ВЭЖХ И УЛЬТРА-ВЭЖХ:
СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Я.Яшин, д.х.н., **А.Веденин**, **А.Яшин**, к.х.н., "Интерлаб"
yashin@interlab.ru

Доля хроматографических методов в аналитической химии более 45%. Среди них лидирующее положение занимает высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). В обзоре на основе публикаций последних пяти лет обобщены основные направления развития метода ВЭЖХ в области теории, технологии производства новых сорбентов, приборов и применений. Особое внимание уделено высокоскоростной и высокоэффективной хроматографии – ультра-ВЭЖХ. Проведено сравнение аналитических возможностей ультра-ВЭЖХ и ВЭЖХ на поверхностно-пористых сорбентах с размером частиц 2,7 мкм. Показано, что во многих случаях для аналитической практики нет необходимости в использовании дорогой аппаратуры ультра-ВЭЖХ.

ВЭЖХ лидирует среди хроматографических методов по всем направлениям: развитию теории и новых методов, разработке технологии новых сорбентов, аппаратуры и применениям.

Из новых методов отметим гидрофильную хроматографию (ГФХ), которая позволила значительно улучшить разделение и определение смесей сильнополярных соединений. Интенсивно развиваются другие методы и варианты ВЭЖХ: нано- и капиллярная, хиральная, двух-, трех- и многомерные варианты, хроматография на сорбентах с разными по природе селективными центрами, комбинации методов, в частности ВЭЖХ-ГХ.

Отдельно следует выделить высокотемпературную ВЭЖХ, которая позволяет значительно уменьшить время разделения и повысить эффективность колонок. Среди колонок и сорбентов наиболее интересны поверхностно-пористые с размером частиц 2,7 мкм, тонкодисперсные менее 2 мкм (1,3–1,9 мкм), монолитные колонки второго поколения, сорбенты с молекулярными отпечатками.

В 2014 году по программе импортозамещения разработана серия отечественных приборов "Маэстро ВЭЖХ", а также прибор "Стайер-М".

РАЗВИТИЕ ТЕОРИИ

Опубликованы обзоры по исследованию механизма удерживания в гидрофильной [1, 2], в обращено-фазовой хроматографии (ОФХ) [3]. Проводятся сопоставления ГФХ и ОФХ, а также с нормально-фазовой хроматографией [4]. Постоянен интерес к связи структуры молекул с временами удерживания, в частности, для стероидов [5], флавоноидов [6]. Большое внимание уделяется совершенствованию хиральной хроматографии на разных сорбентах, в том числе и на поверхностно-пористых, монолитных и на колонках с молекулярными отпечатками [7]. Разработаны сорбенты с разными по природе функциональными группами на поверхности, на которых можно работать в разных вариантах: ГФХ, ОФХ и ионной хроматографии [8].

Достаточно много публикаций по исследованию размывания полос в разных вариантах хроматографии [9, 10]. В большом обзоре Г.Гиошона обсуждаются различные модификации уравнения Ван Деемтера, предложенные за 60 лет с даты его публикации [11]. Наибольшее внимание в последние годы уделяется повышению экспрессности и эффективности колонок.

ГИДРОФИЛЬНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

В ВЭЖХ чаще всего применяется обращено-фазовая хроматография, в разные годы 50–70% всех применений. В классической ВЭЖХ в качестве неподвижной фазы используются неполярные сорбенты, это обычно силикагель с привитыми алкильными цепями (C_8, C_{18}, C_{22}, C_{30} и др.), а в

качестве элюента – смеси полярных растворителей (вода, ацетонитрил, метанол и др.). Удерживание соединений пропорционально степени их гидрофобности. Существенный недостаток ОФХ – это проблема с разделением сильнополярных соединений. Они обычно слабо удерживаются, во многих случаях не разделяются. Для исключения этого недостатка была предложена ион-парная хроматография, в которой поверхность неполярных сорбентов в ОФХ в динамических условиях модифицировалась одним из компонентов ионных пар, постоянно добавляемых в элюент. В результате устанавливалось динамическое равновесие. Однако из-за нестабильности системы ион-парная хроматография не нашла широкого применения.

В 1990 году была предложена гидрофильная хроматография, в которой используются полярные сорбенты и полярные элюенты [12]. По существу, ГФХ занимает промежуточное положение между ОФХ и нормально-фазовой хроматографией (НФХ). В НФХ применяются полярные сорбенты и неполярные или слабополярные элюенты. В качестве элюента в ГФХ используются смеси воды (70–95%), ацетонитрила или метанола. ГФХ оказалась очень удобным методом для быстрого и эффективного разделения сильнополярных соединений. Опубликовано много обзоров и книг [13–17] по исследованию закономерностей удерживания в ГФХ [13, 14], факторов, влияющих на селективность в ГФХ [15], особенности массообмена в ГФХ [9].

Механизмы удерживания в ГФХ довольно сложны, чаще всего рассматриваются два – адсорбционный и распределительный между двумя фазами. Одна фаза – это полуиммобилизованный слой, обогащенный водой, около поверхности сорбента, вторая – сама подвижная фаза. Причем было показано, что с увеличением содержания воды в подвижной фазе возрастает доля воды в слое около сорбента [1, 2]. Удерживание падает с повышением содержания воды в элюенте, lgK от доли воды в элюенте уменьшается практически линейно. Поэтому считают, что удерживание, в основном, зависит от распределения воды между слоями. Многие исследователи утверждают, что удерживание определяется одновременно и адсорбцией, и распределением. Кроме того, предполагают, что вклад в удерживание могут вносить и другие виды взаимодействий (например, водородная связь, диполь – дипольные взаимодействия, а также слабые гидрофобные взаимодействия). До сих пор ведутся дискуссии по этому вопросу, особенно относительно аналитов с разными полярными функциональными группами.

Стационарные фазы в ГФХ. Сначала в качестве неподвижных (стационарных) фаз использовали гидроксилированный силикагель и силикагель с химически привитыми полярными функциональными группами: нитрильными, аминными и диольными. Их полярность расположена в следующем порядке: силикагель > аминопропильный > диольный >цианопропильный [1, 2].

Сегодня в распоряжении аналитиков десятки сорбентов для ГФХ с полярными группами другой природы, в частности, востребованы имидазольные, цвитерионные и амидные [15, 18]. Опубликовано более 2000 статей и обзоров по ГФХ, в последний год более 300. Издана книга по применениям ГФХ [15], особый интерес представляют клинические, биохимические и применения в области протеомики. ГФХ реализована в режимах ультра-ВЭЖХ, на монолитных колонках, на колонках с поверхностно-пористыми сорбентами.

Основные сорбенты для ВЭЖХ. Сохраняется большой интерес к разработке новых сорбентов, совершенствованию технологий их производств. Сорбенты для ВЭЖХ создаются на основе оксидов кремния, алюминия, циркония и титана. Кроме того, существенная доля принадлежит полимерным и углеродным сорбентам. Обычно для разделения низкомолекулярных соединений используют сорбенты с порами 80–100 Å, а для разделения макромолекул – более 300 Å. В ОФХ используются сорбенты с привитыми алкильными цепями: C_1, C_6, C_8, C_{18}, C_{22}, C_{30}, C_{33}. Для увеличения гидрофобности применяют перфторированные углеродные цепи. Налажен серийный выпуск сорбентов для ГФХ с привитыми нитрильными, аминными и диольными группами. Кроме того, разработаны фенилгексильные, дифенильные, пентафторфенильные, активно исследуются сорбенты с полярными "вставками" в углеводородную цепь для работы при высоком содержании воды в элюенте [19], описаны сорбенты с привитыми ионными жидкостями (имидазол, 1-метилимидазол), фосфолипидами. Предложены новые фазы для ВЭЖХ: на металлоорганической основе [20], гибридные стационарные фазы [21], графен и оксид графена [22], титановые нанотрубки [23], макроциклические [24]. Каждый год создаются специализиро-

ванные колонки для разделения белков, пептидов, сахаров и др.

Сегодня выпускается более 1000 разных видов колонок (ежегодный прирост 50). Для того чтобы ориентироваться в таком разнообразии, создана база данных (Labs Column Selection Database – ACD Column Selector), в которой колонки охарактеризованы по системе Танака [25], включающей 6 параметров: гидрофобность; селективность к гомологам, то есть к метиленовой группе (CH_2); структурная селективность; вклад водородной связи; общая ионообменная емкость при pH 7,6; ионообменная емкость при pH 2,7.

В базе данных есть программа ACD/LC&GC Simulator, которая позволяет оптимизировать градиент элюента, температуру колонки для разделения конкретных смесей. А с помощью программы ACD/ChromGenius можно предсказывать времена удерживания и вид хроматограмм на основе структурных формул соединений. Эта база данных в свободном доступе, она весьма удобна для потребителя.

Повышение экспрессности разделения и эффективности колонок. Интерес к развитию этих направлений растет с каждым годом. Известно, что время удерживания t_R можно уменьшить за счет следующих параметров:

$$t_R \sim f\left(L, u, T_{кол}\right) \qquad (1),$$

где L – длина колонки, u – линейная скорость элюента, $T_{кол}$ – температура колонки. Чтобы скорость элюента возросла без потери эффективности, необходимо увеличить скорость массообмена, то есть перейти к частицам сорбента меньшего размера. Вместо традиционных частиц 5 мкм или 3,5 мкм перешли к частицам менее 2 мкм (обычно 1,7 мкм). Режим работы на таких колонках назвали "Ультра Высокоэффективная Жидкостная Хроматография (ультра-ВЭЖХ)". На колонках с такими тонкодисперсными частицами достигли высокой эффективности до 400 тыс. теоретических тарелок (т.т.) на метр длины колонки, так как высота тарелки пропорциональна размеру частиц. За счет увеличения линейной скорости без потери эффективности возросла скорость разделения. Линейная скорость в ВЭЖХ определяется рядом параметров (закон Дарси) [9, 10]:

$$u = \frac{K_0 d_p^2 \Delta p}{\eta L} \qquad (2),$$

где u – линейная скорость элюента d_p – средний диаметр частиц, Δp – разность между входным и выходным давлением, η – вязкость элюента, L – длина колонки, K_0 – коэффициент проницаемости.

Проницаемость колонки определяется следующими параметрами:

$$\Pi = \frac{d_p^2}{180} \frac{\epsilon_e^3}{\left(1-\epsilon_e\right)^2} \qquad (3),$$

где ϵ_e – внешняя пористость сорбционного слоя. Константа 180 зависит от формы и степени шероховатости зерен сорбента.

В фирме Waters впервые созданы сорбенты с размером зерен 1,7 мкм и колонки, а также жидкостный хроматограф с ультравысоким давлением более 1000 атм, его стали активно продвигать, особенно, в фармацевтическую промышленность. В процессе эксплуатации выяснилось, что длина колонки с такими мелкими частицами может быть только 5 см, а необходимое давление – более 1000 атм. Оказалось, что заполнять колонки с такими частицами сложнее, чем с частицами 3–5 мкм. Кроме того, при больших скоростях и высоком давлении неконтролируемо выделяется "фрикционная" теплота, приводящая к радиальным и продольным температурным градиентам, что ухудшает эффективность колонки в целом. Да и срок службы таких колонок меньше, чем классических.

Вполне естественно, многие потребители стали искать альтернативу ультра-ВЭЖХ. Одна из таких альтернатив – это использование поверхностно-пористых сорбентов.

ВЭЖХ на поверхностно-пористых сорбентах. В 2006–2007 годах были созданы коммерческие поверхностно-пористые сорбенты для ВЭЖХ. Преимущество таких сорбентов было показано в 1967–1969 годах [26] и еще ранее в 1963 году нами предложены поверхностно-пористые стекла [27, 28]. В [27, 28] показано, что на поверхностно-пористых сорбентах эффективность возросла в 4 раза. Были созданы колонки с частицами размером 2,7 мкм (Kinetex, Poroshell, Holo и др.), в центре которых находился непористый остов, а поверх него пористый слой разной толщины (0,25–0,5 мкм). Показано, что на таких колонках приведенная высота тарелки (h_{min}=H/d_p) меньше, то есть больше эффективность, но с меньшим перепадом давления, чем с частицами 1,7 мкм. Благодаря этому они нашли широкое применение в аналитических лабораториях. Кроме того, еще одно их преимущество в том, что с ними можно использовать уже существующую аппаратуру для ВЭЖХ. Их особенности и преимущества исследовались и обсуждались во многих обзорах [29–32] (табл.1).

Отметим, что константы A и B наилучшие для поверхностно-пористых сорбентов размером 2,7 мкм.

Таблица 1. Сравнительные характеристики колонок, наполненных поверхностно-пористыми частицами 2,7 мкм (п.п.), поверхностно-пористыми частицами 1,7 мкм (п.п.) и объемно-пористыми частицами (о.п.) 1,7 мкм

Свойства	Размер частиц, мкм			
	2,7 п.п.	1,7 п.п.	1,7 о.п.	2,5; 3,5; 5 о.п.
Давление	≤ 400	>1000	>1000-1200	≤400
Константы уравнения Ван Деемтера (H=A+B/u+Cu)				
A	0,65	1,3	1,1	0,95
B	4,5	4,5	7	7
C	0,04	0,04	0,04	0,04
h_{min}	1,5	2,15	2,16	2,01

На колонках с поверхностно-пористыми сорбентами легко достигается значение высоты эквивалентной теоретической тарелки 3,5 мкм, а приведенная высота $h=H/d_r$ – 2,3 [33]. Преимущества колонок с поверхностно-пористым слоем еще больше возрастает для соединений с большими параметрами удерживания.

Таким образом, быстрое и эффективное разделение можно получить без использования условий ультра-ВЭЖХ.

Высокотемпературная хроматография. Повышение температуры оказалось наиболее практичным и дешевым способом сокращения времени анализа и повышения эффективности колонок [34]. С повышением температуры параметр удерживания K ($K=(t_R-t_0)/t_0$) уменьшается ($\lg K=A+B/T$); вязкость элюента η снижается, а следовательно уменьшается и сопротивление колонки; коэффициенты диффузии увеличиваются, следовательно скорость массообмена возрастает. Поэтому с ростом температуры можно увеличивать линейную скорость элюента, сокращая время анализа без потери эффективности. С повышением температуры от 20 до 50°C вязкость ацетонитрила уменьшается в 2 раза, то есть при 50°C скорость элюента можно удвоить. Вязкость зависит от температуры:

$$\eta = 10^{a+\frac{b}{T+c}} \qquad (4),$$

где a, b, c – константы специфичные для растворителя, T – температура в градусах Кельвина.

Если повысить температуру с 21 до 77°C (в современных приборах термостаты до 80°C), то можно достигнуть трехкратного повышения эффективности колонок и четырехкратного уменьшения времени анализа при постоянной эффективности [34]. Преимущество возрастает, если поднять температуру еще выше, двадцатикратное ускорение времени анализа можно реализовать, если работать при 150–200°C.

Мы еще в 1982 году показали возможность работы в ЖХ при температуре 140°C и выше [35]. При высоких температурах можно работать с чистой водой в качестве подвижной фазы [36–38], то есть реализовать принцип "зеленой" химии, "зеленой" хроматографии.

Монолитные колонки. В монолитных колонках пористый сорбционный слой синтезируется непосредственно в колонке, в частности, в трубке из материала PEEK длиной 50 и 100 мм. Сорбент имеет бипористую структуру: транспортные макропоры размером 1,8–2 мкм и мезопоры 11–12 нм, в которых происходит сорбция разделяемых соединений. Первые монолитные колонки разработаны в фирме Merck в 1990 году. Эти колонки имели малое сопротивление потоку за счет большой общей пористости. Перепад давления в них в 5–7 раз меньше, чем в колонках, заполненных частицами 5 мкм при одинаковых длинах колонок. Из-за радиальной неоднородности эти колонки не могли конкурировать с наполненными колонками с размером частиц 3–5 мкм. В 2012 году Merck разработала монолитные колонки второго поколения [39]. По эффективности и другим параметрам эти монолитные колонки соответствуют наполненным колонкам с размерами частиц около 2 мкм (табл.2).

Сопротивление таких колонок всего 65 атм, эффективность – 14 000 на 10 см длины. Четырнадцать монолитных колонок первого поколения соединили последовательно (общая длина 140 см), достигнув общей эффективности 108 000 т.т. при входном давлении всего 117 бар [39].

Таблица 2. Монолитные колонки второго поколения на основе силикагеля (sol-gel процесс с использованием тетраметоксисилана и полиэтиленоксида) [39]

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 $м^2$/г	250 $м^2$/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 100×0,46 мм, элюент – ацетонитрил : вода (60 : 40), расход 2 мл/мин	25 бар	65 бар
Размер зерен эквивалентных по эффективности наполненных колонок	3,5–5 мкм	Около 2 мкм

В ультра-ВЭЖХ используют колонки 50 × 4,6 мм или 50 × 2,1 мм, заполненные зернами размером 1,7 мкм. Даже при максимальной эффективности 400 000 т.т. на метр длины, колонка длиной 5 см будет иметь эффективность всего 20 000 т.т. Этого недостаточно для разделения сложных смесей.

Для широкого круга аналитических применений предложены монолитные колонки 100 × 4,6 мм, 50 × 4,6 мм, 25 × 4,6 мм и защитные предколонки размером 5 × 4,6 мм и 10 × 4,6 мм. Фирма Merck производит также капиллярные монолитные колонки "Chromolith CapRod" для нано-ВЭЖХ белков и пептидов длиной 150 мм с внутренним диаметром 0,05; 0,1; 0,2 мм с фазой C18. Скорости потоков элюента колеблются от 0,1 до 3 мкл/мин. Для экспрессного градиентного разделения предложены капиллярные колонки "Chromolith FastGradient" (входное давление 50–120 атм в зависимости от элюента). Для полупрепаративных и препаративных разделений выпускаются колонки 140 × 10 мм и 100 × 25 мм.

Влияние селективности на разделительную способность колонок. В предыдущих разделах показано, что время разделения можно уменьшить, а эффективность увеличить, если использовать колонки с поверхностно-пористыми сорбентами, монолитные колонки или высокотемпературную хроматографию. С точки зрения теории разделения стремление к повышению только эффективности, как в ультра-ВЭЖХ не совсем оправдано. Цель хроматографических методов – это достижение разделения. В хроматографии можно проанализировать компоненты сложной смеси только в том случае, если получено их полное разделение.

Однако, степень разделения R (разделительная способность) в большей степени зависит от селективности, чем от эффективности:

$$R = \frac{1}{4}\left(\frac{\alpha - 1}{\alpha}\right)\frac{K}{(K+1)}\sqrt{N} \qquad (5),$$

где α – мера селективности, K – фактор емкости, N – эффективность колонки. Величина R пропорциональна только корню квадратному из N. Поэтому при выборе условий разделения на первом месте должна быть селективность сорбента [40]. Некоторые сложные смеси имеют трудно разделяемые пары компонентов с величинами α на существующих сорбентах порядка 1,01–1,03. Для их разделения, исходя из уравнения (5) необходимо 40 000–90 000 т.т. На колонках в ультра-ВЭЖХ такую смесь невозможно разделить. В работе [41] было показано, что на четырех разных колонках ультра-ВЭЖХ нельзя

достичь полного разделения смеси каротиноидов, а на обычной колонке ВЭЖХ с диаметром зерен 3 мкм с привитой фазой С30 происходит полное разделение даже изомеров (зеаксантин – лутеин, бета-каротин, альфа-каротин) за счет более высокой селективности.

Когда фирмы, производящие хроматографы для реализации условий ультра-ВЭЖХ, рекламируют свою продукцию, то они, прежде всего, ссылаются на возможность быстрых анализов в течение 2–3 мин. Однако потребителей, нуждающихся в таких экспрессных анализах, ничтожно мало. По опросам специалистов, проведенных в 2002 и 2013 годах, число анализов в неделю на одном хроматографе: менее 20 анализов – что составило 33,2 и 30,7% (соответственно), 21–50 анализов – 27,5 и 30,7%; 51–100 анализов – 21,8 и 19,8%; 101–150 анализов – 7 и 8%; 151–200 анализов – 2,8 и 2,4 %; более 200 анализов – 7,7 и 8,5% [42]. Эти данные показывают, что, во-первых, в течение десятилетия частота анализов в неделю мало изменилась, во-вторых, доля анализов менее 200 в неделю составляет 92,3 и 91,5%, а доля анализов менее 100 в неделю – 82,5 и 80,5 %, то есть подавляющее большинство. При 5-ти дневной неделе и 8-ми часовом рабочем дне время анализа составило 24 мин (80% случаев) или 12 мин (8% случаев). При использовании автосамплеров хроматографы могут работать автоматически круглосуточно. Такие анализы можно легко сделать на колонках с поверхностно-пористыми сорбентами и на монолитных колонках второго поколения.

Таким образом, для массового аналитического контроля нет необходимости в применении метода ультра-ВЭЖХ и дорогой аппаратуры. По мнению многих специалистов в области хроматографии, усиленная реклама хроматографов ультра-ВЭЖХ в большинстве случаев необоснованна, и они считают это неким "маркетинговым ходом". В связи с 30-летием журнала LC-GC известные специалисты по хроматографии были приглашены на встречу, посвященную перспективам развития хроматографических методов. При обсуждении раздела "будущее ультра-ВЭЖХ" (The future of UHPLC) R.A.Henry [43] отметил, что ультра-ВЭЖХ – это значительное достижение, которое имеет серьезные недостатки. Рекламируемые возможности метода снижаются из-за реальных результатов, высокой стоимости приборов, потери контроля температуры колонки. Цена анализа драматически возрастает. Многие хроматографисты предпочитают работать на колонках с поверхностно-пористыми сорбентами, которые могут обеспечить чувствительность и разрешение такое же, как и ультра-ВЭЖХ, но при низких давлениях.

R.Eksteen сказал, что будущее ультра-ВЭЖХ не такое яркое, как ожидалось. M.R.Enerby вообще утверждал, что в ультра-ВЭЖХ ничего нового нет, мы имеем дело с расширением рабочих параметров в рамках ВЭЖХ поэтому ультра-ВЭЖХ не может претендовать на то, чтобы называться отдельным методом.

Ультра-ВЭЖХ представляет интерес с точки зрения продвижения теоретических возможностей по повышению эффективности и экспрессности, а также в тех немногих случаях, когда необходимо экспрессное разделение (менее 2 мин). Сегодня получены колонки с частицами 1,3 мкм, обсуждается возможность создания колонок с размером частиц 1 мкм [44]. Однако, чтобы продавить такие колонки необходимо давление 4000–5000 атм, приборов для реализации таких условий пока не создано. Такие системы можно использовать только для профильных разделений сверхсложных смесей.

Пробоподготовка и новые сорбенты для концентрирования. Это направление активно развивается в хроматографии, так как во многих применениях пробоподготовка занимает большее время, чем само разделение. Кроме того, она вносит наибольший вклад в общую погрешность анализа. Поэтому особый интерес вызывают сорбенты для селективного, эффективного выделения некоторых микропримесей из сложных матриц. Предложены и применяются магнитные сорбенты для эффективного и быстрого выделения примесей из большого объема водных проб [45], ионные и полимерные ионные жидкости для экстракции [46], углеродные нанотрубки [47], разные наноматериалы в пробоподготовке [48], метод "кэтчерс", получивший широкое распространение (наборы для экстракции по методу QuEChERC "VetexQ") [49], разные варианты дисперсных ЖЖ [50], графен и оксид графена [22], электромембранный метод [51], специально синтезируемые сорбенты с молекулярными отпечатками [52].

Более половины потребителей используют твердо-фазовую экстракцию (картриджи, диски, адсорбенты в кончиках пипеток, дисперсионные ТФЭ, пластины для ТФЭ). Картриджи применяются наиболее часто (88%), 73% из них на силикагелевой основе, остальные на полимерной [42]. Больше других в картриджах используют сорбент ОФХ С18.

АППАРАТУРА ДЛЯ ВЭЖХ И УЛЬТРА-ВЭЖХ

Колонки. По опросам потребителей [40] наиболее востребованы пять типов колонок по размерам (все

размеры в мм): 150 × 4,6; 250 × 4,6; 50 × 2-2,1; 100 × 2-2,1; 100×3 (в порядке объема продаж). Время эксплуатации колонок 7–18 месяцев (72%). В перспективе хотели бы заказать и работать на колонках с поверхностно-пористыми сорбентами 54% потребителей, на монолитных колонках (на основе силикагеля) – 34%, на полимерной основе – 30%.

Детекторы. Впечатляющие успехи достигнуты в разработке масс-детекторов. В последние годы разработаны и выпущены в серийное производство тройной квадрупольный МС-детектор, детектор с орбитальной ионной ловушкой высокого разрешения LTQ Orbitrap, постоянно совершенствуются времяпролетные МС-детекторы. Пределы детектирования МС снижены до уровня фемто-, аттограммов [53]. Улучшаются характеристики детекторов по светорассеиванию: в режиме конденсации ядер (condensation nucleation light scattering detection) за счет увеличения размера частиц чувствительность удалось увеличить в 10–100 раз. Чувствительность таких детекторов повышена при использовании лазерного излучения [54], разработан детектор на основе заряженных аэрозольных частиц (Charged – Aerosol Detection) [54].

Наиболее чувствительные (кроме МС) – электрохимические амперометрические и кулонометрические детекторы с пределами детектирования 10^{-15}–10^{-18} г. Для улучшения эксплуатационных характеристик поверхность рабочих электродов модифицируется наночастицами металлов, нанотрубками, графеном и др. материалами.

При производстве УФ и СПФ-детекторов многие фирмы освоили технологию "light – pipe". Из новых детекторов следует выделить фотометрический на светодиодах в области 230–2500 нм с возможностью одновременной регистрации на 7 длинах волн (разработка ООО "Интерлаб"). Это новая прорывная технология по чувствительности, надежности (работоспособность более 10 лет) и стабильности. Впервые совмещены области УФ, ВИД и ИК. Ячейка выполнена по технологии "light – pipe".

Комбинированные методы. Общеизвестны комбинации ВЭЖХ-МС, ВЭЖХ-ЯМР и ВЭЖХ-ИКС, применяется сочетание методов ГФХ и ОФХ [4]. Хорошие достижения у комбинации ВЭЖХ-ГХ (газовая хроматография), в частности с методом "вырезания" середины хроматограммы или любой другой ее части (on-line heart-cut) [55]. Этот метод сочетает высокие селективность ВЭЖХ и эффективность ГХ. "Грязные пробы" и нелетучие компоненты предварительно удаляются ВЭЖХ, а летучие фракции направляются в ГХ. Во многих случаях с помощью ВЭЖХ осуществляется самая мощная и высокоэффективная пробоподготовка, убирающая нелетучие соединения перед ГХ. При соединении с МС получается трехмерная аналитическая система ЖХ-ГХ-МС, которая весьма привлекательна для определения триглицеридов в пище, жирных кислот, компонентов оливкового и подсолнечного масел, молока, масла виноградных косточек, жира человеческого тела [56]. Перспективны многомерные варианты ВЭЖХ [57–61], в том числе для разделения нефтей [59].

Капиллярные, нано-жидкостные хроматографы. Сегодня высок интерес к разработке портативных капиллярных, hand-held и нано-ВЭЖХ [62–65], результаты исследований колонок для таких систем регулярно публикуются. Внутренние диаметры таких колонок следующие: нано- 20–100 мкм, капиллярные колонки – 100–150 мкм, микроколонки – 0,5–2,1 мм. Стандартные аналитические колонки имеют внутренний диаметр 2,1–4,6 мм. Системы с нано- и капиллярными колонками используют в протеомике и метаболомике, а также для фракционирования и очистки белков. Предложены новые типы поликапиллярных колонок [66–68], в том числе поликапиллярные колонки, составленные из непористых стержней [68].

Новые коммерческие жидкостные хроматографы. Прежде всего отметим капиллярный ионный хроматограф фирмы Dionex, "Стайер-М" ("Аквилон") и отечественную серию "Маэстро ВЭЖХ" ("Интерлаб"), разработанную в 2014 году по программе импортозамещения. Эта серия жидкостных хроматографов успешно прошла испытания на соответствие типа и включена в Госреестр РФ как средство измерений. Комплектация включает пять разных детекторов, автосампер, термостат колонок, изократический и градиентный насосы. Легкая в управлении, гибкая система модульного типа позволяет решать все возможные аналитические задачи в соответствии с ASTM, ГОСТ в жизненно-важных областях: пища, экология, фармацевтика, медицина, судебная медицина. Прибор может быть использован в институтах и университетах для исследовательских целей.

Новые применения ВЭЖХ. В настоящий момент исследователи большое внимание уделяют изучению пептидов, флавоноидов, катехоламинов, фенольных кислот, антоцианинов, каротиноидов, проантоцианидинов, изоцианатов, полиаминов, сапонинов в растительных пищевых продуктах [16, 41, 69–74]. Совершенствуются методики проведения анализов ветеринарных лекарств, витаминов, допинговых сое-

динений, психоактивных соединений в судебной медицине [75].

Как высокое достижение можно отметить определение на уровне пикограммов аминокислот в метеоритах [76], D-аминокислот в биологических жидкостях (ранее считалось, что их не должно быть) [77]. Отметим применение в метаболомике и протеомике [78–82], например, исследование метаболического профиля слюны [81] и пота [82] человека. Очень интересны работы по определению маркеров онкологических заболеваний [83–86], а по применению ВЭЖХ в анализе пищи мы опубликовали большой обзор в [89].

Отметим наиболее важные, "прорывные" анализы (табл.3), которые демонстрируют уникальные возможности ВЭЖХ и ВЭЖХ–МС.

Однако, очень часто в реальных условиях нет необходимости в определении такого числа соединений.

Уникальное хроматографическое разделение проведено в одной нанотрубке [100].

Приведенные многочисленные данные, опубликованные в огромном числе статей свидетельствуют о растущем интересе к хроматографическим методам анализа и внедрению их в аналитическую практику. Очевидны тенденции развития особенно популярных методов ВЭЖХ и ультра-ВЭЖХ. Однако стремление к повышению только эффективности колонки как в ультра-ВЭЖХ не оправдано, так как степень разделения в большей степени зависит от селективности, а не от эффективности. Даже по эффективности колонки 100 × 4,6 мм с поверхностно-пористым сорбентом с размером частиц 2,7 мкм (30 000 т.т.) превосходят колонки 50 × 2,1 с размером частиц 1,7 мкм (20 000 т.т.).

Отметим практически равнозначные, а в некоторых отношениях даже лучшие альтернативы ультра-ВЭЖХ:

- ВЭЖХ с входным давлением менее 400 атм (обычное для существующих жидкостных хроматографов) на колонках с поверхностно-пористыми сорбентами с размером частиц 2,7 мкм;
- ВЭЖХ на монолитных колонках второго поколения; при стыковке нескольких колонок 100×4,6 мм можно достичь эффективности более 100000 теоретических тарелок при входных давлениях менее 400 атм; такие колонки можно использовать для разделения сверхсложных смесей;
- ВЭЖХ при температурах 60–80°С; при этом время разделения уменьшается, а эффективность возрастает в несколько раз. Есть благоприятные перспективы у ВЭЖХ на колонках с поверхностно-пористыми сорбентами при работе на повышенных температурах.

Исследования в этих направлениях позволят в будущем получить новые достижения, не прибегая к высоким давлениям.

Не отрицая явных успехов ультра-ВЭЖХ в экспрессной хроматографии заметим, что по статистике доля таких анализов (время анализа 2–3 мин или менее) в аналитической практике небольшая. Несомненно, ультра-ВЭЖХ – это большое методическое и приборное достижение в жидкостной хроматографии, однако, нет необходимости в ее применении для массовых анализов.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Kumar A., Heaton J. C., McCalley D. V.** Practical investigation of the factors that affect the selectivity in hydrophilic interaction chromatography. – Journal

Таблица 3. Наиболее сложные, прорывные анализы

Название работы	Ссылка
Определение 295 бактерий и метаболитов, включая и микотоксины в пищевых матрицах	[90]
Определение 400 приоритетных загрязнителей в водных средах	[91]
Определение 150 метаболитов пестицидов в поверхностных и грунтовых водах	[92]
Определение 100 фармпрепаратов и продуктов их разложения в воде	[93]
Определение более 300 пестицидов двумерной ВЭЖХ в пищевых продуктах	[94]
Определение 136 фармпрепаратов и гормонов в сточных водах	[95]
Определение 72 микропримесей в водных пробах	[96]
Определение 88 полярных соединений в поверхностных, грунтовых и сточных водах	[97]
Определение более 100 ветеринарных лекарств в мясе	[98]
Определение остаточных количеств 100 пестицидов методом ЖХ-МС	[99]

of Chromatography A, 2013, 1276, p. 33–46.
2. **Schuster G., Lindner W.** Additional investigations into the retention mechanism of hydrophilic interaction liquid chromatography by linear solvation energy relationships. – Journal of Chromatography A, 2013, 1301, p. 98–110.
3. **Rafferty J. L., Siepmann J. I., Schure M. R.** A molecular simulation study of the effects of stationary phase and solute chain length in reversed-phase liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2012, 1223, p. 24–34.
4. **Periat A., Boccard J., Veuthey J. L., Rudaz S., Guillarme D.** Systematic comparison of sensitivity between hydrophilic interaction liquid chromatography and reversed phase liquid chromatography coupled with mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2013, 1312, p. 49–57.
5. **Tosti T., Natic M., Dabic D., Milic D. et.al.** Structure – retention relationship study of polyoxygenated steroids. – Journal of Separation Science, 2012, 35, p. 2663–2698.
6. **Sentkowska A., Biesaga M., Pyrzynska K.** Effects of the operation parameters on HILIC separation of flavonoids on zwitterionic column. – Talanta, 2014, 118, p. 284–290.
7. **Bi W., Tian M., Row K. H.** Separation of phenolic acids from natural plant extracts using molecularly imprinted anion-exchange polymer confined ionic liquids. – Journal of Chromatography A, 2012, 1232, p. 37–42.
8. **Li Y., Yang J., Jin J., Sun X., Wang L., Chen J.** New reversed-phase/anion-exchange/hydrophilic interaction mixed-mode stationary phase based on dendritic polymer-modified porous silica. – Journal of Chromatography A, 2014, 1337, p. 133–139.
9. **Gritti F., Guiochon G.** Mass transfer mechanism in hydrophilic interaction chromatography. – Journal of Chromatography A, 2013, 1302, p. 55–64.
10. **Gritti F., Guiochon G.** Mass transfer kinetics, band broadening and column efficiency. – Journal of Chromatography A, 2012, 1221, p. 2–40.
11. **Gritti F., Guiochon G.** The van Deemter equation: assumptions, limits, and adjustment to modern high performance liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2013, 1302, p. 1–13.
12. **Alpert A. J.** Hydrophilic-interaction chromatography for the separation of peptides, nucleic acids and other polar compounds. – Journal of Chromatography A, 1990, 499, p. 177–196.
13. **Tyteca E., Periat A., Rudaz S., Desmet G.,** Guillarme D. Retention modeling and method development in hydrophilic interaction chromatography. – Journal of Chromatography A, 2014, 1337, p. 116–127.
14. Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography and it applications. Ed. Q.A.Xu. Wiley. 2013.
15. **Noga S., Bocian S., Buszewski B.** Hydrophilic interaction liquid chromatography columns classification by effect of solvation and chemometric methods. – Journal of Chromatography A, 2013, 1278, p. 89–97.
16. **Guo X., Zhang X., Guo Z., Liu Y., Shen A., Jin G., Liang X.** Hydrophilic interaction chromatography for selective separation of isomeric saponins. – Journal of Chromatography A, 2014, 1325, p. 121–128.
17. **Gama M. R., da Costa Silva R. G., Collins C. H., Bottoli C. B. G.** Hydrophilic interaction chromatography. – TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2012, 37, p. 48–60.
18. **Qiu H., Armstrong D. W., Berthod A.** Thermodynamic studies of a zwitterionic stationary phase in hydrophilic interaction liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2013, 1272, p. 81–89.
19. **Wang H., Chen L., Tang X., Jia Y., Li G., Sun X., Wen A.** Synthesis and characterization of novel polar-embedded silica stationary phases for use in reversed-phase high-performance liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2013, 1271, № 1, p. 153–162.
20. **Fu Y.-Y., Yang C.-X., Yan X.-P.** Metal-organic framework MIL-100(Fe) as the stationary phase for both normal-phase and reverse-phase high performance liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2013, 1274, p. 137–144.
21. **Gritti F., Guiochon G.** Adsorption behaviors of neutral and ionizable compounds on hybrid stationary phases in the absence (BEH-C18) and the presence (CSH-C18) of immobile surface charges. – Journal of Chromatography A, 2013, 1282, p. 58–71.
22. **Zhang X., Chen S., Han Q., Ding M.** Preparation and retention mechanism study of graphene and graphene oxide bonded silica microspheres as stationary phases for high performance liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2013, 1307, p. 135–143.
23. **Zhou Q., Huang Y., Xie G.** Investigation of the applicability of highly ordered TiO2 nanotube array for enrichment and determination of polychlorinated biphenyls at trace level in environmental water samples. – Journal of Chromatography A, 2012, 1237, p. 24–29.
24. **He L., Zhang M., Liu L., Jiang X., Mao P., Qu L.** Two new azamacrocycle-based stationary phases for high-performance liquid chromatography: Preparation and

comparative evaluation. – Journal of Chromatography A, 2012, 1270, p. 186–193.
25. **Euerby M. R., James M., Petersson P.** Practical implications of the "Tanaka" stationary phase characterization methodology using ultra high performance liquid chromatographic conditions. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 165–74.
26. **Deelder R.S., Hendricks P.J.H., Kroll M.G.F.** Preparation and application of porous packing materials for liquid—liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 1971, 57, p. 67–76.
27. **Жданов С.П., Киселев А.В., Яшин Я.И.** Применение в газовой хроматографии гранулированных стекол с пористой пленкой на поверхности. – Журнал физической химии, 1963, 37, с. 1432–1434.
28. **Yaschin Ya.I., Zhdanov S.P.** und **Kiselev A.V.** Die Anwendung poröser Gläser der Gas-Chromatografie, Gas Chromatografie 1963, Leuna, 1963, p. 402–415.
29. **Wang X., Barber W. E., Long W. J.** Applications of superficially porous particles: high speed, high efficiency or both? – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 72–88.
30. **Vaast A., Broeckhoven K., Dolman S., Desmet G., Eeltink S.** Comparison of the gradient kinetic performance of silica monolithic capillary columns with columns packed with 3 mum porous and 2.7 mum fused-core silica particles. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 270–275.
31. **Hayes R., Ahmed A., Edge T., Zhang H.** Core-shell particles: preparation, fundamentals and applications in high performance liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2014, 1357, p. 36–52.
32. **Fekete S., Olah E., Fekete J.** Fast liquid chromatography: the domination of core-shell and very fine particles. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 57–71.
33. **Omamogho J.O., Nesterenko E., Connolly D., Glennon J.** Next generation stationary phases: properties and performance of core – shell columns. – LC-GC, 2012, april 1.
34. **Jensen D.S., Teutenberg T., Clark J., Linford M.R.** Elevated temperatures in liquid chromatography. Part I. Benefits and Practical Considerations, 2012, 30, p. 850–862.
35. **Yashin Ya.I.** Selectivity of Liquid-Adsorption Chromatography on Hydroxylated Silica Gel with Non-Polar and Polar Eluents. – Chromatographia, 1982, 16, p. 368–371.
36. **Агеев А.Н., Яшин Я.И.** Жидкостная хроматография на гидроксилированном силикагеле с использованием воды в качестве элюента. – Журнал Аналитической Химии, 1986, 41, с. 1901–1904.
37. **Агеев А.Н., Яшин Я.И.** Высокотемпературная жидкостная хроматография. – Журнал физической химии, 1994, 68, с. 1749–1751.
38. **Агеев А.Н., Орлов В.И., Яшин Я.И.** Программирование температуры в жидкостной хроматографии. – Журнал физической химии, 1994, 68 С, с. 1873–1876.
39. **Cabrera K.** A new generation of silica-based monolithic HPLC columns with improved performance. – LC –GC, 2012, 30, p. 1–7.
40. **Majors R.E.** Developments in HPLC / UHPLC column technology. – LC-GC, 2012, april 1 – special issues.
41. **Bijttebier S., D'Hondt E., Noten B., Hermans N., Apers S., Voorspoels S.** Ultra high performance liquid chromatography versus high performance liquid chromatography: Stationary phase selectivity for generic carotenoid screening. – Journal of Chromatography A, 2014, 1332, p. 46–56.
42. **Majors R.E.** Trends in sample preparation. – LC-GC, 2013, 31, p. 5–15.
43. **Bush L.** Analysis of the state of the art: liquid chromatography instrumentation. – LC-GC, 2012, – august 1.
44. **Gritti F., Guiochon G.** The current revolution in column technology: how it began, where is it going? – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 2–19.
45. **Суханова И., Дикунец М., Родченков Г., Соболевский Т, Вирюс Э.** Нанотехнологии в допинговом контроле: перспективы применения магнитной сепарации для пробоподготовки. – Аналитика, 2012, 2, с. 18–22.
46. **Li T., Joshi M. D., Ronning D. R., Anderson J. L.** Ionic liquids as solvents for in situ dispersive liquid-liquid microextraction of DNA. – Journal of Chromatography A, 2013, 1272, p. 8–14.
47. **Liang X., Liu S., Wang S., Guo Y., Jiang S.** Carbon-based sorbents: carbon nanotubes. – Journal of Chromatography A, 2014, 1357, p. 53–67.
48. **Ramos L.** Critical overview of selected contemporary sample preparation techniques. – Journal of Chromatography A, 2012, 1221, p. 84–98.
49. **Yogendrarajah P., Van Poucke C., De Meulenaer B., De Saeger S.** Development and validation of a QuEChERS based liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of multiple mycotoxins in spices. – Journal of Chromatography A, 2013, 1297, p. 1–11.
50. **Leong M.-I., Fuh M.-R., Huang S.-D.** Beyond dispersive liquid–liquid microextraction. – Journal of Chromatography A, 2014, 1335, p. 2–14.

51. **Jamt R. E., Gjelstad A., Eibak L. E., Oiestad E. L., Christophersen A. S., Rasmussen K. E., Pedersen-Bjergaard S.** Electromembrane extraction of stimulating drugs from undiluted whole blood. – Journal of Chromatography A, 2012, 1232, p. 27–36.
52. **Ji S., Zhang F., Luo X., Yang B., Jin G., Yan J., Liang X.** Synthesis of molecularly imprinted polymer sorbents and application for the determination of aminoglycosides antibiotics in honey. – Journal of Chromatography A, 2013, 1313, p. 113–118.
53. **Лебедев А.Т.** Россия может стать ведущей державой в области масс-спектрометрии. – Аналитика, 2013, 2, с. 10–22.
54. **Swartz M.** Seeing is believing: detectors for HPLC. – LC-GC, 2010, – October 1.
55. **Purcaro G., Moret S., Conte L.** Hyphenated liquid chromatography-gas chromatography technique: recent evolution and applications. – Journal of Chromatography A, 2012, 1255, p. 100–111.
56. **Biedermann M., Grob K.** On-line coupled high performance liquid chromatography-gas chromatography for the analysis of contamination by mineral oil. Part 1: method of analysis. – Journal of Chromatography A, 2012, 1255, p. 56–75.
57. **Groskreutz S.R., Swenson M.M., Secor L.B., Stoll D.R.** Selective comprehensive multi-dimensional separation for resolution enhancement in high performance liquid chromatography. Part I: principles and instrumentation. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 31–40.
58. **Groskreutz S.R., Swenson M.M., Secor L.B., Stoll D.R.** Selective comprehensive multidimensional separation for resolution enhancement in high performance liquid chromatography. Part II: applications. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 41–50.
59. **Nizio K.D., McGinitie T.M., Harynuk J.J.** Comprehensive multidimensional separations for the analysis of petroleum. – Journal of Chromatography A, 2012, 1255, p. 12–23.
60. **Thurmann S., Dittmar A., Belder D.** A low pressure on-chip injection strategy for high-performance chip-based chromatography. – Journal of Chromatography A, 2014, 1340, p. 59–67.
61. **Jandera P.** Programmed elution in comprehensive two-dimensional liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2012, 1255, p. 112–129.
62. **Sharma S., Plistil A., Simpson R.S., Liu K., Farnsworth P.B., Stearns S.D., Lee M.L.** Instrumentation for hand-portable liquid chromatography. – Journal of Chromatography A, 2014, 1327, p. 80–89.
63. **Kutter J. P.** Liquid phase chromatography on microchips. – Journal of Chromatography A, 2012, 1221, p. 72–82.
64. **Fanali C., Dugo L., Dugo P., Mondello L.** Capillary-liquid chromatography (CLC) and nano-LC in food analysis, – TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2013, 52, p. 226–238.
65. **D'Orazio G., Rocchi S., Fanali S.** Nano-liquid chromatography coupled with mass spectrometry: Separation of sulfonamides employing non-porous core–shell particles. – Journal of Chromatography A, 2012, 1255, p. 277–285.
66. **Ruzsanyi V., Fischer L., Herbig J., Ager C., Amann A.** Multi-capillary-column proton-transfer-reaction time-of-flight mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2013, 1316, p. 112–118.
67. **Camenzuli M., Ritchie H.J., Ladine J.R., Shalliker R.A.** Enhanced separation performance using a new column technology: parallel segmented outlet flow. – Journal of Chromatography A, 2012, 1232, p. 47–51.
68. **De Malsche W., De Bruyne S., Op De Beek J., Sandra P., Gardeniers H., Desmet G., Lynen F.** Capillary liquid chromatography separations using non-porous pillar array columns. – Journal of Chromatography A, 2012, 1230, p. 41–47.
69. **Dillon J. T., Aponte J. C., Tarozo R., Huang Y.** Efficient liquid chromatographic analysis of mono-, di-, and triglycerols using silver thiolate stationary phase. – Journal of Chromatography A, 2012, 1240, p. 90–95.
70. **Willemse C.M., Stander M.A., de Villiers A.** Hydrophilic interaction chromatographic analysis of anthocyanins. – Journal of Chromatography A, 2013, 1319, p. 127–140.
71. **Kumar A., Hart J.P., McCalley D.V.** Determination of catecholamines in urine using hydrophilic interaction chromatography with electrochemical detection. – Journal of Chromatography A, 2011, 1218, 25, p. 3854–3861.
72. **Motilva M.J., Serra A., Macia A.** Analysis of food polyphenols by ultra high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry: an overview. – Journal of Chromatography A, 2013, 1292, p. 66–82.
73. **Szultka M., Buszewski B., Papaj K., Szeja W., Rusin A.** Determination of flavonoids and their metabolites by chromatographic techniques. – TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2013, 47, p. 47–67.
74. **Buszewski B., Noga S.** Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC) – a powerful separation technique. – Analytical and

Bioanalytical Chemistry, 2012, 402, p. 231–247.
75. **Favretto D., Pascali J.P., Tagliaro F.** New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the "New Psychoactive Substances". – Journal of Chromatography A, 2013, 1287, p. 84–95.
76. **Callahan M.P., Martin M.G., Burton A.S., Glavin D.P., Dworkin J.P.** Amino acid analysis in micrograms of meteorite sample by nanoliquid chromatography–high-resolution mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2014, 1332, p. 30–34.
77. **Muller C., Fonseca J.R., Rock T.M., Krauss-Etschmann S., Schmitt-Kopplin P.** Enantioseparation and selective detection of D-amino acids by ultra-high-performance liquid chromatography/mass spectrometry in analysis of complex biological samples. – Journal of Chromatography A, 2014, 1324, p. 109–14.
78. **Schuster S.A., Boyes B.E., Wagner B.M., Kirkland J.J.** Fast high performance liquid chromatography separations for proteomic applications using Fused-Core(R) silica particles. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 232–241.
79. **Iwasaki M., Sugiyama N., Tanaka N., Ishihama Y.** Human proteome analysis by using reversed phase monolithic silica capillary columns with enhanced sensitivity. – Journal of Chromatography A, 2012, 1228, p. 292–297.
80. **Cecconi D., Zamò A.** Proteomics of human cancer tissues and cells. – TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2011, 30, 2, p. 346–359.
81. **Álvarez-Sánchez B., Priego-Capote F., Luque de Castro M.D.** Study of sample preparation for metabolomic profiling of human saliva by liquid chromatography–time of flight/mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2012, 1248, p. 178–181.
82. **Calderón-Santiago M., Priego-Capote F., Jurado-Gámez B., Luque de Castro M. D.** Optimization study for metabolomics analysis of human sweat by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in high resolution mode. – Journal of Chromatography A, 2014, 1333, p. 70–78.
83. **Struck W., Siluk D., Yumba-Mpanga A., Markuszewski M., Kaliszan R., Markuszewski M.J.** Liquid chromatography tandem mass spectrometry study of urinary nucleosides as potential cancer markers. – Journal of Chromatography A, 2013, 1283, p. 122–131.
84. **Kałużna-Czaplińska J., Jóźwik J.** Current applications of chromatographic methods for diagnosis and identification of potential biomarkers in cancer. – TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2014, 56, p. 1–12.
85. **Yashin A.Ya., Yashin Ya.I., Titov V.N., Mihajlova T.A.** Chromatographic System for Detecting Biomarkers of Dangerous Human Diseases. – Biomedical Engineering, 2012, 46, p. 141–144.
86. **Яшин Я.И., Яшин А.Я.** Определение маркеров в биологических жидкостях и выдыхаемом воздухе человека хроматографическими методами для ранней диагностики заболеваний. – Химический анализ в медицинской диагностики (из серии "Проблемы аналитической химии" т.11). Под. ред. Г.К.Будникова. Москва. Наука. 2010, с. 369–403.
87. **Яшин А.Я., Яшин Я.И.** Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) маркеров окислительного стресса. – Аналитика, 2011, 1, с. 34–43.
88. **Яшин Я.И., Яшин А.Я., Черноусова Н.И., Федина П.А.** Диагностика окислительного стресса – предшественника опасных болезней и преждевременного старения и антиоксидантная терапия. – Anti-age medicine: наука оставаться молодым. Коллектив авторов, под ред. А.И.Труханова, М.: Асвомед, 2012, с. 455–489.
89. **Yashin Ya.I., Yashin A.Ya.,** Liquid chromatography, Chapter 10. In: Chemical analysis of food: Techniques and applications. Ed. Y.Pico. Elsevier. Amsterdam, 2012. p. 285–310.
90. **Malachova A., Sulyok M., Beltran E., Berthiller F., Krska R.** Optimization and validation of a quantitative liquid chromatography-tandem mass spectrometric method covering 295 bacterial and fungal metabolites including all regulated mycotoxins in four model food matrices. – Journal of Chromatography A, 2014, 1362, p. 145–156.
91. **Robles-Molina J., Lara-Ortega F.J., Gilbert-López B., García-Reyes J.F., Molina-Díaz A.** Multi-residue method for the determination of over 400 priority and emerging pollutants in water and wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2014, 1350, p. 30–43.
92. **Reemtsma T., Alder L., Banasiak U.** A multimethod for the determination of 150 pesticide metabolites in surface water and groundwater using direct injection liquid chromatography–mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2013, 1271(1), p. 95–104.
93. **Ferrer I., Thurman E.M.** Analysis of 100 pharmaceuticals and their degradates in water samples by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2012, 1259, p. 148–157.
94. **Kittlaus S., Schimanke J., Kempe G., Speer K.** Development and validation of an

efficient automated method for the analysis of 300 pesticides in foods using two-dimensional liquid chromatography–tandem mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2013, 1283, p. 98–109.

95. **Peysson W., Vulliet E.** Determination of 136 pharmaceuticals and hormones in sewage sludge using quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction followed by analysis with liquid chromatography–time-of-flight-mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2013, 1290, p. 46–61.
96. **Wode F., Reilich C., van Baar P., Dünnbier U., Jekel M., Reemtsma T.** Multiresidue analytical method for the simultaneous determination of 72 micropollutants in aqueous samples with ultra-high performance liquid chromatography–high resolution mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2012, 1270, p. 118–126.
97. **Huntscha S., Singer H.P., McArdell C.S., Frank C. E., Hollender J.** Multiresidue analysis of 88 polar organic micropollutants in ground, surface and wastewater using online mixed-bed multilayer solid-phase extraction coupled to high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2012, 1268, p. 74–83.
98. **Geis-Asteggiante L., Lehotay S.J., Lightfield A.R., Dutko T., Ng C., Bluhm L.** Ruggedness testing and validation of a practical analytical method for >100 veterinary drug residues in bovine muscle by ultrahigh performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry – Journal of Chromatography A, 2012, 1258, p. 43–54.
99. **Núñez O., Gallart-Ayala H., Ferrer I., Moyano E., Galceran M.T.** Strategies for the multi-residue analysis of 100 pesticides by liquid chromatography–triple quadrupole mass spectrometry. – Journal of Chromatography A, 2012, 1249, p. 164–180.
100. **Singhall R., Mochalin V.N., Lukatskaya M.R., Friedman G., Gogotsi Y.** Separation and liquid chromatography using a single carbon nanotube. – Scientific Reports, 2012, 2, p. 1–6.

Четвертый всероссийский симпозиум с международным участием "Кинетика и динамика обменных процессов". Вклад российских ученых в создание приборов и методов для Separation Science

Научный Совет РАН по физической химии, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН проводят с 1 по 8 ноября 2015 года в Сочи Четвертый Всероссийский симпозиум с международным участием "Кинетика и динамика обменных процессов. Вклад российских ученых в создание приборов и методов для Separation Science".

Научная программа симпозиума предусматривает проведение пленарных и секционных заседаний по следующим вопросам: создание материалов и методов в области Separation Science в России; актуальные разработки российских ученых, используемые в научном и промышленном приборостроении; отечественные методические и программные разработки; новейшие достижения в области хромато-масс-спектрометрии, в том числе двумерной хроматографии и многомерной масс-спектрометрии.

В рамках симпозиума планируется проведение школы молодых ученых "Кинетика и динамика обменных процессов". В рамках школы пройдут лекции ведущих ученых, устные и стендовые доклады молодых ученых.

На симпозиуме будут проведены Круглый стол "Перспективы отечественного хроматографического приборостроения"; заседание Секции "Физикохимия поверхности, кинетика и динамика обменных процессов" Научного совета РАН по физической химии; расширенное заседание редколлегии журнала "Сорбционные и хроматографические процессы".

Симпозиум будут сопровождать выставка оборудования, материалов, рекламных проспектов фирм, научной литературы и семинары ведущих фирм по приборам и оборудованию.

Тезисы докладов будут изданы отдельным сборником. Полные тексты докладов, оформленные в виде статей, будут опубликованы в журналах "Сорбционные и хроматографические процессы" и "Физикохимия поверхности и защита материалов" после предварительной экспертизы.

Тезисы докладов принимаются до 27 апреля 2015 года.

Заявки на участие и регистрационные формы и тезисы направлять Ученому секретарю симпозиума Коломиец Людмиле Николаевне.

ФГБУН "Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина" РАН
119071, Москва, Ленинский проспект, 31 к. 4,
тел./факс: 8(495) 952-00-65;
8(495) 955-46-85.
kolom_moscow@mail.ru;
Ученый секретарь симпозиума
Коломиец Людмила Николаевна
Моб.: 8 (905) 536-44-35