

تشخیص و آنالیز عوامل جنگ شیمیایی با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک و معرفی روش‌های نوین آشکارسازی

اسماعیل سهولی^۱*

سید لطف الله شریفی آل هاشم^۲

فریمه موسوی^۳

چکیده

عوامل جنگ شیمیایی (CWAs)، مواد شیمیایی سمی می‌باشند و بر طبق اثرشان بر روی بدن انسان، سازماندهی و تقسیم‌بندی می‌شوند. کاربرد گسترده این ترکیبات در کشتار جمعی و عملیات تروریستی به وضوح مشخص است. حضور این ترکیبات در آب‌ها و همچنین در محیط زیست نگرانی‌های زیادی را به همراه داشته است، از این رو در این مقاله به معرفی روش‌هایی برای آنالیز و تشخیص این ترکیبات پرداخته شده است. در این میان، کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) به عنوان یک روش ساده، مقرون به صرفه و آسان می‌باشد که جز اولین روش‌ها برای شناسایی این ترکیبات به حساب می‌آید. به علاوه، معرفی روش‌های نوین شناسایی و اندازه‌گیری CWAs مانند طیف‌سنج تحرک یونی (IMS)، روش‌های رنگ‌سنجی، روش‌های فلورسانس، آپتاسنسور، طیف‌سنجی رامان افزایش سطحی (SERS) و سنسورهای صوتی نیز در این مقاله مد نظر قرار گرفته است. لازم به ذکر است که، همگی این روش‌ها حدتشخیص بسیار مناسبی برای تعیین این ترکیبات در محیط‌های مختلف ارائه داده‌اند. این روش‌ها برای آشکارسازی دی متیل فسفونات (DMMP) به عنوان شبه عامل اعصاب نیز استفاده شده است.

واژه‌های کلیدی

عوامل جنگ شیمیایی، کروماتوگرافی لایه نازک، روش‌های نوین آنالیز، شناسایی و آشکارسازی

^۱ - دانشجوی دکترای شیمی تجزیه، گروه شیمی، دانشگاه جامع امام حسین (ع)

^۲ - استادیار شیمی معدنی، گروه شیمی، دانشگاه جامع امام حسین (ع)

^۳ - دانشجوی دکترای نانوشیمی، گروه شیمی آلی، دانشگاه رازی

مقدمه

عوامل جنگ شیمیایی (CWAs)، جز سلاح‌های کشتار جمعی محسوب می‌شوند که یکی از ترسناک‌ترین آن‌ها به شمار می‌روند. با توجه به این‌که دسترسی و گسترش آن‌ها نسبتاً آسان است، که در نوبه خود باعث شده است آن‌ها یک تهدید بزرگ برای امنیت ملی و جهانی باشند (Barba-Bon, A. et Al, 2014). اگر چه استفاده از آن‌ها به عنوان سلاح شیمیایی ممنوع است، با این حال هنوز هم برای جنگ‌های کثیف در کشورهای توسعه نیافته یا در حمله‌های تروریستی استفاده می‌شوند (Aleksenko, S. S. 2012). از عوامل جنگ شیمیایی در طول جنگ‌های ایران و عراق سال‌های ۱۹۸۰، در دو حمله تروریستی در ژاپن در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵، و همچنین در سال ۲۰۱۳ در جنگ سوریه استفاده شده است که تلفات زیادی را به همراه داشته‌اند (Mondloch, J.E, et al. 2015, Kim, T.I, 2016). در سال ۱۹۹۵ در پی یک حمله تروریستی با آزادسازی گاز سارین در ژاپن و توكيو موجب مرگ ۱۲ نفر و آسیب دیدگی ۵۰۰۰ نفر غیرنظامی شد (Okumura, T., 1996). عوامل جنگ شیمیایی را می‌توان بر طبق ماهیت استفاده از آن‌ها، ماندگاری آن‌ها در منطقه و عمل فیزیولوژیکی در چندین طبقه دسته بندی کرد که شامل عوامل اعصاب، عوامل تاول‌زا، عوامل خون، عوامل خفه‌کننده، پروتئین‌های سمی، عوامل ناتوان‌کننده و عوامل اشک‌آور می‌باشند. با این حال عوامل عصبی، تاول‌زا، عوامل خونپو عوامل خفه‌کننده جز کشنده‌ترین عوامل جنگ شیمیایی (CWAs) می‌باشند و به علت سمیت بالایی که دارند، دانشمندان در انجام امور تحقیقاتی از موارد مشابه آن‌ها استفاده می‌کنند. شکل ۱، عوامل جنگ شیمیایی را، به همراه مشخصات فراریت، غلظت متوسط ناتوان‌کنندگی (IC_{50}) و اثر سمیت آن‌ها ذکر شده است. در جدول ۱، برخی از مشخصات عوامل کشنده جنگ شیمیایی آورده شده است (Gray, C. 2007, Satoh, T, 2015). تمام ترکیبات ذکر شده در جدول ۱ و شکل ۱ خطرناک هستند، اما دوز کشنده تنفسی آن‌ها چندین برابر متفاوت می‌باشند. با این حال عوامل جنگ شیمیایی (CWAs) نه تنها با استنشاق مستقیم بلکه در تماس با پوست در موارد جنگ شیمیایی نیز سمیت نشان دادند. با وجود منع استفاده از عوامل جنگ شیمیایی (CWAs)، این عوامل هنوز هم تهیه می‌شود، و حتی در انبار برخی از ارتش‌ها نیز هنوز باقی مانده‌اند، بنابراین شناسایی این عوامل پیش از تولید و استفاده توسط گروه‌های تروریستی و نظامی، بسیار مهم است تا بتوان جلوی ضررهای جبران ناپذیر آن‌ها را گرفت. در این مقاله در ابتدا شناسایی عوامل جنگ شیمیایی با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC)، که

یک روش بسیار مفید و ارزان است، مورد بررسی قرار گرفته، سپس روش‌های نوینی که برای تشخیص و آشکارسازی این عوامل استفاده شده‌اند، ذکر می‌گردد.

جدول (۱) عوامل کشنده جنگ شیمیایی

رفتار	مثال	نام سری عامل	کلاس عامل
غیر فعال کردن آنزیم استیل کولین استر. جلوگیری از تفکیک آنزیم استیل کولین استر در سیناپس‌ها و ایجاد دو عامل موس کارینیک و نیکوتینیک	سارین (GB) سومان (GD) تابون (GA)	سری G	اعصاب
	VX RVX	سری V	
عواملی هستند که بانجام واکنش با پروتیین، DNA و بافت‌های پوست مکانیسم سوختی را بوجود می‌آورد، بهمین روش سیستم تنفسی را آسیب می‌رسانند.	HD	خردل گوگردی	تاول زا
	HN1 HN2 HN3 لوئیزیت (L1)	خردل نیتروژنی	
سیانید جذب گلبول قرمز شده و سپس روی آنزیم سیتوکروم اکسیداز می‌نشیند و مانع از رسیدن اکسیژن به سلول‌ها می‌شود.	AC CK	هیدروژن سیانید سیانوژن کلرید	خون
با رطوبت موجود در شش‌ها به اسید HCl تبدیل شده و موجب تخریب بافت شش‌ها گردیده و موجب تجمع آب میان بافتی می‌گردد که مانع تماس اکسیژن با خون می‌گردد	(CG)	فسژن، دی فسژن، کلرین	خفه کننده
بر روی سیستم گوارش بدن اثر می‌گذارد و عوارضی مانند درد شکم و اسهال	(DM)	دی فنیل آمین آرسین	استفراغ‌آور

<p>عوامل خونی</p> <p>سیانورن کلرید (CA) CNCl volatility: $3 \times 10^6 \text{ mg m}^{-3}$ LC₅₀: $11,000 \text{ mg min m}^{-3}$ toxic manifestation: fast</p>		<p>هیدروژن سیانید (CA) HCN volatility: $9 \times 10^5 \text{ mg m}^{-3}$ LC₅₀: $4,500 \text{ mg min m}^{-3}$ fast</p>		<p>VX 1.6 mg m⁻³ 40 mg min m⁻³ fast</p> <p>(VX) روسی fast</p> <p>متیل فسفونیل دی فلوروآرید (DF) 9,900 mg m⁻³ fast</p>					
<p>عوامل خفه کننده</p> <p>کلوآرین (CA) COCl₂ volatility: $6 \times 10^6 \text{ mg m}^{-3}$ LC₅₀: $3,200 \text{ mg min m}^{-3}$ toxic manifestation: slow</p>		<p>کلوراین (CA) Cl₂ volatility: $1.9 \times 10^7 \text{ mg m}^{-3}$ LC₅₀: $19,000 \text{ mg min m}^{-3}$ fast</p>			<p>کلرونیترین (PN) CNO₂Cl₃ volatility: $1.7 \times 10^5 \text{ mg m}^{-3}$ LC₅₀: $2,000 \text{ mg min m}^{-3}$ fast</p>				
<p>عوامل اعصاب</p> <p>سارین (GB) volatility: $23,000 \text{ mg m}^{-3}$ LC₅₀: $150 \text{ mg min m}^{-3}$ toxic manifestation: fast</p>		<p>سومان (GD) 2,000 mg m⁻³ 60 mg min m⁻³ fast</p>		<p>نویان (GA) 560 mg m⁻³ 300 mg min m⁻³ fast</p>	<p>سیکلوکسیل سارین (GF) 770 mg m⁻³ 60 mg min m⁻³ fast</p>				
<p>عوامل ناول زا</p> <p>تاز خردل (HD) (ClCH₂CH₂)₂S volatility: 600 mg m^{-3} LC₅₀: $1,500 \text{ mg min m}^{-3}$ slow</p>		<p>لویزیت (L1) ClCH=CHAsCl₂ 4,500 mg m⁻³ 1,500 mg min m⁻³ fast</p>		<p>خردل نیتروژن HN1 (ClCH₂CH₂)₂NC₂H₅ HN2 (ClCH₂CH₂)₂NCH₃ HN3 (ClCH₂CH₂)₂N₃ 1,700, 3,600, 130 mg m⁻³ 1,500, 3,000, 1,500 mg min m⁻³ slow</p>					
<p>اشک آور</p> <p>۲- کلرو استولون (CN) volatility: 34 mg m^{-3} LC₅₀: $7,000 \text{ mg min m}^{-3}$ fast</p>		<p>۲- کلرو بنزیدین مانو نیتریل (CD) 0.71 mg m⁻³ 61,000 mg min m⁻³ fast</p>		<p>استرگایز b.p. 410 °C</p>					
<p>شبه عامل</p> <p>دی ایزوپروپیل فلوروفسفات (DFP) Volatility: $6,300 \text{ mg m}^{-3}$ Toxic manifestation: fast</p>				<p>دی متیل متیل فسفاتات (DMMP) 4,100 mg · min m⁻³</p>		<p>تری متیل فسفات (TMPD) b.p. 197 °C</p>		<p>تری اتیل فسفات (TEPO) b.p. 215 °C</p>	
<p>۲- کلرو اتیل سولفید (CFPS) ClCH₂CH₂SH b.p. 156 °C</p>		<p>۱,۳- تئوآکسان (TX) b.p. 147 °C</p>		<p>۲- مرکاپتو اتانول (ME) HOCH₂CH₂SH 4,600 mg · min m⁻³</p>		<p>اتیل ایزو نوسانات (AHC) CH₂=CHCH₂N=C=S b.p. 152 °C fast</p>			

شکل (۱) ساختارها و خواص عوامل جنگ شیمیایی و شبه عاملها

کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) یکی از روش‌های تجزیه می‌باشد که اجازه تشخیص و تعیین پیش‌ماده‌های تولید عوامل جنگ شیمیایی، خود عوامل و محصولات حاصل از آن‌ها را می‌دهد. کروماتوگرافی لایه نازک در میانه قرن بیستم به دلیل مزایایی مانند سادگی، ارزان بودن، عملکرد آسان و نیاز به مقدار کمی حلال، به طور گسترده در زمینه‌های مختلف جداسازی و یا

تعیین میزان خلوص ترکیبات زیستی و شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجایی که از یک صفحه جدید در هر جداسازی استفاده می‌شود، مشکل اثر حافظه که در اکثر تکنیک‌های کروماتوگرافی اتفاق می‌افتد، در جداسازی با کروماتوگرافی لایه نازک وجود ندارد و همین امر سبب می‌شود تا اغلب، کروماتوگرافی لایه نازک برای آنالیزهای مستقیم از نمونه‌های خام با کمترین خالص‌سازی نیز به کار رود. با توجه به عملکرد این روش در شرایط محیطی، کروماتوگرافی لایه نازک یک روش بسیار مناسب با توان عملیاتی بالا می‌باشد. به طور مثال نمونه‌های زیادی را می‌توان بر روی یک صفحه کروماتوگرافی لایه نازک نقطه‌گذاری کرد تا به طور همزمان جداسازی شوند، و یا می‌توان تعداد صفحات زیادی را در یک تانک فاز متحرک یکسان بررسی نمود. فاز ثابت برای کروماتوگرافی لایه نازک معمولاً لایه نازک معدنی و آلی مانند سیلیکا، آلکیل سیلیکا (C8-C18)، سلولز و پلیمرهای یکپارچه پوشیده روی یک فلز، پلاستیک یا ورق شیشه‌ای می‌باشند. فاز متحرک برای آنالیز کروماتوگرافی لایه نازک معمولاً حلال‌های آلی آبگریز هستند. در طول جداسازی لایه نازک درون فاز متحرک قرار داده شده و از طریق نیروی موئینگی حرکت می‌کند. تنوع نیروهای برهمکنش بین مولکول‌های آنالیت، فاز متحرک و فاز ثابت موجب می‌شود که آنالیت‌های مختلف سرعت‌های متفاوتی را در حرکت بر روی صفحه کروماتوگرافی لایه نازک نشان دهند. جداسازی ترکیبات شیمیایی بر روی صفحه کروماتوگرافی لایه نازک به صورت کمی با اصطلاحی به نام R_f (فاصله بین مهاجرت آنالیت / فاصله مهاجرت حلال) بیان می‌شود.

پس از جداسازی کروماتوگرافی لایه نازک، ترکیبات جدا شده بر روی صفحه خود به خود ظاهر شده و یا در برخی موارد آشکارسازی می‌شوند. نمونه نقطه‌گذاری شده معمولاً با استفاده از اسپری کردن یا غوطه ورد کردن صفحه کروماتوگرافی لایه نازک به طوری که آنالیت‌ها در تماس با معرف‌های شیمیایی و یا بیولوژیکی باشند، آشکارسازی می‌شود. در این مرحله، واکنش یا برهمکنش بین معرف‌ها و گروه‌های عاملی مولکول‌های آنالیت رخ می‌دهد. (Siouffi, A. M.) (2005, Sherma, J.2008, Sherma, J.2010).

تاریخچه TLC، توسط استال^۱ (۱۹۶۹)، هفتمان^۲ (۱۹۷۵)، کرچنر^۳ (۱۹۷۵، ۱۹۷۸، ۱۹۸۰)، پللیک^۴ (۱۹۶۶)، وایمر^۱ (۱۹۸۶)، وینترمیر^۲ (۱۹۸۹) و برزکین^۳ (۱۹۹۵) بررسی شده است.

1. Stahl
2. Heftmann
3. Kirchner
4. Pelick

ساکودیانسکی^۴ در سال ۱۹۹۲، مشارکت‌های تسوت^۵، مخترع کروماتوگرافی را در توسعه کروماتوگرافی مسطح مورد بحث قرار داد. بیشتر مورخان کروماتوگرافی، تاریخ ظهور کروماتوگرافی لایه نازک را در سال ۱۹۵۸ ذکر کرده‌اند. پللیک و همکاران در سال ۱۹۹۶، پیشرفت‌های اولیه در زمینه TLC را بررسی کرده‌اند، همچنین پللیک و برزکین در سال‌های ۱۹۹۵ و ۱۹۹۶ مطالعات کلاسیک دانشمندانی مانند استال و شریاب^۶ را در زمینه TLC ترجمه کردند. پیشرفت عمده در این زمینه در اوایل دهه ۱۹۶۰ با دسترسی تجاری به صفحات از پیش ساخته مناسب تهیه شد. این نوآوری توسط پرزیبلوویز و همکارانش در سال ۱۹۶۵ مورد بررسی قرار گرفت. امروزه تعداد کمی از صفحات، آن هم در صورتی که به لایه‌ای نیاز باشد که در دسترس نیستند، در آزمایشگاه آماده می‌کنند. کروماتوگرافی لایه نازک کمی، برای اولین بار توسط کرچنر و همکارانش در سال ۱۹۵۴ برای تعیین بفنیل در میوه‌های مرکبات توصیف شد. از کروماتوگرافی لایه نازک می‌توان برای بررسی نمونه‌های با منشأ نامشخص نیز که ملزم به تجزیه و تحلیل هستند، استفاده کرد. ارتش برخی کشورها، نظیر لهستان، در آموزش‌های خود برای افرادشان هنوز هم از روش کروماتوگرافی لایه نازک استفاده می‌کنند، به‌گونه‌ای که دستگاه‌ها و دستورالعمل آن‌ها هنوز هم در بینشان وجود دارد. برای آنالیز با کروماتوگرافی لایه نازک نمونه‌ها باید به صورت محلول باشند. اگر مواد مورد بررسی بر روی دیواره راکتور شیمیایی، سطح تجهیزات آلوده و یا بقایای یک موشک قرار گرفته باشند، اینگونه سطوح با پارچه یا پلی استر پاک شده و سپس ماده شیمیایی با حلال مناسب، به عنوان مثال، دی کلرومتان، هگزان و یا استون استخراج می‌شود. همچنین نمونه‌های حاکی و آبی نیز با حلال استخراج می‌شوند. نمونه‌های استخراج شده می‌توانند در صورت لزوم تغلیظ شوند. شناسایی یک جزء نمونه بر روی یک صفحه توسط مقایسه رنگ به دست آمده با یک استاندارد مشخص تحقق می‌یابد. در صورتی که محصولات با شاخص رنگ مختلف برای یک عامل جنگ شیمیایی معلوم بکار رود، برای افزایش اطمینان از شناسایی، چند معرف می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر رنگ آنالیت، فرآیند شناسایی بر اساس ضریب تأخیر یک نقطه معلوم در مقایسه با فاز متحرک (R_F) نیز می‌باشد. سپس، مقدار ضریب با مقدار متناظر این عامل برای یک

1. Wimmer

2. Wintermeyer

3. Berezkin

4. Sakodynskii

5. Tswett

6. Schraiber

استاندارد، مقایسه می‌شود. در مورد زمانی که یک ماده سمی به تنهایی، بدون هیچ گونه مواد افزودنی، وجود دارد، می‌توان آن را بر روی یک صفحه کروماتوگرافی بدون توسعه کروماتوگرام شناسایی کرد. آنالیز نقطه، با استفاده از یک یا چند معرف در صورت محصولات رنگی با ماده (مجهول) شناسایی شده، انجام می‌شود (Quagliano, J. C.). کروماتوگرافی مایع عملکرد بالا با طیف سنجی جرمی (HPLC-MS) روشی است که بارها و بارها برای آنالیز عوامل جنگ شیمیایی استفاده شده است. این روش‌های تحلیلی بسیار کارآمد هستند، اما گران قیمت بوده و نیاز به برخی دستگاه‌های پیچیده دارند (Quagliano, J. C.).

آنالیز ترکیبات عوامل جنگ شیمیایی

کروماتوگرافی لایه نازک برای تفکیک و آنالیز عوامل جنگ ارگانوفسفره در حضور بیست و دو نوع سموم آفت‌کش استفاده شده است عوامل جنگ شیمیایی شامل: تابون، سارین، سومان، دی ایزو پروپیل فلئوئورفسفات (VX (DFP) و سموم آفت‌کش متعلق به گروه‌های ارگانوکله (۵)، ارگانوفسفره (۱۳)، کاربامات (۲) و ترکیبات اوهر (۲) بودند. ترکیب بهینه شونده‌های مختلط (فاز متحرک) با استفاده از مدل PRISMA^۱ تثبیت شد. کروماتوگرام‌ها به فاصله ۶ سانتی‌متر در مسیر اول با دی ایزوپروپیل اتر - بنزن - تتراهیدروفوران - نرمال هگزان (۱۰ + ۷ + ۵ + ۱۱، V / V) و به فاصله ۶ سانتی‌متر در مسیر دوم با تتراهیدروفوران - نرمال هگزان (۲ + ۳، V / V) توسعه یافته‌اند. سه معرف افشانه A, B, C برای رؤیت ترکیبات آنالیز شده استفاده شد. معرف A یک محلول کولینواستراز^۲ در بافر بورات، معرف B یک محلول بوتیریتیکولین^۳ یدید و میچلر هیدرول^۴ و معرف C یک محلول اشباع کبالتیک کلرید در استون بود. پس از تبخیر فاز متحرک، صفحه با معرف A اسپری شد، در یک آون در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ دقیقه قرار داده شد و پس از آن به طور متوالی با معرف‌های B و C اسپری شد. حضور آنالیت به صورت نقاط آبی رنگ بر روی زمینه سفید مشخص شد. قدرت آشکارسازی ۱.۳ پیکوگرم برای تابون و ۴۸ نانوگرم برای VX بود و امکان تعیین عوامل جنگ ارگانوفسفره به صورت کمی در محدوده ۱۵ پیکوگرم تا ۱۰۰ نانوگرم وجود داشت (Quagliano, J. C.).

^۱ - این مدل که برای بهینه سازی فاز متحرک در کروماتوگرافی لایه نازک می‌باشد. گسترده حلال‌های ترکیبات با قطبیت‌های کم و متوسط می‌باشد.

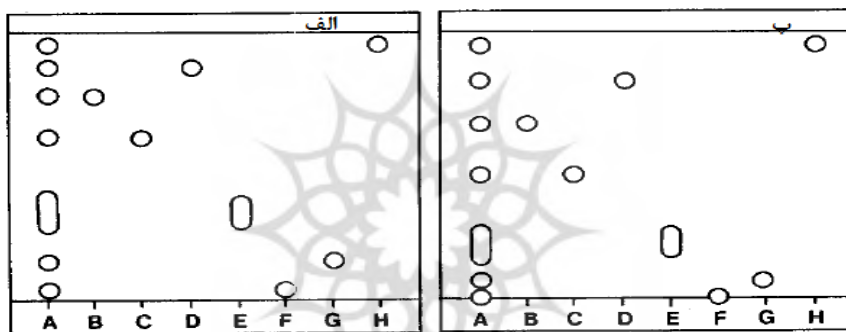
2. Cholinoesterase

3. Butyrythiocholine

4. ccc hrrr's hydrol

آنالیز عوامل تاول‌زا

مونوالی^۱ و همکارانش و آرا (Quagliano, J. C.). گاز خردل و متابولیت‌های آن در سیالات بیولوژیک را با کمک روش کروماتوگرافی لایه نازک آنالیز کردند. جداسازی بسیار خوب این مواد با استفاده از فاز متحرک حاوی کلروفورم و متانول (۱۰:۱) و کلروفورم و استیل نیتریل (۵:۱) برای پیشروی کروماتوگرام بدست آمد. مشاهده کروماتوگرام‌های آن‌ها با استفاده از محلول ۱٪ پتاسیم پرمنگنات^۲ در محلول ۶٪ سدیم کربنات^۳ و ۷٪ ۴،۴-پارا-نیتروبنزیل پیریدین^۴ در استون به انجام رسید. گرم کردن یک صفحه برای مدت ۱۵ دقیقه در ۷۰ °C و قرار دادن آن در معرض بخارات آمونیاک، در مکان‌هایی که در آن گاز خردل وجود داشت، منجر به تشکیل نقطه آبی رنگ شد. این روش اجازه شناسایی مقادیر کمتر از ۰/۰۵ میکروگرم گاز خردل را در هر نقطه می‌دهد. شکل ۲ صفحات TLC را بعد از معرف در دو حلال مختلف نشان می‌دهد.



الف) کلروفورم و متانول (۱۰:۱)، ب) کلروفورم و استیل نیتریل (۵:۱)، مخلوط A=۲-کلرو-۲-هیدروکسی سولفید B=سولفوکسید خردل C=سولفون خردل D=تیو دی گلیکول E=تیو دی گلیکول سولفوکسید F=تیو دی گلیکول سولفوکسید G=سولفور خردل H=خردل (شکل ۲) جداسازی خردل و متابولیت‌های آن بر روی پلیت TLC، در دو سیستم فاز متحرک

آنالیز مخلوط حاوی CWAs متعلق به گروه‌های خاص

در صورت آنالیز مخلوطی از ۱۲ نوع ترکیب فسفر آلی، ترکیبات القا کننده نکروسیس^۵ و محرک با استفاده از واکنش‌های آنزیمی، علاوه بر نقاط مربوط به ترکیبات فسفر آلی نقاط مربوط به گاز اشک‌آور (CS و CN) نیز ظاهر می‌شوند. نقاط این عامل‌ها با نقاط سارین و سومان همپوشانی دارند، از اینرو آنالیز چنین مخلوطی باید در دو سیستم کروماتوگرافی انجام شود. در

¹ Munawalli

² KMnO₄

³ Na₂CO₃

⁴ 4,4'-p-nitrobenzylpyridine

⁵ necrosis-inducing coampounds

مورد اول مخلوطی از هگزان، دی اکسان و پیریدین (۸: ۱: ۲) را می‌توان به عنوان فاز متحرک بکار برد. توسعه یک کروماتوگرام با استفاده از واکنش‌های آنزیمی منجر به ظاهر شدن سارین (GB)، تابون (GA)، سومان (GD)، CS و CN شده و اسپری کروماتوگرام با معرف تالانس^۱ منجر به ظاهر شدن خردل، و نقاط CA، CS، CN و دی فنیل آمین آرسین (DM) می‌شود. در سیستم دوم با استفاده از دی کلرواتان و اتیل استات (۷: ۳) به عنوان فاز متحرک، جداسازی CS، CN، DM و GB و همچنین GA حاصل می‌شود. در این سیستم، مقادیر R_F برای گاز اشک‌آور و عوامل سمی فسفوری آلی به وضوح متفاوت بودند (Quagliano, J. C.).

بررسی برخی روش‌های نوین برای آنالیز و تشخیص عوامل جنگ شیمیایی

با توجه به اهمیتی که CWAs دارند، روش‌های آشکارسازی مختلف و جدیدی نیز برای مطالعه آن‌ها رو به فزونی می‌باشد؛ این روش‌ها در تکمیل و یا بهبود روش‌های قدیمی می‌باشند. در بخش‌های قبلی مروری بر روش TLC برای شناسایی و آنالیز CWAs انجام گرفت. این روش یک روش قدیمی برای شناسایی CWAs می‌باشد، اما با این وجود، هم اکنون نیز برای ترکیبات مختلف از جمله مواد منفجره (Satcher, J. H., 2012, Lutonská, T., 2015) و داروها (Thangaduraia, S, 2012., Yu, H., 2016). کاربرد دارد. بنابراین در این بخش، روش‌هایی جدیدی که برای آشکارسازی و آنالیز CWAs استفاده شده است، بیان می‌شود، برخی از این روش‌ها عبارتند از طیف‌سنج تحرک یونی^۲ (IMS)، روش‌های رنگ‌سنجی^۳، روش‌های فلورسانس^۴، آپتاسنسور^۵ و روش‌های دیگر که در ادامه بیان می‌شوند.

طیف‌سنج تحرک یونی (IMS) برای آنالیز بخارات عوامل جنگ شیمیایی به وسیله یونیزاسیون تخلیه کرونا توسط ساتوه و همکارانش (Satoh, T. 2015) در سال ۲۰۱۵ استفاده شد. رفتار تحرک یونی نوزده عامل جنگی شیمیایی (۷ عامل عصبی، ۵ عامل تاول زدگی، ۲ نوع اشک‌آور، ۲ عامل خونی، ۳ عامل شوک) و ترکیبات مربوطه شامل مشابه‌ها (۸ عامل) و حلال‌های آلی (۳۹ مورد) به طور قابل مقایسه‌ای توسط دستگاه طیف‌سنجی تحرک یونی بررسی شد. این دستگاه از میدان الکتریکی ضعیف با یونیزاسیون تخلیه نور، دوپه کردن آمونیاک، هوای خالص

1. Tollens reagent

2. Ion mobility spectrometric

3. Colorimetric

4. Fluorescence

5. Aptasensor

شده داخلی در جریان اعمال شده در دما و فشار محدود استفاده می‌کند، ویژگی بسیار خوب این روش تشخیص سریع این عوامل می‌باشد.

مقاله‌ای مروری از کاربرد نانوذرات طلا به عنوان سنسور در رنگ‌سنجی و تشخیص فلورسانس عوامل جنگ شیمیایی در سال ۲۰۱۵ توسط یو و همکارانش (Yue, G. 2016) به چاپ رسیده است. نویسندگان مقاله به دلایل زیر از طلا به عنوان یک سنسور برای این کار استفاده کردند، که عبارتند از:

(۱) نانوذرات طلا طبق یک روش مستقیم با پایداری و سازگاری با محیط زیست در حضور لیگندهای پوششی مناسب آماده می‌شوند.

(۲) آن‌ها دارای خواص نوری و الکترونیکی منحصر به فرد هستند که به سرعت به ترکیبات کوچک یا یون‌های فلزی پاسخ می‌دهند.

(۳) نانوذرات طلا نسبت سطح به حجم بالایی را فراهم می‌کنند و به عنوان یک چهارچوب عالی برای تثبیت مقادیر بزرگ عناصر شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین به طور مهیجی امکان برهم کنش آن‌ها با آنالیت هدف افزایش می‌یابد.

یک ویژگی کلیدی نانوذرات طلا جذب پلاسمون آن‌ها در ناحیه مرئی یا مادون قرمز نزدیک است. پاسخ پلاسمون سطحی (SPR) از الکترون‌های آزاد در سطح فلزات ناشی می‌شود که با فوتون‌های مربوطه تشدید می‌شود. این پدیده پلاسمونیک در موادی که به سطح نانوذرات طلا بسیار نزدیک هستند، به شدت مشهود است. بنابراین کاربرد اصلی نانوذرات طلا در تهدید شیمیایی عوامل رنگ‌سنجی و دریافت فلئورسانسی است. این روشی با حساسیت بالا و حدتشخیص پایین است.

استراتژی تشخیص نانوذرات طلا برپایه فلئورسانسی بر تغییر فلئورسانسی استوار است وقتی سیستم با هدف مواجه می‌شود به خاطر سطح اصلاح شده فلئورسانسی (SMF) یا انتقال انرژی رزونانس فلئورسانسی (FRET). SMF اصلاح فلئورسانس توسط میدان الکترومغناطیس است در حالی که FRET برپایه تشدید انتقال انرژی اتفاق افتاده بین یک فلئورفور دهنده تحریک شده و یک فلئورفور پذیرنده با برهمکنش دوقطبی دوقطبی القایی می‌باشد. این CWAs توسط دریافت آسان و سریع با استفاده از رنگ‌سنجی و خواص فلئورسانسی نانو ذرات طلا در دسترس که سنسورهای مفیدی حتی در مقیاس دقیقه هستند، قابل شناسایی هستند. چنین نانوذرات طلائی باید شامل گروه‌های سطحی قابل تغییر به منظور درگیر کردن CWAs باشند.

مقاله‌ای برای تشخیص مقادیر کم دی متیل متیل فسفات (DMMP) به عنوان ماده پیش‌ساز سارین با استفاده از آپتاسنسور در سال ۲۰۱۶ توسط ژائو و همکارانش (Zhao, R., 2016). به چاپ رسید. در این مقاله که با توجه به نیاز به تشخیص مقادیر بسیار کم سارین با نیمه عمر ۵/۴ ساعت در ماتریکس‌های آبی برای حفاظت عمومی می‌باشد، از یک کانتی‌لور^۱ پیزوالکتریک حساس بر پایه آپتاسنسور در محلول‌های آبی، برای تشخیص DMMP استفاده شده است.

آپتامرها، با تولید یک سیگنال الکتریکی کوتاه، سبب می‌شوند که به طور محکم با مولکول هدف درگیر باشند و این خود موجب پایداری شیمیایی و حدتشخیص بسیار مناسب در فاز محلول می‌شود. در عمل ساخت آپتامرها اغلب دستخوش تغییر کافی با انتخاب پذیری بالا می‌شود. کانتی‌لورهای پیزوالکتریک حساس بر پایه سنسورها، به خاطر قابل حمل بودنشان و اندازه‌گیری در جای آن‌ها در محیط‌های آبی مورد توجه هستند، بنابراین نویسندگان مقاله با توجه به این دو ویژگی آپتاسنسور و کانتی‌لور توانستند یک رفتار خطی در تشخیص DMMP در گسترده ۵۰ نانومولار تا ۱ میکرومولار و همچنین حد تشخیص زیر ۵۰ نانومولار در بافر نمکی فسفات در pH خنثی بدست آورند. آپتاسنسور تهیه شده در حضور آب سیب برای تشخیص DMMP مورد استفاده قرار گرفت که کاهش ۱۳ درصدی سیگنال خروجی نسبت به بافر نمکی فسفات داشت، و این به دلیل حضور پلی‌ساکاریدهایی می‌باشد که با پیوند طلا-گوگرد موجود در آپتاسنسور برهمکنش داشته و منجر به کاهش اندک در حساسیت شوند.

در سال ۲۰۱۶ مقاله‌ای برای تشخیص مشابه عوامل جنگ شیمیایی توسط سیاگو و همکارانش (Sayago, I. 2016) به چاپ رسید. در این مقاله از گرافن اکسید به عنوان یک لایه حساس در سنسورهای امواج صوتی استفاده شد. فیلم‌های حساس توسط رنگ پاشی گرافن اکسید دیسپرس شده روی دستگاه‌های امواج لاو^۲ ساخته شدند. سنسورهای امواج لاو حاصل، غلظت‌های بسیار کم از DMMP را به عنوان یک ماده پیش‌ساز (مشابه) برای سارین و DPGME را به عنوان ماده پیش‌ساز برای خردل نیتروژن در دمای اتاق تشخیص دادند. برهمکنش قوی گرافن اکسید با آنالیت‌های هدف به دلیل وجود ساختار دوبعدی و گروه‌های اکسیژن‌دار منجر به کاربرد گسترده این ماده در سنسورها می‌شود. از طرف دیگر، مزیت بسیار بزرگی که سنسورهای امواج صوتی دارند، این است که در دمای اتاق عمل می‌کنند و بنابراین

¹. Cantilever

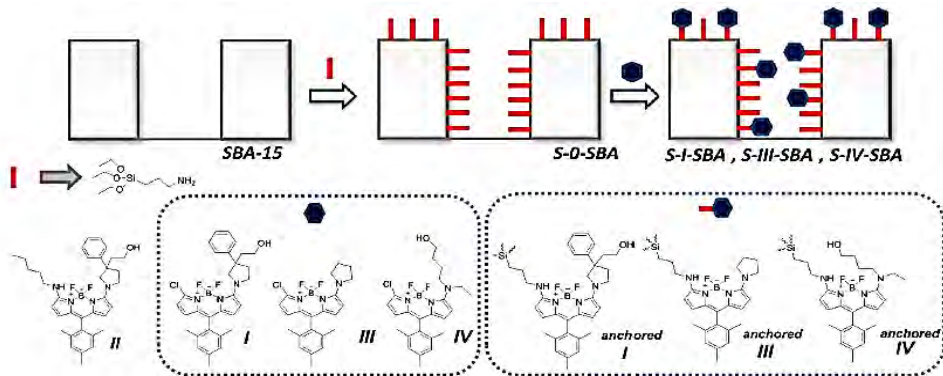
². Love-wave

نیاز به گرم کردن ندارند. پاسخ بسیار حساس سنسورهای بر پایه گرافن اکسید، به دلیل تشکیل پیوند هیدروژنی بین مشابه‌های CWAs و گرافن اکسید است.

مقاله‌ای در سال ۲۰۱۶ توسط ژائو و همکارانش (Zhao, Q. 2017) برای تشخیص بسیار حساس عوامل اعصاب با استفاده از طیف سنجی رامان افزایشی سطحی (SERS) چاپ شد. در این مقاله، متان فسفونیک اسید (MPA)، به عنوان یک شبه عامل سارین، به وسیله اصلاح سطح مواد با روش SERS تشخیص داده شد. در این روش آنالیت هدف بر روی سطح فلز (در اینجا طلا) جذب سطحی شد که افزایش سیگنال رامان را در پی داشت. سطح آرایه طلای پوشش داده شده با نانومخروط سیلیسیم به وسیله ۲-آمینو اتان تیول اصلاح شد و به عنوان بستر SERS برای تشخیص MPA مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاکی از آن است که ماده اصلاح شده می‌تواند مولکول‌های MPA را در محلول با جفت کردن عامل و تحریک واکنش آمیداسیون به دام ببنداند. محصولات واکنش هنوز هم مرز یا متصل به سطح ماده هستند. مولکول‌های MPA بنابراین می‌توانند توسط اندازه‌گیری طیف رامان ماده SERS محلول دتکت شوند. حد تشخیص کمینه زیر ۱ ppm می‌باشد.

کلایمنت و همکارانش (Climent, E. 2017) در سال ۲۰۱۷ در مقاله‌ای برای تعیین عوامل اعصاب در آب‌های طبیعی با استفاده از یک سیلیس مزوحفره با روش فلورسنت به حد تشخیصی در محدوده پیکومولار برای این ترکیبات دست یافتند. در این مقاله، مطالعه جامعی بر روی مواد سیلیکا ترکیبی با رنگ برای این ترکیبات دست یافتند. بین GA، GB و GD در آب صورت گرفت. بین شناساگرها و دیواره داخلی مواد سیلیکای مزوحفره اتصالات برقرار است، چنین اتصالی، از تجمع جلوگیری کرده و از طرف دیگر منجر به پیش‌سازماندهی خاص رنگ‌های شناساگر بر روی سطح میزبان می‌گردد. این امر، به طور بالقوه واکنش با مولکول هدف را در مقایسه با پروب آزاد در محلول، افزایش می‌دهد. در نهایت در این بررسی، SI-SBA متشکل از SBA-15 ذرات سیلیس مزوحفره حاوی بور-دی کلرو متان (BODIPY) با بخش‌هایی با توزیع یکنواخت (شکل ۳)، به دلیل ویژگی‌های مناسب در مساحت سطح خاص، حضور منافذ، سایز حفره و توزیع گروه‌های BODIPY انتخاب شد. در نتیجه، یک ماده با شناساگر قوی برای تشخیص عوامل شیمیایی جنگ از سری‌های G و شبه عامل اعصاب در نمونه‌های واقعی آبی، تهیه شد. شناساگر BODIPY شامل یک گروه هیدروکسیل با موقعیت بهینه است که می‌تواند تحت واکنش آسیلاسیون با بسترهای فسفونات قرار گرفته و حدواسط مشتقات استری فسفونات را تشکیل دهد. این حدواسط‌ها تحت یک N-آلکیلاسیون درون مولکولی سریع است، یک محصول

دو حلقه‌ای تولید می‌کنند. برعکس شناساگر با فلورسنت بالا، محصول واکنش عملاً غیر فلورسنت است.



شکل ۳ شمایی از مواد تهیه شده و ساختارهای شیمیایی پیش ماده‌های شناساگر و ترکیبات مرجع I-IV استفاده شده در این کار

سنسور هیدروژل هوشمند برای تشخیص عوامل عصبی جنگ شیمیایی ارگانوفسفرها عنوان مقاله‌ای است که در سال ۲۰۱۷ توسط وایتاکر و همکارانش (Whitaker, C. M. 2017) به چاپ رسیده است. در این مقاله، سنسور هیدروژل هوشمند به عنوان یک فلئورسانس خاموش جدید برای تشخیص یک شبه عامل عصبی توسعه یافت و مورد آزمایش قرار گرفت. سنسور شیمیایی هیدروژل هوشمند سرعت به شدت بالایی را نشان داد و به انتخاب تشخیص خاموشی فلئورسانسی به شبه سارین در اتیل کلروفسفات در فازهای بخار و محلول پاسخ داد. سنسورهای فلئورو ارگانیک از ۶ و ۷- دی هیدروکسی کومارین استفاده می‌کنند که در یک ماتریکس هیدروژل پلی آکریلامید به عنوان مواد تشخیص دهنده فلئورسانس جاسازی شده است. خاموشی سریع فلئورسانسی فیلم‌های هیدروژل هوشمند می‌توانند به آسانی با چشم غیرمسلح با استفاده از یک لامپ UV دستی در طول موج ۳۶۵ نانومتر مشاهده شوند که کاربرد عملی آن‌ها را در زمان واقعی روی مکان‌هایی که در دید هستند، نشان می‌دهد. مزایای اصلی سنسورهای برپایه فلئورسانس‌ها گزینش پذیری بالای آن‌ها، پاسخ بسیار آبی و سریع و قیمت پایین است. سنسورهای بر پایه فلئورسانس همچنین می‌توانند مزیت تشخیص آنالیت در جا، با چشم غیرمسلح و بدون هیچ گونه پیش تیمار یا استفاده از تجهیزات پیچیده را عرضه کنند (شکل ۴).



شکل ۴) تغییر رنگ مشاهده شده طی افزایش DCP به یک محلول آبی ۶ و ۷- دی هیدروکسی کومارین

مقایسه کروماتوگرافی لایه نازک با روش‌های نوین برای آنالیز عوامل جنگ شیمیایی

در بخش‌های قبلی در مورد کروماتوگرافی لایه نازک و همچنین روش‌های نوین برای آنالیز عوامل جنگ شیمیایی مطالبی بیان شد. در جدول ۳ مقایسه‌ای از روش کروماتوگرافی لایه نازک و روش‌های نوین آورده شده است. دقت روش، حساسیت، زمان پاسخ و عملیاتی بودن روش، به عنوان شاخص‌های یک روش تشخیصی مناسب برای عوامل جنگ شیمیایی می‌باشد. در این میان کروماتوگرافی لایه نازک یک روش سریع، ساده و قابل حمل می‌باشد، با این حال نسبت به روش‌های دیگر از دقت کمتری برخوردار است. در میان روش‌های نوین، طیف‌سنج تحرک یونی، به دلیل دقت و حساسیت خوب و همچنین قابل حمل بودن آسان نسبت به روش‌های دیگر برتری دارد. همچنین این روش به دلیل ارزان بودن نسبت به روش‌های مانند آپتاسنسور و فلورسانس برتری نسبی دارد. با این حال ترکیب کردن این روش با روش‌های مانند کروماتوگرافی گازی در مقایسه با کروماتوگرافی لایه نازک مشکل‌تر می‌باشد. هنگامی که کروماتوگرافی لایه نازک با روش‌هایی مانند طیف‌سنج جرمی و طیف‌سنج مادون قرمز ترکیب شود، دارای دقت بهتری خواهد شد. در میان روش‌های نوین، سنسورهای هیدروژل به دلیل قابلیت در کنترل دما و pH نسبت به دیگر روش‌های به طور انتخابی‌تری عمل می‌کنند ولی از آنجایی که، گسترده ترکیبات مورد استفاده کم می‌باشد، از کارایی کمتری نسبت به دیگر روش‌ها برخوردار است. در جدول ۲ مقایسه روش‌های مختلف مشاهده می‌شود.

جدول ۲- مقایسه کروماتوگرافی لایه نازک با روش‌های نوین آنالیز عوامل جنگ شیمیایی

معایب	مزایا	روش
<ul style="list-style-type: none"> • دقت کم نسبت به روش‌های دیگر 	<ul style="list-style-type: none"> • کاربرد ساده • زمان آزمایش کوتاه • شناسایی و جداسازی مقادیر ناچیز • استفاده از معرف‌های متنوع • جداسازی همزمان چند نمونه • قابل حمل بودن • ترکیب کردن آسان با تکنیک‌های دیگر 	کروماتوگرافی لایه نازک
<ul style="list-style-type: none"> • گران بودن • نیاز به تخصص • نیاز به منبع یونیزاسیون رادیو اکتیو مانند ^{63}Ni • ترکیب کردن با دستگاه‌های دیگر مشکل‌تر 	<ul style="list-style-type: none"> • زمان آنالیز سریع • دقت بالا • حساسیت بالا 	تحریک یونی طیف‌سنج
<ul style="list-style-type: none"> • استفاده برای ترکیبات با گروه عاملی خاص • غیر قابل حمل 	<ul style="list-style-type: none"> • روشی آسان • سریع • انتخابی • حد تشخیص کم 	رنگ‌سنجی
<ul style="list-style-type: none"> • غیر قابل حمل • استفاده برای ترکیبات خاص • نیاز به ترکیبات خاص برای ایجاد طول موج تحریک 	<ul style="list-style-type: none"> • روشی سریع • حد تشخیص مناسب 	فلورسانس
<ul style="list-style-type: none"> • گران بودن • استفاده برای ترکیبات خاص • غیر قابل حمل • نیاز به تخصص بالا 	<ul style="list-style-type: none"> • دقت بالا • حد تشخیص کم • انتخابی 	آپتانسنسور
<ul style="list-style-type: none"> • محدوده کاری در دما و pH خاص • استفاده برای ترکیبات خاص 	<ul style="list-style-type: none"> • روشی آسان • نسبتاً ارزان • کنترل با دما و pH 	هیدروژل سنسورهای

نتیجه گیری

برخی از عوامل جنگ شیمیایی به صورت جداگانه و مخلوط با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به پیشرفت علم و تنوع ترکیبات مختلف روش‌های بسیار زیادی برای شناسایی و تشخیص عوامل جنگ شیمیایی توسعه یافته است، که کارایی نه

چندان بالای روش کروماتوگرافی لایه نازک را برای این عوامل در پی داشته است. هرچند که هم اکنون نیز از این روش برای شناسایی و جداسازی ترکیبات و مواد مختلف، مانند داروها و مواد منفجره استفاده می‌شود. در بین روش‌های مورد بحث نقطه قوت کروماتوگرافی لایه نازک قابل حمل بودن آسان و همچنین ساده بودن آن می‌باشد، روش‌هایی مانند آپتاسنسور و فلورسانس به دلیل گران بودن، از جنبه عملیاتی پایینی برخوردار هستند، با این حال طیف‌سنج تحرک یونی، بهترین روش برای آنالیز عوامل جنگ شیمیایی می‌باشد. با توجه به مقالات بررسی شده، از آنجایی که CWAs به شدت سمی هستند و استفاده از آن‌ها در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی محدود شده است، تحقیقات بر روی تاثیرات عوامل جنگ شیمیایی در محیط زیست، اغلب با مطالعه ترکیبات مشابه انجام می‌شود. عوامل جنگ شیمیایی بر پایه ارگانوفسفر (OP) تهدید بزرگی برای انسان‌هاست؛ به دلیل توانایی آن‌ها در مهار آنزیم استیل کولین استر (AChE) که نقش مهمی در سیستم عصبی ایفا می‌کند. بر طبق مطالعات انجام شده، سارین دارای بیشترین ترکیبات مشابه می‌باشد، دی متیل متیل فسفانات (DMMP) از جمله معروف‌ترین این شبه‌عامل می‌باشد، که بیشترین مطالعات بر روی آن صورت گرفته است. روش کروماتوگرافی لایه نازک نیز، در صورتی که با تکنیک‌های دیگر مانند طیف‌سنج جرمی، رامان و مادون قرمز ترکیب شود، امکان آنالیز قوی را برای CWAs فراهم می‌کند.

منابع

- Barba-Bon, A., Costero, A. M., Gil, S., Martínez-Mañez, R., & Sancenón, F. (2014). Selective chromo-fluorogenic detection of DFP (a Sarin and Soman mimic) and DCNP (a Tabun mimic) with a unique probe based on a boron dipyrromethene (BODIPY) dye. *Organic & biomolecular chemistry*, 12(43), 8745-8751.
- Aleksenko, S. S. (2012). Liquid chromatography with mass-spectrometric detection for the determination of chemical warfare agents and their degradation products. *Journal of analytical chemistry*, 67(2), 82-97.
- Mondloch, J. E., Katz, M. J., Isley III, W. C., Ghosh, P., Liao, P., Bury, W., & Snurr, R. Q. (2015). Destruction of chemical warfare agents using metal-organic frameworks. *Nature materials*, 14(5), 512-516.
- Kim, T. I., Maity, S. B., Bouffard, J., & Kim, Y. (2016). Molecular Rotors for the Detection of Chemical Warfare Agent Simulants. *Analytical Chemistry*, 88(18), 9259-9263.
- Okumura, T., Takasu, N., Ishimatsu, S., Miyanoki, S., Mitsuhashi, A., Kumada, K., & Hinohara, S. (1996). Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Annals of emergency medicine*, 28(2), 129-135.

- Gray, C. (2007). Another bloody century: Future welfare.
- Satoh, T., Kishi, S., Nagashima, H., Tachikawa, M., Kanamori-Kataoka, M., Nakagawa, T., ... & Seto, Y. (2015). Ion mobility spectrometric analysis of vaporous chemical warfare agents by the instrument with corona discharge ionization ammonia dopant ambient temperature operation. *Analytica chimica acta*, 865, 39-52.
- Siouffi, A. M. (2005). From paper to planar: 60 years of thin layer chromatography. *Separation and Purification Reviews*, 34(2), 155-180.
- Sherma, J. (2008). Planar chromatography. *Analytical chemistry*, 80(12), 4253-4267.
- Sherma, J. (2010). Planar chromatography. *Analytical chemistry*, 82(12), 4895-4910.
- Fried, B., & Sherma, J. (1999). *Thin-Layer Chromatography*, revised and expanded (Vol. 81). CRC Press.
- Quagliano, J. C., Witkiewicz, Z., & Popiel, S. THIN LAYER CHROMATOGRAPHY OF CHEMICAL WARFARE AGENTS.
- Satcher, J. H., Maienschein, J. L., Pagoria, P. F., Racoveanu, A., Carman, M. L., Whipple, R. E., & Reynolds, J. G. (2012, May). Portable thin layer chromatography for field detection of explosives and propellants. In *SPIE Defense, Security, and Sensing* (pp. 83580Z-83580Z). International Society for Optics and Photonics.
- Lutonská, T., Kobliha, Z., & kkliaa, Z. (2012). Analytical study of the Selected Explosives using Thin-Layer Chromatography. *Gas*, 74(22), 22.
- Thangaduraia, S., Dhanalakshmia, A., & Kannana, M. V. S. (2013). Separation and detection of certain benzodiazepines by thin-layer chromatography. *Malaysian Journal of Forensic Sciences (MJOFS): Mission Statement*, 4, 47-53.
- Yu, H., Le, H. M., Kaale, E., Long, K. D., Layloff, T., Lumetta, S. S., & Cunningham, B. T. (2016). Characterization of drug authenticity using thin-layer chromatography imaging with a mobile phone. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 125, 85-93.
- Yue, G., Su, S., Li, N., Shuai, M., Lai, X., Astruc, D., & Zhao, P. (2016). Gold nanoparticles as sensors in the colorimetric and fluorescence detection of chemical warfare agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 311, 75-84.
- Zhao, R., Jia, D., Wen, Y., & Yu, X. (2017). Cantilever-based aptasensor for trace level detection of nerve agent simulant in aqueous matrices. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 238, 1231-1239.
- Sayago, I., Matatagui, D., Fernández, M. J., Fontecha, J. L., Jurewicz, I., Garriga, R., & Muñoz, E. (2016). Graphene oxide as sensitive layer in Love-wave surface acoustic wave sensors for the detection of chemical warfare agent simulants. *Talanta*, 148, 393-400.

- Zhao, Q., Liu, G., Zhang, H., Zhou, F., Li, Y., & Cai, W. (2017). SERS-based sensitive detection of organophosphorus chemical warfare agents via surface modification. *Journal of Hazardous Materials*, 324, 194-202.
- Climent, E., Biyikal, M., Gawlitza, K., Dropa, T., Urban, M., Costero, A. M., & Rurack, K. (2017). Determination of the chemical warfare agents Sarin, Soman and Tabun in natural waters employing fluorescent hybrid silica materials. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 246, 1056-1065.
- Whitaker, C. M., Derouin, E. E., O'connor, M. B., Whitaker, C. K., Whitaker, J. A., Snyder, J. J., & Reitmayer, A. K. (2017). Smart hydrogel sensor for detection of organophosphorus chemical warfare nerve agents. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 54(1), 40-46.

