



УДК 543

## Основные тенденции развития хроматографии после 110-летия со дня ее открытия М.С.Цветом

Яшин Я.И., Яшин А.Я.

ООО «Интерлаб», Москва

Поступила в редакцию 14.03.2014 г.

### Аннотация

На основании анализа материалов конференций и симпозиумов по хроматографии за 2010-2013 г.г., а также анализа публикаций (обзоров и статей) выявлены основные направления развития методов и аппаратуры для хроматографии, а также их новые области применения.

**Ключевые слова:** ВЭЖХ, ГХ, МС, детектор, сорбенты, колонки

On the basis of the analysis of materials of conferences and symposiums on a chromatography for 2010-2013, and also the analysis of publications (reviews and articles) the basic directions of development of methods and equipment for a chromatography, and also their new scopes are revealed.

**Keywords:** HPLC, GC, MS, detector, sorbents, columns

В этом обзоре будут проанализированы преимущественно основные тенденции развития аналитических методов (ВЭЖХ, ГХ, ИХ и другие). В начале обзор общих достижений за 110 лет по основным характеристикам хроматографических методов.

Эффективность колонок достигнута до миллиона теоретических тарелок на метр длины колонки. В наполненных колонках размер зерен уменьшился за это время с 100 мкм до 1,5 мкм. Эффективность наполненных колонок значительно также повышена за счет применения поверхностно-пористых частиц сорбентов.

Эффективность капиллярных колонок в капиллярном электрофорезе с хроматографическим режимом может достигать нескольких миллионов теоретических тарелок на метр.

Селективность разделения. Разработаны селективные сорбенты для разделения разных смесей, в т.ч. и изомеров, включая и оптические изомеры. Лучшие колонки способны разделять оптические изомеры, отличающиеся по величине  $\Delta(\Delta G)$  (различие свободных энергий сорбции) примерно 5 кал.

Широко используется так называемый «геометрический фактор» в разделении, т.е. применение жидких кристаллов, краун-эфиров, циклодекстринов и других соединений в качестве сорбентов.

Экспрессность разделения. Даже в ВЭЖХ достигнута скорость разделения – десятки соединений за одну минуту. В капиллярной газовой хроматографии экспрессность достигнута потрясающих величин (десятки пиков в секунду), что потребовало разработки специальной сверхскоростной электроники.

Разделительная способность хроматографических колонок. Некоторые колонки способны разделять до 1000 компонентов за один ввод, в частности при разделении нефтяных фракций или пептидов в биохимии («пептидные карты»).

Пределы определения. В течение 110 лет пределы определения снизились (а чувствительность выросла) на 17 порядков с  $10^{-1}$  г до  $10^{-18}$  г. В настоящее время есть данные о возможности определения методом ВЭЖХ-МС до  $10^{-21}$  г (т.е. всего одной тысячи молекул) [1].

Пределы определения в течение десятилетия последовательно снижались: с нано –  $10^{-9}$  г, пико –  $10^{-12}$  г, фемто –  $10^{-15}$  г, атто –  $10^{-18}$  г и зепто  $10^{-21}$  г. Есть попытки определения одной молекулы [2]. Такие пределы определения позволяют анализировать содержимое одной клетки [3].

Автоматизация анализа. Весь анализ на современных хроматографах может проводиться полностью автоматически. Проба вводится автосамплером. Компоненты пробы разделяются, детектируются, регистрируются и по специальной программе обрабатываются. По желанию потребителя результаты анализа могут быть распечатаны в виде специального протокола, в котором будут приведены условия анализа, время, место, оператор, результаты анализа в виде таблицы и хроматограмма разделения. Промышленные хроматографы на потоке могут работать полностью в автоматическом режиме в течение 3-6 месяцев для контроля производственных процессов. Портативные газовые хроматографы для исследования атмосферы и почвы других планет включаются по команде с земли и автоматически проводят анализы.

Программа обработки хроматограмм (программа «высшего уровня») постоянно совершенствуется и является предметом коммерциализации многих фирм.

Миниатюризация приборов. Размер приборов постоянно уменьшается как промышленных потоковых, так и лабораторных. Большие достижения в развитии портативных хроматографов (переносных, перевозимых) от hand-held до ЧИП (размером со спичечную коробку) и “Lab-on-a-chip” [4].

Частота применения в аналитических лабораториях. В каждой современной аналитической лаборатории имеются хроматографы. По многим опросам частота применения хроматографов сразу же после рН метров и микровесов. Число выпущенных хроматографов более 3-4 миллионов штук.

Области применения весьма разнообразны – от анализа атмосферы планет до анализа содержимого одной клетки.

В настоящее время хроматографические приборы применяются практически во всех областях науки, техники, по этому показателю хроматографию отнесли к 20 выдающимся открытиям XX века.

Хроматографические методы особенно востребованы в так называемых жизненно-важных областях: экологии, медицине, биохимии, фармацевтике, контроле пищевых продуктов.

Многие современные биотехнологические процессы контролируются хроматографическими методами.

Хроматография постоянно развивается, совершенствуется. Ежегодно создаются новые методы, детекторы, методы пробоподготовки и концентрирования, хроматографы (газовые, жидкостные, ионные, сверхкритические, эксклюзионные и др.) как лабораторные, так и портативные (полевые) и промышленные автоматические. Интенсивно ведутся работы по микрофлюидным системам, хроматографам на ЧИПах.

Огромные успехи ГХ-МС, ЖХ-МС, СФХ-МС.

Общий объем выпуска всей хроматографической продукции (приборы, колонки, дополнительные устройства, программное обеспечение и др.) более 15 млрд. дол. в год, из них доля ВЭЖХ около 5 млрд.

Для анализа состояния и перспективы развития хроматографических методов удобно использовать материалы Питтсбургской конференции по аналитической химии и прикладной спектроскопии (PITTCON), которая проходит каждый год в США. Это самая представительная конференция по аналитической химии в мире: более 20 тысяч участников из разных стран мира, около 3 тысяч докладов, семинаров, курсов, более 1000 фирм – участников выставки [5].

Более 40% из всех докладов по хроматографии. В таблице 1 суммированы основные методы анализа, доклады по которым были в программе конференции. Из этой таблицы видно, что хроматография, в т.ч. и хромато-масс-спектрометрия лидирует среди всех методов анализа. Масс-спектрометрия отдельно без хроматографии применяется в два раза меньше. За последнее десятилетие число докладов по капиллярному электрофорезу уменьшилось в несколько раз.

Таблица 1. Применяемые методы анализа (по материалам PITTCON 2012, PITTCON 2013)

№ п/п	Методы	Число докладов по годам	
		2012	2013
1	Хроматография (в том числе хромато-масс-спектрометрия, в скобках)	551 (232)	584 (230)
2	Спектроскопия	230	192
3	Сенсоры (все типы)	117	101
4	Электрохимические	99	134
5	Масс-спектрометрия	89	111
6	Капиллярный электрофорез	46	37
7	Химический анализ	39	30

В таблице 2 приведены методы по хроматографии, по которым были представлены доклады на конференции. Следует прежде всего отметить, что в ВЭЖХ преимущественно представлены доклады с МС.

Наблюдается интерес к ультра ВЭЖХ, гидрофильной и сверхкритической флюидной хроматографии (описание их отличий будет приведено ниже).

Нужно пояснить, что приведенные данные не отражают реальной аналитической практики, скорее всего данные Pittcon`ов отражают тенденции, т.е. к каким методам больше исследовательский интерес.

В этой же таблице 2 приведены аналогичные данные по газовой хроматографии. В этом случае число докладов по ГХ-МС и ГХ-МС/МС даже больше, чем число докладов по газовой хроматографии с другими детекторами. Сохраняется интерес к двумерной ГХ и возрождается интерес к пиролизной хроматографии, но на более высоком уровне – на капиллярных колонках с МС в качестве детектора и банками данных по удерживанию и масс-спектрам.

В таблице 3 приведены основные области применения аналитических методов, включая и хроматографические. Названия областей применения

соответствуют названиям отдельных заседаний на конференции. Как и ожидалось лидируют: биохимия, экология, пища, фармацевтика, медицина [6-10].

Таблица 2. Применяемые методы хроматографии (по материалам PITTCON 2012, PITTCON 2013)

№ п/п	Методы хроматографии	Число докладов	
		2012	2013
	<b>Методы жидкостной хроматографии</b>		
1	ВЭЖХ	120	140
2	Ультра ВЭЖХ	40	36
3	ВЭЖХ - МС	116	93
4	ВЭЖХ – МС/МС	35	18
5	Гидрофильная (Hilic)	6	11
6	Ионная	24	33
7	Тонкослойная	10	4
8	Сверхкритическая флюидная	10	7
9	Flash хроматография	5	4
10	Препаративная	5	5
11	Двумерная ЖХ	5	9
12	Хиральная	4	16
13	Противоточная	3	3
14	Мицеллярная	3	2
	<b>Всего</b>	<b>386</b>	<b>381</b>
15	<u>Газовая</u> (ГХ)	58	60
16	ГХ – МС, ГХ – МС/МС	81	115
17	Двумерная ГХ	21	21
18	Пиролизная ГХ	5	7
	<b>Всего</b>	<b>165</b>	<b>203</b>

Таблица 3. Основные области применения современных аналитических методов, в т.ч. и хроматографии (по материалам PITTCON 2012, PITTCON 2013)

№ п/п	Области применения	Число докладов	
		2012	2013
1	Биохимические, биомедицинские	206	156
2	Контроль загрязнений окружающей среды	167	155
3	Анализ пищевых продуктов и БАДов	82	150
4	Фармацевтические анализы	70	146
5	Клинические анализы	60	59
6	Анализ топлив и нефтепродуктов	55	48
7	Анализ в судебной медицине	53	14
8	Промышленные анализы	21	24
9	Анализ полимеров и пластиков	20	33
10	Анализ поверхностей и плёнок	13	10

Новые направления приведены в таблице 4. В этом случае следует отметить возросший интерес к микрофлюидным системам. Среди новых областей исследования лидирует метаболомика.

Таблица 4. Новые направления в аналитической химии, в т.ч. и в хроматографии (по материалам PITTCON 2012, PITTCON 2013)

№ п/п	Новые направления	Число докладов	
		2012	2013
1	Нанотехнологии, наноматериалы	87	56
2	Анализы и исследования в области: - протеомики; - метаболомики; - гликомики; - липидомики	51	26
3	Lab – on – a – Chip	39	20
4	Микрофлюидные системы	32	70
5	Ионные жидкости (как неподвижные жидкие фазы в газовой хроматографии, как растворители, как стандартные электроды)	25	6

Весьма представительные также международные симпозиумы по ВЭЖХ. В таблице 5 приведены основные направления в ВЭЖХ, обсуждаемые на симпозиумах в 2011 и 2012 г.г.

Таблица 5. 36-й Международный Симпозиум HPLC 2011 (ВЭЖХ 2011), г. Будапешт и HPLC-2012, Anaheim, USA, June 16-21 2012): 1332 участника; 924 доклада; выставка (60 фирм)

№ п/п	Тема	% докладов	
		ВЭЖХ-2011	ВЭЖХ-2012
1	Технология колонок, сорбентов	31.0	36
2	Пробоподготовка, твердофазная экстракция	16.0	17.0
3	Капиллярный электрофорез	13.0	7.0
4	Многомерная хроматография ЖХ×ЖХ	8.5	6.8
5	Теория (механизм удерживания, моделирование, влияние температуры)	7.9	6.4
6	Оптимизация разделения	5.0	11.0
7	Микрофлюидные системы, Lab – on – a - Chip	4.9	4.2
8	Приборостроение, программное обеспечение	2.6	2.2
9	Препаративная, промышленная, противоточная, сверхкритическая хроматография, ТСХ, FFF	3.2	4.0

По некоторым направлениям доли докладов близки. Наибольший интерес к разработкам и технологии приготовления новых сорбентов, новых колонок [11-14]. В ВЭЖХ-2012 большой интерес был к монолитным колонкам 38% от всех докладов

по колонкам, к поверхностнопористым (29%), к сорбентам с размером зерен менее 2 мкм – (18%).

В таблице 6 приведены основные методы ВЭЖХ, по которым были доклады на ВЭЖХ-2012. Как и ожидалось лидирует обращенно-фазовая хроматография, относительно большой интерес к гидрофильной хроматографии, которая очень эффективна для разделения сильнополярных соединений. Можно также отметить рост интереса к хиральной хроматографии.

Таблица 6. Основные методы, представленные на HPLC-2012

	Методы ВЭЖХ	% докладов
1	Обращенно-фазовая	32
2	Гидрофильная (HILIC)	14
3	Хиральная	8.5
4	Анионообменная	8.5
5	Эксклюзионная	8.1
6	Катионообменная	6.7
7	Мицеллярная	6.0
8	Аффинная	5.6
9	Комбинация методов	4.2
10	Нормальнофазовая, гидрофобная и другие	6.0

В таблице 7 приведены сведения как по областям применения, так и по отдельным классам анализируемых соединений, среди которых преобладают биомолекулы.

Таблица 7. Области применения ВЭЖХ (данные HPLC-2012, Anaheim, USA, June 16-21 2012)

	Области применения	% докладов
1	Протеомика, белки, пептиды, биомаркеры	24
2	Фармацевтика, разработка лекарств	18
3	Нуклеиновые кислоты, олигонуклеотиды, олигосахариды, аминокислоты	12
4	Биологические жидкости и ткани	9.6
5	Контроль загрязнений окружающей среды, промышленная гигиена, контроль лекарств в водных средах	9.5
6	Пища. Безопасность пищевых продуктов и напитков	9.4
7	Нефтепродукты, полимеры	7.0
8	Природные продукты, БАДы, средства традиционной китайской медицины	4.6
9	Разделение оптических изомеров	3.8
10	Неорганические ионы	2.0

#### Новые методы хроматографии.

Среди сравнительно новых методов ВЭЖХ – это ультра ВЭЖХ [15]. В этом методе используются сорбентом размером менее 1,7 мкм.

Основные достоинства ультра ВЭЖХ:

- возрастает скорость массообмена, что позволяет использовать высокие скорости потока без ухудшения размывания;

- повышение чувствительности определения за счет меньшего размывания пиков;
- большая эффективность колонки и, следовательно, большая разрешающая способность;
- большая емкость колонок (число соединений, разделенных в единицу времени);
- сокращение времени разделения в 2-3 раза.

Однако у метода ультра ВЭЖХ есть и существенные недостатки:

- сопротивление колонок сильно возрастает за счет меньшей фракции, что приводит к необходимости применять насосы с высоким давлением (до 1500 кг/см<sup>2</sup>);
- необходимо использовать специальные инжекторы и автосамплеры с меньшим объемом вводимой пробы;
- сорбенты с такими размерами более дорогие, чем сорбенты с традиционными размерами 5 мкм.

В общем ультра ВЭЖХ требует использования более дорогой аппаратуры. Многие ведущие фирмы в настоящее время выпускают такую аппаратуру.

Самый важный параметр в ВЭЖХ – это степень разделения R:

$$R = \frac{1}{4} \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left( \frac{K_e}{1 + K_e} \right) \sqrt{N}$$

где  $\alpha$  – коэффициент селективности;  $K_e$  – коэффициент емкости;  $N$  – число теоретических тарелок. В этом уравнении самый важный параметр  $\alpha$  – коэффициент селективности. В ультра ВЭЖХ увеличивается только величина  $N$ , величина  $\alpha$  не изменяется.

Таблица 8. Монолитные колонки второго поколения (на основе силикагеля) (sol-gel процесс с использованием тетраметоксисилана и полиэтиленоксида) [13]

Характеристики	Chromolith	Chromolith-HR
Размер макропор	1,8-2 мкм	1,1-1,2 мкм
Размер мезопор	11-12 нм	14-16 нм
Объем мезопор	1 мл/г	1 мл/г
Общий объем пор	3,5 мл/г	2,9 мл/г
Удельная поверхность	320 м <sup>2</sup> /г	250 м <sup>2</sup> /г
Содержание углерода	18%	18%
Модификация поверхности	RP-18 endcapped	RP-18 endcapped
Эффективность (число теоретических тарелок на 1 м длины колонки)	80000	140000
Сопротивление колонки 100x0,46 мм, элюент – ацетонитрил : вода (60 : 40), расход 2 мл/мин	25 бар	65 бар
Работа монолитных колонок соответствует набивным колонкам с определенным размером зерен	3,5 – 5 мкм	Около 2 мкм

Ускорить массообмен можно также использованием поверхностнопористых сорбентов [11], которые также получили широкое применение в последнее время, например порошелл-120. При использовании колонок с поверхностнопористыми сорбентами мы получаем почти те же преимущества ультра ВЭЖХ, но при этом, не

используя насосы высокого давления и специальные дозаторы. Многие усилия специалистов по сорбентам направлены на развитие монолитных колонок [13]. Впервые монолитные колонки для ВЭЖХ на основе силикагеля изготовила фирма «Мерк» под названием «Chromolith» десять лет назад. В монолитных колонках сорбционный слой синтезируют непосредственно в колонках, создаются крупные транспортные макропоры и мезопоры для сорбции молекул разделяемых веществ. Одно из преимуществ монолитных колонок – это их малое сопротивление, поэтому их можно соединять последовательно в ряд. Испытана колонка общей длиной 140 см, состоящая из 14 колонок длиной 100x0,6 мм с эффективностью 108000 т.т. (по алкилбензолу), с входным давлением 117 бар. Обычно в ВЭЖХ используют колонки длиной не более 25 см, т.е. с общей эффективностью не более 25 тыс. т.т. (при средней эффективности 100 тыс. т.т.). В 2012 г были предложены монолитные колонки второго поколения (таблица 8), которые обладают значительно улучшенными характеристиками.

Гидрофильная хроматография. В гидрофильной хроматографии используются полярные сорбенты и полярные элюенты [14]. Этот метод расширяет возможности ВЭЖХ. В классической обращенно-фазовой хроматографии (ОФХ) сильно полярные соединения плохо разделяются. Для их разделения предложена ион-парная хроматография, в которой сорбент в ОФХ динамически модифицируется ионными парами, повышая полярность поверхности сорбента. Гидрофильная хроматография проще по исполнению и эффективнее по результатам. Основные преимущества: быстрое и селективное разделение полярных соединений, при этом пики этих соединений симметричные и разделение стабильно во времени.

Механизм удерживания в некоторых случаях неясен (смешанный – ОФХ, НФХ, ИОХ), порядок удерживания противоположен порядку удерживания в ОФХ, неполярные соединения удерживаются слабо. По этому методу в течение 2000 – 2012 г.г. опубликовано уже более 1500 статей, только за последний год более 300 статей, т.е. каждый день выходит одна статья, каждый месяц предлагается новый сорбент.

Высокотемпературная ВЭЖХ. Вновь возрос интерес к высокотемпературной ВЭЖХ с чистой водой, либо со смесью воды с этанолом в качестве элюента [16-20]. В этом случае метод можно отнести к «зеленой химии», т.к. нет необходимости в «утилизации» элюента. При температуре колонки выше 100 °С вода ведет себя как органический растворитель и способна растворять неполярные соединения. Параметры удерживания с ростом температуры сильно снижаются и можно получить 20 кратное сокращение времени анализа. С увеличением температуры сопротивление колонки падает за счет уменьшения вязкости элюента. При увеличении температуры с 25 °С до 50 °С вязкость воды уменьшается в 1,62 раза. Одним из первых публикаций были наши, начиная с 1982 г [17-20].

Необходимо отметить новое возрождение (третье) сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [21], разработана совершенная аппаратура – аналитические флюидные системы “Super Discovery (Thar Technologies Inc)” и “Acquity UPC2 Waters Corporation”. Последний – это флюидный хроматограф на основе технологии ультра ВЭЖХ. Разрабатываются сорбенты и колонки специально для СФХ.

Большая активность по разработке новых сорбентов и колонок, особенно в ВЭЖХ [21, 22]. Уже разработано более 1000 типов колонок (ежегодный прирост более 50 колонок), создана база данных этих колонок. Они охарактеризованы по системе Танака, т.е. приведена их оценка гидрофобности, селективности к

гомологам, структурной селективности, по влиянию водородной связи, общая ионообменная емкость ионообменная емкость в кислой среде. Приведенные данные представляют большую ценность для пользователей, т.к. они сознательно могут выбирать тип колонки.

Имеются в свободном доступе программа ACD/LC&GC Simulator, которая позволяет оптимизировать градиентный режим, температуру и степень разделения конкретных смесей. Программа ACD/ChromGenius вообще позволяет предсказать параметры удерживания и хроматограммы разделения смеси соединений на основе их структуры [22].

Фирмы каждый год создают новые специальные колонки для разделения определенных классов соединений или для определения областей применения, в частности для пептидов, белков, аминокислот, вирусов, гликопротеинов, гликанов и др., а также хиральные колонки для разделения оптических изомеров.

Находят применение ионные жидкости в качестве неподвижных фаз и сорбентов в хроматографии.

Для хроматографии разработаны современные методы пробоотбора, пробоподготовки и концентрирования. По опросам чаще всего применяются твердофазная, микротвердофазная и газовая (анализ равновесного пара, head-space) экстракция. В последние годы получил распространение новый метод «Кэтчерс» (QuEChERS – быстрый, простой, дешевый, эффективный, точный и надежный), особенно для анализа пестицидов в пищевых продуктах [26].

По данным материалов симпозиума ВЭЖХ-2012 можно оценить частоту использования разных детекторов в ВЭЖХ: УФ на диодной матрице (26%), МС (25%), МС/МС (22%), флуориметрический (7,2%), электрохимический (5,7%), по светорассеиванию (5,7%), рефрактометрический (1,5%), хемилюминесцентный (1,5%). Из новых приборов можно выделить газовый хроматограф «Маэстро 7820» (Интерлаб, г.Москва, лидер по объему продаж), YX7000 (Yanaco, Япония), JMS-GC mate (Jeon, Япония), Trace 1300 series GS system (США), ЛГХ-200 (ОАО «Купол», Ижевск), жидкостные хроматографы серии «Маэстро» (Интерлаб).

Разработаны новые портативные газовые хроматографы, в т.ч. и портативные ГХ-МС: Tridion -9GC-TMS, GC-MS Napsite (Brucker), позволяющий определять загрязнители «на месте событий».

Из новых хроматографов следует отметить капиллярный ионный хроматограф Dionex ICS 4000, газовый хроматограф CNS Simdis для имитированной разгонки нефтепродуктов не только по углеводородам, но и по серо- и азотосодержащим соединениям, гибридную систему – комбинацию газового и жидкостного хроматографа Total K2 (Konik).

В связи с возросшей потребностью в нашей стране разработана группа промышленных потоковых хроматографов во взрывозащищенном исполнении: Петро-Хром-4000 (Метахром), Хроматэк – кристалл-7000 (ОАО «Хроматэк»), Стрим II (Интерлаб), Интерхром – 2003 (ОАО «Интерхром»), Цветопоток (ОАО «Цвет»), PGC 90.50 (ОАО «БАКС»), Интера (ЗАО «Intera»).

Разработаны промышленные автоматические ионные хроматографы, в частности для контроля примесей в воде на АЭС, в т.ч. и фирмой ОАО «Аквилон».

Разрабатываются упрощенные специализированные газовые хроматографы для решения одной аналитической задачи, в частности для контроля загрязнений окружающей среды, чистоты газов и др.

Сочетание газовых хроматографов с приставками для элементного анализа также находят применения.

Из препаративных хроматографов можно выделить автоматизированный пилотно-промышленный комплекс «Аксиома» (ЗАО «БиоХимМак СТ»), препаративную флюидную хроматографическую систему SPC-МС Prep 15/30/100.

В заключение следует отметить, что хроматографическая аппаратура применяется в разнообразных областных государственных лабораториях разных ведомств (МВД, ФСКН, ФСБ, МЧС, фармацевтические, агрохимические, охраны природы, госгидромета, облэнерго, судмедэкспертизы, водоканалов и др.).

Методы и приборы хроматографии обеспечивают:

- качество и безопасность пищевых продуктов и напитков, лекарств, косметических средств;
- постоянный контроль окружающей среды (вода, воздух, почва, осадки);
- обеспечивает диагностику заболеваний;
- обеспечивают безопасность на транспорте и на производстве;
- обеспечивают работу производственных процессов в оптимальном режиме;
- способствует прогрессу в научных исследованиях.

Ежедневно выполняются миллионы хроматографических анализов в тысячах разнообразных государственных, производственных и научных лабораториях нашей страны. Несомненно, хроматография улучшает качество жизни населения Российской Федерации.

### Список литературы

1. Лебедев А. Россия может стать ведущей державой в области масс-спектрометрии // Аналитика 2013. Т.2. Р.1-5.
2. William J. Greenleaf, Michael T. Woodside et al. BlockHigh-Resolution, Single-Molecule Measurements of Biomolecular Motion // Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure 2007. V.36 P.171-190.
3. Hao Li, Xu Chunxiu, Cheng Heyong, Liu Jinhua et al. Recent Advances in the Determination of Intracellular Contents in Individual Cells Using Microfluidic Devices // Progress in Chemistry 2012. V.8. P.1544-1553.
4. Henion J. Reality of lab-on-a-chip technology for the mass-spectrometry laboratory // LCGC North America 2009. V.30. P.900-915.
5. Яшин Я., Яшин А. Наукометрическое исследование материалов Питтсбургской конференции по аналитической химии и прикладной спектроскопии (PITTCON 2012) // Аналитика 2012. Т.3. С.48-52.
6. Bush L. Analysis of the state of the art: Gas chromatography instrumentation // LC-GC North America 2012. V.30. P.656-663.
7. Rieux L., Sneekes E.-J., Swart R. Nano LC: Principles, Evolution and state-of-the-art of the technique // LC-GC North America – 2011 – V.29. - P.926-935.
8. Bush L. Analysis of the state of the art: Liquid chromatography instrumentation. // LC-GC North America 2012. V.30. P.672-683.
9. Dong M.W. The essence of modern HPLC: Advantages, limitations, fundamentals and opportunities. // LC-GC North America 2013. V.31. P.472-479.
10. Cacciola F., Donato P., Beccaria M. et al. Advances in LC-MS for food analysis // LC-GC North America Special Issues 2012. may 1.
11. Heckendorf M., Gilar I.S., Krull A. Rathore HILIC and Its Applications for Biotechnology, Part II // LC-GC North America 2014. V.32. P. 38-53.
12. Majors R., Current trends in HPLC column technology // LC-GC North America – 2012. V.30. P.20-25.

13. Cabrera K. A new generation of silica – based monolithic HPLC columns with improved performance // LC-GC North America Special Issues 2012. – may 1.
14. Omamogho J.O., Nesterenko E., Connolly D. Next-generation stationary phases: Properties and performance of core-shell columns. // LC-GC North America Special Issues 2012. P.5-12.
15. McNally M.E.P. Introduction: Recent Developments in HPLC/UHPLC // LC-GC North America Special Issues 2013. V.31 P. 8-12.
16. Jensen D.S. Elevated temperatures in liquid chromatography. Part I Benefits and practical considerations // LC-GC North America 2012. V.30. P.850-863.
17. Yashin Ya.I. Selectivity of liquid – adsorption chromatography on hydroxylated silica gel with non-polar and polar eluents // Chromatographia 1982. V.16. P. 368-371.
18. Агеев А.Н., Яшин Я.И. Жидкостная хроматография на гидроксильированном силикагеле с использованием воды в качестве элюента // ЖАХ 1986. Т.41. С.1901-1904.
19. Агеев А.Н., Яшин Я.И. Высокотемпературная жидкостная хроматография // ЖФХ 1994. Т.68. С.1749-1751.
20. Агеев А.Н., Орлов В.И., Яшин Я.И. Программирование температуры в жидкостной хроматографии // ЖФХ 1994. Т.68. С.1873-1876.
21. Miller L., Taylor L. SFC 2013: Meeting Review // LCGC North America 2013. V.31. P. 980-982.
22. Column selection for reversed – phase HPLC // LC-GC North America 2013. V.31. P.262.
23. Majors R.E. Trends in sample preparation // LC-GC North America 2013. V.31. P.190-203.
24. Hinshaw J.V. Headspace sampling. Part II Instrumentation // LC-GC North America 2013. V.31. P.36-41.
25. Costa R., Dugo P., Mondello L. Advances in sample preparation for food analysis // LC-GC North America Special Issues 2012. – may 1.
26. Chamkasem N., Ollis L.W., Harmon T. et al. Analysis of 136 Pesticides in Avocado Using a Modified QuEChERS Method with LC-MS/MS and GC-MS/MS // Journal of Agricultural and Food Chemistry 2013. V.61. P.2315-2329.

---

**Яшин Яков Иванович** – д.х.н., профессор, руководитель отдела исследований и разработок компании «Интерлаб», Москва

**Яшин Александр Яковлевич** – к.х.н., зам.руководителя отдела исследований и разработок компании «Интерлаб», Москва

**Yashin Yakov I.** – Dr.Sci. (chemistry) professor, company “Interlab”. Research and Development group manager, Moscow

**Yashin Alexander Ya.** – Dr.Sci. (chemistry), company “Interlab”. Research and Development group vice manager, Moscow