происходит быстрое «старение» ингибированных холинэстераз (деалкилирование алкоксильного радикала у атома фосфора с образованием деалкилированного фермент-ингибиторного комплекса) [8–11].

Кроме того, способ неэффективен после обработки ингибированной бутирилхолинэстеразы оксимом.

При исследовании биомаркеров отравляющих веществ и токсичных химикатов зарубежные специалисты подчеркивают, что их наличие в различных живых организмах подтверждает факт поражения человека и животных отравляющими веществами и токсичными химикатами [13–15].

В частности, американскими учеными был проведен сравнительный анализ ами-

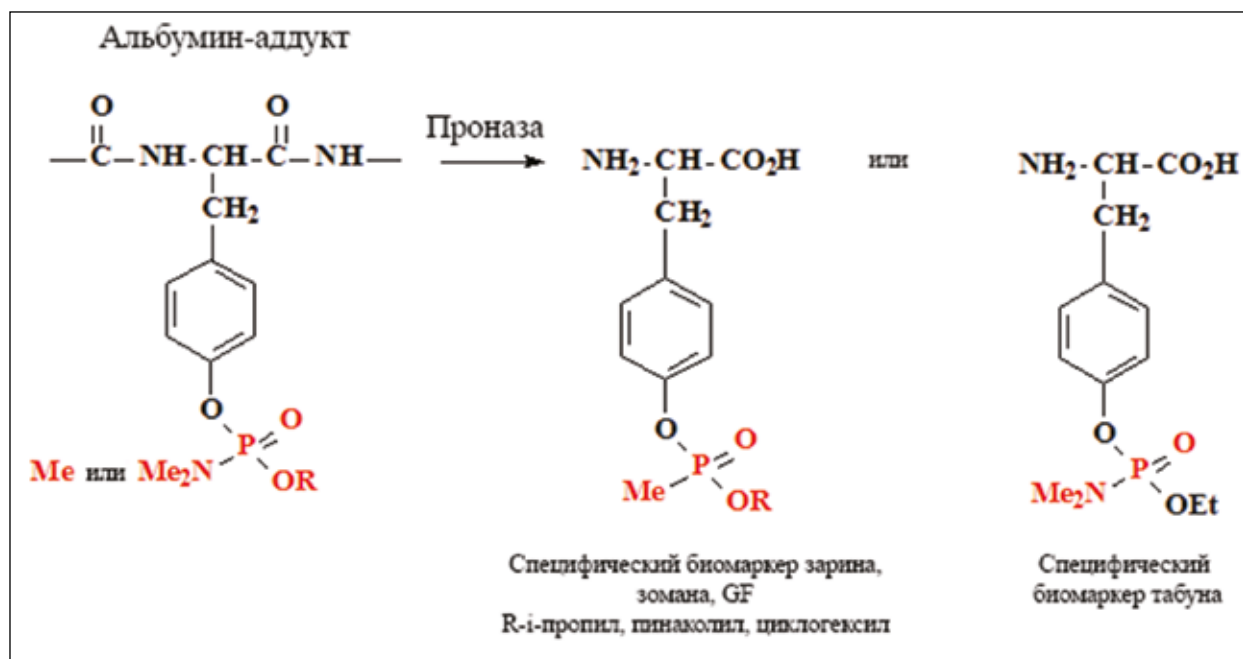


Рисунок 3 — Схема реакции обработки фосфорилированного тирозина проназой

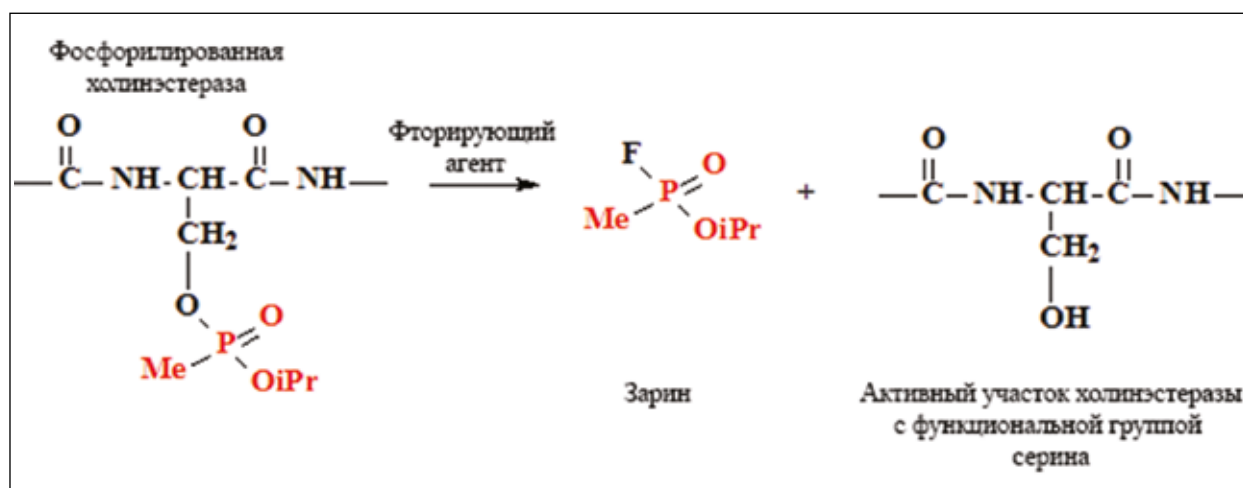


Рисунок 4 — Схема реакции обработка фосфорилированной холинэстеразы фторирующим агентом

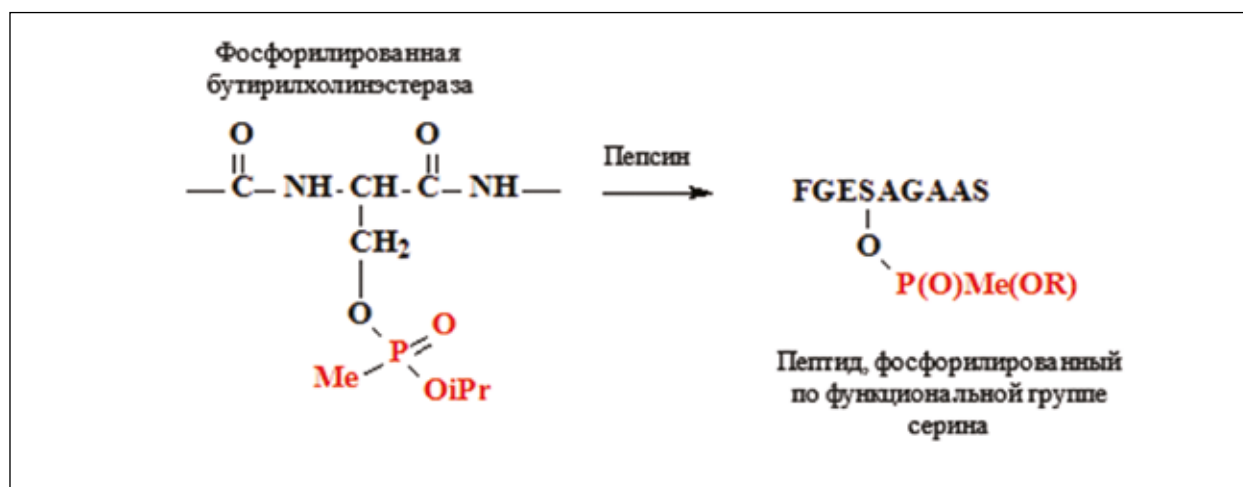


Рисунок 5 — Схема реакции обработки фосфорилированной бутирилхолинэстеразы пепсином

нокислотной последовательности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БухЭ) человека, кролика, электрического ската (*Torpedo californica*), колорадского жука (*Leptinolaria decemlineata*), малярийного комара (*Anopheles stephensi*). В состав активного центра холинэстераз входят функциональные группы четырех аминокислот – серина, гистидина, тирозина и аспаргиновой или глутаминовой кислоты, по которым происходит фосфорилирование фермента.

Непосредственное связывание отравляющего вещества нервно-паралитического действия с ферментом происходит по функциональной группе серина, который содержится во всех исследуемых живых организмах (рисунок 6).

При анализе биомаркеров серного иприта предусматривается либо разрушение соответствующих аддуктов до тиодигликоля, либо их целевое обнаружение методом жидкостной хроматографии – тандем-масс-спектрометрии (таблица 3). Определение биомаркеров иприта является наиболее сложной процедурой ввиду того, что специалисты зарубежных стран не располагают достаточной информацией о его токсичности, тератогенных свойствах, а также механизме действия. В рамках этих исследований специалисты Института фармакологии и токсикологии бундесвера (Мюнстер, ФРГ) выделяют три ключевых для поражения организма процесса: транспорт вещества к биомишеням,

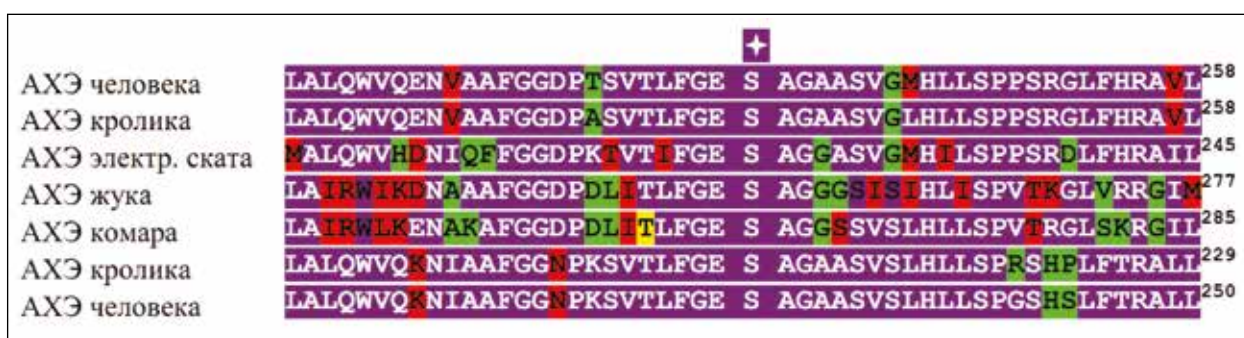


Рисунок 6 — Последовательность аминокислот в ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе в различных видах живых организмов (звездочкой отмечена функциональная группа серина активного центра холинэстеразы) [16]

Таблица 3 — Диагностика белковых аддуктов иприта

Структурная формула биомаркера	Биомаркер, определяемый при анализе	Метод определения
$\begin{array}{c} \text{HN}-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{CO} \\ \end{array}$	Н-концевая группа валина в гемоглобине	Газовая хроматография – тандем-масс-спектрометрия
$\begin{array}{c} \text{HN}- \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CO} \\ \end{array}$	Остаток гистидина в гемоглобине	Жидкостная хроматография – тандем-масс-спектрометрия
$\begin{array}{c} \text{HN}- \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CO} \\ \end{array}$	Остаток цистеина в сывороточном альбумине	Жидкостная хроматография – тандем-масс-спектрометрия Обработка проназой
$\begin{array}{c} \text{HN}- \\ \\ \text{HC}-(\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CO} \\ \end{array}$	Остаток аспаргиновой или глутаминовой кислот в гемоглобине	Гидролиз до свободного тиодигликоля

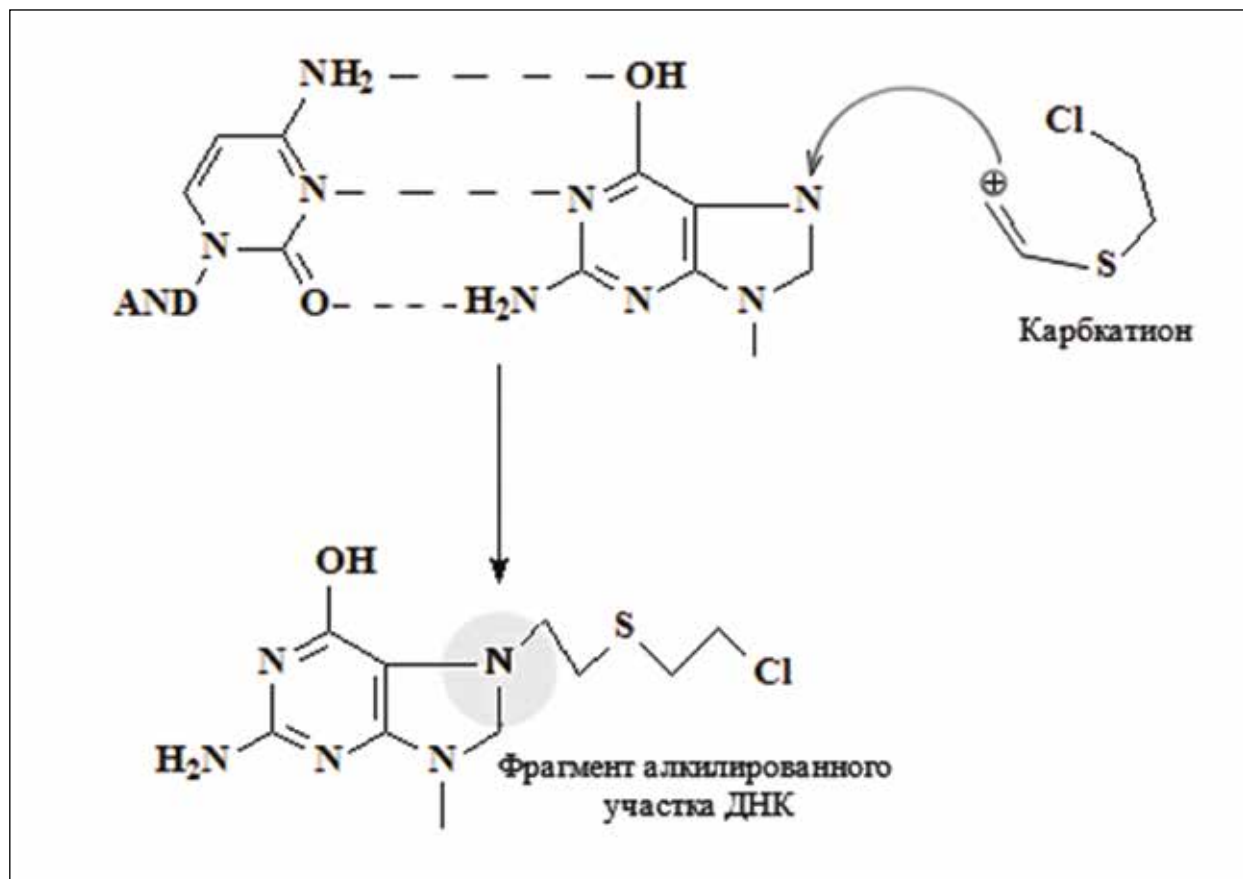


Рисунок 7 — Механизм действия иприта на ДНК

их алкилирование и последующее ингибирование ферментов [6–9, 15].

Специалисты указанного института установили ряд биомишеней, на которые комплексно воздействует иприт – глутатион, ДНК, белки, мембраны клеток и ферменты.

Поражающее действие этого отравляющего вещества на глутатион вызывает нарушения в регулировке окислительно-восстановительного потенциала клетки, в результате чего образуются свободные радикалы кислорода, которые непосредственно поражают мембраны, а также действуют на ДНК.

Зарубежные специалисты считают, что иприт также эффективно взаимодействует с нуклеиновыми кислотами (рисунок 7), в результате чего происходит депуринизация ДНК (РНК) и, следовательно, поражение генетического аппарата клетки. Взаимодействие с ДНК (РНК) идет через стадию синтеза карбкатиона, образующегося при гидролизе иприта в тканях.

Указанные методы прошли апробацию в ходе межлабораторных экспериментов по анализу проб среди военных лабораторий стран НАТО [7–16].

В период 2018–2020 гг. на организацию проведения этих экспериментов планируется выделять по 100 тыс. евро ежегодно.

По оценке специалистов ОЗХО, они являются достаточно надежными и могут быть рекомендованы для включения в стандартные процедуры анализа (SOP) для практического использования аккредитованными лабораториями.

Таким образом, обобщив новые подходы Организации по запрещению химического оружия в области лабораторного обеспечения контроля за нераспространением химического оружия и проанализировав всесторонне полученные техническим секретариатом Организации по запрещению химического оружия результаты поддержания режима нераспространения химического оружия в мире и проведения оперативных расследований по фактам применения отравляющих веществ и токсичных химикатов, (описанным в статье методом), планируется провести цикл экспериментов в аккредитованных лабораториях по отработке окончательных процедур анализа биомедицинских проб, и закрепить их в одной из стандартных процедур ОЗХО ООН.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала.

Список источников

1. Briseno-Roa L., Hill J., Notman S., et al. Analogues with fluorescent leaving groups for screening and selection of enzymes that efficiently hydrolyze organophosphorus nerve agents // J. Med. Chem. 2006. V. 49, № 1. P. 246–255.
2. Technical Secretariat (Secretariat) of the OPCW. Quality management system document No. QDOC/LAB/SOP/biopt03 // Standard operating procedure for the organization of OPCW Biomedical Proficiency Tests. Approved by: Philippe Denier, Director of the Verification Division, OPCW, 2017
3. US Patent. 7291478 B1 (2015).
4. Work instruction for the reporting of the results of the OPCW Proficiency Tests. Quality management system document № QDOC/LAB/WI/PT04 // Technical Secretariat OPCW. 2016. Is. 1, Rev. 4. P. 40–46.
5. Руководство пользователя работы с газовым хроматографом «Agilent 7890A» и масс-селективным детектором «Agilent 7000B GC/MS Triple Quad» // Программное обеспечение для управления и обработки данных «Mass Hunter Workstation Software, Qualitative and Quantitative Analysis, version B.04.00 build 4.0.479.0», фирма «Agilent Technologies», США, 2014.
6. EVALUATION OF RESULTS/ Forty-Second Official OPCW Proficiency Test / 42PT-Final Report, OPCW Technical Secretariat, April 2018.
7. Recommended Operating Procedures for Analysis in the Verification of Chemical Disarmament. 2017 ed. / Ed. Vanninen P. The Ministry for Foreign Affairs of Finland University of Helsinki. VERIFIN, Department of Chemistry P.O. Box 55, fi-00014 University of Helsinki, Finland. ISBN 978-952-10-7408-0 (pdf).
8. Black R.M., Brewster K., Clarke R.J., et al. Metabolism of thiodiglycol (2,2'-thiobis-ethanol): isolation and identification of urinary metabolites following intraperitoneal administration to rat // Xenobiotica. 2009. V. 23, № 5. P. 473–481.
9. Тихонова Е.Б., Ермакова И.Т., Слепенькин А.В. и др. Биоутилизация тиодигликоля – продукта детоксикации иприта: выделение штаммов-деструкторов, изучение условий процесса биодеградации // Микробиология. 2008. Т. 71, № 2. С. 247–253.
10. Ermakova I.T., Starovoitov I.I., Slep'kin A.V. et al. Bioutilization of thiodiglycol, the product of mustard detoxification: isolation of degrading strains, study of biodegradation process and metabolic pathways // Process Biochemistry. 2002. V. 38, № 1. P. 31–39.
11. Кузьмина Р.И., Денисов Н.С., Денисов С.Н., Углова В.З. К вопросу выбора дериватизирующего агента при переводе метилфосфоновой кислоты и ее о-алкиловых эфиров в хроматографируемые производные. Известия саратовского университета. Серия Химия. Биология. Экология. 2015. Т. 15, № 2. С. 34–38.
12. Black R.M., Read R.W. Biological markers of exposure to organophosphorus nerve agents // Arch. Toxicol. 2013. V. 87. P. 421–437.
13. Van der Schans M.J., Fidler A., van Oeveren D. et al. Verification of exposure to cholinesterase inhibitors: generic detection of OPCW Schedule 1 nerve agent adducts to human butyrylcholinesterase // J. Anal. Toxicol. 2008. V. 32. P. 125–130.
14. Mawhinney D.B., Hamelin E.L., Fraser R. et al. The determination of organophosphate nerve agent metabolites in human urine by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B, 2015. V. 852. P. 235–243.
15. Xu, H., Nie, Z., Zhang, Y., et al. Four sulfur mustard exposure cases: overall analysis of four types of biomarkers in clinical samples provides positive implication for early diagnosis and treatment monitoring // Toxicol. Reports. 2014. V. 1. P. 533–543.
16. Vanninen P. Recommended operating procedures for analysis in the verification of chemical disarmament. [Текст]: рекомендации. The Ministry for Foreign Affairs of Finland University of Helsinki. 2017 ed. Helsinki. 2017. P. 809.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, 105005, г. Москва, Бригадирский переулок, 13.

Игнатьев Владимир Алексеевич. Старший научный сотрудник отдела, кандидат военных наук, доцент.

Корнеев Дмитрий Олегович. Старший научный сотрудник отдела, канд. хим. наук, доцент.

Родионов Александр Анатольевич. Старший научный сотрудник отдела, канд. техн. наук, профессор АВН.

Фатеев Владимир Николаевич. Начальник отдела, кандидат военных наук, профессор АВН.

Адрес для переписки: Корнеев Дмитрий Олегович; 27nc_1@mil.ru

Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons' New Approaches to Laboratory Support for Control over Non-Proliferation

V.A. Ignatyev, D.O. Korneev, A.A. Rodionov, V.N. Fateenkov

*Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence
of the Russian Federation, Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation*

The development of scientific research methods and dual-use production technologies, the widening of the range of new toxic chemicals, as well as technical possibilities for the development of a new generation of poisonous substances, formally not forbidden by the acting Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction, pose a new level of threats to nonproliferation of chemical weapons. Under these circumstances, it is necessary to possess not only legal possibility, but also appropriate laboratory equipment and services for the effective non-proliferation control. Considerable attention in this sphere has been paid earlier to environmental samples for toxic chemicals analysis, including samples of air, soil, vegetation and water. But at the present time the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW) gives special emphasis to analysis of biomedical samples (blood, urine) in the context of non-proliferation and investigations of alleged use of chemical weapons and toxic chemicals. The proper sensitivity during the detection and identification of biomarkers of exposure to chemical agents and toxic chemicals can be achieved by gas chromatography- mass spectrometry (GC/MS) and gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC/MS/MS) methods. Efforts in this sphere are now focused on three main tasks – sample preparation, the optimization of the conditions of chromatographic separation of samples, storage and interpretation of mass-spectra characteristics. The article provides examples of how the above mentioned techniques are used in the detection of signs and evidence of exposure to organic phosphorus compounds and sulfur mustard.

Keywords: *analytical laboratory; biomarkers and identifiers; Convention; Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons; poisonous substances; metabolism products; toxic chemicals; chemical weapons.*

For citation: Ignatyev V.A., Korneev D.O., Rodionov A.A., Fateenkov V.N. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons' New Approaches to Laboratory Support for Control over Non-Proliferation // *Journal of NBC Protection Corps*. 2017. V. 1. № 4. P. 24–34.

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board.

References

1. Briseno-Roa L., Hill J., Notman S., et al. Analogues with fluorescent leaving groups for screening and selection of enzymes that efficiently hydrolyze organophosphorus nerve agents // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49, № 1. P. 246–255.
2. Technical Secretariat (Secretariat) of the OPCW. Quality Management System Document No. QDOC/LAB/SOP/biopt03 // Standard Operating Procedure for the Organization of OPCW Biomedical Proficiency Tests. Approved by: Philippe Denier, Director of the Verification Division, OPCW, 2017
3. US Patent. 7291478 B1 (2015).
4. Work Instruction For The Reporting Of The Results Of The OPCW Proficiency Tests. Quality Management System Document № QDOC/LAB/WI/PT04 // Technical Secretariat OPCW. 2016. Is. 1, Rev. 4. P. 40–46.
5. «Agilent 7890A» manual and «Agilent 7000B GC/MS Triple Quad» manual // Software «Mass Hunter Workstation Software, Qualitative and Quantitative Analysis, version B.04.00 build 4.0.479.0», «Agilent Technologies», USA, 2014.
6. EVALUATION OF RESULTS/ Forty-Second Official OPCW Proficiency Test / 42PT-Final Report, OPCW Technical Secretariat, April 2018.
7. Recommended Operating Procedures for Analysis in the Verification of Chemical Disarmament. 2017 ed. / Ed. Vanninen P. The Ministry for Foreign Affairs of Finland University of Helsinki. VERIFIN, Department of Chemistry P.O. Box 55, fi-00014 University of Helsinki, Finland. ISBN 978-952-10-7408-0 (pdf).
8. Black R.M., Brewster K., Clarke R.J., et al. Metabolism of thiodiglycol (2,2'-thiobis-ethanol): isolation and identification of urinary metabolites following intraperitoneal administration to rat // *Xenobiotica*. 2009. V. 23, № 5. P. 473–481.
9. Tikhonova E.B., Ermakova I.T., Slep'kin A.V. et al. Bioutilization of thiodiglycol, the product of mustard detoxification: Isolation of degrading strains, study of biodegradation process // *Mycrobiology*. 2008. V. 71, № 2. P. 247–253 (in Russian).
10. Ermakova I.T., Starovoitov I.I., Slep'kin A.V. et al. Bioutilization of thiodiglycol, the product of mustard detoxification: isolation of degrading strains, study of biodegradation process and metabolic pathways // *Process Biochemistry*. 2002. V. 38, № 1. P. 31–39.
11. Kuzmina R.I., Denisov N.S., Denisov S.N., Uglanova V.Z. To the Question the Choice of a Derivatizing Agent for the Transfer of Methylphosphonic Acid and Its O-alkyl Ethers to Chromatographic Derivatives // *IZV. SGU. New. ser. Ser. Chemistry. Biology. Ecology*. 2015. V. 15, № 2. P. 34–38.
12. Black R.M., Read R.W. Biological Markers of Exposure to Organophosphorus Nerve Agents // *Arch. Toxicol.* 2013. V. 87. P. 421–437.
13. Van der Schans M.J., Fidler A., van Oeveren D. et al. Verification of Exposure to Cholinesterase Inhibitors: Generic Detection of OPCW Schedule 1 Nerve Agent Adducts to Human Butyrylcholinesterase // *J. Anal. Toxicol.* 2008. V. 32. P. 125–130.
14. Mawhinney D.B., Hamelin E.I., Fraser R. et al. The Determination of Organophosphate Nerve Agent Metabolites in Human Urine by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry // *J. Chromatogr. B*, 2015. V. 852. P. 235–243.
15. Xu, H., Nie, Z., Zhang, Y., et al. Four Sulfur Mustard Exposure Cases: Overall Analysis of Four Types of Biomarkers in Clinical Samples Provides Positive Implication for Early Diagnosis and Treatment Monitoring // *Toxicol. Reports*. 2014. V. 1. P. 533–543.
16. Vanninen P. Recommended Operating Procedures for Analysis in the Verification of Chemical Disarmament. The Ministry for Foreign Affairs of Finland University of Helsinki. 2017 ed. Helsinki, 2017.

Authors

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation.

Korneev D.O. Senior Researcher of the Department. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Petrakova L.V. Researcher of the Department.

Ponsov M.A. Senior Researcher of the Department. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Rodionov A.A. Senior Researcher of the Department. Candidate of Technical Sciences, Professor of the Academy of Military Sciences.

Address: Korneev Dmitry Olegovich; 27nc_1@mil.ru