

УДК 543.544+543.545+543.08

## КАПИЛЛЯРНЫЕ ПРОТОЧНЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЛАБОРАТОРИИ ФИЗИКОХИМИЧЕСКОЙ ГИДРОДИНАМИКИ ИАНП РАН

© В.П. Андреев

*Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург*

Поступила в редакцию 30 мая 1999 г.

Дан обзор достижений лаборатории физикохимической гидродинамики ИАНП РАН в области капиллярных аналитических методов: проточного фракционирования в поперечном поле, проточно-инжекционного анализа, капиллярного электрофореза, электроинжекционного анализа

### ВВЕДЕНИЕ

Лаборатория физикохимической гидродинамики выросла из группы, занимавшейся математическим моделированием процессов, характерных для проточных методов разделения и анализа состава смесей. Первоначально работы группы были посвящены, в основном, математическому моделированию проточного фракционирования в поперечном поле (ПФ), затем, в конце восьмидесятых в область научных интересов группы вошел проточно-инжекционный анализ (ПИА), а в начале девяностых годов – капиллярный электрофорез (КЗЭ). В процессе исследований возникло понимание глубокого внутреннего родства капиллярных проточных методов, заключающегося в близости областей применения, общности физических процессов, конструктивном сходстве приборов, реализующих указанные методы, и возможности применения единого математического подхода для их моделирования и оптимизации. Осознание столь глубокой общности капиллярных проточных методов привело к мысли о возможности и целесообразности создания новых гибридных методов на их основе. При этом под гибридной понималась не просто возможность последовательной или параллельной реализации в рамках одного прибора, а создание новых методов, объединяющих преимущества своих «родителей» и обладающих собственными оригинальными возможностями.

Был предложен и запатентован новый метод анализа жидких проб, названный электроинжекционным анализом и представляющий собой оригинальную комбинацию проточно-инжекционного анализа и капиллярного электрофореза. Был также предложен новый вариант ПФ – проточное фракционирование в асимметричном электроосмотическом потоке, объединяющий два механизма разделения: ПФ и КЗЭ. В настоящее время, наряду с теоретическими исследованиями, в лаборатории проводятся экспериментальные работы по реали-

зации предложенных новых методов проточного фракционирования в асимметричном электроосмотическом потоке и электроинжекционного анализа. В лаборатории создан прибор и разрабатываются методики электроинжекционного анализа, ведутся работы по реализации ЭИА на микрочипе. Ниже дан краткий обзор достижений лаборатории в ПФ, КЗЭ, ПИА и ЭИА.

### 1. ПРОТОЧНОЕ ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В ПОПЕРЕЧНОМ ПОЛЕ

Метод проточного фракционирования в поперечном поле был предложен в 1966 году Д.К. Гиддингсом [1]. Сущность метода заключается во взаимодействии между распределением частиц пробы в поперечном поле (гравитационном, электрическом, неоднородном магнитном, градиенте температуры и т.д.) и неравномерностью профиля скорости продольного потока жидкости – носителя. Классическое ПФ реализуется в канале с потоком, вызванном перепадом давления и именуемом Пуазейлевским, профиль потока в этом случае параболический. В отличие от хроматографии, при ПФ в канале отсутствует сорбент и удержание компонентов пробы определяется не взаимодействием с твердой фазой – сорбентом, а взаимодействием с поперечным полем. Это и определяет основные достоинства метода: его мягкий, неразрушающий характер, допускающий фракционирование лабильных объектов в диапазоне масс от  $10^3$  до  $10^{16}$  дальтон, и возможность управления процессом фракционирования за счет изменения в процессе эксперимента величины поперечного поля. Область применения ПФ весьма широка, но наибольший интерес представляет использование метода для разделения относительно крупных объектов: синтетических полимеров, биополимеров, вирусов, клеточных элементов и клеток.

Первоначально наши работы в области ПФ носили теоретический характер и были направлены на уточнение существующих математических моделей. В частности, было исследовано влияние

необратимой [2-4] и обратимой [5, 6] сорбции пробы на стенках канала ПФ на характеристики метода, рассмотрен вопрос об эффективности ПФ при ступенчатом изменении величины поперечного поля в ходе эксперимента [7]. Построена трехмерная модель ПФ [8, 9], позволившая учесть влияние боковых стенок канала и обосновать преимущества шприцевого ввода пробы в сформированный в канале поток по сравнению с вводом пробы в канал вместе с потоком. Исследование ПФ с обратимой сорбцией [6] позволило оценить перспективность сочетания ПФ с тонкослойной хроматографией.

Позднее были выполнены работы, направленные на создание новых вариантов метода ПФ. В работах [10, 11] был предложен и теоретически обоснован вариант ПФ, реализуемый в обычном капилляре для КЗЭ без внешнего поперечного поля. Более подробно об этом варианте метода, названном ПФКЗЭ, написано в разделе, посвященном работам лаборатории в области КЗЭ.

В работах последних лет [12-14] предложен вариант метода ПФ, отличающийся от классического тем, что продольный поток жидкости – носителя вынуждается не перепадом давления, а разностью электрических потенциалов, приложенных к концам канала. Одним из необходимых условий для реализации ПФ является существенное отличие потока от однородного, поэтому было предложено реализовать асимметричный электроосмотический поток, для чего стенки канала должны быть сделаны из различных материалов или химически модифицированы так, чтобы они обладали различными значениями дзета-потенциалов. Профиль электроосмотического потока, возникающего при приложении разности потенциалов к такому каналу будет иметь форму, близкую к трапецидальной или треугольной, в зависимости от значений дзета-потенциалов стенок. Особенно перспективной оказалась некоторая комбинация асимметричного электроосмотического и противоположно направленного Пуазейлевского потока.

На рис. 1 представлено сравнение зависимостей разрешающей способности от параметра  $\lambda$  для трех вариантов ПФ, отличающихся видом профиля продольного потока. Параметр  $\lambda$  характеризует толщину слоя частиц данного сорта, прижатых поперечным полем к аккумулярующей стенке канала, и равняется  $\lambda = D/uw$ , где  $D$  – коэффициент диффузии частиц,  $u$  – скорость их движения в поперечном поле, а  $w$  – глубина канала. Кривая 1 соответствует классическому ПФ с Пуазейлевским потоком, кривая 2 – ПФ с асимметричным электроосмотическим потоком треугольной формы (дзета-потенциал аккумулярующей стенки равен

нулю), а кривая 3 – комбинации асимметричного электроосмотического и Пуазейлевского потоков.

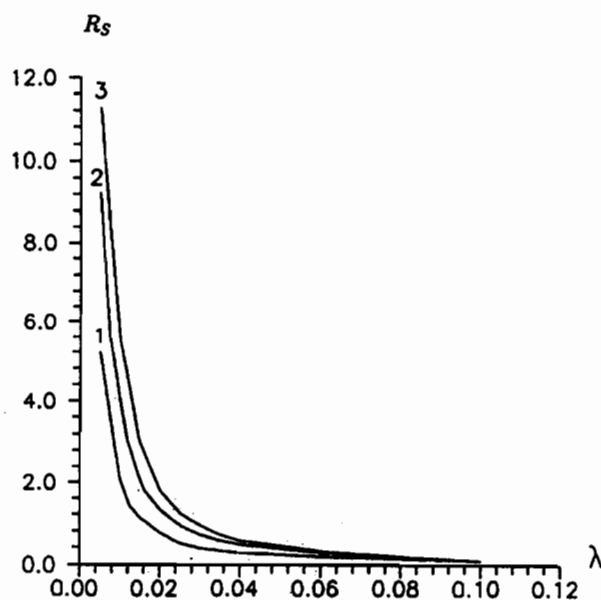


Рис. 1. Зависимость разрешающей способности при проточном фракционировании от  $\lambda$  для трех вариантов метода. Разделяемые объекты отличаются по величине  $\lambda$  на 20%. Пояснения в тексте

Существенное превосходство разрешающей способности новых вариантов метода по сравнению с классическим позволяет рассчитывать на возможность проведения более тонких разделений или на возможность реализации необходимых разделений при меньшей величине поперечного поля, что может привести к существенному удешевлению аппаратуры для ПФ. Наиболее привлекательной представляется возникающая возможность расширения области применения наиболее дешевого варианта ПФ – гравитационного, в сторону уменьшения размеров фракционируемых объектов. Работы по ПФ в асимметричном электроосмотическом потоке выполнялись в сотрудничестве с лабораторией Д.К. Гиддингса ( Университет штата Юта, Солт Лейк Сити. США). В настоящее время работы по экспериментальной реализации ПФ с асимметричным электроосмотическим потоком проводятся в двух странах. В России в лаборатории физикохимической гидродинамики ИАН РАН реализуется гравитационное ПФ в асимметричном электроосмотическом потоке с электрокинетическим вводом пробы, а в Финляндии в лаборатории аналитической химии Университета г. Хельсинки реализуется термодиффузионное ПФ

в асимметричном электроосмотическом потоке [14]. Налажено сотрудничество между лабораториями.

## 2. КАПИЛЛЯРНЫЙ ЗОННЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Начало бурному развитию капиллярного зонного электрофореза было положено в 1981 г. статьей Дж. Йоргенсона [15]. В настоящее время этот метод принадлежит к числу наиболее популярных аналитических методов и отличается весьма широкой областью применения, эффективностью до  $10^6$  теоретических тарелок и массовой чувствительностью до  $10^{-18}$  моль. Определенным ограничением метода является его не слишком высокая концентрационная чувствительность.

Работы лаборатории физикохимической гидродинамики в области капиллярного электрофореза носили, главным образом, теоретический характер, в то время как экспериментальные работы по КЗЭ выполнялись в лаборатории биотехнологии ИАНП РАН.

Математическая модель КЗЭ, предложенная Йоргенсоном [15], учитывала только один источник уширения пика пробы — молекулярную диффузию, соответственно, возможности повышения эффективности и экспрессности метода КЗЭ в рамках такой модели выглядели безграничными. Однако, достаточно быстро возникло понимание того, что в КЗЭ существуют и другие источники дисперсии пика пробы. Так в работе [16] было показано, что существенное уширение пика пробы возникает за счет тепловых эффектов. При прохождении по капилляру электрического тока выделяется джоулево тепло и возникает градиент температуры в поперечном сечении капилляра, в результате, появляется зависимость электрофоретической подвижности от поперечной координаты, что через механизм Тейлоровской дисперсии приводит к размыванию пика пробы.

Построенная нами математическая модель КЗЭ [17,18] учитывала не только тепловые эффекты, но и неоднородность профиля электроосмотического потока и электростатическое взаимодействие частица-стенка. Было показано, что при низких концентрациях заполняющего капилляр буферного раствора ( $C_0 \leq 10^{-3} M$ ) влияние неоднородности профиля электроосмотического потока на эффективность и разрешающую способность КЗЭ очень велико и превосходит влияние продольной молекулярной диффузии и тепловых эффектов. Показано, что электростатическое взаимодействие частица — стенка существенно влияет на эффективность метода. Разрешающая способность КЗЭ для случая притягивающихся к стенке частиц существенно зависит от концентрации буферного раствора и может быть как в несколько раз больше, так

и в несколько раз меньше, чем в случае отталкиваемых стенкой частиц. Объясняется это тем, что для притягивающихся к стенке частиц, наряду с разделением по величине электрофоретической подвижности, имеет место разделение по величине заряда, реализующееся по механизму проточного фракционирования в поперечном поле. При этом роль поперечного поля играет поле двойного электрического слоя, возникающего вблизи стенки капилляра, если ее дзета-потенциал не равен нулю. Неоднородность профиля электроосмотического потока в пристеночной области тем больше, чем меньше концентрация буферного раствора, и поэтому переход от разделения по механизму КЗЭ к разделению по механизму ПФ может осуществляться простым уменьшением концентрации буферного раствора. Представляет особый интерес применение указанного механизма разделения (ПФКЗЭ) для частиц, отличающихся по величине электрического заряда, но не отличающихся по величине электрофоретической подвижности, например, для разделения смесей фрагментов ДНК. Предсказана [11] возможность фракционирования по методу ПФКЗЭ смесей фрагментов ДНК длиной от 5 до 3000 оснований. При этом дополнительный интерес заключается в том, что, в отличие от традиционного фракционирования ДНК в геле или полимерном растворе, метод ПФКЗЭ допускает последующее масс-спектрометрическое детектирование без риска попадания частиц геля или молекул полимера в масс-спектрометр.

Позднее в связи с появлением экспериментальных работ по капиллярному электрофорезу на микрочипе нами были построены математические модели, описывающие электрофорез в капиллярах прямоугольного сечения при неравных дзета-потенциалах стенок [19], а также процесс инъекции пробы в микроканавку с помощью инъекционного креста, представляющего собой пересечение микроканалов [20].

Было показано [19], что десяти процентное различие в значениях дзета-потенциалов стенок канала может привести к 6-кратному уменьшению разрешающей способности КЗЭ. Данный результат указывает на целесообразность химической модификации поверхности микроканалов, с тем чтобы сблизить значения дзета-потенциалов стенок микроканалов, полученных в результате химического травления, и верхней стенки, не подвергавшейся процедуре травления.

В результате моделирования процесса инъекции [20] был определен критерий выбора оптимального режима переключения электрических потенциалов на микрорезервуарах, обеспечивающего минимальное уширение пика пробы в процессе инъекции.

### 3. ПРОТОЧНО-ИНЖЕКЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Метод проточно-инжекционного анализа был предложен в 1974 году Й. Ружичкой и Е. Хансеном и за относительно короткое время получил весьма широкое распространение [21]. ПИА позволяет автоматизировать практически любые реакции «мокрой» аналитической химии. Согласно ПИА, реакция между пробой и реагентом происходит в процессе их движения в ламинарном потоке жидкости-носителя вдоль тонкой (0,5 мм) реакционной трубки. Существуют различные варианты и схемы ПИА. Ежегодно публикуется примерно 300 работ, посвященных новым приложениям ПИА. Существенно меньше работ посвящено математическому моделированию проточно-инжекционного анализа.

Сложности построения теоретической модели ПИА хорошо сформулированы создателями метода в монографии [21]: «Смешение при ПИА является неоднородным и направленным, т.к. имеют место градиенты концентрации как в аксиальном, так и в радиальном направлении, и в результате этой стратификации химические реакции происходят постепенно по мере того, как реагент проникает в пробу в процессе ее сопровождающегося размыванием движения вдоль канала. Таким образом, выходные кривые при ПИА являются результатом не только процессов, происходящих в точке расположения детектора, но и всех процессов, которые происходят выше по течению канала при изменяющейся концентрации реагента. Поэтому отклик детектора не может быть описан существующими математическими моделями.»

Тем не менее, нам удалось построить ряд математических моделей, позволивших существенно прояснить процессы, происходящие при проточно-инжекционном анализе. Были построены математические модели ПИА с химической реакцией первого [23] и второго [24] порядков в прямой реакционной трубке. Получены аналитические выражения, описывающие распределения концентраций пробы и продукта химической реакции и позволившие исследовать зависимость отклика детектора от длины реакционной трубки, скорости движения жидкости-носителя, коэффициентов диффузии пробы и продукта и константы скорости химической реакции. Модель, описывающая ПИА с реакцией первого порядка, пригодна при произвольной скорости реакции, а модель для ПИА с реакцией второго порядка имеет некоторые ограничения и пригодна только для описания «быстрой» химической реакции, т.е. для случая, когда диффузионное время существенно превосходит характерное время химической реакции.

Важной стадией ПИА является смешение пробы и реагента. При этом к процессу смешения естественно предъявлять следующие требования: воспроизводимость, экспрессность, возможно бо-

лее полное смешение пробы и реагента, а также незначительное размывание зон пробы, реагента и продукта в процессе анализа. Первое условие необходимо для любого аналитического метода и достаточно хорошо выполняется в случае ПИА, третье и четвертое — желательны для обеспечения высокой чувствительности и, в случае ПИА, далеки от выполнения.

Нами были исследованы процессы смешения пробы и реагента в Т-образном [25] и коаксиальном смесителях [26, 27]. Показано, что при характерных для ПИА малых числах Рейнольдса  $Re < 10$  в Т-образном смесителе потоки пробы и реагента в выходной трубке длительное время следуют параллельно и смешение носит чисто диффузионный характер, при этом для полного перемешивания требуется значительное время, большее диффузионного времени (~500 сек), и соответственно, значительная длина реакционной трубки. Тейлоровская дисперсия в этом случае приведет к значительному размыванию зон пробы и продукта. В случае недостаточно длинных реакционных трубок значительная часть молекул пробы и реагента может так и не вступить в химическую реакцию и, соответственно, не дать вклада в отклик детектора, что может быть крайне неприятно при определении компонентов, находящихся в пробе в малых концентрациях.

Для случая коаксиального смесителя построенная математическая модель позволила определить оптимальное соотношение расходных скоростей жидкости-носителя во внешнем и внутреннем каналах, обеспечивающее максимальную возможную концентрацию продукта химической реакции и, соответственно, максимальную чувствительность определяемого компонента пробы.

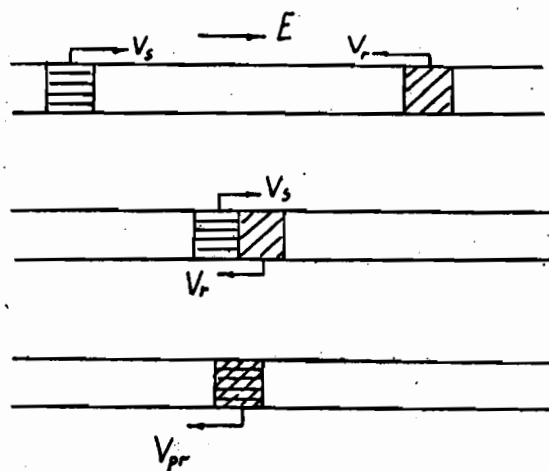


Рис. 2. Принцип электроинжекционного анализа.  
 $V_s$  — скорость пробы,  $V_r$  — скорость реагента,  
 $V_{pr}$  — скорость продукта

#### 4. ЭЛЕКТРОИНЖЕКЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Относительно недавно [23] нами был предложен новый вариант проточно-инжекционного анализа, названный электроинжекционным анализом (ЭИА), при котором смешение пробы и реагента организовано таким образом, что все перечисленные в предыдущем разделе требования естественным образом удовлетворяются. В ЭИА химическая реакция между определяемым компонентом и реагентом реализуется в капилляре, аналогичном используемому в капиллярном электрофорезе. Капилляр заполняется буферным раствором и в нем создается продольное электрическое поле  $E$ . Проба и реагент вводятся одновременно электрокинетически с противоположных концов капилляра. Зоны пробы и реагента движутся в капилляре в противоположных направлениях, проходят друг сквозь друга и вступают в химическую реакцию. Продукт химической реакции детектируется фотометрическим способом непосредственно в капилляре. Проба и реагент смешиваются за счет

различия в их электрофоретических подвижностях (см. рис. 2).

Встречное движение и перемешивание в капилляре ионов пробы и реагента, имеющих заряды противоположных знаков, вполне очевидно, однако область применения ЭИА значительно шире. Действительно, при ненулевом значении дзета-потенциала стенок капилляра в ЭИА, как и в случае капиллярного электрофореза, имеет место электроосмотическое движение буферного раствора. Скорость частиц пробы и реагента в продольном электрическом поле представляет собой сумму скорости электроосмотического движения буферного раствора и электрофоретической скорости самих частиц. Таким образом, в ЭИА может быть реализовано смешение заряженных и нейтральных частиц и даже ионов одного и того же знака, если электрофоретическая подвижность одного из них больше, а другого меньше, чем электроосмотическая подвижность буфера.

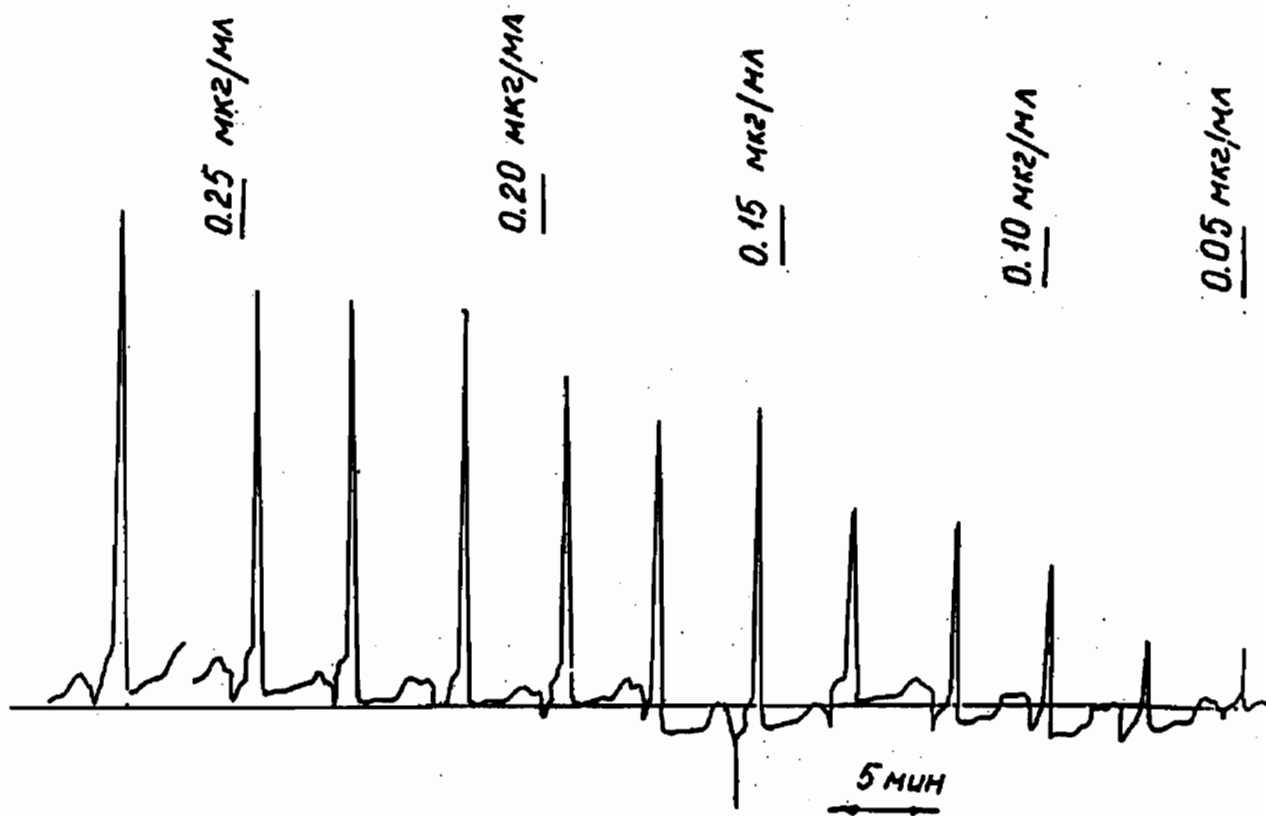


Рис. 3. Серия пиков продукта при электроинжекционном определении Cr (IV) реакцией с дифенилкарбазидом. Концентрация Cr (IV) 0,005, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25 мкг/л. Условия:  $2,5 \cdot 10^{-3}$  М натрий фосфатный буфер pH 2,1, концентрация реагента 0,1%, проба растворена в  $5 \cdot 10^{-3}$  М фосфатном буфере pH 6,9. Разность электрических потенциалов на капилляре 10 кВ, ток 35 мкА



Есть одно ограничение области применения ЭИА: ион, который вводится против электроосмотического потока должен иметь электроосмотическую подвижность противоположного знака и большую по величине, чем электроосмотическая подвижность буферного раствора. Указанное ограничение представляется достаточно серьезным в случае фиксированной величины электроосмотической подвижности буферного раствора, однако, перестает быть таковым, если учесть возможность химической модификации стенок капилляра, позволяющей изменять не только значение, но и знак дзета-потенциала внутренней поверхности капилляра, а следовательно, и знак электроосмотической подвижности буферного раствора в капилляре. Особенно перспективно для наших целей управление значением дзета-потенциала с помощью внешнего поперечного электрического поля, позволяющее изменять электроосмотическую подвижность буфера даже в течение одного эксперимента.

Таким образом, при ЭИА обеспечивается полное смешение пробы и реагента без дополнительного размывания зон реактантов. При ЭИА, в от-

личие от ПИА, в капилляре отсутствует Пуазейлевский поток, а электроосмотический поток практически однороден, так что нет размывания зон реактантов и продукта реакции за счет Тейлоровской дисперсии. Указанные факторы существенно повышают чувствительность ЭИА по сравнению с ПИА.

Другим важным преимуществом ЭИА перед ПИА является одновременный электрофорез пробы, т. е. разделение пробы на фракции за счет различия в электрофоретических подвижностях компонентов. Попутный электрофорез приводит к снижению матричных эффектов и может быть использован в случае многокомпонентных определений.

Метод ЭИА был нами реализован для определения в пробах воды ионов железа, меди, титана, кобальта, хрома с чувствительностью на уровне 1 ppb [29,30]. На рис. 3 в качестве примера приведены результаты серии экспериментов по электроинжекционному определению Cr(VI) реакцией с дифенилкарбазидом. Время анализа составляло всего 5 минут.



Рис. 4. Прибор для электроинжекционного анализа жидких проб, созданный в лаборатории

Как показали выполненные нами теоретические [30] и экспериментальные исследования [31], при электроинжекционном анализе имеет место важный эффект, названный эффектом кинематической фокусировки, позволяющий дополнительно повысить чувствительность метода. Сущность этого эффекта заключается в следующем. Если исходная концентрация реагента существенно превышает исходную концентрацию пробы, а химическая реакция между ними такая быстрая, что характерное время реакции много меньше времени прохождения одной зоны через другую, то все события развиваются практически на фронте реагента. Поскольку определяемое вещество вступает в реакцию с реагентом на его фронте и практически не проходит через него, концентрация молекул реагента почти не изменяется и продукт образуется на фронте реагента. Если скорости движения продукта и реагента в электрическом поле различаются, то между порциями продукта, образовавшимися в разные моменты времени, возникает пространственный сдвиг, пропорциональный разности скоростей продукта и реагента, и формируется широкий выходной пик. Если же скорости продукта и реагента близки или совпадают, то все порции продукта, образовавшиеся в разные моменты времени, будут находиться в одной или близких точках пространства, то есть будет иметь место кинематическая фокусировка продукта на фронте реагента.

Максимальный выигрыш в чувствительности, который может обеспечить эффект кинематической фокусировки, равен отношению времени прохождения зоны пробы через зону реагента к характерному времени химической реакции и может быть очень значительным. Как показано в [31, 32] на примере реакции меди с ЭДТА, эффект кинематической фокусировки не только позволяет получить дополнительный выигрыш в чувствительности по сравнению с ПИА, но и обеспечивает преимущество ЭИА в сравнении с КЗЭ с предколонной дериватизацией.

Работы по электроинжекционному анализу проводились в сотрудничестве с Университетом штата Вашингтон (Сиэтл, США) и были поддержаны грантом RC1-183 фонда CRDF.

В лаборатории создан прибор для электроинжекционного анализа состава жидких проб (Рис. 4), разрабатываются методики электроинжекционного определения экотоксикантов, проводятся работы по экспериментальной реализации электроинжекционного анализа на микрочипе. На рис. 5 приведена фотография экспериментальной установки, в которой обеспечен подвод пробы, реагента и буфера к ЭИА микрочипу и фотометрическое детектирование продукта, при этом детектор может передвигаться вдоль канавки, в ко-

торой происходит реакция между пробой и реагентом, ЭИА микрочипы изготавливались в сотрудничестве с ВНИИРА (Санкт-Петербург) методами планарной технологии.

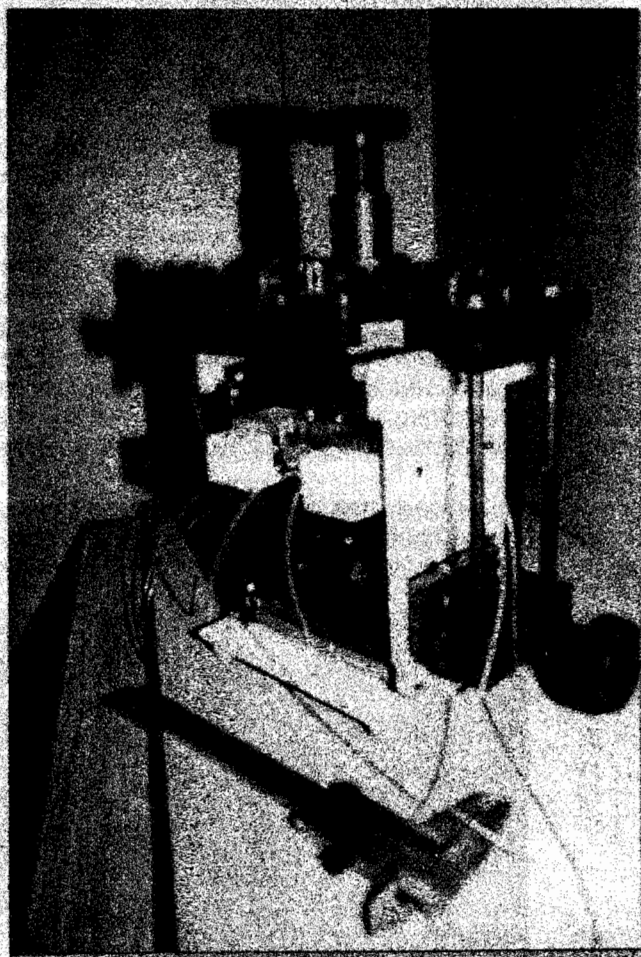


Рис. 5 Микроаналитическая платформа для работы с ЭИА микрочипами

На рис. 6 приведена выполненная с помощью электронного микроскопа фотография части стеклянного ЭИА микрочипа, а именно инжекционного креста, обеспечивающего ввод пробы в реакционную микроканавку. Ведутся работы по созданию полимерных (полидиметилсилоксан) ЭИА микрочипов, обладающих рядом преимуществ перед стеклянными.

Одновременно с экспериментальными работами по ЭИА продолжаются теоретические исследования. В частности, исследовано [33, 34] влияние реакции распада продукта, а также соизмеримости концентраций пробы и реагента на форму пика продукта. Эти исследования позволяют определить зависимость величины линейного концентрационного диапазона ЭИА от режима проведения

анализа. Состояние и перспективы работ по электроинжекционному анализу подробно описаны в статье [35]. В числе важнейших перспектив — использование ЭИА для исследования кинетики химических реакций.

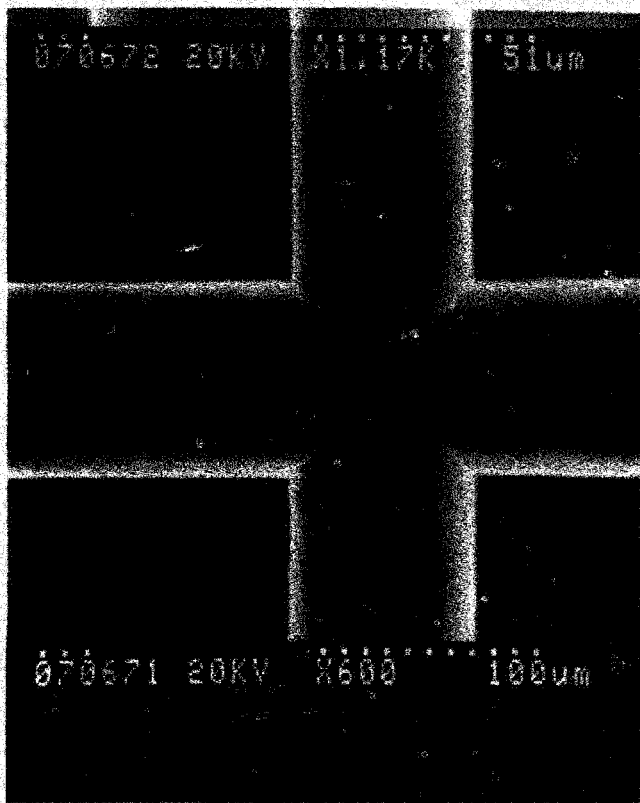


Рис. 6. Микрофотография, выполненная с помощью электронного микроскопа, части ЭИА микрочипа — инъекционного креста

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капиллярные проточные аналитические методы, соответствующие им капиллярные аналитические приборы, а также микроаналитические системы обладают значительными преимуществами перед своими макроаналогами. Часть из этих преимуществ, такие как экономия пробы и реагентов и сокращение объемов производимых отходов, связаны просто с эффектом масштабирования. Другие эффекты носят более принципиальный характер. По мере уменьшения поперечных размеров микроканалки или диаметра капилляра они становятся соизмеримы с толщиной двойного электрического слоя. Здесь и начинает наиболее ярко проявляться глубокое внутреннее единство капиллярных проточных методов: проточное фракционирование, капиллярный электрофорез и капиллярная хроматография будут сопутствовать

друг другу в таких микроканалках. Учитывать сопутствующее проточное фракционирование и взаимодействие частиц пробы со стенками придется и при интерпретации результатов электроинжекционного анализа. Возможно, именно это положит некий предел дальнейшей миниатюризации аналитических микросистем, возможно, напротив, проявятся новые интересные эффекты. В любом случае, миниатюризация аналитических систем — это интеллектуальный вызов, проверка нашего понимания единства сепарационных процессов. Лаборатория физикохимической гидродинамики к такому интеллектуальному вызову готова и принимает его с удовольствием (см. рис. 7).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Giddings J.C. A new separation concept based on a coupling of concentration and flow nonuniformities // *Sep. Sci.* 1966. V1, N1. P.123.
2. Андреев В.П., Рейфман Л.С. Мембранная хроматография при неполной задержке анализируемых веществ // *Журнал физической химии.* 1985. Т 59, №11.
3. Андреев В.П., Казакова Л.Б., Рейфман Л.С. Гидродинамическое проточное фракционирование в канале с частичным истечением пробы через мембрану // *Журнал физической химии.* 1987. Т 61, №11. С.3029.
4. Андреев В.П., Казакова Л.Б., Рейфман Л.С. О влиянии длительности процесса экспозиции на характеристики гидродинамического проточного фракционирования // *Журнал физической химии.* 1989. Т 63, № 4.
5. Андреев В.П., Стефанович Л.А. Решение задачи о проточном фракционировании в плоском канале с обратимой сорбцией на стенках методом собственных функций // *Научное приборостроение.* 1991. Т. 1, №3. С.53.
6. Andreev V.P., Stefanovich L.A. On the theory of FFF with reversible sorption on channel walls. // *Chromatographia.* 1993. V 37, N5/6.
7. Андреев В.П., Казакова Л.Б. Ступенчатое программирование поперечной скорости при гидродинамическом проточном фракционировании высокомолекулярных соединений // *Журнал физической химии.* 1991. Т 65, №10.
8. Андреев В.П., Хидекель М.И. Проточное фракционирование в прямоугольном канале. Трехмерная модель // *Научная аппаратура,* 1989. Т 4, №4. С.123.
9. Андреев В.П., Хидекель М.И. О влиянии стенок канала при проточном фракционировании макромолекул на время разделения // *Журнал физической химии.* 1991. Т. 65, №10. С.2619.





Рис. 7. Сотрудники лаборатории физико-химической гидродинамики у стен родного института. Слева направо: Ю.В. Степанов – научный сотрудник, А.А. Тихомолов – аспирант, Н.И. Печерицина – дипломница, Е.Д. Макарова – ведущий научный сотрудник, к.х.н, Н.С. Плисс – старший научный сотрудник, к.т.н., Р.В. Кузнецов – аспирант, Н.С. Попов – научный сотрудник, В.П. Андреев – заведующий лабораторией, д.ф.-м.н.

10. *Andreev V.P., Lisin E.E.* On the prediction of the new separation mode: field-flow fractionation accompanying capillary zone electrophoresis // 16<sup>th</sup> International Symposium on Capillary Chromatography. 1994. Riva del Garda, Italy. Proceedings. P.1852.
11. *Андреев В.П., Степанов Ю.В.* Проточное фракционирование макромолекул и частиц, сопутствующее капиллярному зонному электрофорезу // Научное приборостроение. 1995. Т. 5, №1-2. С.113.
12. *Andreev V.P., Stepanov Y.V., Giddings J.C.* Field-flow fractionation with asymmetrical electroosmotic flow. Uncharged particles. // J. of Microcolumn Separations. 1997. V 9, N3. P.163.
13. *Andreev V.P., Stepanov Y.V.* Field-flow fractionation with asymmetrical electroosmotic flow. Charged particles. // J. of Liq. Chrom. & Rel. Technol. 1997. V. 20, N 16-17. P.2873.
14. *Vastamaki P., Jussila M., Riekkola M.-L.* The effect of nonconductive wall coatings on retention in

ThFFF. // 7<sup>th</sup> Int. Symposium on FFF. Park City, USA. February. 1998.

- 15 *Jorgenson J.W., Lukacs K.D.* Zone electrophoresis in open-tubular glass capillaries. // Anal. Chem. 1981. V. 53. P.1298.
16. *Grushka E., McCormick R.M., Kirkland J.J.* Effect of temperature gradients on the efficiency of capillary zone electrophoresis separations. // Anal. Chem., 1989. V. 61. P.241.
17. *Andreev V.P., Lisin E.E.* Investigation of the electroosmotic flow effect on the efficiency of capillary electrophoresis. // Electrophoresis. 1992. N. 13. P.832.
18. *Andreev V.P., Lisin E.E.* On the mathematical model of capillary electrophoresis. // Chromatographia. 1993. V. 37, N3/4. P.202-210.
19. *Andreev V.P., Dubrovskii S.G., Stepanov Y.V.* Mathematical modeling of capillary electrophoresis in rectangular channels. // J. of Microcolumn Separations. 1997. V. 9, N9. P.443.
20. *Андреев В.П., Кузнецов Р.В.* Математическое моделирование процессов инъекции пробы

- в устройствах электрофореза на микрочипе. // Научное приборостроение. 1997. Т. 7, №1-2. С. 3.
21. *J.Ruzicka, E.H.Hansen*. Flow Injection Analysis. Wiley-Interscience Publ. New York. 1988.
  22. *Андреев В.П., Хидекель М.И.* К теории проточно-инжекционного анализа. Химическая реакция первого порядка. // Журнал физической химии. 1989. Т. 63. С.3237.
  23. *Andreev V.P., Khidekel M.I.* On the mathematical model of FIA. First order chemical reaction in a straight tube. // *Anal. Chim. Acta*. 1993. V. 278. P.307.
  24. *Andreev V.P., Kondratieva T.V.* On the mathematical model of flow injection analysis. The second order chemical reaction in a straight tube // *Talanta*. 1994. V. 41, N10. P.1755.
  25. *Andreev V.P., Koleshko S.B.* On the mathematical model of T-mixer. // ICFIA 94, 6<sup>th</sup> International Conference on Flow Injection Analysis. San Diego, USA. 1994. P.26.
  26. *Andreev V.P., Koleshko S.B., Holman D.A., Scampavia L.D., Christian G.D.* Hydrodynamics and mass-transfer of the coaxial jet mixer in flow injection analysis. // ICFIA 98, 9<sup>th</sup> International Conference on Flow Injection Analysis. Seattle, USA. 1998. P.30.
  27. *Andreev V.P., Koleshko S.B., Holman D.A., Scampavia L.D., Christian G.D.* Mathematical model of hydrodynamics and mass-transfer of the coaxial jet mixer in flow injection analysis. // *Analytical Chemistry*. 1999, in press.
  28. *Андреев В.П.* Способ химического анализа. Патент Российской Федерации № 2075070, приоритет от 19.07.1993.
  29. *Andreev V.P., Kamenev A.G., Popov N.S.* Electroinjection analysis. The introduction of a new variant of flow-injection analysis and comparison with electrophoretically-mediated microanalysis. // *Talanta*. 1996. V. 43. P.909.
  30. *Andreev V.P., Ilyina N.B., Lebedeva E.V., Kamenev A.G., Popov N.S.* Electroinjection analysis. Concept, mathematical model and application. // *J. of Chromatogr. A*. 1997. V. 772. P.115.
  31. *Андреев В.П., Ильина Н.Б.* Об экспериментальном подтверждении эффекта кинематической фокусировки при электроинжекционном анализе. // Научное приборостроение. 1997. Т. 7, №1-2. С.100,
  32. *Andreev V.P., Ilyina N.B., Holman D.A., Scampavia L.D., Christian G.D.* Experimental study of kinematic focusing. Comparison of electroinjection and sequential injection determination of copper. // *Talanta*. 1999. V. 48, P.485.
  33. *Андреев В.П., Плисс Н.С.* Математическое моделирование электроинжекционного анализа. // Научное приборостроение. 1997. Т. 7, №1-2. С. 13.
  34. *Andreev V.P., Pliss N.S.* Computer simulation of electroinjection analysis and electrophoretically mediated microanalysis. Commensurable concentrations of sample and reagent. // *J. of Chromatogr. A*. 1999, in press.
  35. *Андреев В.П.* Электроинжекционный анализ: от нового способа смешения пробы и реагента в проточно-инжекционном анализе к новому аналитическому методу. // Журнал аналитической химии. 1999. Т. 54, №7, в печати.

## CAPILLARY FLOW ANALYTICAL TECHNIQUES IN THE LABORATORY OF PHYSICOCHEMICAL HYDRODYNAMICS AT IAI RAS

**V.P. Andreev**

*Institute for Analytical Instrumentation RAS, St.Petersburg*

The achievements of the Laboratory of Physicochemical Hydrodynamics, IAI RAS, in the field of capillary analytical techniques are reviewed. They include such methods as transverse-field flow fractionation, flow-injection analysis, capillary electrophoresis, electroinjection analysis.