ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 78, № 6, с. 483–495

ОБЗОРЫ

УДК 543.544

МЕТОДЫ НЕПРЕРЫВНОГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВ

© 2023 г. Л. Н. Москвин[a], *, А. Е. Костанян[b], А. Л. Москвин[c], О. В. Родинков[a], Н. М. Якимова[a]

[a] *Санкт-Петербургский государственный университет Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034 Россия*

[b] *Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова Российской академии наук Ленинский просп., 31, Москва, 119991 Россия*

[c] *Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики Кронверкский просп., 49, Санкт-Петербург, 197101 Россия*

**e-mail: moskvinln@yandex.ru*

Поступила в редакцию 04.10.2022 г.
После доработки 02.11.2022 г.
Принята к публикации 18.11.2022 г.

Среди многочисленных вариантов методов хроматографического разделения веществ до настоящего времени недостаточное внимание уделяется их непрерывному разделению. Одним из немногочисленных исключений является опубликованный в 2001 г. обзор (*Maryutina T.A.*, *Spivakov B.Ya.* Encyclopedia of Chromatography. 2001. P. 237). Предлагаемая нами статья посвящена более детальному рассмотрению предпринимавшихся попыток непрерывного хроматографического разделения веществ и оценке эффективности найденных решений. Цель настоящего обзора – привлечь больше внимания к этому перспективному направлению решения двух взаимосвязанных проблем. Во-первых, созданию систем непрерывного аналитического контроля сложных многокомпонентных объектов с изменяющимся во времени составом, а, во-вторых, к решению препаративных и технологических задач разделения близких по химическим свойствам веществ. В первом случае метод позволяет изучать динамику изменения состава сложных многокомпонентных смесей в случае изучения быстропротекающих химических процессов, а при его использовании в технологических целях открывает возможность непрерывного химико-аналитического контроля за их протеканием с позиций экономической эффективности и безопасности. Во втором случае методы непрерывного хроматографического разделения позволяют повысить эффективность и производительность получения ценных высокочистых веществ.

Ключевые слова: разделение, методы, непрерывные, хроматография, двухмерная, центрифужная.

DOI: 10.31857/S0044450223040126, **EDN:** KZQYGA

Хроматографические методы были и остаются самыми эффективными методами разделения веществ. Но при всей универсальности широко распространенных хроматографических методов разделения они имеют один общий недостаток – в общем случае разделение веществ проводится по дискретной схеме с периодическим вводом разделяемой смеси веществ и их последовательным элюированием из хроматографической колонки. Однако еще на заре развития хроматографии основоположник целого ряда ее направлений А. Мартин высказал мысль, что хроматография только тогда станет технологичным процессом, когда удастся сделать ее непрерывной. Им же была выдвинута идея непрерывной двухмерной хроматографии (**НДХ**) [1], попытки практической реализации которой предпринимались многими исследователями. Эти попытки оказались не очень успешными из-за технических проблем, возникающих при осуществлении непрерывного хроматографического процесса строго в соответствии с идеей Мартина. Сущность этой идеи заключается в создании хроматографов, в которых обе фазы, участвующие в хроматографическом процессе, находятся в движении относительно друг друга. В результате проявляются различия в скоростях движения фронтов или дискретных зон отдельных веществ в потоках каждой из фаз, что открывает возможность непрерывного разделения этих веществ. При этом если относительное перемещение фаз осуществляется во взаимно перпендикулярных направлениях, реализуется вариант НДХ, а если во встречных – непрерывной противоточной хроматографии (**НПХ**). Первый позво-

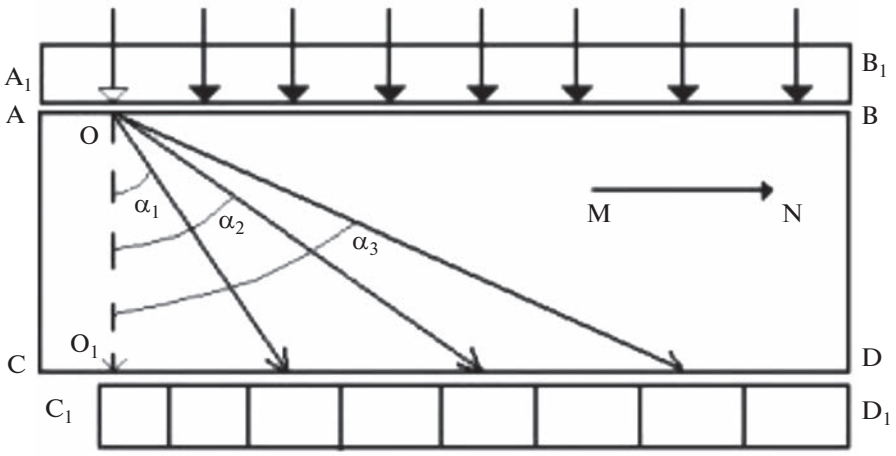

Рис. 1. Схема непрерывного двухмерного хроматографического разделения.

ляет разделять вещества на произвольное число фракций, а второй – только на две фракции. Проявление еще двух групповых признаков для хроматографических методов еще больше усложнило их общую классификацию [2]. Истории развития и применения НПХ в аналитической химии посвящен сравнительно недавний обзор [3].

Одновременно для методов непрерывного хроматографического разделения возникла необходимость уточнения терминологии. Учитывая, что в этих методах обе фазы, участвующие в хроматографическом процессе, являются подвижными, их традиционное разделение на подвижные и неподвижные теряет смысл. Представляется логичным в этом случае внести изменение в общепринятую терминологию. Фазы, выполняющие в процессе дискретного хроматографического разделения функцию неподвижных, рассматривать в НДХ и НПХ как удерживающие фазы, а подвижные фазы – как фазы-носители по аналогии с газами-носителями в традиционной газовой хроматографии [2].

Как уже отмечалось выше, помимо высказанного Мартином технологического аспекта проблема непрерывного хроматографического разделения веществ и потребность в подобных методах возникают и в химическом анализе. Фактически это единственное универсальное решение для наблюдения, как в научных, так и в прикладных целях за динамикой процессов, происходящих со случайными во времени изменениями состава анализируемой среды. Это могут быть процессы химического синтеза или разложения, а могут быть выбросы и сбросы промышленных объектов.

В настоящем обзоре рассмотрен существующий арсенал методов непрерывного хроматографического разделения и сравнительного анализа их возможностей. При этом авторы не ставили своей целью охватить все многочисленные публикации, посвященные частным случаям применения методов непрерывного хроматографического разделения. Внимание в статье смещено к общим методологическим решениям в рассматриваемом направлении.

НЕПРЕРЫВНАЯ ДВУХМЕРНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Непрерывная двухмерная хроматография со сплошным массообменным слоем удерживающей фазы. Сущность высказанной Мартином [4] идеи наиболее универсального варианта непрерывного хроматографического разделения веществ – НДХ поясняет рис. 1. Согласно этой идее для непрерывного разделения смеси веществ на произвольное число фракций необходимо, чтобы слой сорбента или в общем случае удерживающей фазы бесконечной длины ABCD непрерывно перемещался как относительно неподвижных систем подачи в него разделяемой смеси веществ и элюентов A_1B_1, так и относительно сборников элюата C_1D_1. Для имитации бесконечного слоя сорбента Мартин предложил изготовить его в форме полого вращающегося цилиндра.

В 50–70 гг. 20 в. предпринимались многочисленные попытки создания непрерывных двухмерных хроматографов на принципах большинства хроматографических методов разделения, начиная с бумажной хроматографии [34] и включая различные варианты газовой [5, 6], экстракционной [7], обращенно-фазовой жидкостно-жидкостной [8] и ионообменной [9]. В каждом случае были найдены свои оригинальные решения проблем непрерывной подачи разделяемой смеси веществ и элюентов во вращающийся слой сорбента. Наиболее удачным решением явилось изготовление этого слоя из монолитного пори-

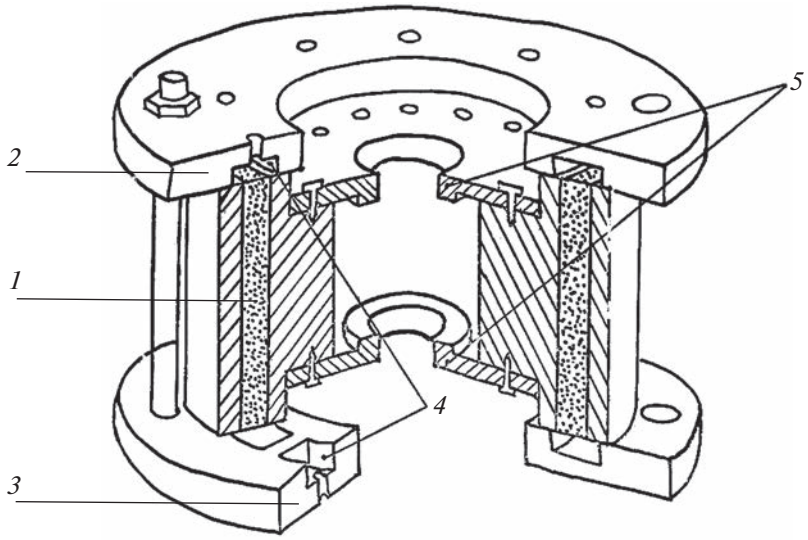

Рис. 2. Схема непрерывного двухмерного хроматографа. *1* – слой монолитного пористого носителя с удерживающей фазой; *2* – неподвижная система подачи разделяемой смеси и элюентов; *3* – система сбора элюата; *4* – раздельные секции систем подачи элюентов и сбора элюата соответственно; *5* – корпус вращающегося разделительного блока с удерживающей фазой.

стого носителя [7, 8] или из монолитного сорбента в случае непрерывного двухмерного газового хроматографа [10]. Схема хроматографа с монолитным слоем пористого носителя или сорбента представлена на рис. 2. В качестве альтернативного варианта НДХ со сплошным слоем удерживающей фазы был реализован вариант многоколоночной НДХ.

Непрерывная двухмерная хроматография в многоколоночном варианте. В этом варианте НДХ движение сплошного слоя сорбента имитировалось перемещением системы идентичных по размерам и применяемым насадкам хроматографических колонок, расположенных по образующей цилиндра [11]. Несколько позже были разработаны многочисленные варианты многоколоночных хроматографов для непрерывного контроля состава газообразных сред в атомной энергетике [12–14]. В этом варианте хроматографов коммутация потоков элюентов осуществляется с помощью многоходовых кранов, переключаемых с заданной периодичностью. Переключатели потоков выполнены из двух соосно расположенных и герметично контактирующих дисков, один из которых связан с приводом от электромотора, а другой зафиксирован неподвижно. На каждом из дисков с контактирующих друг с другом сторон выполнены расположенные симметрично относительно друг друга кольцевые каналы. При этом диски изготовлены из политетрафторэтилена – материала с минимальным коэффициентом трения, а каналы разделены на отдельные секции, каждая из которых на неподвижных дисках с их внешней стороны соединена соответственно с входами либо с выходами идентичных по своим характеристикам хроматографических колонок. В то время как одна из секций кольцевых каналов на первом из подвижных дисков соединена с системой подачи разделяемой смеси, а остальные секции соединены с системой подачи элюента, а секции кольцевых каналов второго из контактирующих дисков соединены с каналами сбора элюата или с проточными детекторами. Кольцевые каналы на подвижных и неподвижных дисках расположены напротив друг друга. Число отдельных секций в концентрических каналах на неподвижном диске равно числу однотипных хроматографических колонок, с которыми они соединены. Разделяемая смесь подается в них через одну из секций кольцевого канала на вращающемся диске, в то время как через другие секции в нем в колонки подается газ-носитель или жидкий элюент. Число секций в кольцевых каналах вращающихся дисков определяется требованиями к числу фракций непрерывно собираемого элюата или к числу детекторов, установленных на выходе хроматографа.

В многоколоночном варианте НДХ для непрерывного контроля газообразных сред удалось найти решение проблемы запрограммированного изменения скорости и направления элюирования [12], а также раздельного термостатирования системы колонок и системы распределения газовых потоков [13]. В одном из вариантов подобных многоколоночных хроматографов для непрерывного разделения веществ в условиях имитации двухмерного хроматографического процесса решена задача непрерывного последо-

вательного группового разделения исходной смеси веществ, а затем последовательного покомпонентного разделения каждой из выделенных на первом этапе фракций [14]. Первый из хроматографов этого типа был ориентирован на контроль состава газов, растворенных в водном теплоносителе ядерного реактора. При этом для предварительного выделения растворенных газов из теплоносителей использовали сравнительно недавно открытый метод жидкостно-газовой хроматографии [15].

Уникальные возможности НДХ при ее использовании в аналитических целях проявляются в двух аспектах. При изучении химических процессов, приводящих к относительно быстрому изменению состава анализируемой среды, или при контроле за этими процессами метод позволяет получать информацию о динамике процесса практически с любой заданной периодичностью. Второй аспект аналитического применения НДХ – наблюдение за случайными, априори непредсказуемыми процессами, требующими минимального времени отклика на любое отклонение от нормы. Например, как уже отмечалось выше, один из подобных хроматографов разрабатывался для контроля растворенных газов в теплоносителе ядерного реактора, концентрация которых зависит от случайных аварийных факторов. Зафиксированное изменение газового состава позволяет принять оперативное решение для предотвращения развития аварийной ситуации.

Помимо контроля технологических процессов, типичными примерами возможного применения аналитических систем контроля на принципах НДХ является наблюдение за водными сбросами и воздушными выбросами в окружающую среду. Важным достоинством таких систем является возможность создания автоматизированных систем хроматографического контроля сложных многокомпонентных смесей, требующих применения различных типов детекторов. Но есть и одно общее ограничение в применимости метода в многоколоночном варианте. Чтобы гарантировать воспроизводимость получаемых результатов, необходимо обеспечить полную идентичность по параметрам удерживания аналитов, включаемых в хроматограф отдельных колонок. Поэтому многоколоночный двухмерный хроматографический анализ предъявляет очень строгие требования к технологии изготовления хроматографических колонок с точки зрения воспроизводимости их хроматографических характеристик.

НЕПРЕРЫВНАЯ ПРОТИВОТОЧНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Непрерывная противоточная хроматография в системе жидкость–твердое тело. Параллельно с попытками реализовать процесс непрерывного хроматографического разделения по двухмерной схеме, предложенной Мартином, предпринимались многочисленные попытки создания различных вариантов НПХ [3, 16]. В отличие от НДХ, варианты НПХ обеспечивают возможность непрерывного разделения смеси веществ только на две фракции. Тем не менее подобные возможности представляют препаративный интерес [17], который связан с возможностью имитации при НПХ разделения смеси веществ на хроматографической колонке бесконечной длины, обеспечивающей необходимое число теоретических тарелок для разделения сколь угодно близких по своим свойствам веществ.

Для решения задач разделения в противоточном варианте жидкостно-твердофазной хроматографии предложен метод хроматографии с имитацией движущегося слоя (Simulated moving Bed Chromatigraphy, **SMBS**), история развития которого описана в работе [18]. В нем проблему создания встречного потока сорбента в НПХ решили подобно тому, как ее решил Тарамассо [11] в многоколоночном варианте НДХ. Движение сплошного слоя сорбента имитируется системой соединенных друг с другом ячеек, каждая из которых представляет собой хроматографическую колонку, заполненную соответствующим сорбентом. Выход из каждой ячейки коммутируется со входом в следующую ячейку, и в конечном итоге все ячейки оказываются связанными в петлю.

Идеи НПХ в варианте SMBS доведены до уровня промышленных устройств и находят практическое применение в первую очередь для разделения биологически активных веществ. В частности, SMBS, обеспечивающая возможность имитации хроматографической колонки любой длины, позволяет решать самые сложные проблемы разделения веществ: разделение оптических изомеров [19] и разделения лантанидов и актинидов [20].

В качестве альтернативы SMBS предложен вариант хроматографии с истинным движущимся слоем (True moving bed chromatography, **TMBS**), как процесс жидкостно-твердофазной многоступенчатой противоточной экстракции, обеспечивающий непрерывное проведение массообменных процессов в системах жидкость–твердое тело [21, 22]. При этом обсуждаются относительные преимущества SMBC и TMBS [23, 24]. В качестве более предпочтительного решения рассматривается последнее.

В дальнейшем среди методов непрерывного хроматографического разделения наибольшее число вариантов технических решений предложено для случая непрерывной противоточной жидкостно-жидкостной хроматографии (**НПЖЖХ**).

Непрерывная противоточная хроматография в системе жидкость–жидкость. Среди найденных технических решений для осуществления НПЖЖХ особое место занимает противоточная центрифужная хроматография (**ПЦХ**) [25]. Ее специфика проявляется в природе сил, вызывающих относительное перемещение фаз в колонках. В этом варианте НПХ диспергирование одной фазы в потоке другой и ее движение навстречу этому потоку обеспечивается действием центробежных сил, возникающих в колонках при их вращении вокруг внешней оси центрифуги или одновременно вокруг двух осей – собственной оси и оси центрифуги. Если в такую вращающуюся колонку с разных сторон вводить фазы, участвующие в хроматографическом процессе, произойдет диспергирование одной из фаз в другой и будет осуществляться их движение навстречу друг другу. При этом находящиеся в этой системе вещества будут распределяться между этими фазами и перемещаться в колонках согласно закономерностям ПЦХ. Кроме того, в процессах ПЦХ, проводимых в режиме реального противотока, подвижная и неподвижная фазы периодически могут меняться местами и направлением движения. Теория и инструментальная специфика метода подробно рассмотрены в книгах [26, 27]; применение в аналитических целях в работе [28], а в препаративных – в работе [29]. Специальное обсуждение возможностей масштабирования процесса дано в работе [30]. Теоретические аспекты этой проблемы рассматриваются в работе [31]. Проблемы оптимизации процесса обсуждаются в работе [32]. Схемы осуществления процесса разделения могут отличаться в зависимости от условий ввода пробы. Такие процессы в зависимости от условий ввода пробы получили названия: двойная противоточная хроматография (dual countercurrent chromatography) [33]; многорежимная противоточная хроматография (multiple dual-mode counter-current chromatography) [34–36]; прерывистая противоточная экстракция (intermittent counter-current extraction) [37–40]; улавливающая многорежимная (trapping multiple dual mode) [41]. Вопросы математического моделирования различных вариантов ПЦХ обсуждаются в работе [42]. Анализ прогресса, достигнутого в развитии обсуждаемого метода, дан в работах [43, 44]. Специальные публикации посвящены технологическим аспектам применения ПЦХ [45].

Помимо ПЦХ с непрерывной подачей фазы-носителя в систему предложен вариант этого метода, в котором осуществляется циклическая подача этой фазы [46–48], а сам метод получил название циклической ПЦХ. Это решение основано на известном факте увеличения эффективности противоточных массообменных процессов в условиях циклического режима движения потоков фаз [49].

Метод нашел развитие в рециркуляционной хроматографии, в которой разделение компонентов смеси проводится в замкнутом циркуляционном контуре. При этом после ввода пробы выходящий из колонки элюент подается на ее вход [50, 51]. В рециркуляционном процессе достигается существенное увеличение эффективности процесса разделения. Метод рецикла впервые реализован в газовой хроматографии [50]. Первые упоминания о рециркуляционной жидкостно-жидкостной хроматографии можно найти в работах [52, 53]. Всплеск интереса к методу приходится на начало 21 в. с акцентом на решение препаративных задач фармакологии [54–60]. О высокой эффективности метода свидетельствует его успешное применение для разделения стереоизомеров [56, 60]. Параллельно с решением прикладных препаративных проблем большое внимание уделяется теоретическим аспектам рециркуляционной жидкостно-жидкостной хроматографии [61–68]. При этом внимание уделяется различным выше упомянутым версиям ПЦХ.

В целом, рассматривая направление развития ПЦХ, необходимо отметить, что центрифужный вариант непрерывной противоточной хроматографии изначально предполагал осуществление хроматографического процесса в системе двух жидких фаз. В этом методе, в отличие от других вариантов жидкостно-жидкостной хроматографии, не требуется носитель удерживающей фазы. Для практической реализации нашли применение два вида аппаратов: гидростатические, в которых последовательно соединенные камеры для контакта фаз, расположенные на поверхности цилиндра или пакета дисков, размещены в обычной центрифуге, и гидродинамические, в которых колонка представляет собой змеевик, намотанный в один или несколько слоев на барабан (или барабаны) планетарной центрифуги.

Особенность непрерывных методов ПЦХ проявляется в схеме загрузки разделяемой смеси в колонку: хроматографическая установка имеет две емкости для фазы-носителя – одна с “чистым” элюентом, а вторая – с раствором разделяемой смеси компонентов в элюенте. При этом насос периодически переключается с одной емкости на другую. Оба потока подаются в колонку с одинаковой объемной скоростью. Разделенные фракции компонентов периодически отбираются на выходе из колонки.

В методе непрерывной рециркуляционной хроматографии во время подачи раствора компонентов и “чистого” элюента в колонку циркуляционный контур открыт. После завершения первой загрузки раствора компонентов контур закрывается, и смесь циркулирует в системе до тех пор, пока не будет достигнута желаемая степень разделения. После этого контур открывается, чи-

стый элюент закачивается в колонку, и начинается элюирование разделенных фракций компонентов. В определенный момент времени следующая порция раствора компонентов в элюенте в течение определенного времени непрерывно подается в колонку. После окончания новой загрузки раствора компонентов свежий элюент закачивается в колонку до тех пор, пока не будет завершено элюирование компонентов предыдущей загрузки. После этого контур закрывается, и введенная в колонку смесь веществ циркулирует в системе до тех пор, пока не будет достигнута требуемая степень разделения компонентов новой загрузки. Далее указанные выше операции повторяются. Во время всех операций не прекращается движение потока фазы-носителя (фазы элюента) в колонке, поскольку переключения регулирующих клапанов на входе и выходе из колонки и насоса от резервуара раствора компонентов к резервуару чистого элюента и наоборот проводятся одновременно и автоматически.

Для практической реализации рассмотренных вариантов метода ПЦХ необходимо определить продолжительности периодов загрузки и интервалы, через которые раствор компонентов должен вводиться в колонку. Для моделирования подобных процессов достаточно иметь теоретическое описание выходных концентрационных профилей после двух последовательных загрузок. Аналитические зависимости для моделирования этих процессов и примеры моделирования различных вариантов процесса разделения приведены в работе [65].

В непрерывных процессах реально противоточной хроматографии первый полупериод каждого цикла включает две стадии: стадию загрузки раствора компонентов в элюенте и стадию подачи чистого элюента. Лимитирующими параметрами, определяющими эффективность процесса (степень разделения компонентов и производительность), являются постоянные во всех циклах продолжительности периодов подачи (движения) потоков обеих фаз и раствора компонентов разделяемой смеси. При работе в этом режиме после определенного числа циклов наступает квазистационарный режим, когда концентрационные профили разделяемых веществ в колонке и их концентрации в потоках фаз на выходе из колонки изменяются во времени, но повторяются в каждом цикле процесса. Такой режим обеспечивает высокую производительность и чистоту получаемых фракций компонентов. Теория непрерывных процессов противоточной хроматографии изложена в работах [66–68]; в электронной версии [68] размещен калькулятор для моделирования этих процессов.

Оригинальным направлением развития ПЦХ явилось рассмотрение ее как одной из версий новой группы методов разделения веществ в потоке под действием поля (Field Flow Fractionation), которые первоначально рассматривались авторами как однофазная хроматография [69]. Это направление нашло развитие в работах [70, 71]. В этом варианте метода ПЦХ вращающиеся колонки могут использоваться для разделения как растворенных веществ, так и диспергированных частиц не только в системах жидкость–жидкость, но и в системах жидкость–твердое тело. В подтверждение возможностей этой версии метода ПЦХ разработаны методики определения многоядерных ароматических углеводородов, включающие их извлечение из осадка сточных вод, и проведение непрерывного фракционирования микроэлементов в почвах. Показано, что вращающиеся колонки могут быть успешно использованы для фракционирования микрочастиц. В этом случае нет удерживающей фазы. Центробежные силы, действующие во вращающихся колонках, обеспечивают различные скорости миграции взвешенных компонентов образца в одной жидкости-носителе.

ХРОМАТОМЕМБРАННЫЕ МЕТОДЫ

Несмотря на многообразие найденных решений для непрерывного хроматографического разделения веществ, проблема технической сложности разделительных устройств долгое время оставалась нерешенной. В качестве возможного варианта ее решения в конце прошлого века одним из авторов настоящей статьи предложен хроматомембранный массообменный процесс (**ХММП**), позволивший реализовать непрерывное хроматографическое разделение в системах двух флюидных фаз: жидкость–жидкость и жидкость–газ [72].

ХММП предполагает создание потоков двух обменивающихся флюидных фаз, которые перемещаются в противоположных или во взаимно перпендикулярных направлениях. Процесс осуществляется в пределах одного разделительного пространства, образованного бипористой матрицей, аналогичной по структуре используемым в хроматографии монолитным фазам (рис. 3).

Создание потоков несмешивающихся жидкостей или полярной жидкости и газа осуществляется в бипористой среде из гидрофобного материала с открытыми порами, не смачиваемого полярной жидкой фазой. Для того чтобы обеспечить возможность одновременного независимого движения потоков двух фаз через пористую матрицу, эта матрица должна иметь два типа однородных по размерам пор, причем размеры пор каждого типа должны существенно различаться. Размеры макропор должны быть такими, чтобы возникающее в них капиллярное давление по отношению к полярной жидкой фазе было пренебрежимо мало и не препятствовало ее прохождению через матрицу по порам этого типа. Размеры пор второго типа относятся к категории микро- или мезопор.

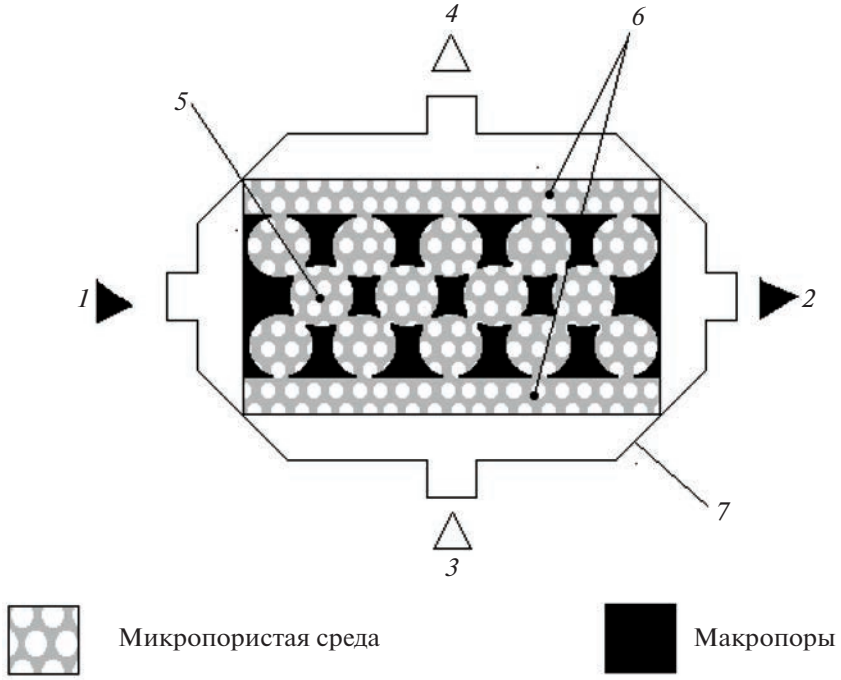

Рис. 3. Схема хроматомембранного массообменного процесса. *1*, *2* – вход и выход полярной жидкой фазы; *3*, *4* – вход и выход неполярной жидкой или газовой фазы; *5* – бипористая массообменная матрица; *6* – мембраны; *7* – корпус хроматомембранной ячейки.

Эти размеры отвечают условию компромисса. С одной стороны, они должны быть настолько малы, чтобы возникающее в них капиллярное давление по отношению к полярной жидкой фазе препятствовало ее проникновению в них. С другой – они должны обеспечивать достаточную проницаемость пористой матрицы для потока газов или неполярных жидкостей, смачивающих поверхность гидрофобной матрицы исключительно по порам этого типа.

Межфазный обмен в ХММП в случае системы жидкость–газ фактически копирует биохимический процесс – газообмен между вдыхаемым воздухом и кровью в легких человека и животных [73]. Как известно, вдыхаемый воздух поступает в легкие через бронхи, которые разветвляются, переходя в бронхиолы, оканчивающиеся множеством пузырьков – альвеол. На стенках альвеол, пронизанных сетью капиллярных кровеносных сосудов, осуществляется газообмен между воздухом и кровью. Массообменные процессы, происходящие в случае ХММП и в легких, отличаются только масштабом. В хроматомембранных ячейках (**ХМЯ**) полярная жидкость (в частном случае – кровь) перемещается по макропорам, а газовая фаза по микропорам. В легких же макропоры – альвеолы заполняет воздух, а микропоры, в качестве которых выступают микрокапилляры, заполняет кровь. Массообмен в обоих случаях осуществляется по границам пересечения пор того и другого типа, что позволяет рассматривать ХМЯ в качестве искусственных легких.

С другой стороны, в случае хроматомембранных методов, основанных на массообмене в системах жидкость–жидкость, пористая структура внутреннего объема ХМЯ аналогична структуре насадки хроматографической колонки в обращено-фазовой жидкостно-жидкостной хроматографии (**ОФ ЖЖХ**). Микропоры в бипористой матрице, так же как в частицах носителя неподвижной фазы в хроматографической колонке в варианте ОФ ЖЖХ, заполнены неполярной фазой, а макропоры представляют собой зазоры между частицами носителя, по которому проходит поток полярной фазы. В соответствии с этой аналогией движение зоны выделяемого вещества в хроматомембранной ячейке с потоком полярной фазы подчиняется тем же закономерностям, что и движение зон в хроматографической колонке в случае ОФ ЖЖХ. Соответственно адекватное математическое описание происходящих в ХМЯ массообменных процессов можно представить в рамках тарелочной теории хроматографии [74–76]. При этом в случае противоточной и прямоточной схем направления потоков обменивающихся фаз массообменный слой может рассматриваться по аналогии с обычной хроматографической колонкой как ряд последовательно соединенных эквивалентных теоретических тарелок. Для описания

двухмерной схемы предложена концепция двухмерных теоретических тарелок, имеющих различную протяженность по направлению движения отдающей и принимающей фаз. Специфика описания движения зон разделяемых веществ в ХМЯ проявляется в условиях непрерывного хроматомембранного процесса, когда зоны разделяемых веществ перемещаются одновременно в потоках двух фаз, как в любом процессе непрерывного хроматографического разделения веществ.

Хроматомембранные процессы могут осуществляться в двух вариантах. В первом варианте осуществляется непрерывный ввод и вывод обеих фаз из массообменного пространства в бипористой матрице, а во втором – последовательный ввод и вывод обеих фаз из бипористой матрицы в условиях, когда поток одной из фаз, являющейся удерживающей, останавливается на время пропускания через ХМЯ второй фазы. В случае первого варианта речь идет о методах непрерывного хроматомембранного разделения веществ, которые по сути аналогичны соответствующим по агрегатному состоянию фаз непрерывным хроматографическим методам. Второй вариант касается методов выделения и концентрирования целевых компонентов в дискретных режимах, ничем не отличающихся от обычных хроматографических методов, достоинства которых проявляются в том, что они легко поддаются автоматизации [77]. В последнем случае реализуется ряд дискретных методов разделения: хроматомембранная жидкостная экстракция (**ХМЖЭ**), хроматомембранная газовая экстракция (**ХМГЭ**) и обратный последней метод хроматомембранной жидкостной абсорбции (**ХМЖА**). Несмотря на общность принципов, каждый из названных методов имеет свою специфику и свои области применения, подробно рассмотренные в работе [78].

Среди перечисленных хроматомембранных методов распространение находят хроматомембранные методы с участием газовой фазы – ХМГЭ и ХМЖА. ХМГЭ открыла возможность реализации непрерывного парофазного анализа [79–81] и глубокой очистки воды от растворенных газообразных примесей [82], ХМЖА – непрерывного жидкостного абсорбционного выделения полярных газообразных примесей из атмосферного воздуха [83, 84]. Непрерывную ХМГЭ помимо экспериментальных удобств автоматизации процедуры газоэкстракционного выделения выгодно отличает от традиционных вариантов проточной газовой экстракции существенно меньшая инерционность [85]. Стабилизация концентраций выделяемых веществ в потоке газа-экстрагента после изменения их концентраций в анализируемой или очищаемой водной среде, подаваемой в ХМЯ, в случае ХМГЭ наступает через несколько секунд вместо нескольких минут при традиционной барботажной схеме газовой экстракции. Кроме того, по сравнению с барботированием дискретный вариант ХМГЭ позволяет при прочих равных условиях извлекать аналиты в гораздо меньший объем газа-экстрагента и увеличить полноту их извлечения.

Еще одним преимуществом ХМГЭ является удобство совмещения газоэкстракционного выделения аналитов с их адсорбционным концентрированием из потока газа-экстрагента. Подобная гибридная схема получила название “purge and trap” (**PAT**) [86]; в хроматомембранном варианте – “chromatomembrane purge and trap” (**CMPAT**). Благодаря большей эффективности ХМГЭ по сравнению с барботажем CMPAT позволяет добиться существенно более низких пределов обнаружения летучих органических веществ по сравнению с обычной барботажной схемой PAT [87].

Говоря о методических решениях, основанных на ХММП в системе жидкость–газ, наряду с ХМГЭ нельзя не остановиться на методе ХМЖА. В варианте ХМЖА по сравнению с барботажом обеспечивается более высокая эффективность массопередачи, благодаря чему в хроматомембранном варианте открывается возможность пропускания потока анализируемого или очищаемого газа через абсорбирующий раствор без проскока выделяемых веществ с гораздо большими расходами. Основная область применения ХМЖА – извлечение из анализируемого или очищаемого воздуха химически активных органических и неорганических веществ, способных образовывать в водных растворах нелетучие производные. В этом случае легко выбрать абсорбирующий раствор, обеспечивающий выделение примесей с практически неограниченными коэффициентами концентрирования, а в случае очистки газов – с практически неограниченными коэффициентами их очистки от полярных реакционноспособных примесей.

Оценивая технологические возможности хроматомембранных процессов, можно отметить, что нет никаких видимых причин для ограничения масштабов применения этих процессов разделения. Об этом, в частности, свидетельствуют создание технологии хроматомембранной оксигенации крови [88] и разработка прототипа технологического процесса извлечения платиновых металлов и золота с их глубокой очисткой от сопутствующих примесей неблагородных металлов [89].

В плане перспектив расширения областей применения хроматомембранных методов важным шагом явилось решение проблемы изготовления корпусов хроматомембранных ячеек за счет использования технологии 3D печати [90]. В этом случае расширяются возможности их оптимизации, как по размерам, так и по конфигурации.

* * *

В заключение следует отметить, что, несмотря на то, что приближается 120-летний юбилей открытия хроматографии, она продолжает активно развиваться как в традиционном режиме дискретного осуществления процесса хроматографического разделения, так и в направлении поиска решений проблемы непрерывного хроматографического разделения. Обобщая результаты рассмотрения предложенных к настоящему времени непрерывных хроматографических методов, можно констатировать, что идея непрерывной двухмерной хроматографии, высказанная Мартином [2], обсуждавшаяся в начале этой статьи, не послужила прототипом наиболее эффективных решений, но она явилась импульсом для поиска альтернативных решений, таких как хроматография с имитацией движущегося слоя сорбента (SMBS) и хроматография с реально движущимся слоем (TMBS). Наконец, наиболее адекватен идее Мартина о разделении веществ в условиях взаимно перпендикулярного перемещения фаз в пространстве ХММП, открывший возможность НДХ в системах жидкость–жидкость и жидкость–газ.

Несмотря на ограничения по числу одновременно разделяемых компонентов, более результативными оказались поиски методов НПХ, которые, наряду с непрерывностью процесса разделения, обеспечили его исключительную эффективность, позволившую найти решения наиболее сложных задач разделения веществ, таких как разделение лантанидов и актинидов в неорганической химии и стереоизомеров в фармакологии.

Наконец, мы должны признаться, что при рассмотрении методов непрерывного хроматографического разделения веществ невозможно гарантировать абсолютную полноту охвата проблемы по двум причинам. Во-первых, мы исключили из рассмотрения статьи, относящиеся к начальному периоду работ в этом направлении, предлагаемые методические решения которых не нашли развития в будущем. Например, предлагался непрерывный двухмерный газовый хроматограф с ртутным затвором для герметизации границы раздела фаз. Очевидно, что такое решение бесперспективно с точки зрения безопасности обслуживания подобного хроматографа.

Вторая причина – неадекватность названия метода. Здесь иллюстрацией может быть “мембранная хроматография” [91], поскольку в нашем понимании хроматография в принципе не может быть мембранной.

Обзор посвящен 300-летию Санкт-Петербургского государственного университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Martin A.J.P.* (1949) Summarizing paper // Disc. Far. Soc. 1949. V. 7. P. 332.
2. *Москвин Л.Н., Царицына Л.Г.* Непрерывное разделение многокомпонентной смеси веществ в распределительной жидкостно-жидкостной хроматографии. II. Исполнение устройства и положение максимумов элюирования // Радиохимия. 1970. Т. 12. С. 731.
3. *Berfhod A., Maryutina T.A., Spivakov B.Ya., Shpigun O.M., Sutherland I.A.* Counter current chromatography in analytical chemistry (IUPAC Technical Report) // Pure Appl. Chem. 2009. V. 81. P. 355.
4. *Maryutina T.A., Spivakov B.Ya.* Encyclopedia of Chromatography / Ed. Cazes J. N.Y.: Marcel Dekker, 2001. P. 137.
5. *Cole L.G., Hall L.G.* Chromatography. US Patent 2891630. 1959.
6. *Mosier L.C.* Continuous gas chromatography. US Patent 3078647. 1963.
7. *Heaton W.B.* Chromatographic method and apparatus. US Patent 3077103. 1963.
8. *Кожин С.А., Москвин Л.Н., Флейшер А.Ю., Епифанова И.О.* Разделение эфирных масел методом жидкостно-жидкостной обращено-фазовой распределительной хроматографии // Журн. общ. химии. 1973. Т. 43. С. 428.
9. *Москвин Л.Н., Мозжухин А.В., Царицына Л.Г.* Непрерывное разделение многокомпонентных смесей веществ в ионообменной хроматографии // Журн. аналит. химии. 1975. Т. 30. С. 39.
10. *Москвин Л.Н., Гумеров М.Ф., Горшков А.И., Ефимов А.А.* Исследование блочных сорбентов для газо-адсорбционной хроматографии // Журн. прикл. химии. 1974. Т.4. № 7. С. 1973.
11. *Taramasso M.* Considerations for the design of a rotating unit for continuous production by gas chromatography and its applications // J. Chromatogr. 1970. V. 49. P. 27.
12. *Москвин Л.Н., Гумеров М.Ф., Горшков А.И.* Многоколоночный хроматограф непрерывного действия. Авт. свид. СССР 492803 // Б. и. 1973. № 43.
13. *Москвин Л.Н., Гумеров М.Ф., Горшков А.И.* Многоколоночный хроматограф для непрерывного разделения смесей. Авт. свид. СССР 641340 // Б. и. 1976. № 1.
14. *Москвин Л.Н., Гумеров М.Ф., Горшков А.И.* Многоколоночный хроматограф непрерывного действия. Авт. свид. СССР 817581 // Б. и. 1981. № 12.
15. *Moskvin L.N., Rodinkov O.V.* Analytical application of liquid-gas and liquid-gas-solid chromatography // Crit. Rev. Anal. Chem. 1994. V. 24. P. 317. https://doi.org/10.1080/10408349408048822
16. *Ito Y., Conway W.D.* Development of continuous countercurrent chromatography // Anal. Chem. 1984. V. 56. P. 534A.
17. *Wang K., Liu Z., Huang J., Dong X., Song L., Pan Y., Liu F.* Preparative isolation and purification of theaflavins and catechins by high-speed countercurrent // J. Chromatogr. B. 2008. V. 867. P. 282.

18. *Imanoglu S.* Simulated moving bed chromatography (SMB) for application in bioseparation // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 2002. V. 76. P. 212. https://doi.org/10.1007/3-540-45345-8_6
19. *Pais L.S., Loureiro J.M., Rodrigues A.E.* Chiral separation by SMB chromatography // Sep. Purif. Technol. 2000. V. 20. P. 67. https://doi.org/10.1016/S1383-5866(00)00063-0
20. *Sreedhar B., Hobbs D.T., Kawajiri Y.* Simulated moving bed chromatography design for lantanide and actinide separations using Reillex HPQ^{TM} resin // Sep. Purif. Technol. 2014. V. 136. P. 5057. https://doi.org/10.1016/j.seppur.2014.08.006
21. *Hideyuki Nishizawa, Kayoko Tahara, Shinobu Miyamori, Yoko Motegi, Tomoko Shoji, Yoshihiro Abe.* True moving bed chromatography: Solid–liquid multi-stage counter-current extraction // J. Chromatogr. A. 1999. V. 849. P. 61. https://doi.org/10.1016/S0021-9673(99)00502-6
22. *Idelfonso B.R., Nogueira I.B.R., Ribeiro A.M., Rodrigues A.E., Loureiro J.M.* Dynamics of true moving bed separation process: Effect of operating variables on performance indicators using orthogonalization method // Comput. Chem. Eng. 2016. V. 86. P. 5. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2015.12.009
23. *Nogueira I.B.R., Ribeiro A.M., Rodrigues A.E., Loureiro J.M.* Dynamic response to process disturbances – A comparison between TMB/SMB models in transient regime // Comput. Chem. Eng. 2017. V. 99. P. 230. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2017.01.026
24. *Nogueira I.B.R., Ribeiro A.M., Martins M.A.F., Rodrigues A.E., Koivisto H., Loureiro J.M.* Dynamics of a true moving bed separation process: Linear model identification and advanced process control // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1504. P. 112. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.04.060
25. *Ito Y., Bowman R.L.* Continuous countercurrent chromatography with the flow-through coil planet centrifuge // J. Chromatogr. Sci. 1973. V. 11. P. 284.
26. *Conway W.D.* Countercurrent Chromatography: Apparatus, Theory and Applications. N.Y.: VCH Publishers Inc., 1990. 475 p.
27. *Menet J.M., Thiebaut D.* (Eds.) Countercurrent Chromatography, Chromatographic Science Series. V. 82. N.Y.: Marcel Dekker, Inc. 1999.
28. *Zolotov Yu.A., Spivakov B.Ya., Maryutina T.A., Bashlov V.L., Pavlenko I.V.* Partition countercurrent chromatography in inorganic analysis // Fresenius J. Anal. Chem. 1989. V. 335. P. 938.
29. *Maryutina T.A., Spivakov B.Ya., Tschopel P.* Application of countercurrent chromatography to purification of chemical reagents // Fresenius J. Anal. Chem. 1996. V. 356. P. 430. https://doi.org/10.1007/s0021663560430
30. *Berthod A., Billardello B., Geoffroy S.* Polyphenols in countercurrent chromatography, an example of large scale separation // Analysis. 1999. V. 27. P. 750. https://doi.org/10.1051/analusis:1999140
31. *Kostanian A.E., Berthod A., Ignatova S.N., Maryutina T.A., Spivakov B.Ya., Sutherland I.A.* Countercurrent chromatographic separation: A hydrodynamic approach developed for extraction columns // J. Chromatogr. A. 2004. V. 1040. P. 63. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.03.055
32. *Ito Y.* Golden rules and pitfalls in selecting optimum conditions for high-speed counter-current chromatography // J. Chromatogr. A. 2005. V. 1065. P. 145. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.12.044
33. *Lee Y.W.* Dual counter-current chromatography – Its applications in natural products research // J. Chromatogr. A. 1991. V. 538. P. 37.
34. *Delannay E., Toribio A., Boudesocque L., Nuzillard J.-M., Zeches-Hanrot M., Dardennes E., Dour G. Le, Sapi J., Renault J.-H.* Multiple dual-mode centrifugal partition chromatography, a semi-continuous development mode for routine laboratory-scale purifications // J. Chromatogr. A. 2006. V. 1127. P. 45. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.05.069
35. *Rubioa N., Ignatova S., Minguillóna C., Sutherland I.* Multiple dual-mode countercurrent chromatography applied to chiral separations using a (S)-naproxen derivative as chiral selector // J. Chromatogr. A. 2009. V. 1216. P. 8505. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.10.006
36. *Mekaoui N., Berthod A.* Using the liquid nature of the stationary phase. VI. Theoretical study of multi-dual mode countercurrent chromatography // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 6061. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.12.104
37. *Hewitsona P., Ignatova S., Ye H., Chen L., Sutherland I.* Intermittent counter-current extraction as an alternative approach to purification of Chinese herbal medicine // J. Chromatogr. A. 2009. V. 1216. P. 4187. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.12.005
38. *Aihua P., Haoyu Y., Jie S., Shichao H., Shijie Z., Shucai L., Lijuan C.* Separation of honokiol and magnolol by intermittent counter-current Extraction // J. Chromatogr. A. 2010. V. 1217. P. 5935. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.07.047
39. *Ignatova S., Hewitson P., Mathews B., Sutherland I.* Evaluation of dual flow counter-current chromatography and intermittent counter-current extraction // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 6102. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.032
40. *Hewitson P., Ignatova S., Sutherland I.* Intermittent counter-current extraction – Effect of the key operating parameters on selectivity and throughput // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 6072. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.03.072
41. *Goll J., Morley R., Minceva M.* Trapping multiple dual mode centrifugal partition chromatography for the separation of intermediately-eluting components: Operating parameter selection // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1469. P. 68. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.03.039
42. *Yang Y., Aisa H.A., Ito Y.* Mathematical model of computer-programmed intermittent dual countercurrent chromatography applied to hydrostatic and hydrodynamic equilibrium systems // J. Chromatogr. A. 2009. V. 1216. P. 6310. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.07.015
43. *Huang X.-Y., Ignatova S., Hewitson P., Di D.-L.* An overview of recent progress in elution mode of counter current chromatography // Trends Anal. Chem. 2016.

V. 77. P. 214.
https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.08.006

44. *Berthod A., Ruiz-Ángel M.J., Carda-Broch S.* Countercurrent chromatography: People and applications // J. Chromatogr. A. 2009. V. 1216. P. 4206.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.10.071
45. *Hopmann E., Goll J., Minceva M.* Sequential centrifugal partition chromatography: a new continuous chromatographic technology // Chem. Eng.Technol. 2012. V. 35. P. 72.
https://doi.org/10.1002/ceat.201100266
46. *Kostanyan A.E.* Controlled-cycle counter-current chromatography // J. Chromatogr. A. 2008. V. 1211. P. 55.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.09.088
47. *Kostanyan A.E., Voshkin A.A.* Analysis of cyclical liquid chromatography // Theor. Found. Chem. Eng. 2011. V. 45. P. 68.
https://doi.org/10.1134/S0040579510061028
48. *Kostanyan A.E., Voshkin A.A., Kodin N.V.* Controlled-cycle pulsed liquid–liquid chromatography. A modified version of Craig's counter-current distribution // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 6135.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.12.103
49. *Gerster J.A., Scull H.M.* Performance of tray columns operated in cyclic mode // AIChE J. 1970. V. 16. P. 108.
https://doi.org/10.1002/aic.690160121
50. *Porter R.S., Johnson J.F.* Circular gas chromatography // Nature. 1958. V. 183. P. 391.
51. *Seidel-Morgenstern A., Guiochon G.* Theoretical study of recycling in preparative chromatography // AIChE J. 1993. V. 39. P. 809.
https://doi.org/10.1002/aic.690390509
52. *Dingenen J.* Preparative chromatographic resolution of racemates on chiral stationary phases on laboratory and production scales by closed-loop recycling chromatography // J. Chromatogr. A. 1994. V. 666. P. 627.
https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80423-0
53. *Chartor F., Bailly M., Guiochon G.* Recycling in preparative liquid chromatography // J. Chromatogr. A. 1994. V. 687. P. 13.
https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)00728-4
54. *Han Q.B., Song J.Z., Qiao C.F., Wong L., Xu H.X.* Preparative separation of gambogic acid and its C-2 epimer using recycling high-speed counter-current chromatography. // J. Chromatogr. A. 2006. V. 1127. P. 298.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.07.044
55. *Xie J., Deng J., Tan F., Su J.* Separation and purification of echinacoside from Penstemon barbatus (Can.) Roth by recycling high-speed counter-current chromatography // J. Chromatogr. B. 2010. V. 878. P. 2665.
https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.07.023
56. *Tong S., Guan Y.-X., Yan J., Zheng B., Zhao L.* Enantiomeric separation of (R,S)-naproxen by recycling high speed counter-current chromatography with hydroxypropyl-β-cyclodextrin as chiral selector // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 5434.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.06.015
57. *Yang J., Ye H., Lai H., Li S., He S., Zhong S., Chen L., Peng A.* Separation of anthraquinone compounds from the seed of Cassia obtusifolia L. using recycling counter-current chromatography // J. Sep. Sci. 2012. V. 35. P. 256.
https://doi.org/10.1002/jssc.201100535
58. *Meng J., Yang Z., Liang J., Zhou H., Wu S.* Multi-channel recycling counter-current chromatography for natural product isolation: Tanshinones as examples // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1327. P. 27.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.12.069
59. *Friesen J.B., McAlpine J.B., Chen S.-N., Pauli G.F.* Countercurrent separation of natural products: An update // J. Nat. Prod. 2015. V. 78. P. 1765.
https://doi.org/10.1021/np501065h
60. *Chen Y., Yan X., Lu F., Jiang X., Friesen J.B., Pauli G.F., Chen S.-N., Li D.-P.* Preparation of flavone di-C-glycoside isomers from Jian-Gu injection (Premna fulva Craib.) using recycling counter-current chromatography // J. Chromatogr. A. 2019. V. 1599. P. 180.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.03.030
61. *Kostanyan A.E.* Modeling of closed-loop recycling liquid-liquid chromatography: Analytical solutions and model analysis // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1406. P. 156.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.06.010
62. *Kostanyan A.E.* Simple equations to simulate closed-loop recycling liquid–liquid chromatography: Ideal and non-ideal recycling models // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1423. P. 71.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.10.052
63. *Kostanyan A.E., Erastov A.* Theoretical study of closed-loop recycling liquid-liquid chromatography and experimental verification of the theory // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1462. P. 55.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.07.079
64. *Kostanyan A., Martynova M., Erastov A., Belova V.* Simultaneous concentration and separation of target compounds from multicomponent mixtures by closed-loop recycling countercurrent chromatography // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1560. P. 26.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.05.032
65. *Kostanyan A., Martynova M.* Modeling of two semi-continuous methods in liquid-liquid chromatography: Comparing conventional and closed-loop recycling modes // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1614. Article 460735.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460735
66. *Kostanyan A.E.* Multiple dual mode counter-current chromatography with periodic sample injection: Steady-state and non-steady-state operation // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1373. P. 81.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.11.014
67. *Kostanyan A.E., Erastov A.A.* Steady state preparative multiple dual mode counter-current chromatography: Productivity and selectivity. Theory and experimental verification // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1406. P. 118.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.05.074
68. *Kostanyan A.E., Shishilov O.N.* An easy-to-use calculating machine to simulate steady state and non-steady-state preparative separations by multiple dual mode counter-current chromatography with semi-continuous loading of feed mixtures // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1552. P. 92.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.04.010

69. *Giddings J.C., Fisher S.R., Myers M.N.* Field-flow fractionation – One phase chromatography for macromolecules and particles // Am. Lab. 1978. V. 10. P. 15.

70. *Fedotov P.S., Spivakov B.Ya., Shkinev V.M.* Possibility of field-flow fractionation of macromolecules and particles in a rotating coiled tube // Anal. Sci. 2000. V. 16. P. 535. http://www.jstage.jst.go.jp/browse/analsci. https://doi.org/10.2116/analsci.16.535

71. *Катасонова О.Н., Федотов П.С., Карандашев В.К., Спиваков Б.Я.* Применение вращающихся спиральных колонок для фракционирования частиц почвы и последовательного экстрагирования форм тяжелых металлов из илистой пылеватой и песчаной фракции // Журн. аналит. химии. 2005. V. 60. № 7. С. 765. (*Katasonova O.N., Fedotov P.S., Karandashev V.K., Spivakov B.Ya.* Application of rotating coiled columns to the fractionation of soil particles and to the sequential extraction of heavy-metal species from silty, dusty, and sandy fractions // J. Anal. Chem. 2005. V. 60. № 7. P. 684.) https://doi.org/10.1007/s10809-005-0159-x

72. *Moskvin L.N.* Chromatomembrane method for the continuous separation of substances // J. Chromatogr. A. 1994. V. 669. P. 81. https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80339-0

73. *Москвин Л.Н.* Хроматомембранные легкие // Природа. 1997. Т. 10. С. 39.

74. *Родинков О.В., Москвин Л.Н.* Непрерывная двухмерная хроматомембранная газовая экстракция. Тарелочная модель и практические следствия // Журн. аналит. химии. 2000. Т. 55. № 9. С. 950. (*Rodinkov O.V., Moskvin L.N.* Continuous two-dimensional chromatomembrane gas extraction: A plate model and its practical consequences // J. Anal. Chem. 2000. V. 55. № 9. P. 854.) https://doi.org/10.1007/BF02757849

75. *Родинков О.В., Москвин Л.Н.* Закономерности противоточной хроматомембранной газовой экстракции // Журн. аналит. химии. 2003. Т. 58 № 6. С. 611. (*Rodinkov O.V., Moskvin L.N.* Regularities in counterflow chromatomembrane gas extraction // J. Anal. Chem. 2003. V. 58. № 6. P. 548. https://proxy.library.spbu.ru:2060/10.1023/A:1024112118542)

76. *Родинков О.В., Бугайченко А.С., Москвин Л.Н.* Сравнение аналитических возможностей различных схем хроматомембранной газовой экстракции // Журн. аналит. химии. 2019. Т. 76. № 9. С. 797. (*Rodinkov O.V., Bugaichenko A.S., Moskvin L.N.* Comparison of the analytical capabilities of different chromatomembrane gas extraction techniques // J. Anal. Chem. 2021. V. 76. № 9. P. 1051.) https://doi.org/10.1134/S1061934821090094

77. *Moskvin L.N., Moskvin A.L.* Chromatomembrane methods – Novel automatization possibilities of substances separation processes // Laboratory Robotics and Automation. 1998. V. 10. P. 3. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2728(1998)10:1<3::AID-LRA2>3.0.CO;2-8

78. *Москвин Л.Н., Родинков О.В.* Хроматомембранные методы. Физико-химические принципы, аналитические и технологические возможности // Изв. АН. Сер. хим. 2012. Т. 61. № 4. С. 719. (*Moskvin L.N., Rodinkov O.V.* Chromatomembrane methods: Physicochemical principles, analytical and technological possibilities // Russ. Chem. Bull. 2012. V. 61. P. 723.) https://doi.org/10.1007/s11172-012-0105-7

79. *Moskvin L.N., Rodinkov O.V.* Continuous chromatomembrane headspace analysis // J. Chromatogr. A. 1996. V. 725. P. 351. https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)00991-4

80. *Rodinkov O.V., Moskvin L.N., Viktorova M.I., Dyakin A.A., Yakimova N.M.* Chromatomembrane headspace analysis of aqueous solutions at elevated temperatures // Chromatographia. 2015. V. 78. P. 1211. https://doi.org/10.1007/s10337-015-2926-7

81. *Москвин Л.Н., Родинков О.В.* От жидкостно-газовой хроматографии к хроматомембранному массообменному процессу // Журн. аналит. химии. 2019. Т. 74. № 10. С. 729. (*Moskvin L.N., Rodinkov O.V.* From liquid–gas chromatography to a chromatomembrane mass-exchange process // J. Anal. Chem. 2019. V. 74. № 10. P. 955.) https://doi.org/10.1134/S1061934819100083

82. *Москвин Л.Н., Родинков О.В., Григорьев Г.Л., Зыкин И.А.* Хроматомембранная газоэкстракционная очистка воды от растворенного кислорода // Журн. прикл. химии. 2002. Т. 75. № 8. С. 1227. (*Moskvin L.N., Rodinkov O.V., Grigor'ev G.L., Zikin I.A.* Chromatomembrane gas extraction water purification from dissolved oxygen // Russ. J. Appl. Chem. 2002. V. 75. № 8. P. 1253. https://proxy.library.spbu.ru:2060/10.1023/A:1020984105252).

83. *Bloch C., Simon J., Modkvin L.N., Rodinkov O.V.* The properties of chromatomembrane cells in flow systems coupled to gas chromatography – Analysis of volatile organic compounds // Talanta. 2000. V. 52. P. 123. https://doi.org/10.1016/S0039-9140(00)00315-5

84. *Sritharathikhun P., Oshima M., Motomizu S.* On-line collection/concentration of trace amounts of formaldehyde in air with chromatomembrane cell and its sensitive determination by flow injection technique coupled with spectrophotometric and fluorometric detection // Talanta. 2005. V. 67. P. 1014. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.04.037

85. *Родинков О.В., Москвин Л.Н., Майорова Н.А.* Быстродействие различных схем непрерывной хроматомембранной газовой экстракции // Журн. аналит. химии. 2005. Т. 60. № 8. С. 727. (*Rodinkov O.V., Moskvin L.N., Maiorova N.A.* Operation rates of different schemes of continuous chromatomembrane gas extraction // J. Anal. Chem. 2005. V. 60. № 8. P. 820.) https://doi.org/10.1007/s10809-005-0171-1

86. *Franchina F.A., Zanella D., Lazzari E., Stefanuto P.-H., Focant J.-F.* Investigating aroma diversity combining purge-and-trap, comprehensive two-dimensional gas chromatography, and mass spectrometry // J. Sep. Sci. 2020. V. 43. P. 1790. https://doi.org/10.1002/jssc.201900902

87. *Родинков О.В., Вагнер Е.А., Бугайченко А.С., Москвин Л.Н.* Сравнение эффективности углеродных сорбентов для концентрирования легколетучих органических веществ из влажных газовых // Журн. аналит. химии. 2019. Т. 74. № 9. С. 673. (*Rodinkov O.V., Vagner E.A., Bugaichenko A.S., Moskvin L.N.* Comparison of the efficiencies of carbon sorbents for the preconcentration of highly volatile organic sub-

stances from wet gas atmospheres for the subsequent gas-chromatographic determination. // J. Anal. Chem. 2019. V. 74. № 9. P. 877.)
https://doi.org/10.1134/S1061934819090089

88. *Москвин Л.Н., Григорьев Г.Л., Родинков О.В., Седов В.М., Сенчик К.Ю.* Хроматомембранная оксигенация крови, выбор оптимальных условий для массообмена в систем кровь–воздух // Клинический и лабораторный консилиум. 2005. № 8. С. 41.
89. *Moskvin L.N., Rodinkov O.V.* Chromatography membrane techniques as the prospect of creating technological processes for the continuous extraction separation of substances // Theor. Found. Chem. Eng. 2016. V. 50. P. 655.
https://doi.org/10.1134/S0040579516040230
90. *Moskvin L.N., Rodinkov O.V., Moskvin A.L., Spivakovskii V., Vlasov A.Y., Bugaichenko A.S., Samokhin A.S., Nesterenko P.N.* Chromatomembrane preconcentration of phenols using a new 3D printed microflow cell followed by reversed-phase HPLC determination // J. Sep. Sci. 2021. V. 44. P. 2449.
https://doi.org/10.1002/jssc.202100089
91. *Ghosh R.* Ultra high-speed, ultra-resolution preparative separation of protein biopharmaceuticals using membrane chromatography // J. Sep. Sci. 2022. V. 45. P. 2024.