Индикация и идентификация опасных химических веществ

УДК 547.022 DOI: 10.25514/CHS.2020.1.17001

Современные аналитические методы контроля химической безопасности. Обзор

Е. И. Савельева, М. А. Ленинский, И. А. Васильева

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская обл., Россия, e-mail: ya.mishkail@yandex.ru

Поступила в редакцию: 20.03.2020 г., после доработки: 20.04.2020 г., принята в печать: 30.04.2020 г.

Аннотация – Актуальной задачей обеспечения химической безопасности является разработка современных методов аналитического контроля, способных своевременно с высокой точностью и надежностью выявлять и идентифицировать токсичность химических соединений в различных источниках. В обзоре рассмотрены современные проблемы санитарно-химической экспертизы, среди которых – необходимость расширения номенклатуры контролируемых соединений и учета продуктов их химической трансформации, часто более токсичных, чем исходные вещества, а также необходимость учета комплексного воздействия опасных веществ на живые организмы и природную среду. Обсуждается подход согласованного химического и токсикологического анализа, сочетающий обзорный и целевой анализ с методами биотестирования. Рассмотрены инновационные подходы при проведении экспертизы, такие как метод корреляции структура–свойства, приоритизация наиболее опасных веществ, направления развития методологии обнаружения и идентификации органических соединений в различных объектах. Большие ожидания связаны с совершенствованием способов оценки токсичности *in silico*. Подчеркивается, что при обнаружении, идентификации, многоцелевом скрининге и количественном определении токсичных органических соединений возрастает роль высокоэффективной жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии. Предложены возможные направления реформирования концепции контроля химической безопасности в РФ.

Ключевые слова: экологическая экспертиза, токсичные органические соединения, продукты трансформации, приоритизация, корреляции структура-активность, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия.

Modern analytical approaches for chemical safety control – a review

Elena I. Savelieva, Mikhail A. Leninskiy, and Irina A. Vasilieva

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of Federal Medical and Biological Agency, Leningrad region, Russia, e-mail: ya.mishkail@yandex.ru

Received March 20, 2020, Revised: April 20, 2020, Accepted: April 30, 2020

Abstract – One of the most important tasks for ensuring chemical safety is development of modern analytical procedures for relevant and time-bound detection and identification of toxicity of chemical compounds in different sources, with high accuracy and reliability. This review highlights current issues of sanitary-chemical expertise covering the necessity to expand the range of regulated compounds taking into account products of their chemical transformation which are often even more toxic than starting materials, as well as the need to take into consideration a complex effect of hazardous substances on living organisms and the environment. An integrated chemical and toxicological analytical approach is discussed which combines both targeted and non-targeted analyses with bioassay-directed procedures. Innovative approaches to examining hazardous chemical sources are considered, such as quantitative structure-activity relationship(s), prioritization of the most hazardous substances, including progress in developing methodology for detection and identification of organic compounds derived from variable sources. High expectations are associated with the improvement of *in silico* approaches for assessing toxicity. It is emphasized a key role of high-performance liquid chromatography-mass spectrometry in the detection, identification, multitargeted screening and quantification of toxic organic compounds. Possible ways for upgrading the concept of chemical safety control in the Russian Federation are proposed.

Keywords: environmental impact assessment, toxic organic compounds, transformation products, prioritization, quantitative structure-activity relationship(s), liquid chromatography-mass spectrometry.

ВВЕДЕНИЕ

Контакт человека с токсичными химикатами, поступающими из различных источников, неизбежен. Контроль химической безопасности в связи с воздействием органических соединений, в сравнении с воздействием токсичных металлов, методически менее обеспечен.

Приоритетные направления государственной политики РФ в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу [1] включают разработку процедур проведения химического анализа токсикантов в окружающей среде и биологическом материале. Современный уровень развития инструментальной техники предоставляет большие возможности для повышения чувствительности и надежности аналитических процедур. При этом важно, чтобы содержание показателей, контролируемых с помощью этих процедур, отвечало современному уровню концепции химической безопасности.

За два десятилетия нового века аналитическая химия сделала огромный скачок в развитии. Новые технологии обнаружения, идентификации и высокочувствительного количественного определения органических соединений в различных объектах природной и техногенных сред радикально расширили представления о возможных источниках химической опасности. Появились данные, свидетельствующие о том, что соединения, ранее считавшиеся нейтральными, способны оказывать негативное воздействие на окружающую среду и человека. Создалась парадоксальная ситуация: с одной стороны, выбросы контролируемых супертоксикантов в окружающую среду в целом снизились, а, с другой стороны, химическая опасность как будто бы стала более грозной, причем не только за счет новых соединений, но и за счет новых знаний о токсичности и опасности известных веществ и продуктов их трансформации. Существующая регуляторная система контроля химической

безопасности при этом радикально не изменилась. Санитарные паспорта предприятий и территорий разрабатываются на основе данных только о тех загрязнителях, для которых существуют гигиенические нормативы. Остальные химические соединения во внимание просто не принимаются. Аттестованные методики контроля охватывают только нормируемые показатели. Причем, в большинстве своем эти методики устарели. В то же время модернизация методического потенциала – это то средство, которое сможет найти эффективное применение в рамках новой идеологии, нацеленной действительно на раннее предупреждение экологически обусловленных заболеваний.

Цель настоящего обзора – представить новые возможности современных аналитических процедур для обнаружения, идентификации и количественного определения в различных матрицах органических соединений, потенциально опасных для здоровья человека и окружающей среды, а также рассмотреть эволюцию методов выделения токсичной доминанты в объектах сложного состава.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Если ранее в экоаналитических исследованиях в качестве целевых выступали вещества с установленным токсическим действием, то в настоящее время значительное внимание уделяется аналитам, которые ранее к приоритетным токсикантам не относили, но для которых установлено, что постоянное их поступление в организм инактивирует иммунную систему, оказывает повреждающее воздействие на ДНК, провоцирует аллергические реакции и т.д. К числу таких соединений относятся крупнотоннажные промышленные химикаты, пестициды, дезинфектанты и продукты их деградации, консерванты, лекарственные препараты и др.

Промышленные химикаты

Поступая в окружающую среду, органические соединения претерпевают трансформации, в результате которых могут образовываться продукты, токсичность которых сопоставима или даже превышает токсичность исходных веществ. Классическим примером является трансформация 1,1-диметилгидразина, используемого в качестве ракетного топлива, с образованием суперканцерогена N,N-нитрозодиметиламина. С применением различных методов анализа (газовая хроматомасс-спектрометрия, ионная хроматография и др.) был установлен перечень продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина в окружающей среде и разработаны методики целевого количественного определения этих соединений [2]. Расширенные исследования с привлечением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) показали, что продуктов трансформации значительно больше [3, 4]. В результате окисления 1,1-диметилгидразина образуются не идентифицированные ранее вещества, относящиеся к различным классам: имины, пиперидины, пирролидины, дигидропиразолы, дигидроимидазолы, триазолы, аминотриазины, тетразины.

Большинство из этих соединений не охарактеризовано параметрами токсичности.

Недавно той же группой исследователей [5] были подобраны условия каталитического окисления идентифицированных продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина, что позволяет снизить риск химической опасности, однако ни один из предложенных режимов детоксикации не был эффективен в отношении всех 300 продуктов трансформации. Свойственное многим экологическим и санитарно-химическим экспертизам отсутствие учета вклада продуктов трансформации загрязнителей в интегральную оценку токсичности и опасности объектов является причиной недостоверных оценок и последующего принятия ошибочных решений регуляторными органами. Сотрудники Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Минздрава РФ А. Г. Малышева и С. М. Юдин характеризуют трансформацию химических веществ в окружающей среде как неучтенный фактор опасности для здоровья населения [6]. Отмечается, что существующие правила регулирования технологических выбросов предприятий, а также нормативы для контроля воздуха закрытых помещений никак не учитывают трансформацию химических веществ, что создает опасность для здоровья человека. Единый подход к преодолению этой серьезной проблемы пока не установлен, но в качестве аналитического метода для идентификации продуктов трансформации органических веществ в большинстве работ доминирует ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения в сочетании обзорного и целевого алгоритмов применения этого метода. Так, в работе [7] представлен общий подход к обнаружению, идентификации и количественной оценке содержания продуктов трансформации органических загрязнителей в водной среде.

При оценке экологических рисков, обусловленных попаданием токсикантов в почвенные и водные экосистемы, важным аспектом является учет их влияния на сообщество микроорганизмов. Некоторые токсиканты, помимо прямого токсического действия на млекопитающих, способствуют перерождению микрофлоры и нарушению процессов микробной биодеградации ксенобиотиков. Широко распространенными представителями таких токсикантов являются бензотриазолы.

Известно, что бензотриазолы оказывают негативное воздействие на окружающую среду, в то же время они чрезвычайно широко используются промышленностью во всем мире [8]. Все противообледенительные и противогололедные жидкости, которые на протяжении ряда лет исследовались в нашей лаборатории, содержали бензотриазол (до 0,04 г/л) и/или метилбензотриазол (до 2 г/л). В литературе токсичность стоков предприятий, использующих противогололедные и противообледенительные жидкости, связывают преимущественно с бензотриазолами, входящими в состав так называемых пакетов присадок в качестве ингибиторов коррозии [9–11]. Доказано, что бензотриазол и его производные препятствуют самоочищению водоемов [12].

Установлено, что бензотриазолы оказывают отрицательное влияние на сообщество микроорганизмов в грунте и биоразлагаемость поллютантов [13]. В частности, показано, что биоразлагаемость формиатов и гликолей снижается в присутствии бензотриазола [14]. Как уже отмечено выше, проблемой является токсическое воздействие на микрофлору компонентов пакета присадок. В работе [15] было проведено сравнительное исследование токсичности для водных микроорганизмов чистого пропиленгликоля, ингибитора коррозии метилбензотриазола и смеси веществ, составляющих типичный пакет присадок. Установлено, что для всех микроорганизмов без исключения наименее токсичен был пропиленгликоль, наиболее токсичен – метилбензотриазол. Только два вида микроорганизмов – *Ceriodaphnia dubia* и *Pimephales promelas* оказались более чувствительными к пакету присадок, чем к метилбензотриазолу. В США бензотриазолы причислены к группе приоритетных загрязнителей поверхностных вод. Отметим, что в отношении бензотриазолов также существует проблема токсичных продуктов их трансформации. В наиболее высоких концентрациях в поверхностных водах были идентифицированы 1H-бензотриазол; 4-метил- и 5-метил-1H-бензотриазол (до 0,3 мкг/л суммарно) и толуилтриазолы (до 0,5 мкг/л) [16].

Известно, что бензотриазолы, наряду с бис-фенолами [17], способны оказывать негативное воздействие на эндокринную систему [18] человека и животных. В работе [19] сообщается, что различные производные бензотриазола характеризуются разной токсичностью. В частности, 5-метилбензотриазол на порядок более токсичен в сравнении с 4-метилбензотриазолом. Кроме того, оказалось, что порог токсического действия бензотриазола, установленный ранее [20], должен быть пересмотрен в сторону снижения как минимум на порядок. Ревизия пороговых величин токсического действия в сторону снижения действующих нормативов (как правило) и повышения (крайне редко) является также знаковой тенденцией в области обеспечения химической безопасности. Этот процесс обусловлен появлением новых научных данных о механизмах и отдаленных последствиях воздействия, казалось бы, ранее всесторонне изученных промышленных токсикантов на окружающую среду и человека. Не менее заметной тенденцией, обусловленной также появлением новых научных данных, стало расширение номенклатуры контролируемых соединений, поскольку к токсичным и опасным стали относить вещества, которые ранее таковыми не считали.

Фармацевтические препараты

В настоящее время фармацевтические препараты все чаще стали рассматривать в качестве экотоксикантов. В частности, было доказано, что хроническое воздействие микроконцентраций кортикостероидов приводит к нарушению кортикостероидной сигнальной системы в организме. В работе [21] представлена валидированная ВЭЖХ-МС/МС методика для определения 26-ти кортикостероидов в сточной и природной воде. Высокая скорость сканирования и быстрое переключение режимов регистрации положительно и отрицательно заряженных ионов обеспечивает многоцелевой анализ практически без потери

чувствительности в сравнении со стандартными протоколами определения небольшой группы родственных аналитов. Если на сегодня хроническое воздействие на население через питьевую воду лекарственных препаратов (антибиотиков, гормонов и др.) рассматривается в качестве признанной угрозы здоровью [22], проблема токсичности и опасности продуктов конверсии лекарственных средств пока не привлекла внимания. Тем не менее, в ряде оригинальных работ сообщается о рисках здоровью, связанных с продуктами распада лекарственных средств. В работе [23] методами *in silico* было показано, что некоторые продукты деградации широко используемого антидепрессанта дулоксетина обладают мутагенным эффектом. Ранее это лекарство не рассматривали с позиций возможной экотоксичности, поскольку оно быстро распадается как под действием ультрафиолета, так и при хлорировании воды.

Пестициды

Аналогичный подход применяли для оценки токсичности и опасности пестицидов, рассматривая в качестве ключевого показателя скорость их распада в объектах окружающей среды и не учитывая в полной мере продукты трансформации, многие из которых оставались не идентифицированными.

В работе [24] методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения идентифицированы продукты фотодеградации нитенпирама, относящегося к группе неоникотиноидов. Неоникотиноидные инсектициды получили широкое распространение с конца 80-х годов. Их считали безопасными из-за ограниченной способности проникновения через гематоэнцефалический барьер и ввиду этой особенности низкой токсичности для человека. Позднее было установлено [25], что продукты деградации нитенпирама более гидрофильны, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, что обусловливает их более высокую токсичность в сравнении с исходным инсектицидом. Нитенпирам считали относительно безопасным еще и по той причине, что время его полураспада варьировало от нескольких секунд до 10 минут в зависимости от среды. Продукты трансформации оказались не только более токсичными, но и более персистентными.

ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Начиная с 80-х годов, при оценке токсичности и опасности объектов неизвестного состава стали применять процедуры согласованного физико-химического и токсикологического исследования, включавшие в себя оценку токсичности объекта, выделение токсичной фракции, идентификацию токсикантов и их последующее целевое определение. Ключевыми факторами процедуры были индикация биологического (токсического) эффекта и идентификация соединений, обусловливающих этот эффект [26].

Сопряжение методов экспрессного группового анализа с более трудоемкими и менее производительными хромато-спектральными методами позволяло более или менее успешно решать задачи выделения токсичной доминанты (основного источника химической опасности) среди загрязняющих веществ [27]. Методология была основана на воплощении трех принципов [28]:

1) согласованное проведение химического и биологического анализа;

2) снижение степени сложности объекта за счет разделения его на фракции;

3) сочетание методов экспресс-тестирования с детальным инструментальным анализом на уровне разрешающей способности оборудования того времени.

Накопление отрицательного опыта в области жестко регламентированного целевого анализа привело к выводу о бесперспективности экоаналитического контроля, ограничивающегося определением нормируемых показателей, и появлению концепции обзорного (нецелевого) анализа [29]. Технический подход, используемый при фракционировании, был ориентирован на требования методов (преимущественно хромато-спектральных), которые использовались для исследования состава каждой фракции. Ферменты, занимающие «ключевые» позиции в метаболических процессах, лимитирущие циклы или отдельные биохимические процессы, находят применение в биологических экспресс-тестах. К ним относятся: гексокиназа, фосфофруктокиназа, транскетолаза, пируватдегидрогеназа, глутамат дегидрогеназа и др. [30, 31].

В США в 90-е годы появились первые работы в области согласованной идентификации химикатов и оценки их токсичности (toxicity identification evaluation – TIE). Стандартные процедуры Агентства по охране окружающей среды США, опубликованные в то время, регламентировали последовательное прохождение 3-х стадий:

1) характеристику токсичности [32];

2) идентификацию компонентов в пробах, проявивших острую или хроническую токсичность [33];

3) подтверждение результатов идентификации фактора токсичности [34].

Основная идея стратегии инструментального анализа, ориентированного на биологический эффект [35], заключается в комбинации биологических и химических методов в целях получения информации о потенциальных биологических свойствах и, в то же время, химической структуре компонентов сложных смесей. Наиболее развернутое изложение концепции инструментального анализа, ориентированного на биологический эффект, было представлено в монографии [36]. Предпринимались попытки совмещения фракционирования и биотестирования в одной стадии, например, путем удерживания токсичных химикатов на аффинных колонках, с последующим фракционным элюированием [37], но чаще фракционирование, биотестирование и химический анализ проводили в рамках отдельных модулей [38, 39]. В биотестах часто используются мелкие ракообразные родов *Artemia* и *Daphnia*, одноклеточные объекты, такие как дрожжи, водоросли, инфузории, бактерии, в частности, люминесцирующие бактерии [40]. Общий алгоритм экспертизы, включающей фракционирование сложного объекта и отбор фракций с максимальной биологической активностью для обзорного и целевого инструментального анализа, представлен на рисунке 1.

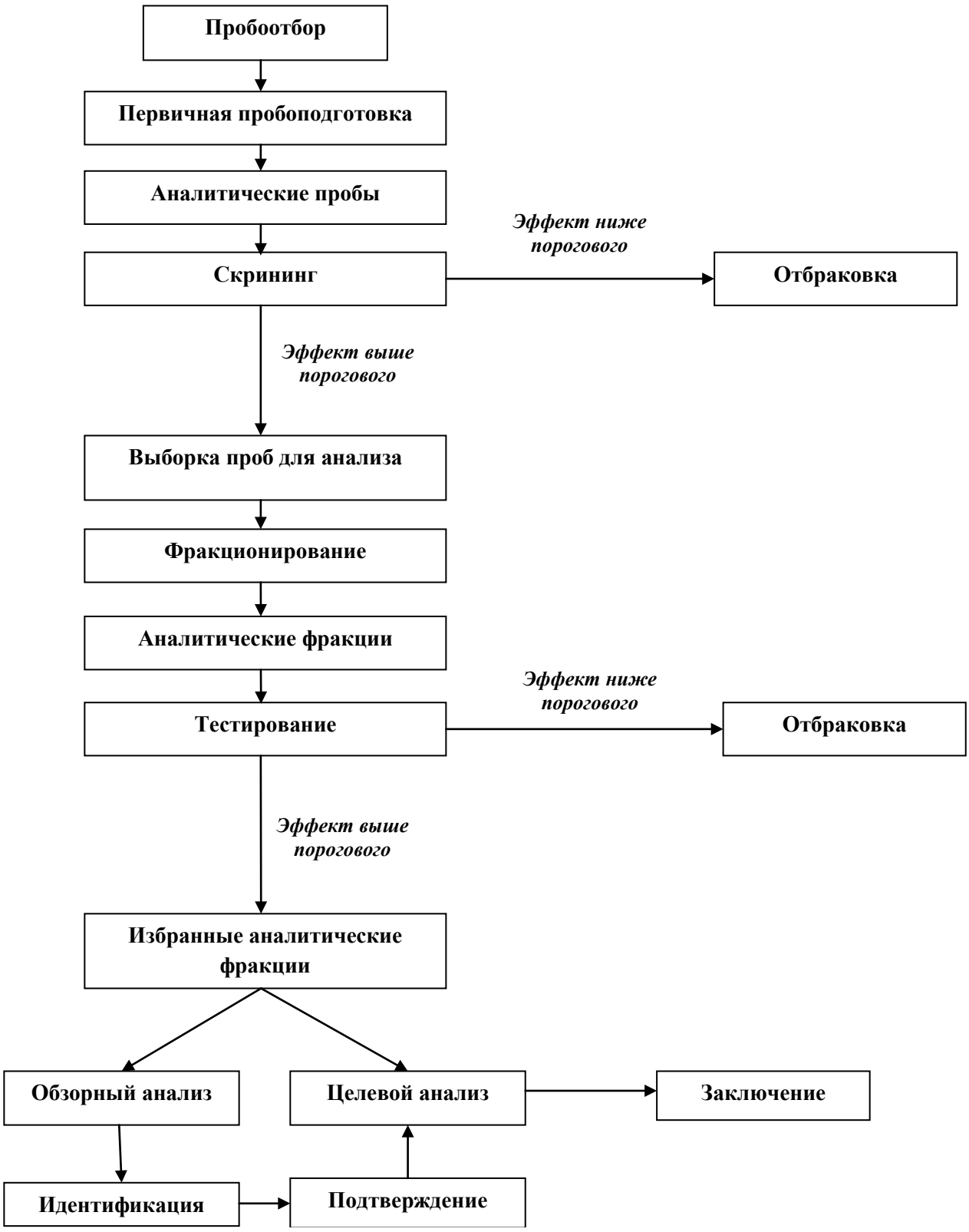


Рис. 1. Схема согласованной химико-токсикологической экспертизы источников опасности.

Fig. 1. Scheme of integrated chemical-toxicological examination of hazardous sources.

Комплексный метод оценки токсичности отходов

При демонтаже и ликвидации предприятий, связанных с крупнотоннажным производством или использованием токсичных химикатов, разрушаемые строительные конструкции рассматриваются как потенциальные отходы, дальнейшая судьба которых (переработка, складирование, утилизация, уничтожение) зависит от уровня их потенциальной опасности для человека и окружающей среды, который, в соответствии с нормативными документами, действующими на территории России, оценивается как класс опасности.

Определение класса опасности проводится в рамках комплексной экспертизы, требующей согласованного участия химиков, токсикологов, экологов и других специалистов при обязательном учете специфики производства, использовавшихся технологий, свойств токсичных химикатов и продуктов их трансформации (персистентность, липофильность, летучесть и т.д.), имевших место аварий, путей их ликвидации, характера и периодичности плановых проверок и т.д. [41]. Применение стратегии комплексной оценки токсичности и опасности отходов можно проиллюстрировать на примере проведенной с нашим участием экспертизы строительных отходов подлежащего демонтажу химического предприятия по производству, а впоследствии уничтожению фосфорорганических отравляющих веществ [42].

Основными проблемами при выполнении этой работы были большое количество проб для анализа (несколько тысяч) и необходимость достижения низких пределов обнаружения в сложных матрицах для высокотоксичных веществ. При планировании работ первая проблема решалась за счет отбора ограниченного числа проб (с учетом пропускной способности лаборатории по полному циклу физико-химического анализа число проб не должно было превышать 200–250). Для создания ограниченной выборки представительных образцов необходимо было проведение скрининговых тестов, которые позволили бы ранжировать пробы по степени опасности. Поскольку фосфорорганические вещества и некоторые продукты их трансформации обладают антихолинэстеразной активностью, скрининговые тесты были основаны на ингибировании холинэстеразы. Для выявления проб с максимальной интегральной токсичностью проводили биотестирование с использованием микроорганизмов *Daphnia magna*. Пропускная способность биохимического тестирования составляла 400 проб/сутки, биологического – 100 проб/неделю. Разработанная нами схема комплексной экспертизы представлена на рисунке 2.

Несмотря на то, что в составе загрязнителей было идентифицировано около 20 продуктов трансформации форсфорорганических веществ, токсичность большинства проб была обусловлена не этими соединениями, а компонентами технологических и дегазирующих рецептур. Степень корреляции между интегральной токсичностью и химическим составом проб была достаточно высокой, что подтвердило эффективность биотестирования с использованием дафний для скринингового ранжирования проб.

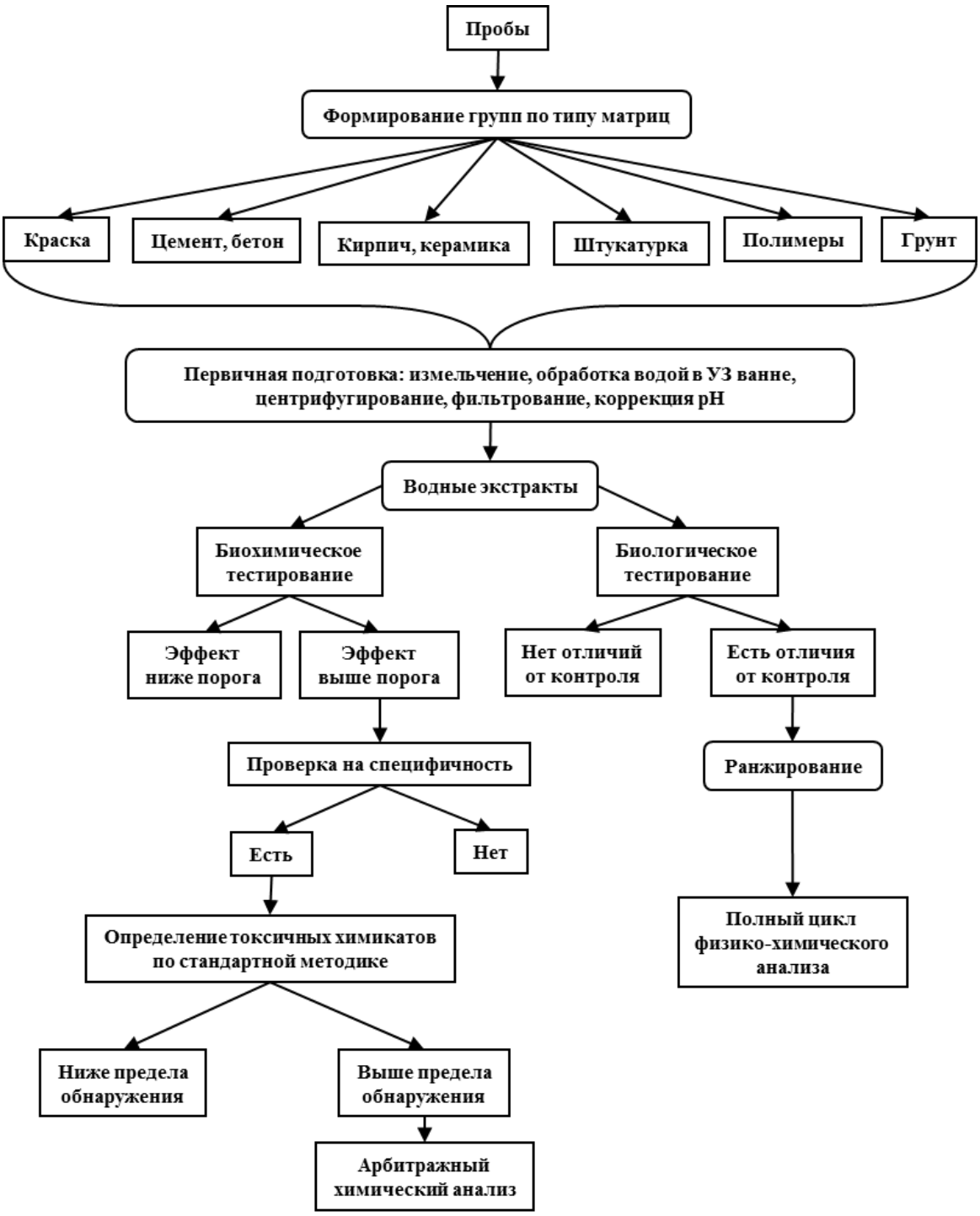


Рис. 2. Схема комплексной химико-токсикологической экспертизы при оценке токсичности и опасности отходов ликвидированного предприятия.

Fig. 2. Scheme of integrated chemical-toxicological examination in assessing toxicity and hazard of waste from dismounted enterprise.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСПЕРТИЗЫ

Корреляции структура-активность

Концепция согласованных химического анализа и биотестирования в экологической экспертизе за прошедшие десятилетия доказала свою эффективность и по-прежнему актуальна [43], но методические приемы как в химическом анализе, так и в биотестировании эволюционировали в

соответствии с новыми возможностями, открывшимися в каждом из этих направлений. Современный уровень развития аналитической техники позволил создать методическую платформу для обнаружения и идентификации токсичных химикатов и продуктов их трансформации в контролируемых объектах без их фракционирования, а экспериментальные исследования по оценке специфической и интегральной токсичности все больше перемещаются в область *in silico.* Факторы природной среды, влияющие на трансформацию токсичных химикатов, также моделируются в лабораторных условиях. Если продукты деградации представлены большой группой, экспериментальное установление их индивидуальной токсичности и персистентности становится длительной и трудоемкой задачей.

Ориентировочные оценки могут быть произведены *in silico* с использованием компьютерных программ, основанных на корреляциях «структура-активность» (Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs)). В частности, такие оценки были выполнены в отношении экотоксичности продуктов деградации никосара, также относящегося к группе упоминавшихся выше неоникотиноидных инсектицидов [44].

Разработчики и последователи способов QSARs оценки токсичности и опасности неизученных химикатов связывают с этим направлением большие надежды в части снижения экологических рисков в условиях нарастающего количества новых химикатов, обращающихся в промышленности и бытовой сфере [45].

Приоритизация

Авторы исследования [46] предложили концепцию для идентификации загрязнителей сточных вод, образующихся при континентальной добыче нефти и газа. На основании литературных источников они составили список из 1198 загрязнителей сточных вод и установили, что большинство из них (56%) ни в одной из публикаций не рассматривались с позиций химической безопасности, а 86% не охарактеризованы параметрами токсичности, необходимыми для оценки рисков. Основной целью таких исследований является выбор приоритетных токсикантов – ограниченной группы соединений, мониторинг которых далее необходимо вести в режиме целевого анализа. Авторы задались целью произвести отбор группы приоритетных токсикантов на основе каталогизации доступных экспериментальных показателей, а также баз данных по токсичности химикатов и расчетных параметров токсичности. Все эти разнородные данные были использованы для определения, так называемого, индекса токсикологического приоритета (Toxicological Priority Index (ToxPi)).

Приоритизация, т.е. выбор из множества химических соединений наиболее токсичных и опасных является ключевым звеном процесса оценки экологических рисков [47]. Авторы [48] представили современный облик концепции согласованного проведения токсикологических тестов и химического анализа с акцентом на оценку экологических рисков. С развитием аналитической техники и систем экспресс-тестов по оценке специфической токсичности концепция приобретает новое методическое воплощение: при

оценке рисков за основу берутся токсикологические эффекты, направленные на нарушение определенных функций и систем организма. Среди неблагоприятных биологических эффектов наибольшее внимание уделяется эндокринным нарушениям, цитотоксичности и генотоксичности.

Как правило, деградация соединений происходит с образованием более гидрофильных продуктов. Как уже отмечалось, в структуре методов физико-химического анализа, используемых при обнаружении и идентификации токсичных органических соединений и продуктов их трансформации, все большее применение находят методы ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС. Возрастающая потребность в расширении набора контролируемых показателей обусловлена как увеличением количества обращаемых химикатов, так и появлением новых сведений об опасности известных веществ и/или продуктов их трансформации.

Основные направления и проблемы в развитии методологии обнаружения и идентификации органических соединений в различных объектах

Анализируя обзоры, посвященные применению ВЭЖХ-МС в анализе объектов окружающей среды, в качестве доминирующих можно выделить следующие темы:

- возможности и ограничения целевого и обзорного (нецелевого) ВЭЖХ-МС анализа [49, 50];
- преимущества масс-спектрометрии высокого разрешения в нецелевом скрининге [51];
- общие тенденции и сохраняющиеся различия в методологии анализа биогенных и абиогенных объектов [52];
- повышение производительности анализа за счет быстрой ВЭЖХ [53];
- новые приемы подготовки проб к ВЭЖХ-МС анализу [54];
- стратегии идентификации продуктов трансформации органических загрязнителей [55].

Перечисленные направления отражают современные тенденции совершенствования методологии химического анализа в связи с требованиями к полноте и достоверности оценки экологических рисков. Если желательно в одном анализе объединить большую группу аналитов с различающимися физико-химическими свойствами, приходится мириться с низкой степенью извлечения некоторых аналитов из матрицы и жертвовать процедурами очистки. Подготовка к анализу сводится к упариванию, лиофилизации с последующим перерастворением в подвижной фазе или просто разбавлению образца подвижной фазой. Аналиты в пробе будут присутствовать в разных концентрациях, а диапазон линейности в методе ВЭЖХ-МС для большинства аналитов не слишком велик. Многоцелевые по набору определяемых веществ и унифицированные по матричному составу анализируемых объектов методики заведомо не могут отвечать требованиям, предъявляемым к химическому анализу. В связи с этим, современный хромато-спектральный анализ в экологической экспертизе может проводиться в соответствии с тремя протоколами:

1) обзорный анализ в целях идентификации;
2) многоцелевой скрининг в режиме подтверждения и полуколичественной оценки;
3) количественный анализ с применением валидированных процедур определения ограниченного набора родственных соединений в определенных матрицах в установленном диапазоне концентраций.

Разрешающая способность и, соответственно, стоимость оборудования, требования к квалификации персонала должны последовательно снижаться в направлении от 1) к 3), чем, вероятно, и должно быть обусловлено распределение задач между лабораториями федерального, ведомственного и регионального уровней.

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РЕФОРМИРОВАНИЯ КОНЦЕПЦИИ КОНТРОЛЯ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Подводя итоги, следует отметить, что количество и разнообразие органических веществ, рассматриваемых в контексте возможной химической опасности, неуклонно возрастает, а система контроля, ориентированная на определение конкретных соединений в конкретных матрицах, не способна быстро меняться и не обеспечивает адекватного контроля и предупреждения химической опасности как в части источников, так и в части номенклатуры целевых веществ. Приоритетными становятся задачи быстрой идентификации продуктов трансформации новых химикатов и разработка методик определения больших групп химикатов и продуктов их конверсии в широком диапазоне концентраций в матрицах различной природы. Иными словами, требуются быстрая и надежная идентификация загрязнителей и оперативная разработка методик, многоцелевых по набору аналитов и унифицированных по типам матриц. Важными требованиями к процедурам контроля являются простота и экспрессность. Алгоритм учета основных факторов при контроле химической безопасности отражает рисунок 3. Суть реформирования системы контроля химической опасности должна, по нашему мнению, заключаться в пересмотре методов и приемов санитарно-химического анализа, а именно:

- в пересмотре номенклатуры контролируемых показателей в первую очередь за счет учета продуктов трансформации химикатов;
- в согласованном проведении химического и токсикологического анализа в целях обоснованного выделения токсичной доминанты (приоритизации);
- в сочетании целевого и обзорного протоколов анализа для достоверных количественных оценок ожидаемых токсикантов и идентификации токсикантов, априори не предсказанных;
- в быстром внедрении в практику экспертиз новых аналитических технологий, ревизии и отмене устаревших подходов.

Если в практике судебно-химического и химико-токсикологического анализа лабораториям разрешено использовать любые методики с подтвержденными воспроизводимостью и правильностью, то в санитарно-химическом анализе результаты, полученные по неаттестованным методикам,

находятся вне правового поля и не принимаются в расчет при принятии административных решений.



Рис. 3. Общая схема аналитического контроля химической безопасности.

Fig. 3. General scheme of chemical safety analytical control.

Аттестация одной методики кроме выполнения всех валидационных испытаний, требует от разработчика значительных финансовых затрат на экспертизу и легализацию методики. В то же время, на законодательном уровне не требуется и не стимулируется такая деятельность. Обеспечение химической безопасности является первоочередной потребностью общества и гарантировано законодательством. В то же время, модернизация системы контроля химической безопасности не только требует значительных инвестиций, но и выявит целый ряд новых проблем и угроз, парирование которых будет связано с неизмеримо более высокими затратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предупреждение экологически обусловленных заболеваний путем снижения химической нагрузки на работников и население является важной государственной задачей. Потенциальными источниками химической опасности могут быть не только промышленные выбросы и полигоны токсичных отходов, но и воздух, вода, пищевые продукты. Согласно современным представлениям, непреднамеренное хроническое потребление пестицидов и лекарственных препаратов представляет не меньшую опасность,

чем воздействие промышленных химикатов. При проведении большинства экспертиз не учитываются риски от воздействия продуктов трансформации химикатов, ряд из которых превосходит по токсичности исходные вещества.

Современные хромато-спектральные технологии обеспечивают идентификацию продуктов трансформации химикатов, позволяют проводить высокочувствительное многоцелевое определение больших групп соединений и продуктов их трансформации в матрицах различной природы. За счет пополнения библиотек справочных характеристик и совершенствования алгоритмов обращения к ним достигается надежная идентификация априори не ожидаемых загрязнителей контролируемых объектов в рамках обзорного анализа. Согласованное применение химического анализа и токсикологического скрининга позволяет выделить токсичную доминанту в многокомпонентных объектах.

В комплексных экспертизах экспериментальное токсикологическое тестирование применяется наряду с технологиями *in silico*, которые утилизируют последние достижения в области обработки больших массивов разнородных данных и на этой основе обеспечивают расчет, так называемых, индексов токсикологического приоритета. Современные технологии и возрастающий объем информации о токсичности и опасности органических соединений и продуктов их трансформации способны обеспечить более достоверную оценку рисков химической опасности для работников предприятий и населения. Инновационные подходы для более достоверной оценки рисков от химического фактора могут быть внедрены в практику только при реформировании регуляторной политики в данной сфере.

Список литературы:

1. Указ Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».
2. Ульяновский Н.В., Покрышкин С.А., Косяков Д.С., Кожевников А.Ю., Ивахнов А.Д., Боголицын К.Г. (2012). Хромато-масс-спектрометрическая идентификация продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина в торфяной почве. *Химия растительного сырья, 3*, 181 - 187.
3. Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Bogolitsyn K.G., & Shpigun O.A. (2014). Simultaneous determination of 1,1-dimethylhydrazine and products of its oxidative transformations by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry, 94*(12), 1254 - 1263. https://doi.org/10.1080/03067319.2014.940342
4. Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pikovskoi I.I., & Khabarov Y.G. (2017). Characterisation of oxidation products of 1,1-dimethylhydrazine by high-resolution orbitrap mass spectrometry. *Chemosphere, 174*, 66 - 75. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.118
5. Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Pikovskoi I.I., Kenessov B., Bakaikina N.V., Zhubatov Z., & Lebedev A.T. (2019). Effects of oxidant and catalyst on the transformation products of rocket fuel 1,1-dimethylhydrazine in water and soil. *Chemosphere, 228*, 335 - 344. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.141
6. Малышева А.Г., Юдин С.М. (2019). Трансформация химических веществ в окружающей среде как неучтенный фактор опасности для здоровья населения. *Химическая безопасность, 3*(2), 45 - 66. https://doi.org/10.25514/CHS.2019.2.16005

7. Bletsou A.A., Jeon J., Hollender J., Archontaki E., & Thomaidis N.S. (2015). Targeted and non-targeted liquid chromatography-mass spectrometric workflows for identification of transformation products of emerging pollutants in the aquatic environment. *TrAC-Trends Anal. Chem.*, *66*, 32 - 44. https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.11.009
8. Janna H., Scrimshaw M.D., Williams R.J., Churchley J., & Sumpter J.P. (2011). From Dishwasher to Tap? Xenobiotic substances benzotriazole and tolyltriazole in the environment. *Environ. Sci. Technol.*, *45*(9), 3858 - 3864. https://doi.org/10.1021/es103267g
9. Cancilla D.A., Holtkamp A., Matassa L., & Fang X. (1997). Isolation and characterization of Microtox®-active components from aircraft de-icing/anti-icing fluids. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *16*(3), 430 - 434. https://doi.org/10.1002/etc.5620160306
10. Cancilla D.A., Baird J.C., Geis S.W., & Corsi S.R. (2003). Studies of the environmental fate and effect of aircraft deicing fluids: Detection of 5-methyl-1H-benzotriazole in the fathead minnow (Pimephales promelas). *Environmental Toxicology and Chemistry*, *22*(1), 134 - 140. https://doi.org/10.1002/etc.5620220117
11. Cancilla D.A., Baird J.C., & Rosa R. (2003). Detection of aircraft deicing additives in groundwater and soil samples from Fairchild Air Force Base, a small to moderate user of deicing fluids. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, *70*(5), 0868 - 0875. https://doi.org/10.1007/s00128-003-0063-8
12. Liu Y.-S., Ying G.-G., Shareef A., & Kookana R.S. (2011). Biodegradation of three selected benzotriazoles in aquifer materials under aerobic and anaerobic conditions. *J. Contam. Hydrol.*, *151*, 131 - 139. https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2013.05.006
13. Jia Y., Bakken L.R., Breedveld G.D., Aagaard P., & Frostegard A. (2006). Organic compounds that reach subsoil may threaten ground water quality; effect of benzotriazole on degradation kinetics and microbial community composition. *Soil Biology & Biochemistry, 38*, 2543 - 2556. https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2006.03.010
14. Jia Y., Molstad L., Frostegard A., Aagaard P., Breedveld G.D., & Bakken L.R. (2007). Kinetics of microbial growth and degradation of organic substrates in subsoil as affected by an inhibitor, benzotriazole: Model based analyses of experimental results. *Soil Biology & Biochemistry, 39*, 1597 - 1608. https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2007.01.011
15. Cornell J.S., Pillard D.A., & Hernandez M.T. (2000). Comparative measures of the toxicity of component chemicals in aircraft deicing fluid. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *19*(6), 1465 - 1472. https://doi.org/10.1002/etc.5620190601
16. Gorga M., Petrovic M., & Barcelo D. (2013). Multi-residue analytical method for the determination of endocrine disruptors and related compounds in river and waste water using dual column liquid chromatography switching system coupled to mass spectrometry. *J. Chromatogr. A, 1295*, 57 - 66. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.04.028
17. Fent K., Escher C., & Caminada D. (2006). Estrogenic activity of pharmaceuticals and pharmaceutical mixtures in a yeast reporter gene system. *Reprod. Toxicol.*, *22*(2), 175 - 185. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.04.010
18. Tangtian H., Bo L., Wenhua L., Shin P.K.S., & Wu R.S.S. (2012). Estrogenic potential of benzotriazole on marine medaka (Oryzias melastigma). *Ecotoxicol. Environ. Saf., 80*, 327 - 332. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.03.020
19. Llorca M., Badia-Fabregat M., Rodríguez-Mozaz S., Caminal G., Vicent T., & Barceló D. (2017). Fungal treatment for the removal of endocrine disrupting compounds from reverse osmosis concentrate: Identification and monitoring of transformation products of benzotriazoles. *Chemosphere*, *184*, 1054 - 1070. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.06.053
20. Harris C.A., Routledge E.J., Schaffner C., Brian J.V., Giger W., & Sumpter J.P. (2007). Benzotriazole is antiestrogenic in vitro but not in vivo. *Environ. Toxicol. Chem.*, *26*(11), 2367 - 2372. https://doi.org/10.1897/06-587R.1

21. Wu S., Jia A., Daniels K.D., Park M., & Snyder S.A. (2019). Trace analysis of corticosteroids (CSs) in environmental waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Talanta, 195*, 830 - 840. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.11.113
22. Writer J.H., Ferrer I., Barber L.B., & Thurman E.M. (2013). Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters. *Sci. Total Environ., 461–462*, 519 - 527. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.099
23. Osawa R.A., Carvalho A.P., Monteiro O.C., Oliveira M.C., & Florêncio M.H. (2019). Degradation of duloxetine: Identification of transformation products by UHPLC-ESI(+)-HRMS/MS, in silico toxicity and wastewater analysis. *Journal of Environmental Sciences, 82*, 113 - 123. https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.02.025
24. González-Mariño I., Rodríguez I., Rojo L., & Cela R. (2018). Photodegradation of nitenpyram under UV and solar radiation: Kinetics, transformation products identification and toxicity prediction. *Science of The Total Environment, 644*, 995 - 1005. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.318
25. Aregahegn K.Z., Ezell M.J., & Finlayson-Pitts B.J. (2018). Photochemistry of solid films of theneonicotinoid Nitenpyram. *Environ. Sci. Technol., 52*, 2760 - 2767. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06011.
26. Schuetzie D., & Lewtas J. (1986). Bioassay-directed chemical analysis in environmental research. *Anal.Chem., 58*(11), 1060 - 1075. https://doi.org/10.1021/ac00124a001
27. Манвелова Н.Е., Сергиенко Е.Г., Чениб И.Т., Храмова Л.В., Вольф И.В., Ельницкая З.П., Савельева Е.И., Синякова М.А. и др. (2003). Химический состав и токсичность сточных вод производства химико-термомеханической массы. *Журнал прикладной химии, 76*(5), 795 - 799.
28. Brenner-Weiss G., & Obst U. (2003). Approaches to bioresponse-linked instrumental analysis in water analysis. *Anal. Bioanal. Chem., 377*, 408 - 416. https://doi.org/10.1007/s00216-003-2162-0
29. Бродский Е.С., Клюев П.А. (1994). Определение органических загрязнителей в окружающей среде с помощью сочетания газовой хроматографии и масс-спектрометрии. *Ж. эколог. химии, 1*, 1 - 9.
30. Brack W., Kind T., Hollert H., Schrader S., & Moder M. (2003). Sequential fractionation procedure for the identification of potentially cytochrome P4501A-inducing compounds. *J. Chromatogr. A., 986*(1), 55 - 66. https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)01909-X
31. Bobeldijk I., Stoks P.G.M., Vissers J.P.C., Emke E., Leerdam J.A. van, Muilwijk B., Berbee R., & Noij T.H.M. (2002). Surface and wastewater quality monitoring: combination of liquid chromatography with (geno)toxicity detection, diode array detection and tandem mass spectrometry for identification of pollutants. *J. Chromatogr. A, 970*(1-2), 167 - 181. https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)00398-9
32. U.S. Environmental Protection Agency (1991). Methods for aquatic toxicity identification evaluations. Phase I toxicity characterization procedures. EPA-600/6-91/0303. Office of Research and Development, Duluth, MN.
33. U.S. Environmental Protection Agency (1993). Methods for aquatic toxicity identification evaluations: Phase II toxicity identification procedures for samples exhibiting acute and chronic toxicity.EPA-600/R-92/080. Office of Research and Development, Duluth, MN.
34. U.S. Environmental Protection Agency (1993). Methods for aquatic toxicity identification evaluations: Phase III toxicity confirmation procedures for samples exhibiting acute and chronic toxicity. EPA-600/R-92/081. Office of Research and Development, Duluth, MN.
35. Blackwell B.R., Ankley G.T., Corsi S.R., Decicco L.A., Houck K.A., Judson R.S., Li S., Martin M.T., Murphy E., Schroeder A.L., Smith E.R., Swintek J., & Villeneuve D.L. (2017). An“eAR” on environmental surveillance and monitoring: a case study on the use of exposure-activity ratios (EARs) to prioritize sites, chemicals, and bioactivities of concern in Great Lakes waters. *Environ. Sci. Technol., 51*, 8713 - 8724. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01613

36. Hock B. (2001). *Bioresponse-linked instrumental analysis.* Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag.
37. Sharom M.S, & Solomon K.R. (1981). Adsorption and desorption of permethrin and other pesticides on glass and plastic materials used in bioassay procedures. *Can. J. Fish. Aquat. Sci., 38*(2), 199 - 204. https://doi.org/10.1139/f81-026
38. Bailey H.C., Miller J.L, Miller M.J, & Dhaliwal B.S. (1995). Application of toxicity identification procedures to the echinoderm fertilization assay to identify toxicity in municipal effluent. *Environ. Toxicol. Chem., 14*(12), 2181 - 2186. https://doi.org/10.1002/etc.5620141223
39. Bailey H.C., DiGiorgio C., Kroll K., Miller J.L., Hinton D.E., & Starrett G. (1996). Development of procedures for identifying pesticide toxicity in ambient waters: Carbofuran, diazinon, chlorpyrifos. *Environmental Toxicology and Chemistry, 15*(6), 837 - 845. https://doi.org/10.1002/etc.5620150604
40. Ben-Israel O., Ben-Israel H., & Ulitzur S. (1998). Identification and Quantification of Toxic Chemicals by Use of Escherichia coli Carrying lux Genes Fused to Stress Promoters. *Applied and Environmental Microbiology, 64*(11), 4346 - 4352.
41. Химико-аналитический и санитарно-химический контроль основных продуктов распада фосфорорганических отравляющих веществ. Методические указания МУК 4.1-04. 2004 г.
42. Рембовский В.Р., Ермолаева Е.Е., Савельева Е.И., Гончаров Н.В., Цибульская Е.А., Корягина Н.Л., Хлебникова Н.С., Цимбал Ф.А. (2007). Токсиколого-гигиеническая оценка опасности отходов бывших предприятий по производству и использованию отравляющих веществ. *Российский химический журнал, 2*, 77 - 82.
43. Aalizadeh R., Nika M.-C., & Thomaidis N.S. (2019). Development and application of retention time prediction models in the suspect and non-target screening of emerging contaminants. *Journal of Hazardous Materials, 363*, 277 - 285. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.09.047
44. Decourtye A., & Devillers J. (2010). Ecotoxicity of neonicotinoid insecticides to bees. Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 683*, 85 - 95. New York: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6445-8_8
45. Worth A.P., van Leeuwen C.J., & Hartung T. (2004). The prospects for using (Q)SARs in a changing political environment: high expectations and a key role for the Commission's Joint Research Centre. *SAR QSAR Environ. Res., 15*(5–6), 331 - 343. https://doi.org/10.1080/10629360412331297371
46. Danforth C., Chiu W.A., Rusyn I., Schultz K., Bolden A., Kwiatkowski C., & Craft E. (2020). An integrative method for identification and prioritization of constituents of concern in produced water from onshore oil and gas extraction. *Environment International, 134*, 105280. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105280
47. Guillén D., Ginebreda A., Farré M., Darbra R.M., Petrovic M., Gros M., & Barceló D. (2012). Prioritization of chemicals in the aquatic environment based on risk assessment: Analytical, modeling and regulatory perspective. *Science of The Total Environment, 440*, 236 - 252. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.064
48. Dopp E., Pannekens H., Itzel F., & Tuerk J. (2019). Effect-based methods in combination with state-of-the-art chemical analysis for assessment of water quality as integrated approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 222*(4), 607 - 614. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.03.001
49. Petrovic M., Farre M., Lopez de Alda M., Perez S., Postigo C., Kock M., Radjenovic J., Gros M., & Barcelo D. (2010). Recent trends in the liquid chromatography - mass-spectrometry analysis of organic contaminants in environmental samples. *J. Chromatogr. A, 1217*, 4004 - 4017. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.02.059
50. Krauss M., Singer H., & Hollender J. (2010). LC-high resolution MS in environmental analysis: from target screening to the identification of unknowns. *Anal.Bioanal. Chem., 397*, 943 - 951. https://doi.org/10.1007/s00216-010-3608-9

51. Hernandez F., Sancho J.V., Ibanez M., Abad E., Portoles T., & Mattioli L. (2012). Current use of high-resolution mass spectrometry in the environmental sciences. *Anal. Bioanal. Chem.*, *403*, 1251 - 1264. https://doi.org/10.1007/s00216-012-5844-7
52. Farre M., Kantiani L., Petrovic M., Perez S., & Barcelo D. (2012). Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques. *J. Chromatogr. A*, *1259*, 86 - 99. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.07.024
53. Nunez O., Gallart-Ayala H., Martins C.P.B., & Lucci P. (2012). New trends in fast liquid chromatography for food and environmental analysis. *J. Chromatogr. A*, *1228*, 298 - 323. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.10.091
54. Berton P., Lana N.B., Ríos J.M., García-Reyes J.F., & Altamirano J.C. (2016). State of the art of environmentally friendly sample preparation approaches for determination of PBDEs and metabolites in environmental and biological samples: a critical review. *Anal. Chim. Acta*, *905*, 24 - 41. https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.11.009
55. LaFarre M., Perez S., Kantiani L., & Barcelo D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC-Trends Anal. Chem.*, *27*(11), 991 - 1007. https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.09.010

References:

1. Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the field of ensuring chemical and biological safety for the period up to 2025 and beyond. RF Presidential Edict No. 97 of March 11, 2019 (in Russ).
2. Ul'yanovsky, N.V., Pokryshkin, S.A., Kosyakov, D.S., Kozhevnikov, A.Yu., Ivakhnov, A.D., & Bogolitsyn, K.G. (2012). Chromatography-mass spectrometric identification of transformation products of 1,1-dimethylhydrazine in peat soil. Khimija rastitel'nogo syr'ja = *Chemistry of Plant Raw Materials*, *3*, 181 - 187 (in Russ.).
3. Kosyakov, D.S., Ul'yanovskii, N.V., Bogolitsyn, K.G., & Shpigun, O.A. (2014). Simultaneous determination of 1,1-dimethylhydrazine and products of its oxidative transformations by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, *94*(12), 1254 - 1263. https://doi.org/10.1080/03067319.2014.940342
4. Ul'yanovskii, N.V., Kosyakov, D.S., Pikovskoi, I.I., & Khabarov, Y.G. (2017). Characterisation of oxidation products of 1,1-dimethylhydrazine by high-resolution orbitrap mass spectrometry. *Chemosphere*, *174*, 66 - 75. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.118
5. Kosyakov, D.S., Ul'yanovskii, N.V., Pikovskoi, I.I., Kenessov, B., Bakaikina, N.V., Zhubatov, Z., & Lebedev, A.T. (2019). Effects of oxidant and catalyst on the transformation products of rocket fuel 1,1-dimethylhydrazine in water and soil. *Chemosphere*, *228*, 335 - 344. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.141
6. Malysheva, A.G., & Yudin, S.M. (2019). Transformation of chemicals in the environment as an overlooked hazard factor for public health. *Khimicheskaya Bezopasnost' = Chemical Safety Science*, *3*(2), 45 - 66. https://doi.org/10.25514/CHS.2019.2.16005
7. Bletsou, A.A., Jeon, J., Hollender, J., Archontaki, E., & Thomaidis, N.S. (2015). Targeted and non-targeted liquid chromatography-mass spectrometric workflows for identification of transformation products of emerging pollutants in the aquatic environment. *TrAC-Trends Anal. Chem.*, *66*, 32 - 44. https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.11.009
8. Janna, H., Scrimshaw, M.D., Williams, R.J., Churchley, J., & Sumpter, J.P. (2011). From Dishwasher to Tap? Xenobiotic substances benzotriazole and tolyltriazole in the environment. *Environ. Sci. Technol.*, *45*(9), 3858 - 3864. https://doi.org/10.1021/es103267g
9. Cancilla, D.A., Holtkamp, A., Matassa L., & Fang, X. (1997). Isolation and characterization of Microtox®-active components from aircraft de-icing/anti-icing fluids. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *16*(3), 430 - 434. https://doi.org/10.1002/etc.5620160306

10. Cancilla, D.A., Baird, J.C., Geis, S.W., & Corsi, S.R. (2003). Studies of the environmental fate and effect of aircraft deicing fluids: Detection of 5-methyl-1H-benzotriazole in the fathead minnow (Pimephales promelas). *Environmental Toxicology and Chemistry*, *22*(1), 134 - 140. https://doi.org/10.1002/etc.5620220117
11. Cancilla, D.A., Baird, J.C., & Rosa, R. (2003). Detection of aircraft deicing additives in groundwater and soil samples from Fairchild Air Force Base, a small to moderate user of deicing fluids. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, *70*(5), 0868 - 0875. https://doi.org/10.1007/s00128-003-0063-8
12. Liu, Y.-S., Ying, G.-G., Shareef, A., & Kookana, R.S. (2011). Biodegradation of three selected benzotriazoles in aquifer materials under aerobic and anaerobic conditions. *J. Contam. Hydrol.*, *151*, 131 - 139. https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2013.05.006
13. Jia, Y., Bakken, L.R., Breedveld G.D., Aagaard P., & Frostegard, A. (2006). Organic compounds that reach subsoil may threaten ground water quality; effect of benzotriazole on degradation kinetics and microbial community composition. *Soil Biology & Biochemistry*, *38*, 2543 - 2556. https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2006.03.010
14. Jia, Y., Molstad, L., Frostegard, A., Aagaard, P., Breedveld, G.D., & Bakken, L.R. (2007). Kinetics of microbial growth and degradation of organic substrates in subsoil as affected by an inhibitor, benzotriazole: Model based analyses of experimental results. *Soil Biology & Biochemistry*, *39*, 1597 - 1608. https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2007.01.011
15. Cornell, J.S., Pillard, D.A., & Hernandez, M.T. (2000). Comparative measures of the toxicity of component chemicals in aircraft deicing fluid. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *19*(6), 1465 - 1472. https://doi.org/10.1002/etc.5620190601
16. Gorga, M., Petrovic, M., & Barcelo, D. (2013). Multi-residue analytical method for the determination of endocrine disruptors and related compounds in river and waste water using dual column liquid chromatography switching system coupled to mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, *1295*, 57 - 66. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.04.028
17. Fent, K., Escher, C., & Caminada, D. (2006). Estrogenic activity of pharmaceuticals and pharmaceutical mixtures in a yeast reporter gene system. *Reprod. Toxicol.*, *22*(2), 175 - 185. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.04.010
18. Tangtian, H., Bo, L., Wenhua, L., Shin, P.K.S., & Wu, R.S.S. (2012). Estrogenic potential of benzotriazole on marine medaka (Oryzias melastigma). *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, *80*, 327 - 332. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.03.020
19. Llorca, M., Badia-Fabregat, M., Rodríguez-Mozaz, S., Caminal, G., Vicent, T., & Barceló, D. (2017). Fungal treatment for the removal of endocrine disrupting compounds from reverse osmosis concentrate: Identification and monitoring of transformation products of benzotriazoles. *Chemosphere*, *184*, 1054 - 1070. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.06.053
20. Harris, C.A., Routledge, E.J., Schaffner, C., Brian, J.V., Giger, W., & Sumpter, J.P. (2007). Benzotriazole is antiestrogenic in vitro but not in vivo. *Environ. Toxicol. Chem.*, *26*(11), 2367 - 2372. https://doi.org/10.1897/06-587R.1
21. Wu, S., Jia, A., Daniels, K.D., Park, M., & Snyder, S.A. (2019). Trace analysis of corticosteroids (CSs) in environmental waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Talanta*, *195*, 830 - 840. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.11.113
22. Writer, J.H., Ferrer, I., Barber, L.B., & Thurman, E.M. (2013). Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters. *Sci. Total Environ.*, *461–462*, 519 -527. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.099
23. Osawa, R.A., Carvalho, A.P., Monteiro, O.C., Oliveira, M.C., & Florêncio, M.H. (2019). Degradation of duloxetine: Identification of transformation products by UHPLC-ESI(+)-HRMS/MS, in silico toxicity and wastewater analysis. *Journal of Environmental Sciences*, *82*, 113 - 123. https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.02.025
24. González-Mariño, I., Rodríguez, I., Rojo, L., & Cela, R. (2018). Photodegradation of nitenpyram under UV and solar radiation: Kinetics, transformation products identification and

toxicity prediction. *Science of The Total Environment, 644*, 995 - 1005. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.318

25. Aregahegn, K.Z., Ezell, M.J., & Finlayson-Pitts, B.J. (2018). Photochemistry of solid films of the neonicotinoid Nitenpyram. *Environ. Sci. Technol., 52*, 2760 - 2767. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06011
26. Schuetzie, D., & Lewtas, J. (1986). Bioassay-directed chemical analysis in environmental research. *Anal.Chem., 58*(11), 1060 - 1075. https://doi.org/10.1021/ac00124a001
27. Manvelova, N.E., Sergienko, E.G., Chenib, I.T., Khramova, L.V., Volf, I.V., El'nitskaya, Z.P., Savelieva, E.I. & Sinyakova, M.A. (2003). The chemical composition and toxicity of wastewater produced by the chemical-thermomechanical mass. *Zhurnal prikladnoi khimii = Journal of Applied Chemistry, 76*(5), 795 - 799 (in Russ.).
28. Brenner-Weiss, G., & Obst, U. (2003). Approaches to bioresponse-linked instrumental analysis in water analysis. *Anal. Bioanal. Chem., 377*, 408 - 416. https://doi.org/10.1007/s00216-003-2162-0
29. Brodsky, E.S., & Klyuev, P.A. (1994). Determination of organic pollutants in the environment using a combination of gas chromatography and mass spectrometry. *Zhurnal ekologicheskoi khimii = Journal of Environmental Chemistry, 1*, 1 - 9 (in Russ.).
30. Brack, W., Kind, T., Hollert, H., Schrader, S., & Moder, M. (2003). Sequential fractionation procedure for the identification of potentially cytochrome P4501A-inducing compounds. *J. Chromatogr. A., 986*(1), 55 - 66. https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)01909-X
31. Bobeldijk, I., Stoks, P.G.M., Vissers, J.P.C., Emke, E., Leerdam, J.A. van, Muilwijk, B., Berbee, R., & Noij, T.H.M. (2002). Surface and wastewater quality monitoring: combination of liquid chromatography with (geno)toxicity detection, diode array detection and tandem mass spectrometry for identification of pollutants. *J. Chromatogr. A, 970*(1 - 2), 167-181. https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)00398-9
32. U.S. Environmental Protection Agency. (1991). Methods for aquatic toxicity identification evaluations. Phase I toxicity characterization procedures. EPA-600/6-91/0303. Office of Research and Development, Duluth, MN.
33. U.S. Environmental Protection Agency (1993). Methods for aquatic toxicity identification evaluations: Phase II toxicity identification procedures for samples exhibiting acute and chronic toxicity.EPA-600/R-92/080. Office of Research and Development, Duluth, MN.
34. U.S. Environmental Protection Agency (1993). Methods for aquatic toxicity identification evaluations: Phase III toxicity confirmation procedures for samples exhibiting acute and chronic toxicity. EPA-600/R-92/081. Office of Research and Development, Duluth, MN.
35. Blackwell, B.R., Ankley, G.T., Corsi, S.R., Decicco, L.A., Houck, K.A., Judson, R.S., Li, S., Martin, M.T., Murphy, E., Schroeder, A.L., Smith, E.R., Swintek, J., & Villeneuve, D.L. (2017). An"eAR" on environmental surveillance and monitoring: a case study on the use of exposure-activity ratios (EARs) to prioritize sites, chemicals, and bioactivities of concern in Great Lakes waters. *Environ. Sci. Technol., 51*, 8713 - 8724. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01613
36. Hock, B. (2001). *Bioresponse-linked instrumental analysis.* Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag.
37. Sharom, M.S, & Solomon, K.R. (1981). Adsorption and desorption of permethrin and other pesticides on glass and plastic materials used in bioassay procedures. *Can. J. Fish. Aquat. Sci., 38*(2), 199 - 204. https://doi.org/10.1139/f81-026
38. Bailey, H.C., Miller, J.L, Miller, M.J, & Dhaliwal, B.S. (1995). Application of toxicity identification procedures to the echinoderm fertilization assay to identify toxicity in municipal effluent. *Environ. Toxicol. Chem., 14*(12), 2181 - 2186. https://doi.org/10.1002/etc.5620141223
39. Bailey, H.C., DiGiorgio, C., Kroll, K., Miller, J.L., Hinton, D.E., & Starrett, G. (1996). Development of procedures for identifying pesticide toxicity in ambient waters: Carbofuran, diazinon, chlorpyrifos. *Environmental Toxicology and Chemistry, 15*(6), 837 - 845. https://doi.org/10.1002/etc.5620150604

40. Ben-Israel, O., Ben-Israel, H., &Ulitzur, S. (1998). Identification and Quantification of Toxic Chemicals by Use of Escherichia coli Carrying lux Genes Fused to Stress Promoters. *Applied and Environmental Microbiology, 64*(11), 4346 - 4352.
41. Chemical-analytical and sanitary-chemical control of main decomposition products of organophosphorus toxic substances. Methodology guidelines. MUK 4.1-04.2004 (in Russ.).
42. Rembovsky, V.R., Ermolaeva, E.E., Savelyeva, E.I., Goncharov, N.V., Tsibulskaya, E.A., Koryagina, N.L., Khlebnikova, N.S., & Tsimbal, F.A. (2007). Toxicological and hygienic hazard assessment of the waste of the former enterprises for the production and use of toxic substances. *Rossiiskii Khim. Zhurnal = Russian Journal of General Chemistry, 2*, 77 - 82 (in Russ.).
43. Aalizadeh, R., Nika, M.-C., & Thomaidis, N.S. (2019). Development and application of retention time prediction models in the suspect and non-target screening of emerging contaminants. *Journal of Hazardous Materials, 363*, 277 - 285. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.09.047
44. Decourtye, A., & Devillers, J. (2010). Ecotoxicity of neonicotinoid insecticides to bees. Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 683*, 85 - 95. New York: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6445-8_8
45. Worth, A.P., van Leeuwen, C.J., & Hartung, T. (2004). The prospects for using (Q)SARs in a changing political environment: high expectations and a key role for the Commission's Joint Research Centre. *SAR QSAR Environ. Res.*, *15*(5–6), 331 - 343. https://doi.org/10.1080/10629360412331297371
46. Danforth, C., Chiu, W.A., Rusyn, I., Schultz, K., Bolden, A., Kwiatkowski, C., & Craft, E. (2020). An integrative method for identification and prioritization of constituents of concern in produced water from onshore oil and gas extraction. *Environment International, 134*, 105280. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105280
47. Guillén, D., Ginebreda, A., Farré, M., Darbra, R.M., Petrovic, M., Gros, M., & Barceló, D. (2012). Prioritization of chemicals in the aquatic environment based on risk assessment: Analytical, modeling and regulatory perspective. *Science of The Total Environment, 440*, 236 - 252. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.064
48. Dopp, E., Pannekens, H., Itzel, F., & Tuerk, J. (2019). Effect-based methods in combination with state-of-the-art chemical analysis for assessment of water quality as integrated approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 222*(4), 607 - 614. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.03.001
49. Petrovic, M., Farre, M., Lopez de Alda, M., Perez, S., Postigo, C., Kock, M., Radjenovic, J., Gros, M., & Barcelo, D. (2010). Recent trends in the liquid chromatography - mass-spectrometry analysis of organic contaminants in environmental samples. *J. Chromatogr. A, 1217*, 4004 - 4017. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.02.059
50. Krauss, M., Singer, H., & Hollender, J. (2010). LC-high resolution MS in environmental analysis: from target screening to the identification of unknowns. *Anal.Bioanal. Chem., 397*, 943 - 951. https://doi.org/10.1007/s00216-010-3608-9
51. Hernandez, F., Sancho, J.V., Ibanez, M., Abad, E., Portoles, T., & Mattioli, L. (2012). Current use of high-resolution mass spectrometry in the environmental sciences. *Anal. Bioanal. Chem., 403*, 1251 - 1264. https://doi.org/10.1007/s00216-012-5844-7
52. Farre, M., Kantiani, L., Petrovic, M., Perez, S., & Barcelo, D. (2012). Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques. *J. Chromatogr. A, 1259*, 86 - 99. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.07.024
53. Nunez, O., Gallart-Ayala, H., Martins, C.P.B., & Lucci, P. (2012). New trends in fast liquid chromatography for food and environmental analysis. *J. Chromatogr. A, 1228*, 298 - 323. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.10.091
54. Berton, P., Lana, N.B., Ríos, J.M., García-Reyes, J.F., & Altamirano, J.C. (2016). State of the art of environmentally friendly sample preparation approaches for determination of PBDEs and

metabolites in environmental and biological samples:a critical review. *Anal. Chim. Acta*, *905*, 24 - 41. https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.11.009

55. LaFarre, M., Perez, S., Kantiani, L., & Barcelo, D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC-Trends Anal. Chem.*, *27*(11), 991 - 1007. https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.09.010